

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA NABIZ DALGA HIZI, KOGNİTİF
FONKSİYON VE MACROPHAGE İNHİBİTOR SİTOKİN-1 ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Ahmet Kürşat SOYER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOCAELİ 2021

**T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA NABIZ DALGA HIZI, KOGNİTİF
FONKSİYON VE MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Kürşat SOYER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Necmi EREN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Sadettin HÜLAGÜ**

**Etik Kurul Onayının Tarihi: 18/03/2021 Karar No: KÜ GOKAEK-2021/06.31
Proje No: 2021/122**

**Bu çalışma Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon
Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: 2619**

KOCAELİ 2021

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi eğitimim sürecinde bu kutsal mesleğin İç hastalıkları dalını sevdiren Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları hocalarıma, İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecince eğitimimde katkıları olan tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma, klinik deneyimlerinden ve bilgilerinden faydalandığım tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı Yandal Uzmanlarıma teşekkür ederim. Prof.Dr. Erkan Dervişoğlu, Uz.Dr.Metin Ergül, Uz.Dr.Hazel Ercan, Hemşire Suna Kalender ve Şengül Gencoğlu, Personel Aydın Çalık, Sekreter Özgül Begde'ye tüm nakil ve kontrol grubuna, beraber çalıştığım tüm mesai arkadaşlarıma ve İç hastalıkları ailesine ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında emeği olan ve tez danışmanım, fikir bilgi ve tecrübesinden yararlandığım hocam Doç. Dr. Necmi Eren'e teşekkür ederim.

Maddi manevi hep yanımda olan, bugünlere gelmemin her anında etkili ve desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen sevgili anne baba ve kardeşime, varlıklarından güç aldığım, bu zorlu süreçte sonsuz anlayışı, sabrı ve sevgisi ile yanımda olan, hayatıma anlam katan yaşama sevincim mutluluk kaynağım sevgili eşim Merve Nur Soyer ve evimizin neşe kaynağı biricik kızım Meryem Nihal'ime sevgilerimi sunar ve teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|----|
| TEŞEKKÜR | 2 |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | 8 |
| TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ..... | 12 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 17 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 20 |
| 2.1. BÖBREK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ..... | 20 |
| 2.2. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evreleri | 20 |
| 2.2.1. Tanım | 20 |
| 2.2.2. Böbrek Fonksiyonu değerlendirilmesi | 20 |
| 2.2.3. Böbreğin yapısal anormalliğinin göstergeleri | 21 |
| 2.2.3.1. Albuminuri | 21 |
| 2.2.4. Böbrek Hastalığı Sınıflandırılması..... | 22 |
| 2.3. Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi | 23 |
| 2.3.1. Dünya Geneli..... | 23 |
| 2.3.2. Ülkemizde | 24 |
| 2.4. Kronik Böbrek Hastalığı Patofizyolojisi | 24 |
| 2.5. Kronik Böbrek Hastalığı Etyolojisi | 26 |
| 2.6. Kronik Böbrek Hastalığı Kliniği ve Labaratuar Bulguları | 27 |
| 2.7. Kronik Böbrek hastalığında Genel yönetim | 27 |
| 2.7.1. Böbrek hasarına sebep olan geri dönüşümlü sebeplerin tedavisi..... | 27 |
| 2.7.2. Kronik hastalığın Progresyonunun yavaşlatılması..... | 27 |
| 2.7.3. Diyet Düzenlenmesi | 28 |
| 2.8. Kronik Böbrek Hastalıkları Komplikasyonları ve Yönetimi..... | 29 |
| 2.8.1. Hipervolemi..... | 29 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.8.2. | Hiperkalemi..... | 29 |
| 2.8.3. | Metabolik Asidoz | 29 |
| 2.8.4. | Mineral ve Kemik bozuklukları | 29 |
| 2.8.5. | Hipertansiyon | 30 |
| 2.8.6. | Anemi | 30 |
| 2.8.7. | Dislipidemi | 30 |
| 2.8.8. | Enfeksiyonlar | 31 |
| 2.8.9. | Sexüel Disfonksiyon ve Erken Doğum | 32 |
| 2.9. | Son Dönem Böbrek Hastalığında Komplikasyonlar ve Yönetim..... | 32 |
| 2.9.1. | Malnutrisyon | 32 |
| 2.9.2. | Üremik Kanama Bozukluğu..... | 32 |
| 2.9.3. | Perikardit | 32 |
| 2.9.4. | Üremik Nöropati | 33 |
| 2.10. | Renal Replasman Tedavisine hazırlık ve başlangıç | 33 |
| 2.10.1. | Renal Replasman Tedavisinin seçimi | 33 |
| 2.10.2. | Renal Replasman Tedavisi Başlangıç Endikasyonları | 34 |
| 2.11. | Son dönem Böbrek hastalarında Konservatif Tedavinin Seçilmesi | 35 |
| 2.12. | Böbrek Nakli | 35 |
| 2.12.1. | Nakil Öncesi değerlendirme..... | 36 |
| 2.12.2. | Nakil Sonrasında Hastaların rutin takibi | 45 |
| 2.12.3. | İmmüsupresif ajanların kullanımı | 46 |
| 2.12.4. | Nakil Hastalarında Enfeksiyon..... | 49 |
| 2.12.5. | Nakil Hastalarında Diyabetes Mellitus | 51 |
| 2.12.6. | Nakil Hastalarında Kemik Metabolizması ve Hastalıkları..... | 51 |
| 2.12.7. | Nakil Hastalarında Hematolojik Komplikasyonlar | 52 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2.12.8. | Nakil Hastalarında Malignite | 53 |
| 2.12.9. | Nakil Hastalarında Elektrolit ve Asid Baz Bozuklukları | 53 |
| 2.12.10. | Nakil Hastalarında Hiperürisemi ve Gut..... | 54 |
| 2.12.11. | Nakil Hastalarında İnfertilite ve Gebelik | 54 |
| 2.12.12. | Nakil Sonrası Allogreft ile Alakalı Problemler | 55 |
| 2.12.13. | Nakil sonrası sağkalım..... | 61 |
| 2.12.14. | Nakil Sonrası Ölüm..... | 64 |
| 2.13. | Kronik Böbrek Hastalarında Koroner ARTER Hastalığı | 64 |
| 2.13.1. | Kardiyovasküler Hastalığa GFR düşüşü ve Proteinüri'nin etkisi | 65 |
| 2.13.2. | Kardiyovasküler Hastalık için Geleneksel risk faktörleri | 66 |
| 2.13.3. | Geleneksel risk faktörleri dışındaki risk faktörleri..... | 67 |
| 2.14. | KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KORONER ARTER HASTALIĞI dışındaki Kardiyak Hastalıklar | 85 |
| 2.14.1. | Kalp Yetmezliği | 85 |
| 2.14.2. | Atriyal Fibrilasyon | 85 |
| 2.14.3. | Ani Kardiyak Ölüm..... | 85 |
| 2.14.4. | Periferik Damar hastalığı | 85 |
| 2.15. | Kronik Böbrek Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık ile Mücadele [251] | 86 |
| 2.16. | Böbrek Nakil Hastalarında Kardiyovasküler Hastalık | 88 |
| 2.16.1. | Nakil Hastalarında Koroner Kalp Hastalığı | 88 |
| 2.16.2. | Nakil Hastalarında Kalp Yetmezliği | 88 |
| 2.16.3. | Nakil Hastalarında Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT..... | 89 |
| 2.16.4. | Nakil Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri | 89 |
| 2.17. | Kognitif Fonksiyon Bozukluğu ve Demans | 92 |
| 2.17.1. | Kognitif Fonksiyon Bozukluğu İçin değerlendirme..... | 93 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 2.17.2. | Demans Kriterleri | 98 |
| 2.17.3. | Demans Ayırıcı Tanısı | 99 |
| 2.17.4. | Kognitif bozukluk ve Demans için Risk Faktörleri | 103 |
| 2.17.5. | Demanstan Korunma..... | 107 |
| 2.17.6. | Demansın Tedavisi..... | 107 |
| 2.18. | Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) | 108 |
| 2.18.1. | HKB’de Tanımlar..... | 108 |
| 2.18.2. | HKB Epidemiyolojisi..... | 109 |
| 2.18.3. | HKB’de Patoloji..... | 109 |
| 2.18.4. | HKB için Değerlendirme | 109 |
| 2.18.5. | HKB Tanısı | 110 |
| 2.18.6. | HKB’nin Demansa Progresyonu..... | 110 |
| 2.18.7. | HKB tedavisi | 111 |
| 2.19. | Kronik Böbrek Hastalarında Kognitif Fonksiyon Bozukluğu..... | 111 |
| 2.19.1. | Kronik Böbrek Hastalarında Kognitif Fonksiyon Bozukluğu Epidemiyolojisi | 111 |
| 2.19.2. | KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi..... | 112 |
| 2.19.3. | KBH ilişkili Kognitif bozuklukta Korunma ve Tedavi..... | 115 |
| 2.20. | Böbrek Nakil Hastalarında Kognitif Bozukluk | 116 |
| 2.20.1. | Epidemiyoloji..... | 116 |
| 2.20.2. | Patofizyoloji | 117 |
| 2.20.3. | Nakil Sonrası Kognitif İyileşme..... | 118 |
| 2.21. | Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIS-1) (GDF-15) | 119 |
| 2.21.1. | GDF-15 ve Kardiyovasküler Hastalık..... | 120 |
| 2.21.2. | GDF-15 ve Böbrek Hastalığı..... | 121 |

| | |
|--|-----|
| 2.21.3. GDF-15 ve Kognitif Bozukluk..... | 122 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 123 |
| 4. İSTATİSTİK İŞLEMLER..... | 124 |
| 5. BULGULAR..... | 125 |
| 6. KAYNAKÇA..... | 183 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------|--|
| ABD: | Amerika Birleşik Devletleri |
| ABY: | Akut böbrek yetersizliği |
| ACE-İ: | <i>Angiotensin converting enzyme inhibitor</i> |
| AER: | Albümin atılım miktarı |
| AH: | Alzheimer Hastalığı |
| AIx: | Augmentasyon İndeksi |
| AIx75: | Augmentasyon İndexinin 75 nabza göre düzeltilmiş hali |
| AP: | Augmentasyon Basıncı |
| ARB: | Anjiyotensin reseptör blokeri |
| BUN: | Kan üre nitrojen |
| cfNDH: | Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı |
| CIMT: | Arteriyel intima-media kalınlılığı |
| CKD-EPI: | <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i> |
| cm: | Santimetre |
| CMV: | Sitomegalovirüs |
| CNI: | Kalsinörin inhibitörü |
| CREDIT: | <i>Chronic REnal Disease In Turkey</i> |
| dk: | Dakika |
| dl: | desilitre |
| DM: | Diyabetes Mellitus |
| DSA: | Donör Spesifik Antikor |
| EBV: | Ebstein Barr Virüsü |
| EF: | Ejeksiyon fraksiyonu |

| | |
|----------|---|
| EKG: | Elektrokardiyogram |
| EKO: | Ekokardiyografi |
| EPO: | Eritropoietin |
| FDA: | <i>Federal Drug Agency</i> |
| FSGS: | Fokal segmental glomeruloskleroz |
| GDF-15: | <i>Growth Diferansiyasyon Faktör-15</i> |
| GFH/GFR: | Glomerüler filtrasyon hızı |
| GK: | Glukokortikoid |
| Gr: | gram |
| HD: | Hemodiyaliz |
| HKB: | Hafif Kognitif bozukluk |
| HT: | Hipertansiyon |
| HÜS: | Hemolitik Üremik Sendrom |
| IS: | İmmünespresif |
| IU: | İnternasyonal Ünite |
| IV: | İntravenöz |
| KAH: | Koroner arter hastalığı |
| KBH : | Kronik böbrek hastalığı |
| Kcal: | kilokalori |
| KDIGO: | <i>Kidney disease improving global outcomes</i> |
| KDOQI: | <i>Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> |
| KDPI: | Böbrek-Donör Profil İndeksi |
| Kg: | Kilogram |
| KKB: | Kalsiyum kanal blokeri |
| KMD: | Kemik mineral dansitometrisi |

| | |
|------------------|--|
| KVH: | Kardiyovasküler hastalık |
| L: | litre |
| m ² : | metrekare |
| MDRD: | <i>Modification of Diet in Renal Disease,</i> |
| Meq: | Miliekivalan |
| MI: | Kalp krizi |
| MIS-1: | Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 |
| MI: | Mililitre |
| MMF: | Mikofenolat Mofetil |
| MMSE: | <i>Minimental state examination</i> |
| MoCA: | <i>Montreal Cognitive Assesstment</i> |
| MR: | Manyetik Rezonans |
| mTOR: | <i>Mechanistic target of rapamycin</i> |
| NB: | Nabız Basıncı |
| NDH: | Nabız Dalga Hızı |
| Ng: | nanogram |
| NO: | Nitrik Oksit |
| NODAT: | <i>New-onset diabetes mellitus after transplantation</i> |
| NSAİİ: | Non-steroid antiinflamatuvar ilaç |
| PD: | Periton Diyalizi |
| PET/CT: | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PTH: | Parathormon |
| RAAS: | Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi |
| RRT: | Renal replasman tedavisi |
| Scr: | Serum kreatinin düzeyi |

| | |
|----------------|---|
| SD: | Standart Deviasyon |
| SDBY: | Son dönem böbrek yetersizliği |
| SGLT-2: | Sodyum Glukoz Transporter-2 İnhibitörleri |
| SLE: | Sistemik Lupus Eritematozus |
| SPECT: | Tek foton emisyon Tomografisi |
| SSS: | Santral Sinir Sistemi |
| SVO: | Serebrovasküler olay |
| TGF- β : | <i>Transforming Growth Faktör-Beta</i> |
| tGFH: | Tahmini glomerüler filtrasyon hızı |
| TİA: | Trans İskemik Atak |
| TİT: | Tam idrar tahlili |
| TTP: | Trombotik Trombositopenik Purpura |
| USG: | Ultrasonografi |
| VKI: | Vücut kitle indeksi |

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|--|-----|
| Tablo 1: GFH'ye göre böbrek hastalığı sınıflaması..... | 23 |
| Tablo 2: Albuminüri'ye göre böbrek hastalığı sınıflaması | 23 |
| Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının Sık Rastlanan Nedenleri..... | 26 |
| Tablo 4: Nakil Sonrası Sağkalım Oranları | 62 |
| Tablo 5: Farklı kognitif alanlarda bozulma ile ilişkili işlevsel kısıtlamalar | 92 |
| Tablo 6: Demansta DSM-5 kriterleri | 99 |
| Tablo 7: NIA-AA Alzheimer tanı kriterleri | 100 |
| Tablo 8: Hasta ve kontrol popülasyonun demografik zellikleri..... | 125 |
| Tablo 9: Hastalarımızın anamnezlerine, hastalık ve ilaĉ kullanımlarına yönelik bilgiler..... | 125 |
| Tablo 10: Hastaların labaratuvar değerleri | 128 |
| Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının ĉeŐitli lĉmlerinin kıyaslaması | 128 |
| Tablo 12: MIS-1 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 129 |
| Tablo 13: Yaş ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 131 |
| Tablo 14: Eğitim süresi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 132 |
| Tablo 15: VKİ ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 132 |
| Tablo 16: Aortik sistolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 133 |
| Tablo 17: Aortik diyastolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon ... | 134 |
| Tablo 18: Nabız basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 134 |
| Tablo 19: MAP ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 135 |
| Tablo 20: Nabız ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 136 |
| Tablo 21: Augmentasyon basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 136 |
| Tablo 22: Periferik sistolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon.... | 137 |
| Tablo 23: Periferik diyastolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 138 |

| | |
|--|-----|
| Tablo 24: Periferik nabız basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 138 |
| Tablo 25: Augmentasyon indexi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 139 |
| TABLO 26: 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon | 139 |
| Tablo 27: Nabız dalga hızı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 140 |
| Tablo 28: MOCA ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 140 |
| Tablo 29: Cinsiyet ve diğer parametreler arasındaki korelasyon..... | 141 |
| Tablo 30: Cinsiyete ve eğitim seviyesinin <11 yıl ve ≥11 yıl olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 142 |
| Tablo 31: Cinsiyete ve Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 142 |
| Tablo 32: Cinsiyete ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon | 143 |
| Tablo 33: Cinsiyete ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon | 143 |
| Tablo 34: Kontrol ve Hasta grubunun Eğitim seviyesi NDH, MOCA ve MMSE skorlarına göre kıyaslanması | 144 |
| Tablo 35: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 144 |
| Tablo 36: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ayırınca görülen korelasyon..... | 145 |
| Tablo 37: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 146 |
| Tablo 38: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 147 |
| Tablo 39: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayırınca diğer değerler ile görülen korelasyon | 147 |

| | |
|--|-----|
| Tablo 40: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon | 148 |
| Tablo 41: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon | 149 |
| Tablo 42: MOCA skoruna göre normal ve düşük olarak 2 ye ayırınca diğer değerler ile görülen korelasyon | 149 |
| Tablo 43: MOCA skorunun ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon..... | 150 |
| Tablo 44: MMSE skoruna göre normal ve düşük olarak 2 ye ayırınca Yaş ve MIS-1 ile görülen korelasyon | 151 |
| Tablo 45: Hastalarda Augmentasyon İndeksi ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu | 151 |
| Tablo 46: Hastalarda Augmentasyon İndeksi ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu..... | 152 |
| Tablo 47: Hastalarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu | 152 |
| Tablo 48: Hastalarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu..... | 153 |
| Tablo 49: Hastalar Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon..... | 154 |
| Tablo 50: Hastalar Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon | 154 |
| Tablo 51: Hastalar MOCA skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon | 155 |
| Tablo 52: Hastalar MOCA skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon..... | 156 |
| Tablo 53: Hastalar MMSE skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon | 156 |

| | |
|--|-----|
| Tablo 54: Hastalar MMSE skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon..... | 157 |
| Tablo 55: Hastalarda Nabız Dalga Hızı ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu | 157 |
| Tablo 56: Hastalarda Nabız Dalga Hızı ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu | 158 |
| Tablo 57: Hastalarda MOCA skoru ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu | 158 |
| Tablo 58: Hastalarda MOCA skoru ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu..... | 159 |
| Tablo 59: Hastalarda MMSE skoru ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu | 159 |
| Tablo 60: Hastalarda MMSE skoru ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu..... | 160 |
| Tablo 61: Hastalarda MIS-1 ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu..... | 160 |
| Tablo 62: Hastalarda MIS-1 ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu | 161 |
| Tablo 63: Hastalarda Nakil öncesi Diyaliz öyküsüne göre çeşitli değerler ile görülen korelasyon..... | 161 |
| Tablo 64: Diyaliz öyküsü ile NDH nın yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki | 162 |
| Tablo 65: Donörün akrabalığı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 162 |
| Tablo 66: Hipertansiyon ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 162 |
| Tablo 67: Hipertansiyon ile NDH nın yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki | 163 |
| Tablo 68: Hipertansiyon ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki | 163 |
| Tablo 69: Hipertansiyon ile MMSE skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki | 163 |
| Tablo 70: Diyabet ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 163 |
| Tablo 71: Diyabet ile NDH nın yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki ... | 164 |
| Tablo 72: Diyabet ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki | 164 |
| Tablo 73: Diyabet ile MMSE skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki | 164 |

| | |
|---|-----|
| Tablo 74: CNI kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 164 |
| Tablo 75: Antimetabolit kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 165 |
| Tablo 76: ACE-I, ARB kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 165 |
| Tablo 77: Kalsiyum Kanal Blokeri kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 166 |
| Tablo 78: Beta Bloker kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 166 |
| Tablo 79: Alfa Bloker kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 166 |
| Tablo 80: ASA kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki..... | 167 |
| Tablo 81: Antilipidemik kullanımını ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 167 |
| Tablo 82: Antilipidemik kullanımını ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki..... | 168 |
| Tablo 83: Proteinüri-Mikroalbuminüri ile çeşitli değerler arasındaki ilişki | 168 |
| Şekil 1: KBH'ta Hipertansiyon ve Proteinürinin SDBY'ne İlerleyişi | 25 |
| Şekil 2: KBH'da Arterlerdeki görülen değişiklikler | 72 |
| Şekil 3: Arteriyel Sertlikte Nabız Dalga Hızı | 73 |
| Şekil 4: Karotis Arter NDH şematik açıklaması..... | 76 |
| Şekil 5: Basınç Dalgası Kaydı ve Bileşenleri | 79 |
| Şekil 6: Periferik basınç dalgası..... | 79 |
| Şekil 7: KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi | 113 |
| Şekil 8: Nakil hastalarında Kognitif bozukluğun patofizyolojisi | 118 |
| Şekil 9: GDF-15 ekspresyonuna etki eden faktörler, sinyal yolları ve rol aldığı mekanizmalar..... | 120 |
| Grafik 1: Türkiye'de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımını (CREDIT çalışması) | 24 |
| Grafik 2: Hemodiyaliz hastalarında kognitif bozukluk | 112 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) farklı nedenlerle oluşan böbrek fonksiyon bozukluğu veya proteinüri ile kendini gösteren ilerleyici bir hastalıktır. Böbrek hasarını belirlemede en sık tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) ve albuminüri düzeyine göre olan KDIGO (*kidney disease improving global outcomes*) sınıflaması kullanılmaktadır.[1],[2]

Bu sınıflamaya göre Evre 5 KBH'ta böbrek; sıvı-elektrolit dengesi, filtrasyon, endokrin, metabolik olarak görevlerini yerine getiremez ve hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli gibi tedaviler gerekli hale gelir.

Kronik Böbrek Hastalığı, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.[3] Son dönem böbrek hastaları KAH gelişimi açısından risk altındadır.[4] Böbrek nakli hastaları nakil listesinde bekleyen diyaliz hastalarına kıyasla fatal veya nonfatal kardiyovasküler olaylar açısından daha az risk taşımaktadırlar.[5] Fakat toplum geneline kıyasla daha yüksek risk altındadırlar.[6]

Ateroskleroz koroner, serebral veya periferik arterlerde daralmaya ve tıkanıklığa sebep olan patolojik bir süreçtir.[7] Ateroskleroz sürecinde arteriyel sertlik meydana gelmektedir. Arteriyel sertliği değerlendirmede kullanılan karotis ve femoral arterlerden ölçülen aortik nabız dalga hızı kardiyovasküler olaylar için bir öngörücüdür. Nabız dalga hızı yüksek bulunan hastalarda düşük bulunanlara göre tüm sebeplere ve kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite daha fazla görülmüştür.[8]

Nabız dalga hızı yöntemi ile ölçülen aortik augmentasyon indeksi nabız dalga hızı ile birlikte arteriyel sertliği gösteren diğer bir katsayıdır.[9]

Kognitif fonksiyon bozukluğu 1 ya da daha fazla kognitif alanda(öğrenme ve hafıza, dil, yürütücü işlev, karmaşık dikkat, duyuşal-motor işlev, sosyal kognisyon) bozulma ile tanımlanmaktadır. Kronik böbrek hastaları kognitif bozukluk açısından genel popülasyona kıyasla daha yüksek risk altındadırlar.[10] Evre 5 KBH'da genç ve orta yaşlı hastalarda prevalansı %10-30, 75 yaş üstü hastalarda %30-55 olarak görülmüştür.[11] Genel popülasyona göre Evre 5 KBH'ta görülme sıklığı 3 kat daha fazladır.[12]

Böbrek naklinin kognitif fonksiyona net etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır.Yapılan ilk prospektif çalışmada yaş ortalaması 44 olan 27 hastada böbrek naklinden 6 ay sonra hafıza fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğu saptanmıştır.[13] Ardından

yine yaş ortalamaları 44 olan hastalarla yapılan başka bir prospektif çalışmada böbrek nakli hastalarında hafıza, psikomotor gibi fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlenirken, böbrek nakli bekleme listesindeki hastalarda kognitif fonksiyonların bozulmaya devam ettiği gözlenmiştir.[14] Üçüncü bir çalışmada 7 yıldır hemodiyaliz tedavisi görmekte olan ortalama yaşı 45 olan hastalarda böbrek nakli sonrasında kognitif ve psikomotor fonksiyonların anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır.[15] Başka bir prospektif çalışmada ise ortalama yaşı 33 olan hastalar dahil edilmiş. Hem canlı hem de kadaverik böbrek nakli olan bu hasta grubunda hafıza, dikkat, yürütücü işlev, işleme hızı ve dil gibi kognitif fonksiyonlarda belirgin şekilde düzelme tespit edilmiştir.[16] Nakil sonrası kognitif fonksiyonun yanında beyinde yapısal iyileşme de gösterilmiştir.[17],[18]

Bunlara karşın böbrek nakli sonrasında kognitif fonksiyonun iyileşmediğini gösteren çalışmalar da vardır.[19], [20]

Minimental durum değerlendirme testi kognitif bozukluğu değerlendirmek için kullanılan 30 puan üzerinden olan bir testtir. 10 puan oryantasyonu değerlendirmek için, 6 puan hafızayı değerlendirmek için, 5 puan dikkati değerlendirmek için, 8 puan dili değerlendirmek için, 1 puan görme- uzamsal fonksiyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır.[21] Türkiye validasyon çalışmasında 23/24 eşik değeri hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.[22]

MoCA testi daha çok hafif kognitif bozukluğu değerlendirmek için kullanılmaktadır. 30 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Gecikmiş kelime hatırlama için 5 puan, görme-uzamsal/yürütücü fonksiyon için 7 puan, dil için 6 puan, konsantrasyonu değerlendirmek için 6 puan, oryantasyon için 6 puan kullanılmaktadır.[23]

Ülkemizde yapılan validasyon çalışması sonucunda, sağlıklı bireyleri hafif kognitif bozukluk olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir.[24]

Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIS-1) ve diğer adıyla Growth Diferansiyasyon Faktör 15 (GDF-15), TGF- β ailesinden bir sitokindir. Hastalıklı dokularda inflamasyon ve pro-anti apoptozda önemli düzenleyici rollere sahip olduğu gösterilmiştir.[25] Santral sinir sisteminde hasarlı nöronlarda migroglial hücrelerde ve koroid pleksusta sentezlendiği görülmüştür.[26] Plazmada seviyesinin yüksekliği mevcut kognitif bozukluğun kötüleşmesi veya normal kognitif durumdaki hastalarda hafif kognitif bozukluk veya demans gelişmesi ile alakalı olduğu görülmüştür.[27]

GDF-15'in böbrek hastalığı progresyonu ve ortaya çıkması yönünden prediktif değeri olabileceğini bildirilmiştir.[28] Aynı zamanda Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler olaylar daha sık grlmştir.[29]

Literatürde bilgimiz dahilinde böbrek nakli hastalarında Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 düzeyleri, nabız dalga hızı ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki olup olmadığını araştıran araştırma yoktur.

Biz bu çalışmamızda böbrek nakli olmuş hastaların MIS-1 düzeylerini, nabız dalga hızlarını ve augmentasyon indekslerini ölçüp, MoCA ve MMS testleri ile kognitif fonksiyonlarını değerlendirip nabız dalga hızı ve MIS-1 düzeyleri ile kognitif fonksiyon arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖBREK ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Böbrekler retroperitoneal boşlukta yerleşmişlerdir. Herbiri yaklaşık 120-170 gr ağırlığında, 11 cm uzunluğunda, 6 cm genişliğinde ve 3 cm kalınlığında olup yaklaşık 1 milyon nefron içerirler. Böbreğin boşaltım fonksiyonu; filtrasyon, geri emilim ve salgılamadan oluşur. Böbrek, organizmanın ihtiyacına bağlı olarak idrar yoğunluğunu oldukça geniş bir yelpazede ayarlama gücüne sahiptir. Bununla beraber böbrek endokrin bir organdır ve renin, aktif-vitamin D, eritropoietin üretimi gibi görevleri de vardır.[30]

2.2. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI TANIMI VE EVRELERİ

2.2.1. Tanım

Kronik böbrek Hastalığı; glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'da azalma olsun ya da olmasın, böbrekte üç ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması olarak tanımlanmaktadır.[31]

2.2.2. Böbrek Fonksiyonu değerlendirilmesi

Glomerüler Filtrasyon Hızı: Böbrek fonksiyonunun değerlendirilirken kullanılan en değerli tanısal araçtır. Hesaplanması için birkaç farklı yöntem vardır.

- 1) **İnülin klirensi:** İnülin böbrek tarafından salgılanmayan, yeniden emilmeyen, sentezlenmeyen ve metabolize edilmeyen bir maddedir.. Bu nedenle GFH ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak zor bulunması ve pahalı olması nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.[32]
- 2) **24 saatlik İdrarda Kreatinin Klirensi hesaplanması:** İnülin Klirensi kullanımının sınırlılığı sebebiyle Klirens hesaplanırken en çok kullanılan maddedir. Kreatininin proksimal tübülüslerden sekresyona uğrar bu nedenle glomerüler filtrasyon hızını olduğundan yüksek gösterebilmektedir.[33]

İdrar kreatinin(mg/dl) X idrar volümü(ml)

Kreatinin klirensi (ml/dk) = $\frac{\text{İdrar kreatinin(mg/dl) X idrar volümü(ml)}}{\text{Plazma kreatinin(mg/dl) X 1440(dk)}}$

Plazma kreatinin(mg/dl) X 1440(dk)

- 3) **Tahmini GFH ölçümü:** En sık kullanılan GFH ölçümüdür. Genelde Kreatinin bazlı olan formüller kullanılır. En yaygın kullanılan 3 formül şunlardır.

Cockcroft-Gault formülü, $\frac{(140-\text{yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}}$

72 x Serum Kreatinini (mg/dl)

Kadın ise sonucu 0.85 ile çarpmak gereklidir

MDRD formülü $186 \times (\text{SerumKre})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203}$

Sonucu Kadınlarda 0.742 ile Siyahlarda 1.212 ile çarpmak gereklidir.

CKD-EPI formülü $141 \times \min(\text{Scr/k}, 1)^a \times \max(\text{Scr/k}, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018 [\text{Kadın ise}] \times 1.159 [\text{Siyah ise}]$

Scr=serum kreatinin, k=kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, a= kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411.

Kreatinin bazlı formüllerin kullanımında bir kısım kısıtlamalar mevcuttur. Kreatinin üretiminin, sekresyonunun ve salgılamasının kiloya ve yaşa bağlı olarak değişimi sebebiyle hatalı sonuçlar çıkabilir. 24 saatlik idrarda kişinin eksik/fazla toplamasına bağlı hatalar olabilir

Bunlara ek olarak GFH ölçümü için BUN ve Serum Sistatin C de kullanılmaktadır.

2.2.3. Böbreğin yapısal anormalliğinin göstergeleri

2.2.3.1. Albuminuri

Böbrek hasarının gösterilmesinde en çok kullanılan göstergedir. Böbrekte makromoleküllere karşı permeabilitenin arttığını gösterir. Aynı zamanda Albuminüri hipertansiyon, diyabet hiperlipidemi, sigara gibi sebeplerin yol açtığı sistemik bir endotelial disfonksiyonu da gösterebilir.[34]

Albuminüri ölçümünde en sık kullanılan yöntem spot idrarda bakılan albumin-kreatinin oranıdır. 24 saatlik idrarda günlük albumin atılımına da bakılabilir

30 mg/g in altı normal kabul edilmektedir. 30-300 arası orta düzeyde yükseklik 300 üstü ciddi yükseklik olarak kabul edilmektedir..

KDIGO ya göre sebebe bakılmaksızın 30 mg/g in üstündeki albuminüri böbrek hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.[1] Bu hastalarda GFH normal olsa bile tüm sebeplere bağlı ve kardiyovasküler mortalite, son dönem böbrek hastalığı gelişmesi, akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığının ilerleme riski ciddi derecede artış göstermektedir. tGFH 90-105 arası hastalarda yapılan bir çalışmada Albuminurisi olmayan

hastalara kıyasla 30-300 gr/gün Mikroalbuminürisi olan hastalarda Son dönem böbrek hastalığı 11 kat daha fazla görülmüştür.[35]

2.2.3.2. İdrar Sediment Anomalileri

- Eritrositler; Proliferatif Glomerulonefritlerin
- Lökositler; Piyelonefrit veya İntertisyel Nefritin
- Oval yağ cisimcikleri; Proteinüri ile giden hastalıkların
- Renel Tübüler Epitelyal hücreler; Parankimal hastalığın göstergesi olabilir

2.2.3.3. Radyolojik Görüntülemeler Sonucu saptanan Anormallikler:

- Polikistik böbrek hastalığı
- Hidronefroz
- İnfarktlara, Piyelonefritlere, Vezikouretral Reflüye, sekonder gelişen Kortikal Skarlar
- İnfiltratif Hastalıklara sekonder böbrekte büyüme görülmesi
- Aplaziye bağlı veya KBH'a bağlı böbrekte küçülme görülmesi veya Ekojenite artışı

2.2.3.4. Patolojik Anormallikler: Renal biyopsi sonucunda görülen

- Glomerular hastalık: Diyabet, Otoimmün hastalık, Sistemik Enfeksiyon, İlaçlara sekonder olarak gelişebilir.
- Vasküler Hastalık: Aterosklerotik, Hipertansif, İskemik, Vaskülitik, Trombotik, Mikroanjyopatik sebepli gelişebilir..
- Tübülointertisyel Hastalık: Üriner Enfeksiyonlar, Taşlar, Obstrüksiyon, İlaç Toksisitesi, sebepli gelişebilir

2.2.3.5. Renal Transplantasyon Öyküsü

2.2.4. Böbrek Hastalığı Sınıflandırılması

Hastanın takip sıklığı ve eğitimi uygun tedavilerin belirlenmesi Progresyon riskinin öngörülmesi Komplikasyonlar açısından takibi açısından böbrek hastalığının sınıflandırılması önem arz etmektedir. 3 farklı şekilde sınıflama yapılmaktadır.

2.2.4.1. Hastalık sebebine göre sınıflama

Böbrek hastalığının sebebinin belirlenmesi sebebe yönelik spesifik tedavi verilmesi ve daha ileri hasarın önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Ayrıca sebebe bakarak

Progresyon hızı ve oluşabilecek komplikasyonlar da öngörülebilir. Sebepleri daha ileride açıklayacağız

2.2.4.2. GFH' ye göre Sınıflama

Tablo 1: GFH'ye göre böbrek hastalığı sınıflaması[1]

| GFH evreleri | GFH (mL/dak/1.73m ²) | Terimler |
|--------------|-------------------------------------|---|
| G1 | ≥90 | Normal veya yüksek |
| G2 | 60-89 | Hafif azalma |
| G3a | 45-59 | Hafif-ılımlı azalma |
| G3b | 30-44 | İlımlı-şiddetli azalma |
| G4 | 15-29 | Şiddetli azalma |
| G5 | <15 | Renal yetmezlik (eğer diyaliz tedavisi altında ise D eklenir) |

2.2.4.3. Albuminüri'ye göre Sınıflama

Tablo 2: Albuminüri'ye göre böbrek hastalığı sınıflaması[1]

| Albuminüri evreleri | AER(mg/gün) | Terimler |
|---------------------|-------------|--|
| A1 | <30 | Normal veya hafif artmış (risk tahmini için bölünebilir) |
| A2 | 30-300 | İlımlı artış |
| A3 | >300 | Şiddetli artış (nefrotik ve non-nefrotik olarak bölünebilir) |

2.3. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EPİDEMİYOLOJİSİ

2.3.1. Dünya Geneli

2017 yılında dünya genelinde 1.2 Milyon kişi son dönem böbrek hastalığına bağlı ölmüştür. 1990 yılına kıyasla ölüm oranı %41.5 artış göstermiştir.

2017 yılında dünya genelinde 697.5 milyon Kronik böbrek hastalığı teşhisli hasta bildirilmiştir. 1990 yılına kıyasla %29.3 artış görülmüştür.

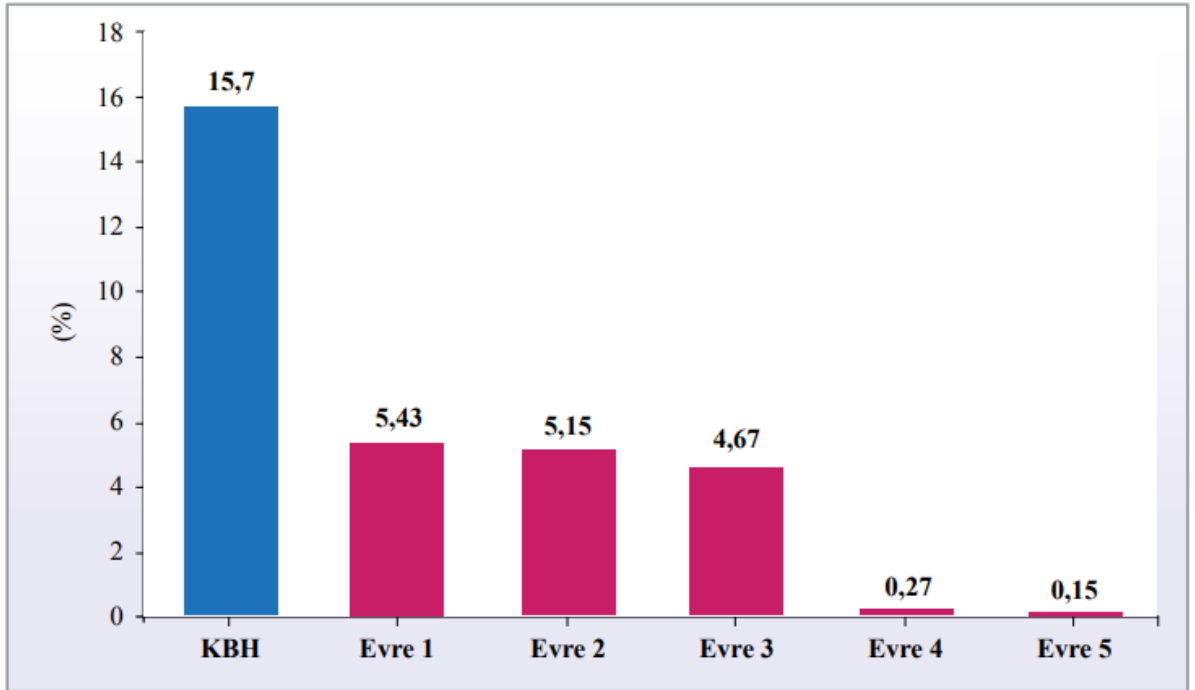
KBH oranı %10-16, mikroalbüminüri oranı %6-14 arasında görülmektedir.[37]–[39]

2.3.2. Ülkemizde

CREDIT çalışması ile Türkiye’de yetişkinlerde KBH prevalansı yüzde 15,7(7,3 milyon kişi) bulunmuştur Buna göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı mevcuttur. GFH 60 ml/dk/1,73 m² nin altında olan hasta oranı ise yüzde 5,1 (2,4 milyon) olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir.

Mikroalbüminüri oranı % 10,2, makroalbüminüri oranı ise % 2 bulunmuştur. Bu sonuçlar, KBH’nin dünyada olduğu gibi Türkiye’de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu kanıtlar niteliktedir.[40]

Grafik 1: Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması) [40]

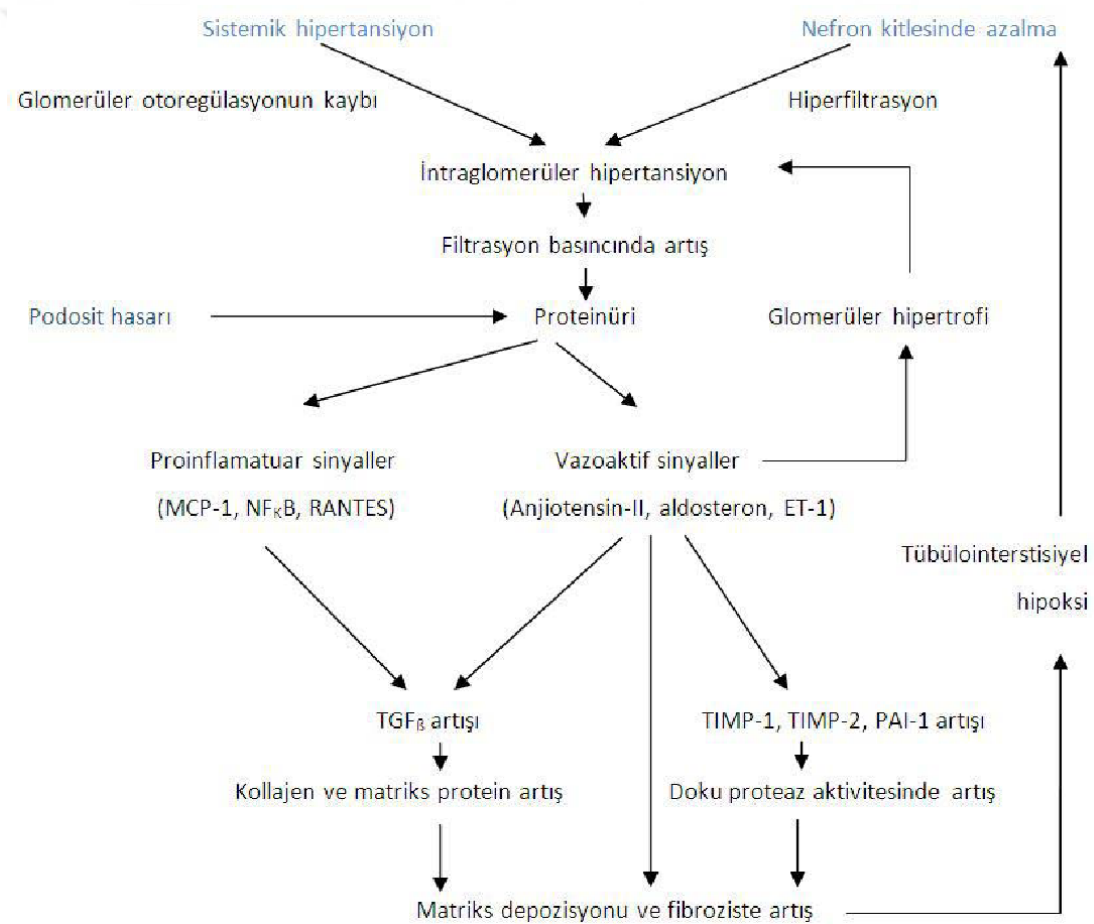


2.4. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI PATOFİZYOLOJİSİ

Kronik Böbrek Hastalığı, glomerülo nefritlerde immun kompleksler, diyabetik ve hipertansif nefropatide vasküler hasar ve ateroskleroz gibi spesifik başlangıç mekanizmasını oluşturan nedenlere bağlı olmaksızın, GFH kritik düzeyin altına düştükten

sonra, Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) aktivasyonu, TGF-beta üretimini artırması, hemodinamik ve proinflatuar yanıt sonucunda sağlam glomerüllerde mezengial hücre ve matriks artışıyla sonuçlanır. Nefronlarda hiperfiltrasyonla birlikte hipertrofi gelişir.[41] Hiperfiltrasyon hasarı en çok kabul gören teoridir. (Şekil-1) Sistemik ve intrarenal hipertansiyon, hiperlipidemi, proteinüri ve böbrekte kalsiyum/fosfor depolanması nefron kaybına sebep olur.[42] Sağlam nefronlarda bu sürecin glomerüloskleroza neden olduğu ve kısır döngü nedeni ile nefron kaybının devam ettiği, tüm bunların sonucu olarak renal fibrozis geliştiği düşünülmektedir. Sonuç olarak KBH, SDBY'ne ilerleme eğilimi gösterir.[38]

Şekil 1: KBH'ta Hipertansiyon ve Proteinürinin SDBY'ne İlerleyişi



2.5. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI ETYOLOJİSİ

Tablo 3: Kronik Böbrek Hastalığının Sık Rastlanan Nedenleri

| |
|---|
| Diyabetik KBH |
| Vasküler Büyük damar hastalığı (Renal arter stenozu) Küçük damar hastalığı (Hipertansiyon, Vaskulit, Mikroanjyopati) |
| Glomeruler Primer Glomerulonefritler Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı) Sistemik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit) Malign Hastalık (Solid organ, hematolojik) İlaçlar Hiperfiltrasyon (Renal kitle etkisi, obezite) |
| Tubulointerstisyel Otoimmün hastalıklar (Bağ dokusu hastalığı, granülomatöz hastalık) İlaç toksik etkileri (Analjezikler, Metaller) Kronik enfeksiyon (Bakteri, virus, parazit) Obstruktif nefropati (Kronik Üriner Sistem Obstruksiyonu) Post-Akut böbrek hasarı (İskemik/Toksik Hasar) |
| Kistik Polikistik böbrek hastalığı (Otozomal dominant) |

2.6. KRONİK BÖBREK HASTALIĞI KLİNİĞİ VE LABORATUAR BULGULARI

Çoğu böbrek hastalığı insidental olarak saptanmış olup herhangi bir semptom görülmebilir.

Ödem, hipertansiyon gibi direkt böbrek hasarına bağlı bulgular görülebilir.

KBH'nın ciddiyetine göre halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, bulantı-kusma, kaşıntı gibi üremik semptomlar görülebilir. Son evrede ensefalopati ile beraber nöbetler de görülebilir. SDBY'de oliguri görülebilir.

Kronik böbrek hastalığının seyrinde beklenmedik bir şekilde oligüri veya anüri gelişimi görülürse kronik zeminde eklenmiş olan akut böbrek hastalığının göstergesi olabilir.

Laboratuvarda böbrek hastalığının evresine göre üre-kreatinin yüksekliği, GFH düşüşü, proteinüri, idrar sediment anomalileri, anemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperkalemi, PTH yüksekliği, metabolik asidoz görülebilir.

2.7. KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA GENEL YÖNETİM

2.7.1. Böbrek hasarına sebep olan geri dönüşümlü sebeplerin tedavisi

- Kusma, diyare, diüretik kullanımı, kanama gibi hipovolemiye sebep olacak sebeplerin tedavisi
- Enfeksiyon tedavisi
- GFH düşüşüne sebep olabilecek nefrotoksik antibiyotikler NSAİİ, ACE-İ/ARB gibi ilaçların kesilmesi
- Üriner obstrüksiyonun tespit ve tedavi edilmesi

2.7.2. Kronik hastalığın Progresyonunun yavaşlatılması

- Tansiyonun 125-130/80 mmHg'nın altında tutulması.[43]
- Nondiyabetik hastalarda günlük proteinüri düzeyini 500-1000 mg/gün arasında tutmak. Bu mümkün değilse tedavi başlangıcındaki proteinüri düzeyinin %50-60'ına, en azından 3.5 gr/gün'ün altına ulaşmak.[44]
- Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması çok önemlidir.
- Tip 1 ve Tip 2 Diyabetik hastalarda albuminüri düzeyinin 300 mg/gün ün altında olması hedeflenmelidir. Tedaviye ACE-İ/ARB eklenmelidir.

Pratik olarak diyabetik ve hipertansif hastada aşikar albuminüri yoksa bile ACE-İ/ARB verilmektedir. Fakat çalışmalarda albuminüri yokluğunda bu tedavinin KKB lere ve diüretiklere üstünlüğü gösterilememiştir.

- Tip-2 Diyabetik hastalarda aşikar albuminüri varlığında ACE-İ/ARB lere ek olarak SGLT-2'ler verilebilir.[45] Ülkemizde Dapaglifozin GFH 60 ml/dak/1,73 m² altında önerilmemektedir. Empaglifozin 45 ml/dak/1,73 m² altında önerilmemekte 45-60 ml/dak/1,73 m² arasında ise doz kısıtlaması gerekmektedir.
- Sigara kesilmesi
- Metabolik asidozun düzeltilmesi

2.7.3. Diyet Düzenlenmesi[46]

- **Protein Kısıtlaması:** 60 ml/dak/1,73 m²'nin üstündeki GFH değerleri için kronik böbrek hastalarına yönelik özel bir öneri bulunmamaktadır. GFH 60 ml/dak/1,73 m²'in altındaki hastalarda diyalize girmeyen ve nefrotik sendromu olmayanlarda 0.6-0.8 gr/kg/gün lık protein kısıtlanması önerilmektedir. Diyaliz hastası için 1.2 gr/kg/gün'lük kısıtlama önerilir.
- **Tuz kısıtlaması:** GFH si 60 ml/dak/1,73 m²'nin altında olup hipertansiyonu, hipovolemisi veya proteinürisi olanlarda 5 gr/gün (2 gr/gün Sodyum) lük tuz kısıtlaması önerilmektedir.

GFH'si 60 ml/dak/1,73 m²'nin altında olup hipertansiyonu, hipovolemisi veya proteinürisi olmayanlarda 5.75 gr/gün (2.3 gr/gün Sodyum) tuz kısıtlaması önerilmektedir.

- **Potasyum Kısıtlaması:** 40-70 mEq/gün lük kısıtlama önerilmektedir.
- **Kalsiyum Kısıtlaması:** 1500 mg/gün lük kısıtlama önerilmektedir.
- **Fosfor Kısıtlaması:** 0.8 ile 1 gr/gün lük kısıtlama önerilmektedir.
- **Kalori Kısıtlaması:** 30-35 kcal/kg/gün kısıtlama önerilmektedir. Bunun %30 undan azını yağ, %10 undan azını doymuş yağ oluşturmalıdır.
- **Fiber tüketimi:** Sağlıklı kişilerle benzer olarak 5-38 gr/gün tüketimi önerilmektedir.

2.8. KRONİK BÖBREK HASTALIKLARI KOMPLİKASYONLARI VE YÖNETİMİ

2.8.1. Hipervolemi

Hastalarda GFH 10-15 ml/dak/1,73 m²'ye inene kadar genellikle volüm durumu dengededir. Fakat evre 3-4 hastalarda ani sodyum veya sıvı alımına karşı hipervolemi görülebilir. Hipervolemiye karşın tuz kısıtlanması ve loop diüretiklerine genellikle iyi cevap görülür.

2.8.2. Hiperkalemi

Genellikle ileri evrelere kadar potasyum dengesi korunur. Ancak tip 4 renal tubuler asidoz nedeniyle GFH<60 ml/dak/1,73 m²'ye inen hastalarda da görülebilir. Diyet uyumu olmayan ACE-İ/ARB kullananlarda ABY süperimpose olanlarda görülür. Diyete uyulması, NSAİİ ler, ACE-İ/ARB gibi potasyum yükselten ajanların kesilmesi önerilir.

2.8.3. Metabolik Asidoz

Kronik böbrek hastalarında böbrekte hidrojen iyonu tutma eğilimi sonucu görülür. Bikarbonat tedavisi Bikarbonat 22-29 meq/l arası tutulacak şekilde verilir. Bikarbonat verilirken hastanın volüm durumu iyi monitorize edilmelidir.[47]

2.8.4. Mineral ve Kemik bozuklukları

Hastalarda böbrek erken evrelerden itibaren fosfor tutmaya eğilimlidir. GFH 40 ml/dak/1,73 m²'nin altına indikten sonra D vitamini üretimi azalmaya başlar. İkisi de hipokalsemiye yol açar ve parathormon artışına sebep olur. Sekonder hiperparatiroidi gelişerek fosfor ve kalsiyum'u dengelemeye çalışır. Bu dengeleme genellikle GFR 30 ml/dak/1,73 m² olana kadar devam eder. Sonrasında sekonder hiperparatiroidi; renal osteodistrofi gelişimine sebep olur. Bunlara ek olarak vasküler kalsifikasyon ve sonrasında ateroskleroz görülebilir. Diyette fosfor kısıtlanması ve fosfor bağlayıcılar, kalsimimetikler ve aktif vitamin D sekonder hiperparatiroidi ilerlemesini engelleyebilir.[48]

Osteitis fibroza, osteomalazi ve dinamik kemik hastalığı KBH'da özellikle ileri evrelerde görülen kemik hastalıklarındandır.

2.8.5. Hipertansiyon

Kronik böbrek hastalarının %80-85 inde görülür.[49] Hipertansiyonun tedavi edilmesiyle hem proteinürik kronik böbrek hastalığının hem kardiyovasküler komplikasyonların progresyonu yavaşlatılabilir. “[Kronik Hastalığın Progresyonunun Yavaşlatılması](#)” başlığında diyabetik ve nondiyabetik KBH'lılarda hipertansiyon tedavisi tartışıldı. Kronik böbrek hastalığının ileri aşamalarında sıklıkla hipervolemi görülür ve diüretik vermek de gerekebilir.

2.8.6. Anemi

KBH daki anemi genel olarak normokromik ve normositiktir. Fonksiyonel böbrek kütesinin azalmasına sekonder eritropoetin üretimindeki azalma sebebiyle gelişmektedir. Ayrıca eritrositlerin ömrü de azalmıştır.[50] GFR 60 ml/dak/1,73 m²'nin altına düştükten sonra anemi sıklığı artmaya başlar. Yapılan bir çalışmada (n=15000) GFR 60 ml/dak/1,73 m²'nin iken anemi prevalansı %1, GFR 30 ml/dak/1,73 m² iken %9, GFR 15 ml/dak/1,73 m² iken %33-67 olarak görülmüştür, ayrıca Alagöz ve ark'nın çalışmasında da hastaların %55.9 unda anemi %14.9 unda ciddi anemi görülmüştür.[51,52]

KBH'ya sekonder gelişen anemi tanısı dışlama tanısıdır ve diğer sebepler dışlanmalıdır. Bunun için periferik yayma, retikulosit sayısı, hemoliz varlığı, demir parametreleri, B12 ve Folik asit bakılmalıdır.

Diğer sebepler dışlandıktan sonra SUT'a göre Hgb 10 gr/dL altında iken transferrin saturasyonu %20 ve Ferritin 100 ng/ml üzerinde ise eritropoetin (EPO) tedavisi başlanır. Hgb 11-12 gr/dL arası tutulacak şekilde tedaviye devam edilir.

EPO'ların malignite riskini artırma, tromboza eğilim oluşturma ve hipertansiyon gibi yan etkileri mevcuttur. Özellikle kür beklenen malignite hastalarında ve SVO geçmişi olanlarda mümkün oldukça kullanılmamalıdır.

2.8.7. Dislipidemi

Lipid metabolizmasında anormallik KBH'da sık görülür. En sık total kolesterol miktarında artış olmaksızın hipertrigliseridemi görülür. LDL yüksekliği ve Lipoprotein a yüksekliği de görülebilir. KBH, kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörlerin haricinde bağımsız bir risk faktörüdür. [35] Tüm KBH' lılarda tanı sonrası lipid profili incelenmelidir.

KBH'lılarda LDL yüksekliğinde ve hipertrigliseridemide yaklaşım genel popülasyon için olan yaklaşım ile aynıdır. Diyet modifikasyonu fazla kilolularda kilo verilmesi fiziksel aktivitenin arttırılması alkol alımının azaltılması önerilmektedir.[1]

Hipertrigliseridemi tedavisinde KBH'lılarda yan etkilerinin fazla olması sebebiyle genellikle fibratlar önerilmemektedir.[1] GFR 30 ml/dak/1,73 m²'nin altında kontrendikedir. 30 ml/dak/1,73 m²'nin üstünde kullanılacaksa en düşük doz ile başlanıp doz titrasyonu yapılmalıdır. Gemfibrozil kullanılabilir fakat hafif GFR düşüşü yapabilir.

Aterosklerotik koroner hastalığı geçmişi olan KBH'lılarda sekonder koruma için LDL 70 mg/dL'nin altında tutulacak şekilde maksimum tolere edilebilen miktarda atorvastatin verilmesi önerilmektedir. Atorvastatin için doz kısıtlaması gerekmemektedir.

Aterosklerotik koroner hastalığı geçmişi olmayan KBH'lılarda primer koruma için risk hesaplaması yapılır. On yıllık KVH riski %7,5'in üstünde olan hastalara statin verilir. %5-7,5 arasında da statin önerilebilir. Orta yoğunluklu statinlerin kullanılması önerilmektedir.

Diyaliz hastalarında primer ve sekonder korumada LDL seviyesi çok yüksek olmadıkça statin başlanması önerilmemektedir. Daha önce sekonder koruma için statin başlanan hastalarda yan etki oluşmadıkça statine devam edilmesi önerilmektedir.

2.8.8. Enfeksiyonlar

Kronik böbrek hastalarında enfeksiyon riski artmıştır. Özellikle akciğer ve genitoüriner bakteriyel enfeksiyonlara eğilim vardır. Sağlıklı insanlar ile kıyaslanarak yapılan bir çalışmada Evre 2 KBH'da enfeksiyon sebepli hastaneye yatırılma sıklığı %16, Evre 3 ve evre 4 KBH'da sırasıyla %37 ve %67 artmıştır. [53]

KDIGO 2012 önerilerine göre [54]

- 1) Tüm kronik böbrek hastalarına kontrendikasyon yoksa yıllık influenza aşısı önerilmektedir.
- 2) Evre 4-5 KBH'lılara daha önce olmamışsa ve Anti-Hbs titresi yeterli değilse Hepatit-B aşısı önerilmektedir. Aşı sonrası Anti-Hbs titresi kontrol edilmelidir
- 3) Evre 4-5 KBH'lılara polivalan pnömokok aşısı önerilmektedir. 5 yıl sonrasında da rapeli yapılmalıdır.

2.8.9. Sexüel disfonksiyon ve erken doğum

Seksüel ve üreme fonksiyonunda ciddi anormallikler ileri evrelerde görülebilmektedir. Üremik erkeklerde yapılan bir çalışmada %50'de erektil disfonksiyon, libido azalması ve ilişki sıklığında azalma gibi şikayetlerin varlığı görülmüştür.[55] Kadınlarda ise menstrüasyon düzensizliği, amenore ve fertilitede azalma prevalansında artış saptanmıştır. Serum kreatininin 3 mg/dL'nin üstünde olan gebelerde yapılan bir çalışmada ise %90'da preterm doğum görülmüştür.[56]

2.9. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞINDA KOMPLİKASYONLAR VE YÖNETİM

Kronik böbrek hastalarında GFR 15 ml/dak/1,73 m²'ye yaklaştıkça üremi ile ilişkili malnütrisyon anoreksi, bulantı, kusma, kırılganlık, seksüel disfonksiyon, trombosit disfonksiyonu, perikardit ve nöropati gibi semptomlar ortaya çıkmaya başlar.

2.9.1. Malnütrisyon

Son dönem böbrek hastalığında yaygın olarak görülür. Anoreksi sebepli besin alımında azalma, barsakta emilimde azalma ve metabolik asidoz sebepli gelişir. 60 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada GFR'nin 30 ml/dak/1,73 m²'nin altında olması malnütrisyon için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.[57] Birçok çalışma diyaliz hastalarında malnütrisyon ve ölüm arasında önemli bir bağlantı olduğunu kanıtlamıştır. Bu sebeple malnütrisyonun tespit edilmesi önemlidir. Hipoalbuminemi, malnütrisyonun bir göstergesi olabilir. GFR 20 ml/dak/1,73 m²'nin altına indiğinde üç ayda bir kilo ve albümin ölçümü önerilmektedir. Yeterli beslenme desteğinin sağlanması ve uygun diyet verilmesi progresyonun yavaşlatılması açısından önemlidir.

2.9.2. Üremik Kanama Bozukluğu

Son dönem böbrek hastalarında kanamaya eğilim artmıştır. Primer trombosit fonksiyon bozukluğu sebepli kanama zamanı uzamıştır. Asemptomatik hastalara spesifik tedavi verilmesi gerekmez. Aktif kanayan veya pre-operatif hastalarda eritrosit süspansiyonu verilmesi desmopressin, kriyopresipitat, östrojen ve diyaliz gibi tedaviler denenebilir.

2.9.3. Perikardit

Böbrek hastalarının daha erken evrelerde tespit edilmesi ve uygun şekilde yönetilmesi sebepli insidansı azalmıştır fakat hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Ateş,

plöretik göğüs ağrısı ve perikardiyal frotman ile kendini gösterir. Diğer perikarditlere göre EKG’de diffüz ST ve T elevasyonları sık olarak görülmez. Özellikle hafif-orta derece böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda perikardit geliştiği zaman ön planda başka nedenlerin düşünülmesi gerekir. SDBY’de üremik perikardit gelişimi diyalize başlanması gerektiğinin işareti olabilir. Diyalize başlanmasıyla çoğu hastada göğüs ağrısı ve perikardial efüzyon düzelir.

2.9.4. Üremik Nöropati

SDBY’de santral ve periferik nöropati gelişebilir. Polinöropati, mononöropati, ensefalopati, hatta üremi tedavi edilmezse nöbetler ve koma; üreminin ciddi komplikasyonları arasındadır. Perikarditte olduğu gibi böbrek hastalarının daha erken evrelerde tespit edilmesi ve uygun şekilde yönetilmesi sebepli insidansı azalmıştır. Sensoryal şikayetler arasında huzursuz bacak ve ayaklarda yanma en sık görülenlerdir. Yine nöropati gelişimi diyalize başlanması gerektiğinin işareti olabilir. Diyaliz sonrası nöropatinin derecesine ve diyalize başlanma zamanına göre semptomlar tamamen düzelebilir veya azalabilir.

2.10. RENAL REPLASMAN TEDAVİSİNE HAZIRLIK VE BAŞLANGIÇ

Kronik böbrek hastalarında renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacının öngörülmesi ve uygun bir şekilde hazırlığı tedavi seçimi için önemlidir. Hemodiyaliz veya periton diyalizi arasından seçim yapabilirler. Böbrek nakli seçilecekse donör adayları arasında değerlendirme yapılabilir. Hastalar diyalize girmeden de böbrek nakli olabilir. Ancak her hastada progresyon hızı ve ne zaman RRT’ye ihtiyaç duyacağı tam olarak öngörülemeyebilir. Hastalardan bazıları ağır semptomlar oluşana kadar RRT’yi kabul etmeyebilirler.

2.10.1. Renal Replasman Tedavisinin seçimi

2015 KDOQI önerisine göre [58] GFR 30 ml/dak/1,73 m²’nin altına düştüğünde hastalar hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek naklinin avantajları ve dezavantajları hakkında bilgilendirilmeye başlanmalıdır.

Başarılı bir şekilde gerçekleştirilen bir böbrek nakli diyaliz tedavileri ile kıyaslandığında hayat kalitesini artırması maliyet etkin olması ve mortalite riskini azaltması açısından üstündür.[59]

Geciktirilmeden canlı donörden diyalize alınmadan yapılan böbrek naklinin sonuçları daha iyi görülmüştür. [60]

Fakat tüm hastalar kontrendikasyonların var olması ve vericinin bulunamaması sebepli böbrek nakli için uygun olmayabilir.

- Rezidüel renal fonksiyonu yüksek olanlarda
- Daha önce abdominal cerrahi geçirmemiş olanlarda
- Periton zarında fonksiyonel veya anatomik bir sorunu olmayanlarda
- İyi iletişim kurabilen ve söylenenleri dikkate alanlarda
- Gözü iyi görebilen el becerisi iyi olanlarda
- Evde steril ortamı olup rahat bir şekilde uygulayabilecek olanlarda periton diyalizi hemodiyalize göre daha iyi bir seçenektir.

Çoğu çalışmada periton diyalizinin diyaliz merkezinde uygulanan hemodiyalize kıyasla kısa süreli sağ kalımda üstün, uzun süreli sağ kalımda eşit olduğu gösterilmiştir.[61]

Tüm diyaliz tedavileri arasından evde yapılan hemodiyaliz sağkalım açısından en üstün bulunmuştur. Nokturnal ve günlük kısa süreli diyaliz klasik hemodiyalize kıyasla sağkalım açısından üstün bulunmuştur.[62] Fakat dünyada ve ülkemizde bu yöntemler çok sık kullanılmamaktadır.

2.10.2. Renal Replasman Tedavisi Başlangıç Endikasyonları

- Perikardit veya plevrit gelişimi
- Progresif üremik ensefalopati veya nöropati
- Üremi ile ilgili ciddi kanama bozukluğu görülmesi
- Diüretiklere dirençli hipervolemi
- Antihipertansiflere dirençli hipertansiyon
- Medikal tedaviye dirençli hiperkalemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi
- Persistan bulantı-kusma
- Ciddi malnütrisyon

Relatif endikasyonlar arasında kognitif bozukluk, depresyon, persistan kaşıntı ve huzursuz bacak sendromu görülmesi bulunmaktadır.

Progresif kronik böbrek hastalığında klinisyenler ve hastalar üremik semptomların gelişimi açısından dikkatli olmalıdırlar. Hastalar semptomlar açısından bilgilendirilmelidir. RRT'ye GFH düşüşü, semptomların gelişmesi ile birlikte karar verilmelidir.

Progresif kronik böbrek hastalığında asemptomatik hastalar için diyalize ne zaman başlanması gerektiği hakkında kesin bilgi yoktur. Herhangi bir eşik GFH değeri önerisi de yoktur. Bu hastaların yakından takip edilmesi genel öneridir.

2.11. SON DÖNEM BÖBREK HASTALARINDA KONSERVATİF TEDAVİNİN SEÇİLMESİ

Diyaliz; hastalara böbrek hastalığında tedavi başarısızlığının sonucu gibi değil de tedavi seçeneği olarak önerilmelidir. Diyalizin hastaya getireceği yükler faydalarına baskın geliyorsa konservatif tedavi önerilebilir. Bu durumlardan bazıları:

- 1) Hastalarda bir veya daha fazla erken mortaliteye sebep olabilecek ileri derece kalp yetersizliği, ileri derece karaciğer yetersizliği gibi komorbiditeler varsa
- 2) Hastanın ciddi derece kognitif fonksiyon bozukluğu varsa; bu hastalarda diyaliz sonrası kognitif bozukluk daha da artabiliyor.
- 3) Palyatif bakım evlerinde kalan hastalarda
- 4) Tedavi edilemeyen şiddetli ve devamlı ağrısı, fiziksel veya psikolojik sıkıntısı olanlarda
- 5) Diyaliz tedavisini anlayamayacak ve devam ettiremeyecek kadar mental retardasyonu olanlarda
- 6) Periton diyalizininin ve hemodiyalizin devam edebilmesini engelleyecek komplikasyonları gelişen hastalarda diyalizin konservatif tedaviye kıyasla yaşam süresine yaptığı katkı ciddi kardiyovasküler ve başka komorbiditeleri olanlarda daha düşüktür. Seksen yaş üzerinde ise aynıdır.

2.12. BÖBREK NAKLİ

Başarılı bir şekilde yapılmış bir böbrek nakli diyaliz tedavilerine kıyasla hayat kalitesini arttırma ve mortalite riskinde azalma bakımından üstündür.[59] Hastalarda nakil sonrası yakın takip gerekmektedir. Hastalar immünosupresif (İS) tedavi altında enfeksiyon, malignite ve kardiyovasküler hastalığa daha yatkındırlar.

2.12.1. Nakil Öncesi değerlendirme

SDBY'ye genelde başka komorbid durumlar da eşlik etmektedir. Potansiyel böbrek alıcısını komorbid durumlar açısından araştırmak gerekmektedir. Bazı hastalar komorbid durumların varlığı nedeniyle uygun nakil adayı olamamaktadırlar.

2.12.1.1. İlk Değerlendirme Zamanı

Nakil seçeneği tüm progresif kronik böbrek hastaları ile konuşulmalıdır. Nakil için kontrendike durumu olmayan hastalar GFR 30 ml/dak/1,73 m²'nin altına düşünce ilk olarak nakil açısından değerlendirilmelidir.[63] Uygun zamanda değerlendirilen hasta nakil öncesi relatif kontrendikasyonlara kadar araştırılma ve donör bulma açısından avantajlıdır. Yapılan çalışmalarda diyalize alınmadan yapılan böbrek naklinin sonuçları daha iyi görülmüştür. [60] Nakil için optimal zaman bilinmemektedir. Hastalar böbrek fonksiyonları iyice kötüleşene kadar bekletilmemeli, üremik semptomlar ortaya çıkmadan önce yapılmalıdır. Üremik semptomu olmayan hastalarda yapılan çalışmada GFH yüksekliği ile nakil başarısı arasında anlamlı korelasyon görülmemiştir.[64]

2.12.1.2. Hastanın öyküsü ve Fizik Muayenesi

-Böbrek hastalığının etyolojisi sorgulanmalıdır, yapılmışsa böbrek biyopsisine bakılmalıdır.

-Ailesel böbrek hastalığı varlığı sorgulanmalıdır.

-Transfüzyon allerjisi öyküsü, diğer alerji öyküleri ve gebelik öyküsü sorulmalıdır

-Kardiyovasküler, serebrovasküler, periferik arter hastalığı geçmişi sorgulanmalıdır

-Diyabetes Mellitus, kanser, enfektif hastalık, akciğer hastalığı, ürolojik hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, peptik ülser, kolelitiazis, kolon ve karaciğer hastalıkları geçmişi sorgulanmalıdır.

-Hiperkoagulabilite öyküsü, başka sebeplerle açıklanmayan düşük öyküsü sorgulanmalıdır.

-Geçirilmiş cerrahi öyküsü sorgulanmalıdır.

-Daha önce böbrek nakli yapılmış hastalarda nakil sonrası seyir kontrollere zamanında gelip gelmediği, ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadığı, greft kaybına sebep olan durum sorgulanmalıdır.

-Vücut kitle indeksi (VKI), karotis oskültasyonu, bilateral alt ekstremitte nabız muayenesini de içeren detaylı fizik muayene yapılmalıdır.

2.12.1.3. Psikososyal Muayene

-Hastaların davranışsal, sosyal, ekonomik sıkıntıları transplant öncesi ve sonrası başarıyı etkileyebilir. Hastanın geçmişinde ilaç/tedavi uyumsuzluğu olması ve tedavi edilemeyen psikososyal durumların bulunması relatif kontrendikasyonlar arasındadır. Alkol, sigara ve madde bağımlılığı olanlar nakil öncesi tedavi edilmelidir. Hastalar transplantasyonun faydalarını ve oluşabilecek komplikasyonları nakil öncesi ve sonrası süreci anlayabilecek durumda olmalıdırlar.[65] Ciddi kognitif fonksiyon bozukluğu olanlar yanlarında takiplerini yapabilecek bir yakınları olduğu durumda nakil olabilirler. Duygu- durum bozuklukları, kişilik bozuklukları olan hastalar nakil öncesinde tedavi edilmelidirler.

Hastanın ekonomik durumu, sosyal güvencesi olup olmaması sorgulanmalıdır.

2.12.1.4. Labaratuvar Testleri

- Hemogram, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albümin, AST, ALT, PT, APTT, parathormon, tam idrar tahlili, spot idrarda albümin, protein, kreatinin, HbA1c (Diyabetiklerde) bakılmalıdır.

-Doğurganlık çağındaki kadınlarda B-HCG bakılmalıdır.

-Hasta çocukluğunda aşılanmamışsa varisella, kızamık, kızamıkçık, Rubella bakılmalıdır.

-Anti-HIV, HbsAg, Anti-Hbs, Anti-Hbc IgM, IgG, Anti-HCV, Sifiliz bakılmalıdır

-HLA-A2 veya HLA-A2B donörden nakil olacak HLA-B liler için için Anti-A izoaglutinin titresine bakılmalıdır.

2.12.1.5. Diğer testler

-Tuberkülin deri testi veya Quantiferon bakılmalı, akciğer grafisi çekilmeli, aktif veya latent tüberküloz dışlanmalıdır.

-EKG çekilmelidir. Gerekliyse diğer kardiyolojik testler yapılmalıdır.

-50 yaşın üstündeki hastalara yapılmamışsa veya kontrol zamanı geldiyse kolonoskopi yapılmalıdır. Daha önce Barret özefagusu hikayesi olan hastalara özefagoskopi yapılmalıdır.

-50 yaşın üstündeki erkeklerde prostat muayenesi yapılmalı prostat spesifik antijen (PSA) bakılmalıdır.

-21-65 yaş arası kadınlarda serviks kanseri ve HPV açısından smear alınmalıdır.

- 40 yaşın üstündeki kadınlarda mammografi çekilmelidir.
- Abdomen ve pelvik ultrasonografi çekilmelidir.

2.12.1.6. Nakil için Kontrendike Durumlar

2.12.1.6.1. Kesin Kontrendike Durumlar

- Aktif enfeksiyon
- Aktif malignite
- Aktif madde bağımlılığı
- Geri dönüşümü mümkün olan böbrek hastalığı
- Kontrol edilemeyen psikiyatrik hastalık
- Dökümente edilmiş ve devam eden ilaç/tedavi uyumsuzluğu
- Belirgin şekilde azalmış yaşam süresi beklentisi.

-Hastanın yaşı tek başına nakil için kontrendikasyon değildir. 65 yaş üstü çok hasta başarılı bir şekilde nakil olmuşlar ve takip edilmişlerdir.[66] Yaşlı hastalar yaşam süresi beklentisi ve nakil sırasında bekleyecekleri süre göz önünde bulunularak değerlendirilmelidirler.

2.12.1.6.2. Relatif Kontrendike Durumlar

- Kardiyovasküler hastalık
- Serebrovasküler hastalık
- Diyabetes Mellitus
- Kırılganlık
- Aktif peptik ülser, aktif hepatit, kronik karaciğer hastalığı
- Malignite öyküsü
- Obezite
- Malnütrisyon
- Primer Hiperoksalüri (Kombine karaciğer-böbrek nakli gerekebilir)
- Nükse sebep olabilecek aktif sistemik hastalık
- Ciddi Hiperparatiroidizm (Pre-op opere edilmesi gerekebilir)
- Özellikle kardiyak tutulumun eşlik ettiği sistemik amiloidoz
- Ürolojik hastalıklar
- Akciğer hastalıkları
- Periferik damar hastalığı

2.12.1.7. Komorbid Durumlar için İleri Değerlendirme

2.12.1.7.1. Kardiyovasküler Hastalık

Bilinen kardiyak hastalığı olan veya kardiyak hastalık için yüksek riski olan hastalar nakil için aday olabilirler fakat dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidirler. Kardiyovasküler hastalık nakil sonrası en önemli mortalite sebebidir.[67]

Birçok merkez aşağıdaki durumları relatif kontrendikasyon olarak değerlendirmektedir.

- 1) Anjiyoplasti ve bypass ile düzelmeyen progresif anjina
- 2) Son 3-6 ay içinde MI öyküsü
- 3) Anjiyoplasti ile düzelmeyen ciddi koroner arter hastalığı
- 4) Ciddi iskemik kardiyomiyopati (EF<%30)

Beraberinde başka ciddi komorbiditesi, non-iskemik kardiyomiyopatisi olan hastalar kardiyoloji konsültasyonu sonrası nakil için aday olabilirler. Nakil sonrasında kardiyomiyopati hastalarında iyileşme görülmüştür.

2005 Kanada Transplantasyon Derneği rehberine göre koroner arter hastası olanlardan aşağıdaki özellikleri taşıyanlar nakil için aday olabilirler.[68]

- 1) Asemptomatik, düşük riskli hastalar
- 2) Asemptomatik hastalardan noninvazif iskemi tetkikleri negatif olanlar
- 3) Uygun medikal tedavi altında olup, anjiyografisinde non-kritik darlığı olanlar
- 4) Kritik darlığı olanlardan anjiyoplasti ile başarılı bir şekilde tedavi edilenler

Aşağıdaki risk faktörlerinden en az 3 tanesini taşıyan hastalarda kardiyovasküler açıdan noninvazif olarak ileri değerlendirme yapılmalıdır. [69]

- 60 yaş üstü hasta
- DM
- HT
- Hiperlipidemi
- Periferik damar hastalığı
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü
- 1 seneden fazladır diyalize giren hastalar
- Sigara öyküsü

•Radyoterapi öyküsü

2.12.1.7.2. Serebrovasküler Hastalık

Hipertansiyon, sigara öyküsü, hiperlipidemisi olan yaşlı hastalar nakil öncesinde karotis stenoza açısından tetkik edilmelidir. Çalışmalara göre nakil sonrasında aterosklerotik serebrovasküler hastalık insidensi artmıştır [70]

TİA veya SVO öyküsü olan hastalar nöroloji tarafından değerlendirilmeli, karotis doppler ultrasonografisi çekilmelidir. Karotise yönelik işlem gerekiyorsa nakil öncesinde yapılmalıdır.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında gerek görülmesi halinde anevrizma açısından beyin MR anjiyografi çekilmelidir.

2.12.1.7.3. Diyabetes Mellitus

-Tüm diyabetik hastalarda diyabet komplikasyonları taranmalı açlık kan şekeri, HbA1C, C-Peptid seviyeleri görülmeli, insülin ihtiyacı olup olmadığı belirlenmelidir. İnsülin bağımlı diyabeti olan hastalar pankreas-böbrek kombine transferi açısından değerlendirilmelidir.

-Tüm diyabetik hastalar noninvazif olarak kardiyovasküler hastalık için taranmalıdır.

-Tüm diyabetik hastalar periferik damar hastalığı açısından rutin olarak kontrol edilmelidir.

2.12.1.7.4. Kırılgnlık

Böbrek alıcılarında kırılgnlık olanlarda gecikmiş greft fonksiyonu, taburculuk sonrası yeniden yatırılma ve ölüm riski artmış olarak görülmüştür. Yaşlı hastalar 6 dakika yürüme testi, 4 dakikalık yürüme hızı testi kalk ve yürü testi, tutma kuvveti ve kırılgnlık skoru gibi testler ile değerlendirilmelidir. [71]

2.12.1.7.5. Gastrointestinal Hastalık

-Aktif peptik ülser relatif kontrendikasyonlar arasındadır. Aktif peptik ülserli hastalar nakil öncesi uygun şekilde tedavi edilmelidirler. Tedavi sonrasında endoskopi ile lezyonların iyileştiği gösterilmelidir.[72] Peptik ülser öyküsü olanlar veya peptik ülser benzeri şikayetleri olan hastalar nakil öncesi endoskopik olarak incelenmelidirler

-Aktif hepatit ve kronik karaciğer hastalığı nakil için relatif kontrendikasyonlar arasındadır. Bu hastalar nakil öncesinde Gastroenteroloji tarafından değerlendirilmelidir.

Siroz hastaları tek başına böbrek nakli için uygun adaylar değildir. Bu hastalara kombine karaciğer-böbrek nakli yapılabilir

-Kolonda polip, divertikül geçmişi olanlar, inflamatuvar barsak hastalığı olanlar, kolon kanseri için risk grubunda olanlar nakil öncesinde baryumlu grafi veya kolonskopi ile incelenmelidir.

2.12.1.7.6. Hematolojik Hastalık

Tekrarlayan düşük öyküsü, tromboz öyküsü, SLE, PT, APTT uzaması olan hastalar nakil öncesinde hiperkoagulabilite açısından taranmalıdır. Bazı hastalarda preoperatif antikoagulan verilmesi gerekmektedir.

Kanama yatkınlığı olan hastalarda da ileri değerlendirme yapılmalıdır

Monoklonal Gamopatisi olan hastalarda multipl miyelom dışlanmalıdır.

Hemolitik anemisi, trombositopeni veya biyopsi ile doğrulanmış trombotik mikroanjiyopatisi olan hastalar kompleman aracılı trombotik mikroanjiopatiler açısından nakil öncesinde değerlendirilmelidir. Şüphe fazla ise nakil öncesi Eculizumab verilmelidir.

Multipl Miyelomlu nakil adayları genellikle nakil için uygun kriterleri karşılamamaktadırlar.

2.12.1.7.7. Enfeksiyonlar

Aktif enfeksiyon kesin kontrendikasyonlar arasındadır. Nakil öncesinde hastanın aktif enfeksiyonu olmadığından emin olunmalıdır. Hastalarda akciğer grafisi, tüberkulin deri testi veya Quantiferon ile tüberküloz dışlanmalıdır. Nakil öncesi dış enfeksiyonları tedavi edilmelidir.

- HIV enfeksiyonu çoğu merkez tarafından kontrendike durum olarak kabul edilse de kontrol altında HIV enfeksiyonu olup başarılı bir şekilde nakil yapıp takip edilen hastalar mevcuttur. [73]
- Alıcı ve vericinin CMV seroloji durumu mutlaka incelenmelidir. CMV reaktivasyon insidansı seropozitif allojenik alıcıda %70'dir. Seronegatif hastalar dış kaynaktan enfeksiyonu almadıkları sürece en az risk altındaki hastalardır. Ancak seronegatif alıcıda seropozitif donörden nakil yapılması veya taranmamış kan ürünü verilmesi söz konusu ise CMV enfeksiyonu geçirme riski %40'tır. Vericisi seropozitif tüm alıcılarda, haftalık CMV antijenemi veya viral ekspresyonu izleme

şansı olan merkezlerde, yüksek riskli hastalar taranarak antijenemi bulguları sonucuna göre gansiklovir başlanmalıdır.[74]

- HbsAg (+) donör, Anti-Hbs negatif olan alıcıya verici olmamalıdır.
- Hem verici, hem alıcı HbsAg pozitif ise alıcının Anti-Hbs titresini 10 IU/ml den yüksek ise alıcıya antiviral tedavi verilmelidir. Tedavi en az 1 sene devam etmelidir.
- HbsAg (-), Anti-Hbc IgG (+) donör aday verici olabilir. Alıcılara posttransplant ilk yılda antiviral tedavi verilmesi gerekebilir.
- HCV pozitif donörden HCV pozitif alıcıya yapılacak nakil HCV pozitif hastaların nakil öncesi bekleme sürelerini kısaltabilir. Çalışmalar yetersiz olmakla beraber HCV RNA pozitif donör ve alıcı arasında yapılacak nakilden sonra yeni geliştirilen direkt etkili antiviral ajanlar ile alıcı tedavi edildiği takdirde naklin uygun olduğu gösterilmiştir.
- Hatta nakilden hemen sonra başlanacak direkt etkili antiviral ajanlar ile HCV RNA pozitif vericiden HCV RNA negatif vericiye yapılan nakillerden olumlu sonuçlar alınmıştır.
- Nakil adaylarının influenza, pnömokok, hepatit B ve varicellaya bağışıklık kazanmış olduklarından emin olunmalıdır.

2.12.1.7.8. Malignite

İmmünespresif ajanlar nakil sonrası mikrometastaz gelişme riskini arttırmaktadırlar.[75]

Bu yüzden birçok rehber malignite geçmişi olan hastalarda nakil öncesinde malignitenin türüne göre en az 2-5 senedir remisyonunda olmasını şart koşturmaktadırlar. [68]

2.12.1.7.9. Obezite

Obez hastalarda gecikmiş greft fonksiyonu, yara yeri iyileşmesinde gecikme ve yara yeri enfeksiyonu gibi cerrahi komplikasyonlar, nakil sonrası DM gibi komplikasyonlar daha sık görülmektedir.[76] VKI>30 olan hastalara nakil öncesi kilo vermeleri önerilmelidir. Bazı merkezler VKI> 35 olmasını nakil için kontrendikasyon kabul etmektedirler.

2.12.1.7.10. Periferik Damar Hastalığı

Nakil sonrası ciddi periferik damar hastalığı gelişimi riski özellikle diyabetik hastalarda yüksektir. 43.427 hastalık bir çalışmada nakil sonrası diyabetik hastaların %20'de diğer hastaların %5'de periferik arter hastalığı geliştiği görülmüştür. Nakil sonrası periferik damar hastalığı gelişimi amputasyon riskinde artış, greft kaybı, ciddi morbidite ve mortalite ile ilgili bulunmuştur. [77]

Bilateral femoral ve pedal nabızlar özellikle diyabet, kardiyovasküler hastalık, periferik damar hastalığı geçmişi olan tüm nakil adaylarında muayene edilmelidir. Girişimsel işleme uygun olmayan ciddi bilateral iliak veya alt ekstremitte arteriyel hastalık veya abdominal anevrizma nakil için kontrendikasyon teşkil etmektedir.

Kladikasyo öyküsü olan periferik nabızları zayıf alınan hastalar Doppler USG ile değerlendirilmelidir. İliak kalsifikasyonu değerlendirmek için batın filmi çekilmeli gerekirse kontrastsız tomografi istenmelidir.

2.12.1.7.11. Akciğer Hastalığı

Göğüs hastalıkları açısından nakil öncesi değerlendirme genel preoperatif değerlendirme ile aynıdır.[78] Egzersiz intoleransı, öksürük, dispne gibi semptomlar sorgulanmalıdır. Akciğer grafisi çekilmeli gereğinde solunum fonksiyon testi, 6 dk yürüyüş testi yapılmalıdır.

Efor dispnesi ve sağ kalp yetmezliği bulguları olan hastalara özellikle pulmoner hipertansiyon için ekokardiyografi çekilmelidir. [79] Kronik böbrek hastalarında diyaliz öyküsü, sistolik veya diyastolik fonksiyon bozukluğu, obstrüktif uyku apne sendromu, pulmoner emboli, sigara kullanımı, pulmoner hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar. Nakil öncesi ciddi pulmoner hipertansiyon olması nakil sonrası sağkalımı azaltmaktadır.[80] Mümkünse nakil öncesinde pulmoner hipertansiyon vazodilatatorler ile tedavi edilmelidir.

2005 Kanada rehberine göre[68] aşağıdaki durumlar nakil için kontrendikasyon teşkil etmektedir

- 1) Evde oksijen tedavisi gerektiren hastalık
- 2) Kontrolsüz astım
- 3) Ciddi kor pulmonale
- 4) Ciddi obstrüktif akciğer hastalığı/pulmoner fibrozis/restriktif hastalık

- 5) Son 12 ayda 4 ten fazla akciğer enfeksiyonu geçirmiş olmak
- 6) Düzeltilemeyen orta-ciddi derece pulmoner hipertansiyon

Tüm hastalar sigarayı bırakmalıdırlar. Sigara greft kaybı ve ölüm riskini arttırmaktadır. 25 paket/yıl ve üzeri sigara öyküsü olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu hastalarda daha az içen veya içmeyenlere göre %30 daha fazla greft kaybı görülmüştür.[81]

2.12.1.7.12. Ürolojik Hastalıklar

Anormal alt üriner sistem, başarılı bir nakil için engel teşkil edebilir. Ürodinami ve voiding sistoüretrogram; mesane disfonksiyonu, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu hikayesi, USG'de patolojik bulgular olan hastalara yapılabilir. Obstrüktif semptomları olan hastalar üroflowmetri ve işeme sonrası rezidüel hacim ölçümleri yapılabilir.

2.12.1.8. Özel Durumlar

Hastanın böbrek nakli için uygun olduğunun onayı verilmeden önce aşağıdaki durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır.

2.12.1.8.1. Nakil Öncesi Etyoloji

Böbrek hastalığının etyolojisi nakil sonrası nüks riskini belirleyen faktörler arasındadır. FSGS, membranöz nefropati, membranoproliferatif glomerulonefrit, IgA nefropatisi, diyabetik nefropati, monoklonal gammopatiler nükse ve greft kaybına daha yatkındır.

Spesifik olarak kronik böbrek hastalığına sebep olan hiçbir hastalık nakil için kesin kontrendikasyon teşkil etmemektedir.

2.12.1.8.2. Daha önce Greft Kaybı Öyküsü

Daha önce nakil olup greft kaybının olması da yeniden nakil için kontrendike bir durum değildir. Fakat nakil sonrası hastalığın seyri, hastanın tedavi ve takibe uyumlu olup olmadığı iyi sorgulanmalıdır. Bununla beraber daha önce greft kaybı olan hastalar yeniden greft kaybına daha yatkındırlar.[82] Bu hastalarda uyumlu kadavra böbreği ile nakil yapmak daha uygun olacaktır.

Daha önce BK virüs nefropatisi nedeniyle greft kaybı yaşayan hastalarda BK enfeksiyonu rekürrensi riski daha fazladır. Nakil öncesinde BK virüs yüküne mutlaka

bakılmalıdır. Fakat BK virüs nefropatisi nedeniyle greft kaybı öyküsü nakil için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. Hatta aktif BK viremisi sırasında başarılı böbrek nakli yapılmış vaka bildirimleri bulunmaktadır.[83]

2.12.1.8.3. Eş zamanlı Diğer Bir Solid organ Transplantasyonu

Seçilmiş KBH'lı diyabetik hastalarda eşzamanlı pankreas-böbrek transplantasyonu yine bazı hastalarda eş zamanlı kalp-böbrek, karaciğer-böbrek nakilleri yapılabilmektedir.

2.12.1.8.4. Nakil Öncesi Nefrektomi

Nakil öncesi nefrektomi rutin olarak önerilmemektedir. Fakat aşağıdaki hastalarda nefrektomi göz önünde bulundurulmalıdır:

-Tekrarlayan kist enfeksiyonu, semptomatik komplikasyonları olan veya cerrahi için engel teşkil eden büyüklükte böbrekleri olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalarında.[84]

-Taş veya vezikoureteral reflüye bağlı tekrarlayan piyelonefriti olanlarda önceden beri nefrektomi önerilmektedir. Fakat bir çalışmada nakil sonrası enfeksiyon riskini azaltmada nefrektominin anlamlı şekilde olumlu bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. [85]

Genel uygulama olarak nefrektominin 6 hafta sonrasında nakil yapılmaktadır. Nefrektomi ve nakli aynı anda uygulayan merkezler de mevcuttur.

2.12.2. Nakil Sonrasında Hastaların rutin takibi

Hastalar ilk 3-6 ay transplant spesifik nefrolog tarafından takip edilmelidir. Takip sıklığı merkezden merkeze ve hastanın stabillitesine bağlı olarak değişmektedir. Posttransplant ilk 2-4 haftada, haftada iki kez, ikinci ayda haftalık, üçüncü ayda iki haftada bir, sonrasında birinci yıla kadar üç ayda bir görülebilir. Bu süreçte immünosupresif tedavi ilk 3-6 ayda rejeksiyondan sakınılarak kademeli olarak düşürülmedir. Altı-12 aydan sonra ise transplant spesifik nefrolog ile irtibat halinde olarak genel nefrolog tarafından da takip yapılabilir. Hastalar greft fonksiyonu ve ilaçların komplikasyonları açısından değerlendirilmelidir. Hastalarda renal fonksiyon bozukluğu mevcutsa, anemi, kemik hastalığı gibi KBH komplikasyonları açısından da kontrol edilmelidir.

Hastanın her kontrolünde serum kreatinin, glukoz, bikarbonat, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, hemogram, tam idrar tahlili, spot idrarda albümin, kreatinin, protein bakılmalıdır. Gerek görüldükçe ilaç düzeyi ölçülmelidir.

Posttransplant ilk zamanlarda açlık kan şekeri sıkı takip edilmelidir. Üçüncü ayda gerektiğinde HbA1C ölçülmelidir. Lipid profili her üç ayda bir bakılmalıdır. Parathormon 6-12 ayda bir ölçülmelidir.

İdrar veya kanda BK virüs ilk altı ay aylık olarak bakılmalıdır. Sonrasında 9,12,18,24. aylarda ölçülmelidir.

CMV için profilaksi almayanlarda nakil sonrası ilk üç ayda haftalık olarak kanda CMV PCR ölçümü yapılmalıdır.

2.12.2.1. Renal Greft Fonksiyonunun gözlenmesi

Rutin olarak serum kreatinin düzeyi ve proteinüriye bakılarak yapılır. Fonksiyon bozukluğu ve/veya proteinürisi olan hastalarda biyopsiye de ihtiyaç duyulabilir.

Nakil sonrası çoğu hastada kreatinin 1,1 mg/dl'nin üstünde GFR 60 ml/dak/1,73 m²'nin altında olma eğilimindedir. Sebep olarak donör böbreğinin alıcının normal böbreklerine kıyasla küçük olması, özellikle kadavradan yapılan nakillerde oluşan iskemik hasar, alıcıda relatif kontrendikasyon teşkil eden bir patoloji bulunması, renal vazokontraksiyona sebep olan kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı gösterilmektedir.

Nakil sonrası hafif proteinüri varlığının ileride ortaya çıkacak greft fonksiyon bozukluğu,[86] mortalite,[87] akut allogreft rejeksiyonu, transplant glomerülopatisi, rekürren hastalık ile ilgisi gösterilmiştir. Hastalar nakil sonrası 3,6 ve 12. Ayda ve sonrasında her gelişlerinde proteinüri için tetkik edilmelidirler. Özellikle nakil öncesinde proteinüri ile giden bir böbrek hastalığı olanlarda dikkatli olunmalı gereğinde biyopsi yapılmalıdır.

Progresif kreatinin ve/veya proteinüri artışı gibi allogreft disfonksiyonu bulguları olan hastalarda biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi yapılmadan sebebi bulma ihtimali oldukça düşüktür.

Biyopsinin kanama, başka organlara zarar verme, greft kaybı, enfeksiyon gibi riskleri mevcuttur. Major komplikasyon gelişme oranı % 0,4-1 greft kaybı olasılığı 1/2500 olarak bildirilmiştir.[88]

2.12.3. İmmüsupresif ajanların kullanımı

Solid organ nakli yapılan hastalarda allogreft rejeksiyonunu önlemek için IS ajanlar kullanılmaktadır. İmmüsupresif tedavi induksiyon ve idame olarak iki çeşittir.

İndüksiyon tedavisi böbrek naklinden hemen önce akut rejeksiyonu önlemek amaçlı verilmektedir. İndüksiyon tedavisinde antitimosit globulin (ATG), basiliximab ve yüksek doz steroid kullanılmaktadır. İdame tedavisine de naklin hemen sonrasında başlanmaktadır. İdame tedavisinde glukokortikoidler, kalsinörin inhibitörleri (KNİ: Takrolimus, Siklosporin gibi), antimetabolik ajanlar (Mikofenolat Mofetil, Enterik kaplı Mikofenolat Sodyum, Azatiopürin), mTOR inhibitörleri (Sirolimus, Everolimus) gibi ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların etkinlikleri birbirlerinden farklıdır. Enfeksiyon, malignite gelişimi, kardiyovasküler hastalık, DM gelişimi gibi farklı yan etkileri vardır. Tedavi her hastaya göre kişisel olarak düzenlenmelidir. ABD’de % 90 üstünde hastada Takrolimus ve Mikofenolat Mofetil (MMF), % 70 hastada glukokortikoidler idame tedavisinde kullanılmaktadır.[89]

İdame tedavisinde glukokortikoidlerin (GK), kan basıncı, kan şekeri, kemik, lipid profili üzerinde olumsuz etkisinden dolayı GK vermeyen veya önerilenden düşük seviyede veren merkezler vardır. Bu yaklaşımın kronik rejeksiyon riskini arttırdığı görülmüştür.[90]

Nakilden 6-12 ay sonra idame tedavisine enfeksiyon, malignite, ilaç toksisitesi gibi yan etkiler gelişmediği müddetçe genellikle sabit rejimlerle devam edilmektedir.

Hastalara idame tedavisinde genellikle standart kalsinörin inhibitörü (KNİ), antimetabolit ve GK içeren üçlü immunsupresif (IS) tedavi verilmektedir.

2.12.3.1.1. Kalsinörin İnhibitörleri (CNI)

Siklosporin’e kıyasla takrolimus önerilmektedir. Takrolimus ile akut rejeksiyon riski daha azdır ve genelde siklosporine göre daha iyi tolere edilmektedir. Uzun salınlı takrolimus tabletlerinde hızlı salınlıllara kıyasla aynı etkinlik sağlanmakla beraber tremor, alopesi, nörotoksosite gibi yan etkiler daha az görülmektedir. Postoperatif birinci günden itibaren 0.08 mg/kg/gün olacak şekilde başlanır. 12 saatlik çukur değeri ilk ay 7-10 sonraki aylarda 3-7 ng/ml olacak şekilde dozu titre edilir.

Siklosporin ise ikiye bölünmüş şekilde 9 ± 3 mg/kg/gün olarak başlanmaktadır. 12 saatlik çukur değeri ilk 1-3 ay 200-300 ng/ml sonrasında 50-150 ng/ml olacak şekilde titre edilmelidir.

Kalsiyum kanal blokerlerinden; verapamil, diltiazem, nikardipin, amlodipin; antifungallerden; ketokonazol, itrakonazol, flukonazol; antibiyotiklerden: eritromisin, klaritromisin; besinlerden greyfurt KNİ düzeyini arttırmaktadır.

Antikonvülsanlardan: barbitüratlar, fenitoin, karbamazepin; antitüberkülozlerden; izoniazid ve rifampin KNİ düzeyini düşürmektedir.

KNİ düzeyleri mutlaka düzenli aralıklarla ölçülmelidir. KNİ toksisitesi böbrek hasarına, hipertansiyon ve nörotoksositeye yol açar. Uzun süreli kullanımları kalıcı fibrozis yapabilirler.

Takrolimus ve siklosporinin yan etkileri benzerdir. Nefrotoksosite, hipertansiyon, nörotoksosite (genellikle tremor ile), glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperürisemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, enfeksiyonlara yatkınlık, malignite riskinde artış (skuamöz hücreli kanser, lenfoproliferatif hastalıklar), hirsütizm ve gingival hiperplazi (siklosporinde), alopesi (takrolimusta) gibi yan etkileri vardır.

KNİ'ler malignite varlığında, kontrolsüz hipertansiyonda, kontrol altında olmayan enfeksiyonda, hipersensivite durumunda kontrendikedirler.

2.12.3.1.2. Antimetabolitler

Azatiopürine kıyasla mikofenolat önerilmektedir. Mikofenolat ve takrolimus ile akut rejeksiyon riski daha azdır ve yan etkileri daha azdır. Mikofenolat azatiopürine göre daha pahalıdır. Teratojenik etkisi vardır. Doğurganlık çağında olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelik düşünenlerde kesilip azatiopürine geçilmelidir. Enterik kaplı mikofenolat sodyum, mikofenolat mofetile kıyasla etkinliği aynı olmakla beraber gastrointestinal yan etkileri daha azdır. Postoperatif takrolimus düzeyleri istenilen düzeye gelene kadar mikofenolat sodyum günde 2x720 mg olacak şekilde başlanmaktadır. Takrolimus düzeyi istenilen düzeye geldiğinde 2x360 mg'a düşülmektedir. 360 mg mikofenolat sodyum, 500 mg mikofenolat mofetil e denktir.

Azatiopürin ise 2-5 mg/kg/gün olacak şekilde başlanmaktadır. İdame tedavide 1-3 mg/kg/gün dozunda verilmektedir.

MMF bulantı, karın ağrısı, persistan diyare gibi gastrointestinal, kemik iliği supresyonu, enfeksiyonlara yatkınlık, malignite riskinde artış (özellikle lenfoma) gibi yan etkileri bulunmaktadır.

Azatiopürinin lökopeni, hepatit, anemi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

2.12.3.1.3. Glukokortikoidler (GK)

Glukokortikoidlerden metilprednizolon operasyon esnasında 7 mg/kg olacak şekilde (maximum doz 500 mg) IV verilmektedir. Sonrasında üç gün 1 mg/kg olacak şekilde (maximum doz 80 mg) oral prednizon ile devam edilir. Ardından 20 mg/gün'e düşülür ve haftada 5 mg azaltılacak şekilde 5 mg/gün e kadar düşülür. Akut rejeksiyon olmadıkça günlük 5 mg ile devam edilir.

GK'ların dermatolojik, oftalmolojik, kardiyovasküler, gastrointestinal, iskelet sistemi üzerine, ayrıca nöropsikiyatrik, metabolik, hematolojik birçok yan etkisi mevcuttur.

2.12.3.1.4. mTOR İnhibitörleri (Sirolimus, Everolimus)

İdame tedavide rutin olarak kullanılmamaktadır. Biyopsi ile kanıtlanmış KNI nefrotoksitesi veya doz azaltılmasına rağmen persiste olan başka bir ciddi yan etki geliştiği zaman kalsinörin inhibitörleri yerine kullanılmaktadır. .

Sirolimus 2-4 mg/gün, everolimus 2x0,75 mg olarak başlanmaktadır. Everolimus dozu ilaç düzeyi 5-7 ng/ml olacak şekilde titre edilmelidir.

Pulmoner ödem, hipertansiyon, yara iyileşmesinde gecikme, eklem ağrısı, anemi, ödem, hiperlipidemi gibi yan etkileri bulunmaktadır.

2.12.4. Nakil Hastalarında Enfeksiyon

Enfeksiyonlar nakil sonrası ölümün en sık sebebidir.[91] Hastalar hem sık görülen enfeksiyonlara hem fırsatçı enfeksiyonlara duyarlıdır. Enfeksiyon riski özellikle nakil sonrasında İS tedavinin indüksiyon tedavisi olarak yüksek düzeyde verildiği ilk üç ayda fazladır.

2.12.4.1. Sık görülen Enfeksiyonlar

Posttransplant 6. ay sonrasında topluma benzer şekilde en sık üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları görülür. Üst solunum yolu enfeksiyonu için yaklaşım genel popülasyona aynıdır. Dispne, dinlemekle akciğerde raller gibi atipik bulgular olmadıkça rutin görüntüleme önerilmemektedir. Hipertansif hastalarda vazokonstrüksiyona sebep olacak dekonjestan ve NSAİİ'lerden uzak durulmalıdır. İdrar yolu enfeksiyonları nakil hastalarında en sık görülen bakteriyel enfeksiyonlardır. Hastalarda sonda uzun süre tutulmamalıdır. İdrar yolu enfeksiyonları uygun bir şekilde tedavi olmazsa akut sellüler

rejeksiyon, greft fonksiyonunda bozulma, greft kaybı ve ölüme ilerleyebileceği için önem arz etmektedir. Hastalara ilk 6-12 ayda profilaktik trimetoprim-sulfamethoxazol verilmesi önerilmektedir. İlk üç ayda asemptomatik bakteriürisi olan hastalara tedavi önerilmektedir. Sistit olanlara oral antibiyoterapi, pyelonefrit olanlara gram pozitif ve negatif etkenleri kapsayacak şekilde IV antibiyoterapi önerilmektedir.

2.12.4.2. Fırsatçı Enfeksiyonlar

İmmünesüpresif hasta sayısının fazlaşması ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte fırsatçı enfeksiyonlar ile daha fazla karşılaşmaktayız.

2.12.4.2.1. Sitomegalovirüs (CMV)

CMV toplumda yaygın görülen bir şekilde primer enfeksiyonu takiben latent olarak kalan bir virüstür. Transplant hastalarında İS tedavi sebebiyle aktiveleşebilir. Hastalarda akut greft kaybı ve ölüm ile ilişkili olabilmektedir. Enterit, kolit, hepatit, pnömoni, menenjit, ensefalit, retinit yapabilmektedir. Ateş, halsizlik, artralji, lökopeni, trombositopeni sebebi olabilmektedir. Nakil sonrası belli aralıklarla rutin olarak kanda CMV PCR bakılmalıdır. Tespit edildiğinde asemptomatik hastalarda antimetabolit kesilmelidir. Takipte viral yük artmadıkça veya semptom gelişmedikçe antiviral tedavi önerilmemektedir. Semptomatik hastalarda antimetabolit kesilmekle beraber gansiklovir veya valgansiklovir başlanmalıdır. Ortalama tedavi süresi 21 gündür. Semptomlar düzeline kadar ve en az bir hafta arayla alınan iki örnekte viremi kaybolana kadar tedaviye devam edilmelidir. Sonrasında 1-3 ay profilaktik şekilde valgansiklovire devam edilmelidir.

2.12.4.2.2. BK ve JC Virüs

Renal tübülde ve üroepitelyal hücrelerde ömür boyu bulunabilen toplumun çoğunda var olan bir virüstür. Genelde sessiz ve benignidir. İmmünesüprese hastalarda aktive olup ciddi enfeksiyon tablosuna yol açabilir. İmmünesüpresif tedavinin yoğun olduğu ilk zamanlarda ortaya çıkar. İlk senede hastaların 1/4- 1/3'ünde idrarda asemptomatik olarak tespit edilir. Bu hastaların yarısında kanda da tespit edilir. Viremi renal tübüler hasara ve BK ilişkili nefropatiye sebep olabilir. Kreatinin artışı dışında hiçbir belirtisi olmadan greft kaybına yol açabilir. Nakil sonrası belli aralıklarla rutin olarak ve greft disfonksiyonundan şüphelenildiğinde BK/JC PCR bakılmalıdır. Kanda 1000 kopya/ml den fazla tespit edilmesi viremi olarak adlandırılır. Özellikle 10000 kopya üzeri BK ilişkili nefropati ile alakalıdır. Viremi tespit edilen hastada greft disfonksiyonu yoksa İS tedavi azaltılıp hasta

2-4 haftada bir takip edilir. İlk başta veya takiplerde greft disfonksiyonu olanlarda İS tedavinin azaltılmasına rağmen greft disfonksiyonu devam ediyorsa viremi azalmıyorsa ve greft disfonksiyonunu açıklayacak başka sebep yoksa böbrek biyopsisi yapılmalıdır. Böbrek biyopsisi tanının kesinleştirilmesi ve ciddiyetin belirlenmesi için altın standarttır. Tedavide immün supresiflerin azaltılması haricinde, İVİG, leflunomid, sidofovir, kinolon grubu antibiyotikler gibi ajanlar kullanılmaktadır fakat bu ajanların etkinliği kesinleştirilememiştir.

2.12.4.2.3. Diğer Enfeksiyonlar

Hepatit B ve C, *Nocardia Asteroides*, *Listeria Monositogenezis*, *Aspergillus Fumigatus*, *Pnömosistis Jirovecii*, Herpes Simplex, Varicella Zoster, EBV, tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonlar da görülebilir.

2.12.5. Nakil Hastalarında Diyabetes Mellitus

Yeni böbrek insülini daha iyi metabolize edip atabilir. GK, KNİ ve mTOR inhibitörlerinin diyabetojenik etkisi mevcuttur. Bu sebeplerden dolayı birçok hastada nakil sonrası Diyabetes Mellitus gelişebilmektedir. Böbrek nakli sonrası gelişen diyabet NODAT (new-onset diabetes mellitus after transplantation) olarak isimlendirilmektedir. En sık posttransplant ilk birkaç ayda gelişmektedir.[92] Hastalar rutin olarak açlık kan şekeri ve gerektiğinde HbA1C ile taranmalıdırlar. Lüzum görüldüğünde kullanılan diyabetojenik ajanların dozları azaltılabilir veya daha az diyabetojen olan ajanlar ile değiştirilebilir.

2.12.6. Nakil Hastalarında Kemik Metabolizması ve Hastalıkları

Kemik hastalığı KBH'da yaygındır ve genellikle nakil sonrasında da persiste etmektedir. Nakil öncesi osteodistrofi varlığı sonrasında KNİ ve GK kullanımı, hiperparatiroidizmin sebat etmesi, kalsiyum ve D vitamini eksikliğinin olması nakil sonrası kemik hastalığının görülme riskini arttırmaktadır. Hastalarda düzenli olarak PTH, D vitamini, kalsiyum ve fosfor bakılmalıdır.

Persisten hiperparatiroidizm nakil sonrası %50 hastada görülmektedir. PTH'nın üst sınırın 2-3 katı üstünde seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Mortalite riskinde artış ve greft ömründe kısalma ile ilişkili bulunmuştur. Hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile prezente

olmaktadır. Bazı hastalarda hiperkalsemi ve hipofosfatemi olmadan izole PTH yüksekliği de görülebilir. Tedavide D vitamini, aktif D vitamini, sinekalset ve subtotal paratiroidektomi uygulanmaktadır.

Osteoporoz naklin hemen sonrasında ortaya çıkabilmektedir. GK ve KNİ persisten hiperparatiroidizm varlığı osteoporoza sebep olmaktadır. Düzenli olarak KMD takibi gereklidir. Tedavide D vitamini, kalsiyum desteği, bifosfonatlar, denosumab kullanılabilir.

Genel popülasyona kıyasla nakil hastalarında osteonekroz riski daha yüksektir. Önceki çalışmalarda posttransplant üç yılda insidensi %15 olarak bildirilmiştir.[93]

2.12.7. Nakil Hastalarında Hematolojik Komplikasyonlar

Lökopeni nakil sonrası yaygındır ve nakil sonrası ilk bir yılda % 20-60 hastada görülmektedir. [94] Lenfopeni, nötropeni veya ikisi birden görülebilir. Sıklıkla ilaç yan etkisidir. Anti timosit globulin, alemtuzumab, antimetobolit ajanlar, antiviral ajanlar, trimetoprim sulfametaxazol, KNİ sebebi gelişmektedir. EBV, CMV, Parvovirus 19, HHV-6 ve İnfluenza da lökopeniye sebep olabilir. Lökopeni görüldüğünde EBV, CMV, Parvovirus testlerine bakılmalıdır. İlaç yan etkisi düşünülüyorsa şüpheli ilaç dozu azaltmalı veya kesilmelidir. Dozu azaltırken veya ilacı keserken allogreft rejeksiyonu riski artabileceği için temkinli davranılmalıdır. Ciddi nötropenisi olan hastalarda G-CSF gerekebilir.

Nakil sonrası anemi %30-40 hastada ortaya çıkarken ciddi anemi % 8-10 hastada görülebilmektedir.[95] Naklin öncesinde hastaların hemen hepsinde EPO eksikliği veya kronik hastalık anemisi sebebi anemi mevcuttur. Nakil sonrasında ameliyatta kaybedilen kan ve inflamasyon, kullanılan ilaçlar sebebi anemi persiste olabilmektedir. Greft fonksiyonu normal olup anemiye katkıda bulunacak başka bir sebep olmayan hastalarda 6-12 ay içinde anemi düzelmektedir.

Posttransplant polistemi 6 aydan fazla Hb'nin 17 g/dl ve Hct'nin %51 nin üstünde seyretmesi olarak tanımlanır. Genellikle nakil sonrası 8-24. ayda hastaların %22'sinde ortaya çıkabilmektedir. Tedavide ACE-İ/ARB ler ve flebotomi kullanılmaktadır.

Trombositopeni nakil sonrası ilk bir yıl içinde görülebilmektedir. Genellikle lökopeni ve anemi ile beraber ortaya çıkmaktadır. Sebep genellikle ilaçlardır.

2.12.8. Nakil Hastalarında Malignite

Nakil hastalarında malignite gelişim riski genel popülasyona göre üç kat yüksektir. [96]

Cilt ve dudak kanserleri gelişen malignitelerin %40'ını oluşturmaktadır. [97] En çok skuamöz hücreli karsinom, bazal hücreli karsinom, melanom ve kaposi sarkomu bildirilmiştir. İmmüsupresif ajanlar, fırsatçı onkojenik virüsler, güneş maruziyeti risk faktörleri arasındadır.

Anogenital kanserler malignitelerin %2-3 ünü oluşturmaktadır. [98]

Lenfoproliferatif hastalıklar da görülen maligniteler arasındadır. 66.159 nakil hastasında yapılan bir çalışmada %1,8 inde lenfoproliferatif hastalık görülmüş. Bunlardan %70 i Non-Hodgkin Lenfoma, %14 ü Multipl Myelom, %11 i lenfoid lösemi, %5 i Hodgkin Lenfoma olarak bildirilmiştir.[99]

Böbrek nakil hastalarında %0,5 ile %3,9 arasında renal karsinom bildirilmiştir. Genel popülasyona göre risk 10-100 kat artmıştır. Bunların %74'nü RCC, %12'sini transizyonel hücreli karsinom/ürotelyal karsinom oluşturmaktadır. Çoğu karsinom hastanın kendi böbreğinde ortaya çıkmaktadır. Fakat donör böbreğinde karsinom varlığından haberdar olunmayıp kanserin de transplantasyonunun yapıldığı vakalar da mevcuttur. Yine seneler içinde allogreftte de kanser gelişebilir. Analjezik nefropatisi ve edinilmiş kistik böbrek hastalığı risk faktörleri arasındadır. Edinilmiş kistik böbrek hastalığı olan hastaların yılda bir, diğer hastaların üç yılda bir renal USG ile taranması önerilmektedir.[100]

Nakil hastalarında hepatobilyer kanser, uterus kanseri, prostat kanseri, kolorektal kanserde de risk artışı bildirilmiştir.[100]

2.12.9. Nakil Hastalarında Elektrolit ve Asid Baz Bozuklukları

Hipomagnezemi nakil sonrası yaygındır. KNİ yan etkisidir. Ayrıca posttransplant DM gelişimi ve KNİ nefrotoksitesisi gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.[101]

Hiperkalemi allogreft fonksiyon bozukluğu veya ACE-İ/ARB, KNİ, beta bloker, trimetopirim sulfametaksazol ilaç yan etkisi olarak gelişebilir. Potansiyel suçlu ajanın doz azaltımı veya kesilmesi gerekebilir. Loop diüretikleri kullanılabilir.

Hiperkalsemi ve hipofosfotemi hastalarda yaygın olarak görülmektedir. Hiperparatiroidi sebebiyle ortaya çıkabildiği gibi takrolimus da üriner fosfat kaybına yol açarak hipofosfatemiye sebep olabilir.

Metabolik asidoz allograft fonksiyon kaybı, KNI toksisitesi, tek böbreğin pH'yı ayarlamada yetersiz kalışı sebebiyle gelişebilir. KNI'ler Tip 4 renal tübül asidoza sebep olabilir.

2.12.10. Nakil Hastalarında Hiperürisemi ve Gut

Hastaların %13 ünde Gut ortaya çıkabilmektedir.[102]

Kalsinörin İnhibitörlerinden özellikle Siklosporin Ürik asit atılımını azaltarak Hiperürisemiye sebep olmaktadır. Bozulmuş Allograft fonksiyonu, Loop ve Tiyazid diüretiklerinin kullanımı risk faktörleri arasındadır. Gut tanısı konmadan başta septik artrit olmak üzere monoartritin diğer nedenleri dışlanmalıdır. Tedavide İntraartiküler GK, sistemik GK, NSAİİ ler, Kolşisin, Allopurinol, Febuxostat, Probenesid, IL-1 Antagonistleri kullanılır.

Allopurinol ve Febuxostat Azatiyopurin kullanan hastalarda kontrendikedir.

Kolşisin Siklosporin kullananlarda kontrendikedir. Ayrıca GFR 30 un altında olanlarda, karaciğer yetmezliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir.

2.12.11. Nakil Hastalarında İnfertilite ve Gebelik

SDBY de infertilite yaygın bir problemdir.[103] Nakil sonrası birkaç ay içinde fertilitede iyileşme görülmektedir. Bazı erkek hastalarda sperm sayısında kalıcı azalma ve sperm morfolojisindeki değişim sebebiyle infertilite devam edebilir.[104]

Nakil hastalarında genel popülasyona göre gebelik ve komplikasyonsuz gebelik oranları düşüktür. Nakil hastalarında gebelik hem anne hem bebek için yüksek risklidir.

Rejeksiyon ve Enfeksiyon riskinin en fazla olduğu nakil sonrası ilk 1 yıl kadınlar için gebelik önerilmemektedir. CMV enfeksiyonu geçirenlerde en az 6-12 ay beklenmesi önerilmektedir. Greft fonksiyonunun optimal olması (Kreatinin 1.5 mg/dl nin altında) minimal bile olsa proteinürinin olmaması son 1 yıl içinde rejeksiyon öyküsünün olmaması

, Teratojenik ajanların önceden kesilmiş olması, İmmünespresif tedavinin istenilen dozda olması gebe kalacak hastalarda istenen şartlar arasındadır.

Tüm IS ajanlar gebelikte risk taşımaktadır. MMF ve MTOR inhibitörleri kesin kontrendikasyon taşımaktadır. Gebelikten en az 6-12 hafta önce kesilmelidir.[105] CNI, Azatiyopurin ve GK daha az risk taşımaktadır.

Gebe kalan nakil hastası 2-4 haftada 1 Transplant Nefroloğu ve Kadın doğumcu tarafından takip edilmelidir.

HT, Preeklampsi, Gestasyonel Diyabet, Allogreft fonksiyon kaybı ve enfeksiyon nakil hastalarında daha sık görülmektedir.

Kontrendikasyon olmadığı müddetçe normal doğum önerilmektedir.

Yeteri kadar veri olmamasına rağmen emzirme döneminde CNI, Azatiyopurin ve KS ile devam edilen hastalarda emzirme teşvik edilmelidir. MMF ve MTOR inhibitörleri emzirenlerde kontrendikedir.

Hastalar için mutlaka planlı ve Transplant Nefroloğu ile beraber karar verilen gebelik önerilmektedir. Gebelik uygun olmadığı müddetçe kontrasepsiyon önerilmelidir.

2.12.12. Nakil Sonrası Allogreft ile Alakalı Problemler

Böbrek naklinde karşılaşılan en sık komplikasyon Allogreft disfonksiyonudur. Bazı hastalarda greft kaybına sebep olur. ABD’de 1 sene içinde Canlı donörlerden alınan greftlerin %5 i Kadavradan alınan greftlerin %11 i kaybedilmektedir. [106] Allogreft disfonksiyonunun erken tanınması reversibl sebeplerin önüne geçmek için önem arz etmektedir.

Serum Kreatinininin 1-3 ay süresince bazalin %25 üstünde seyrettiği hastalar, Nakil sonrası Kreatinin seviyesinde beklenen düşüş görülemeyen hastalar, 1 gr/gün üstünde proteinürisi olan hastalar Allogreft disfonksiyonu açısından tetkik edilmelidir.

2.12.12.1. Akut Rejeksiyon

Akut Renal Allogreft Rejeksiyonu Allogreft disfonksiyonu için en sık sebeptir.

Nakil sonrası bazı böbrekler maksimal antirejeksiyon tedaviye rağmen fonksiyon kazanamazlar. Rejeksiyon sonrası düzelen böbreklerde uzun dönem greft sağkalımına negatif bir etkisi vardır.

Akut rejeksiyon Allogreft fonksiyonunda akut kötüleşme ile tanımlanmaktadır. Spesifik Patolojik bulguları vardır. Akut T hücre aracılı (Sellüler) ve Antikor aracılı olmak üzere 2 alt tipi vardır. Bazı hastalarda bu 2 alt tip beraber bulunabilir. Sublinik rejeksiyon tanımı ise biyopside rejeksiyon bulguları olup kreatininin yükselmediği durumlar için kullanılır.

Risk faktörleri arasında pre-sensitizasyon (Donör Spesifik Antikor(DSA) veya Panel reaktif antikor varlığı) HLA uyumsuzluğu, çocuk nakil hastası, Kan grubu uyumsuzluğu, uzamış iskemi ve gecikmiş greft fonksiyonu mevcuttur. Bunlara ek olarak hastada daha önce rejeksiyon öyküsünün olması, ilaç uyumsuzluğu da risk faktörleri arasındadır.

Akut rejeksiyon episodları uzun dönem Allogreft sağkalımını kısaltabilmektedir. Son yıllarda akut rejeksiyon görülme sıklığında azalma olsa da uzun dönem Allogreft sağkalımda benzer iyileşme mevcut değildir.

Akut rejeksiyon genellikle post-transplant ilk 6 ay içinde ortaya çıkmaktadır. 12 aydan sonrasında da ilaç uyumsuzluğu ve immunsupresiflerin uygunsuz şekilde dozunun azaltılması ile ortaya çıkabilmektedir. Akut rejeksiyon episodlarını çoğu hastada asemptomatik geçerken bazı hastalarda ateş, kırgınlık, oligüri ve greft bölgesinde hassasiyet görülebilmektedir. Hipertansiyon yaygın bir bulgudur.

Akut rejeksiyonda kreatininde akut yükselme görülür. Kreatinin yüksekliği akut rejeksiyon episodunda geç bir bulgudur ve önemli derecede histolojik hasar varlığını gösterir. Pyüri ve Proteinüri görülebilir. Görüntüleme bulguları nonspesiftir, akut böbrek hasarının diğer nedenlerini dışlamada yeri vardır.

Aşağıdaki durumların en az 1 tanesinin varlığında akut rejeksiyondan şüphelenilmelidir

- 1) Kreatinin seviyesinin bazalin %25 üstünde seyretmesi
- 2) Kreatinin seviyesinin beklenenden daha yukarıda seyretmesi (Mesela transplant sonrası kreatinin düşüşünün erken bir şekilde sonlanması)
- 3) Yüksek sensitize olmuş, AB0 uyumsuzluğu olan, DSA görülen, uygunsuz şekilde IS tedavi verilmiş hastalar gibi Antikor Aracılı rejeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastalarda az bir kreatinin artışı bile rejeksiyon ihtimalini akla getirmelidir.
- 4) 1 gr/gün ün üstünde Proteinüri
- 5) dd-cfDNA (Plasma donor-derived cell-free DNA) nın %1 in üstünde olması

Akut rejeksiyon tanısı Allogreft biyopsisi ile konmaktadır. Rejeksiyonun seviyesini, tipini ve irreversibl hasarın derecesini göstermektedir. Biyopsi ayrıca CMV, BK virüs Nefropatisi, İntertisyel Nefrit, Pyelonefrit, Rekürren Glomeruler hastalık ve Posttransplant Lenfoproliferatif hastalık gibi böbrek hasarının diğer nedenlerini dışlamada yardımcı olmaktadır.

- Akut hücre aracılı rejeksiyonda Histolojik bulgulara göre Banff sınıflaması kullanılmaktadır.[107] Borderline rejeksiyonda Takrolimus seviyesini yüksek tutup MMF dozunu arttırmak yeterli olurken, Grade 1-2-3 rejeksiyonda Pulse Steroid, Anti Timosit Globulin, Alemtuzumab kullanılmaktadır.
- Antikor Aracılı Rejeksiyon nakil sonrası Allogreft disfonksiyonunun en sık nedenidir. [108] Nakil öncesi DSA tespit edilen hastalar desensitize hastalara göre daha yüksek risklidir. Koruyucu olarak bu hastalara çapraz nakil önerilmesi, Plazmaferez, Anti Timosit Globulin ve Rituximab ile desentisizasyon yapılması yaklaşımlar arasındadır. Bu hastalar yüksek riskli kabul edilmeli ve uygun şekilde IS tedavi verilmelidir. Nakil sonrası DSA gelişimi daha çok ilaç uyumsuzluğu veya uygunsuz immunsupresyon sebepli ortaya çıkmaktadır. Antikor aracılı rejeksiyonu tedavide esas hedef DSA'ların ve Klonal B hücrelerin eradikasyonudur. Bu amaçla GK, Plazmaferez, IVIG Rituximab kullanılmaktadır.
- Hiperakut Antikor Aracılı Rejeksiyon nakil öncesi oluşmuş ABO izoaglutininler, Antiendotelyal antikorlar, Anti HLA antikorlar gibi DSA'lara bağlı gelişen 24 saat içinde greft kaybına sebep olabilen bir durumdur. Genellikle operasyon sırasında

cerrah tarafından pembe olan böbreklerin alacalı ve siyanotik olması ile farkedilir. Biyopside intrarenal koagulopati ve trombuslar, kortikal nekroz görülür. Nakil öncesi cross-match yapılması ile bu durumun önüne geçilebilir.

- Kronik Aktif Antikor Aracılı Rejeksiyon ilk olarak 2001 de tanımlanmıştır. Akut inflamasyon bulguları yoktur. Genellikle posttransplant 6 aydan sonra ortaya çıkar. Kalıcı hasar gelişmiş olduğu için tedavisi Akut rejeksiyona göre daha zordur. GK, IVIG ve Rituximab tedavide kullanılmaktadır.

2.12.12.2. Kronik Allogreft Nefropatisi

Allogreft yetmezliği SDBY'nin sık görülen sebeplerinden bir tanesidir ve nakil listesinde bekleyen hastaların %25-30 unu bu hastalar oluşturmaktadır. ABD de yapılan nakillerin %20 sinde 1 veya daha fazla böbrek bu sebeple kaybedilmiştir.

1 yıldan sonra görülen Allogreft kaybının mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte Klinikopatolojik olarak Kronik Allogreft Nefropati veya İntertisyel Fibrozis/Tübüler Atrofi şeklinde isimlendirilmektedir. Daha önce Kronik Rejeksiyon, Transplant Nefropatisi, Kronik Allogreft disfonksiyonu, Transplant Glomerulopatisi, Kronik Allogreft Hasarı şeklinde isimlendirilmiştir.

Alloantijen alakalı olarak akut rejeksiyon öyküsü, CNİ toksisitesi gibi risk faktörleri tanımlanmıştır. CNİ'ler vazokonstrüktif etkileri sebebiyle kronik renal iskemiye sebep olarak intertisyel fibrozis ve tübüler atrofi gelişimine sebep olabilirler.

Alloantijen alakalı olmayan risk faktörlerinden Hipertansiyon, Glomeruler hiperfiltrasyon ve hipertrofi, rekürren veya de novo parankimal hastalık, gecikmiş greft fonksiyonu ve hiperlipidemi tanımlanmıştır.

Özellikle Hipertansiyon ve Proteinürinin eşlik ettiği yavaş ve progresif bir şekilde fonksiyon kaybı olan hastalarda Kronik Allogreft Nefropatiden şüphelenilmelidir. Görüntüleme ve Labaratuar ile kronik fonksiyon kaybına neden olabilecek nedenler dışlandıktan sonra Proteinürisi 1gr/gün üstünde seyreden hastalarda tanıyı doğrulama amaçlı biyopsi yapılmalıdır.

Koruma amaçlı yöntemler bulunsa da genellikle bu yöntemler efektif olmamaktadır ve hastaların hemen hepsi SDBY'ye progrese olmaktadır.

- Koruma amaçlı olarak hastalarda CNI, GK ve antimetabolit içeren 3'lü immunsupresyonun uygun şekilde uygulanması önerilmektedir. CNI'ler Kronik Allogreft Nefropatisi'ne sebep olsa da kar/zarar hesabında IS faydaları daha ağır basmaktadır. Kronik Allogreft Nefropatisi düşünülen hastalarda Takrolimus düzeyi 3.5-5 ng/ml Siklosporin düzeyi 75-125 ng/ml olacak şekilde alt sınıra yakın tutulmalıdır. CNI'lerin kesilmesi durumunda DSA gelişip akut rejeksiyon görüldüğü için kesilmeleri önerilmemektedir.
- Hipertansiyon, Hiperlipidemi gibi risk faktörleri mevcutsa tedavi edilmelidir.

2.12.12.3. Gecikmiş Greft Fonksiyonu

Posttransplant 1 hafta içinde diyaliz ihtiyacının olması olarak tanımlanır. Böbrek-Donör Profil İndeksi (KDPI) %85'in üzerinde olan hastalarda ve kadavradan nakil yapılanlarda daha sık görülmektedir.[109],[110]

Gecikmiş Greft Fonksiyonun en sık sebebi Postiskemik Akut Tübüler Nekrozdur. Soğuk iskemik zamanın 24 saati aşması, İndüksiyonda 10 mg/kg üstünde Siklosporin kullanılması, Greft kalitesinin düşük olması, Hastanın daha önce nakil öyküsünün olup sensitize olması risk faktörleri arasındadır.

2.12.12.4. Volüm yetersizliği

Anestezik maddeye bağlı veya indüksiyonda kullanılan antilenfosit ajanların sebep olduğu sitokinlere bağlı olarak vazodilatasyon gelişerek sıvı extravazasyonuna ve intravasküler volüm kaybına sebep olabilir. Hastaya Santal Venöz Basınç 7-11 mmHg olacak şekilde İntaoperatif 3-5 litre sıvı verilmelidir.

2.12.12.5. Ateroemboli

Allogreft disfonksiyonun nadir bir sebebidir. Transplant sonrası erken veya geç dönemde olabilir. Ateroemboli kaynağı hastanın kendi damarı veya donörün damarı olabilir.

2.12.12.6. Cerrahi Komplikasyonlar

Vasküler **tromboz** primer olarak veya rejeksiyona sekonder ortaya çıkabilir. Primer tromboz sık değildir %0.5-6 arasında görülür. Genellikle greft kaybına yol açar. Tromboz; intimal diseksiyon, arterin kink yapması, kink yapan venin angulasyonu gibi teknik problemler sebebiyle ortaya çıkabilir. Arteryel tromboz hipotansiyon, hiperakut-akut rejeksiyon, hiperkoagulopati durumu, multipl renal arterler sebebiyle oluşabilirken venöz tromboz hiperkoagulopatik durum, hematoma veya lenfoselin baskısı, anastomik stenoz, derin ven trombozunun uzanımı şeklinde ortaya çıkabilir. Massif proteinüri tromboz riskini artırır.

Transplante böbrekten idrar kaçağı (**Ürinoma**) ilk birkaç hafta içinde Kreatininde artış idrar çıkışında azalma ve karın ağrısı şeklinde gözlenebilir. Kaçak yeri genellikle Üreteroneostomi etrafıdır. Distal üreterde iskemik nekroz veya Cerrahi tramva sebebiyle gelişir. İdrar kaçağı Allogreft etrafında ürinoma şeklinde toplanıp ultrasonda veya radyonüklid görüntülemeyle tespit edilebilir.

Periferik **hematom**ların çoğu naklin hemen sonrasında gelişir ve müdahale gerektirmeyecek kadar küçük olur. Bazı hematomlar progresif olarak retroperitoneal boşluğa uzanarak Allogreftte, üretere, damarlara baskı yaparak fonksiyon kaybına yol açabilir. Antikoagulan alanlarda risk daha fazladır.

Lenfosit hastaların %26 sında ortaya çıkar. Donörün lenfatiklerinin kesilmesine bağlı olarak veya verici böbreğinin lenf nodundan kaçak olması sebebiyle oluşan lenfosit içerikli kist olarak tanımlanır. Küçük olanları genelde asemptomatik olup spontan olarak rezolve olur. Daha büyükleri nakil sonrası 1 hafta-6 ay içinde oluşabilir ve allogreftte ve mesaneye kompresyon semptomları ile ortaya çıkar. Ultrasonografi ile tespit edilebilir.

2.12.12.7. CNI Nefrotoksitesisi

Takrolimus ve Siklosporin nefrotoksitesite sebebiyle akut veya kronik rejeksiyona yol açabilirler. Hasar ilk 3 ayda ortaya çıkan akut azotemi şeklinde ortaya çıktığında doz azaltımı ile geri dönüşlü olabilirken, 3 aydan sonra gelişen hasar genellikle geri dönüşsüz olur.

Risk faktörleri arasında donörün yaşlı olması, beraberinde NSAİİ gibi nefrotoksik ilaç kullanımı, diüretik kullanımı, Sitokrom P-450A4/5 aktivitesini inhibe eden ilaçların kullanımı tanımlanmıştır.

CNI'ler Trombotik Mikroanjyopatiye sebep olabilirler.

Ayrıca Hiperkalemi, Metabolik Asidoz, Hipofosfatemi, Hipomagnezemi, Hiperkalsiüri ve Hiperürisemi gibi yan etkileri de mevcuttur.

2.12.12.8. Trombotik Mikroanjyopati

Nakil öncesi TTP veya HÜS'ün rekürrensi şeklinde ortaya çıkabildiği gibi CNI nefrotoksisitesine, Antikor aracılı rejeksiyona, Hiperkoagulabiliteye bağlı gelişebilir. Hemolitik anemi, Trombositopeni, LDH yüksekliği görülür ve akut Allogreft disfonksiyonuna yol açar.

2.12.12.9. Rekürren Primer Hastalık

Özellikle Nakil öncesi Glomerulonefriti olanlarda Allogreft disfonksiyonu geliştiğinde muhakkak rekürrens göz önünde bulundurulmalıdır. FSGS, Primer Membranöz Nefropati, Membranoproliferatif Glomerulonefrit, Kompleman aracılı HÜS ve C3 Glomerulopati en sık nüks eden hastalıklardır. Tanı için biyopsi gereklidir.

2.12.12.10. Renal Arter Stenozi

Nakil sonrası 3.ay-2.yıl arası kreatinin yüksekliği ile prezente olabilir. Özellikle Hipertansiyonu ve Polistemisi olan hastalarda Allogreft disfonksiyonu geliştiğinde göz önünde bulundurulmalıdır.

2.12.12.11. Üriner Obstrüksiyon

Mesane disfonksiyonuna veya Benign Prostat Hiperplazisine bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca üreteryal kinke ve iskemi veya BK virüse bağlı gelişen üreteryal skara, lenfoselin kompresyonuna sekonder gelişebilir.

2.12.12.12. De novo Glomeruler Hastalık

Nakil sonrası görülen glomerulonefritlerin çoğunu primer hastalığın rekürrensi oluştursa da de novo glomeruler hastalık da görülebilir. Klasik glomerulonefritlere benzer şekilde Kreatinin yüksekliği, Proteinüri, Hematüri, aktif idrar sedimenti ile ortaya çıkabilirler.

2.12.13. Nakil sonrası sağkalım

Diyalize kıyasla başarılı bir nakil hayat kalitesini iyileştirmekte ve mortalite riskini düşürmektedir.[111] Mortalite oranları HD ve PD'de benzerdir.[112]

Greft ve hasta sağkalımında son yıllarda iyileşme mevcuttur. ABD, AB, Avustralya ve Yeni Zelanda verileri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4: Nakil Sonrası Sağkalım Oranları[113]

| Outcome | US ¹ | | ANZ ² | | Europe ³ | | Canada ⁴ | |
|---------------------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | Primary | Retransplant | Primary | Retransplant | Primary | Retransplant | Primary | Retransplant |
| Deceased donation | | | | | | | | |
| 1-year allograft survival | 93.4 | 92.5 | 95.0 | 94.0 | 90.7 | N/A | 94.9 | N/A |
| 5-year allograft survival | 72.4 | 71.6 | 81.0 | 83.0 | 77.8 | N/A | 81.4 | N/A |
| 1-year patient survival | 97.0 | 97.2 | 98.0 | 96.0 | 96.0 | N/A | N/A | N/A |
| 5-year patient survival | 86.1 | 88.9 | 90.0 | 96.0 | 87.1 | N/A | N/A | N/A |
| Living donation | | | | | | | | |
| 1-year allograft survival | 97.2 | 97.3 | 98.0 | 98.0 | 95.8 | N/A | 97.7 | N/A |
| 5-year allograft survival | 84.6 | 81.4 | 90.0 | 83.0 | 86.9 | N/A | 90.8 | N/A |
| 1-year patient survival | 98.7 | 99.0 | 99.0 | 99.0 | 98.6 | N/A | N/A | N/A |
| 5-year patient survival | 93.1 | 92.9 | 95.0 | 94.0 | 94.3 | N/A | N/A | N/A |

1998 yılında kadavradan yapılan nakillerde 10 yıllık greft kaybı oranı %57.2 olarak bildirilmişken 2006 yılında %51.6 olarak bildirilmiştir. 10 yıllık ölüm-dışı greft kaybı %33.7 den %26.2 ye düşmüştür. 2006 yılında canlı vericiden yapılan nakillerde 10 yıllık tüm sebeplere bağlı mortalite %34.2 olarak bildirilmişken ölüm-dışı greft kaybı %18 olarak bildirilmiştir.[114]

230.000 diyaliz hastasında yapılan büyük bir çalışmada (bu hastaların 46.000 i bekleme listesinde olup 23.000 ine kadavradan nakil yapılmış)[115]

- Yıllık ölüm oranı nakil yapılan hastalarda bekleme listesinde olanlara göre önemli ölçüde düşük bulunmuş (%3.8 e %6.3)
- Nakilden 2 hafta sonrasında itibaren ölüm riski bekleme listesindeki hastalara göre düşük bulunmuş.
- Diyabetiklerde, Afroamerikalılarda, Obezlerde, 60-74 yaş aralığı da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında, hatta marjinal (ideal şartları taşımayan) vericilerden alınan böbreklerde dahi sağkalımda iyileşme görülmüş.

Sağkalımda iyileşme sebepleri olarak üremik toksinlerin temizlenmesi, diyalizdeki inflamasyon ve oksidatif stresin azalması, diyabetik hastalarda mikrovasküler hastalığa sebep olan glikasyon ürünlerinin temizlenmesi, sol ventrikül hipertrofinin gerileyip koroner arter hastalığının daha az görülmesi gösterilmektedir. Ayrıca inflamasyon ve oksidatif stres de kardiyovasküler hastalığa sebep olmaktadır.

Sağkalım diyaliz hastalarına göre daha iyi olsa da nakil hastalarının mortalitesi genel popülasyona göre daha yüksektir. Greft kaybı olmayanlarda yapılan bir Avrupa çalışmasında ilk 1 yılda benzer yaştaki genel popülasyona göre mortalite 14 kat fazla, 1 yıl sonrasında 4 kat fazla olarak bildirilmiştir.[116]

2.12.13.1. Sağkalımı etkileyen Faktörler

Allogreftin kaynağı, hasta yaşı, komorbid durumların varlığı, cinsiyet, ırk, sigara kullanımı, IS derecesi sağkalımı etkilemektedir.

Canlı donörden yapılan nakillerde kadavraya göre sağkalım daha iyidir. Canlı vericiden yapılan nakillerde 5 yıllık sağkalım %91 olarak bildirilmişken, genişletilmemiş kriterli vericilerden yapılan kadavra nakillerde %84, genişletilmiş kriterli vericilerden yapılan kadavra nakillerde %70 olarak bildirilmiştir.

Böbrek Donör Profil İndeksi(KDPI) nin %85 in üzerinde olması çoğunlukla genişletilmiş kriterli verici terminolojisinin yerini almıştır. KDPI posttransplant Greft yetmezliği riskini tahminen göstermektedir. Donör yaşı, ırkı, Kreatinini, Diyabet ve Hipertansiyon öyküsünü, ölüm sebebini, boyunu, kilosunu, Hepatit C varlığını, Bağışın kardiak ölümden sonra veya önce yapıldığını kullanarak riski hesaplamaktadır.

Alicının yaşı yükseldikçe mortalite riski artmaktadır. Risk artmasına rağmen sağkalım yine de oldukça iyidir. 65 yaş üstü nakil yapılan hastalarda 1 ve 5 yıllık sağkalım %90 ve %70 olarak bildirilmiştir.[117] Bu sebeple yaşlı diyaliz hastaları sırf yaşları sebebiyle nakil programlarından uzak tutulmamalıdır.

Özellikle Vasküler hastalıklar olmak üzere sistemik hastalık varlığı perioperatif mortalite riskinde artışa sebep olmaktadır ve uzun-dönem hasta sağkalım süresini düşürmektedir. Primer olarak böbreği etkileyen Polikistik hastalık veya glomerulonefrit gibi hastalıklarda Hipertansiyon, Diyabet gibi Sistemik hastalıklara göre sağkalım daha iyi bulunmuştur. Obezite ölüm riskini arttırmaktadır.

Nakil sonrası ölümlerin %50-60 ı direkt Kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir.[118] Bu konuyu ileride ayrıntılı şekilde ele alacağız.

Nakil sonrası Diyabetik hastaların 5 yıllık sağkalımı %75-80 dir ve Nondiyabetiklere göre daha düşüktür. Ancak Diyabetik Nakil hastalarının sağkalımı KDPI %85 üzerinde nakil yapılmış olsa bile Diyabetik diyaliz hastalarından daha iyidir.[119]

İndüksiyon, idame ve Akut rejeksiyon dönemlerinde kullanılan IS seviyesi nakil sonrası enfeksiyon için majör risk faktörüdür. Enfeksiyonlar erken nakil sonrası dönemde mortaliteye yol açabilmektedir.

Nakil sonrası erken dönemde greft disfonksiyonu uzun dönem greft sağkalımını olumsuz şekilde etkilemektedir. Hasta sağkalımı persistan, uzun dönem greft fonksiyonu olanlarda daha yüksek görülmüştür. [120] Son yıllarda erken dönemde akut rejeksiyon oranları düşse de uzun dönem greft sağkalım oranları çok değişmemiştir. Bunun sebebi istatistiksel olarak ölüm dışı greft kaybı tanısının daha çok girilmesi kaynaklı olabilir.

2.12.14. Nakil Sonrası Ölüm

Ölüm sebeplerinin oranları yıllar içinde ve yaşa bağlı değişiklikler göstermektedir.

1970-1980 yılları arasında ölümlerin %9.6 sıندان Kardiyak hastalık, %1.2 sinden malignite, %2.4 ünden SVO sorumlu iken 1990-1999 arasında %30.3 ünden Kardiyak hastalık, %13.2 sinden malignite, %8 ünden SVO sorumlu bulunmuştur.[121] Genç hastalarda Kardiyovasküler ölüm daha az görülmektedir.[91] Enfeksiyon diğer sık görülen ölüm sebebidir.

2.13. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KORONER ARTER HASTALIĞI

Kardiyovasküler hastalık (KVH) dünya çağında özellikle 60 yaş üstünü etkilemektedir ve 2012-2013 yılları arasındaki tüm dünyada 56 milyon olan toplam ölüm sayısının 17.5 milyonundan (%31) kardiyovasküler hastalık sorumlu bulunmuştur. Yine aynı yıllarda Türkiye’de toplam ölümlerin %32 sinin KVH sebepli olduğu görülmüştür.[122]

2016 yılında ABD’de HD hastalarının %42 sinde PD hastalarının %34 ünde Koroner arter hastalığı (KAH) görülmüş olup, HD hastalarının %14 ünde ve PD hastalarının %12 sinde Akut Miyokard İnfarktüsü bildirilmiştir.[123]

KBH, KAH gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.[3] KBH’lı hastalarda KVH gelişme riski 10-20 kat daha fazladır. KBH’ın var olan KVH üzerine olumsuz etkisi vardır.[124] KBH’lı hastalarda Akut Koroner Sendrom, Perkütanoz Koroner girişim ve Koroner Bypass sonrası mortalite riski daha fazladır.[125] Ayrıca KBH’lı hastalarda atipik semptomların görülmesi tanının gecikmesine sebep olmaktadır. [126]

2.13.1. Kardiyovasküler Hastalığa GFR düşüşü ve Proteinüri'nin etkisi

GFR nin düşmesi ve proteinürinin varlığı KVH gelişim riskini arttırmaktadır.

105.872 kişi ile yapılan spot idrarda albümin/kreatinin oranı ve tGFR bakılarak yapılan bir çalışmada[35] 7,9 yıllık ortalama takipte GFR 95 olanlarla GFR 60,45,30 olanlar karşılaştırıldığında tüm sebeplere bağlı ölüm riski GFR 60 olanlarda 1.18, GFR 45 olanlarda 1.57, GFR 30 olanlarda 3.14 kat artmış görülmüş. Benzer risk oranları Kardiyovasküler mortalitede de görülmüş. Oranlar 65 yaş üstü ve 65 yaş altında aynı görülmüş. Çalışmada spot idrar albümin/kreatinin oranı 0,6(6 mg/g) olanlara kıyasla 1.1(10 mg/g), 3.4(30 mg/g) 33.9(300 mg/g) olanlar kıyaslandığında tüm sebeplere bağlı ölüm riski spot idrar albümin/kreatinin oranı 1.1 olanlarda 1.2, 3.4 olanlarda 1.3, 33.9 olanlarda 2.2 kat artmış görülmüş. Benzer risk oranları Kardiyovasküler mortalitede de görülmüş.

10 kohort un metaanalizinden yapılan hipertansiyon, diyabet veya kardiyovasküler hastalığı olan 266.975 hastanın dahil edildiği bir çalışmada [127] takipte GFR 95 olanlarla GFR 60,45,15 olanlar karşılaştırıldığında kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riski GFR 60 olanlarda 1.11, GFR 45 olanlarda 1.73, GFR 15 olanlarda 3.08 kat artmış görülmüş.

Yukarıdaki çalışmalar ile beraber daha birçok çalışmaya bakıldığında Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp derneği eski rehberlerinde KBH ın KVH için KAH varlığına eşdeğer risk faktörü olarak görülmesini önermişlerdir.[3]

Bu rehberlerin aksine genel olarak KBH'ın KVH için KAH varlığına eşdeğer bir risk faktörü olarak kabul edilmemesinin de birkaç sebebi mevcuttur.

- Bir çalışmada 4 yıllık MI insidensi daha önce MI öyküsü olan hastalarda MI öyküsü olmayan KBH'lılara göre 3 kat yüksek görülmüş.[128]
- KVH riski KBH'ta GFR ye ve Proteinüri seviyesine göre korele şekilde değişiklik göstermektedir. Renal fonksiyon bozukluğu ve Proteinürinin beraber olması bunlardan yalnız birinin olmasına göre riski önemli derecede arttırmaktadır.
- Renal fonksiyon bozukluğu aynı seviyelerde olan hastalar kardiyovasküler açıdan aynı riski taşıyabilirler. Ek komorbiditelerin varlığı riski değiştirmektedir. Mesela 25 yaşında sigara içmeyen bir erkek kendisi ile aynı derecede renal fonksiyon bozukluğu olan fakat sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi öyküsü olan 65 yaş erkek ile aynı riski taşımamaktadır.

2.13.2. Kardiyovasküler Hastalık için Geleneksel risk faktörleri

KBH hastaları genellikle KVH için geleneksel veya geleneksel olmayan birçok ek risk faktörüne sahiptirler. Geleneksel risk faktörleri diğer risk faktörlerine kıyasla KBH hastalarında erken evrelerden itibaren riski belirgin şekilde arttırmaktadır.

Ateroskleroz Koroner Kalp Hastalıklarının hemen hepsinden sorumludur. Sinsi bir gidişata sahiptir ilk olarak yağlı çizgilenme şeklinde adolesanlardan itibaren görülebilir. Bu çizgilenme yetişkinliğin erken döneminde plağa dönüşür. İlerleyen yaşlarda ise trombotik oklüzyonlara ve koroner arter hastalığına sebep olabilir. Ateroskleroz riskini arttıran birçok faktör tanımlanmıştır.

- **Yaş** tek başına KVH'a katkıda bulunmaktadır. 40 yaş üstü 3.6 milyon kişi ile yapılan bir çalışmada hastalar ayak bileği-kol indexi, Karotis ve Abdominal Doppler USG ile vasküler hastalık açısından değerlendirilmiş ve her dekada riskin arttığı görülmüş; 40-50 yaş arası %2, 51-60 yaş arası %3.5, 61-70 yaş arası %7.1, 71-80 yaş arası %13, 81-90 yaş arası %22.3, 91-100 yaş arası %32.5 oranında vasküler hastalık görülmüş.[129]
- **Erkek cinsiyet** de teş başına riskini arttırmaktadır. 9.378 kadın 22.168 erkek ile yapılan bir çalışmada 56 ay takipte kadınlar kardiyovasküler ölüm, MI, SVO ve KKY sebepli hastane yatışı açısından %20 daha az riskli görülmüştür.[130] Menopoz sonrası kadınlarda risk önemli derecede artmaktadır. Menopoza girmiş olan kadınlar aynı yaştaki menopoza girmemiş olan kadınlara göre 3 kat daha riskli görülmüştür.[131]
- **Aile öyküsü** KAH için gençlerde dahi bağımsız bir risk faktörüdür.[132] 1. Derece erkek yakınlarında 55, kadın yakınlarında 65 yaş altı KVH sebepli ölüm olması olarak tanımlanmaktadır. Farklı kohortlarda aile öyküsü varlığının KVH riskini %30-60 arttırdığı bildirilmiştir.[133]
- **Hipertansiyon** KAH ve SVO için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Koroner kalp hastalığının %47'sinden SVO nun ise %54'ünden sorumlu bulunmuştur.[134] Tansiyonun 115/75 mmHg üstüne çıkmasından itibaren risk artmaktadır. Her 20/10 mmHg lik artış KAH ve SVO'ya bağlı mortaliteyi 2 kat arttırmaktadır.[135]
- **Dislipidemi** olanlarda erken yaşta KVH daha sık görülmektedir. KVH'lı hastalarda dislipidemi prevalansı %75-85 bulunmuşken KVH öyküsü olmayanlarda %40-48 oranında görülmüştür.[136]

- **Tip2 Diyabet** ABD ve Avrupa rehberlerinde KVH için KAH varlığına eşdeğer bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda MI öyküsü olmayan Diyabet hastaları MI gelişimi (%20 ye %19) ve Koroner hastalığa bağlı mortalite (%15 e %16) açısından Diyabeti olmayıp daha önce MI geçirmiş hastalar ile risk açısından aynı bulunmuştur.[137] Ayrıca İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi ve yüksek kan şekeri de Aterosklerotik KVH ile alakalı bulunmuştur.
- **Tip 1 Diyabet** de Kardiyovasküler hastalık ve ölüm için risk faktörüdür. İsveç çalışmasında[138] 10 yaşından önce Tip1 diyabet gelişmiş olan hastaların genel populusyona kıyasla KAH ve MI açısından 30 kat fazla riske sahip oldukları görülmüş.
- **Sigara** önemli bir geri döndürülebilir risk faktörüdür. Sigara içmeyenlere kıyasla günde en az 1 paket sigara içen erkeklerde MI 3 kat kadınlarda 6 kat fazla görülmüş.[139]
- **Diyet** olarak yüksek glisemik indexli gıdalar tüketimi, meyve sebzelerin az tüketimi, kırmızı etin fazla tüketimi, trans yağ asitlerin fazla tüketimi, düşük fiber tüketiminin riski arttırdığı bilinmektedir.
- **Egzersiz** orta yoğunlukta da olsa KVH ve tüm sebeplere bağlı mortalite için koruyucu etkiye sahiptir. Hafif-orta derece fiziksel aktivite gerektiren işte çalışanlar sedanter çalışanlara göre MI açısından daha düşük riskli bulunmuş. [140]
- **Obezite** ateroskleroza sebep olacak birçok risk faktörü ile ilişkilidir. Hipertansiyona, İnsülin direncine, Hipertrigliseridemiye, HDL düşüklüğüne, düşük adiponektin düzeylerine sebep olarak KVH görülme sıklığını ve Kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır.[141]
- **Depresyon, öfke, stres ve başka psikolojik faktörlerin** de KVH ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- Birçok inflamatuvar belirtecin KVH riskinde artış ile alakalı olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında **CRP, IL-6, Miyeloperoksidaz, WBC, ESH, IL-18, TNF-Alfa, TGF-Beta, P-selectin, Kathepsin S** bulunmaktadır.

2.13.3. Geleneksel risk faktörleri dışındaki risk faktörleri

KVH öyküsü olanların çoğu yukarıda belirtilen geleneksel risk faktörlerinden yaş ve cinsiyet harici en az 1 tane belirgin veya borderline risk faktörüne sahiptir.[142]

Geleneksel risk faktörleri haricinde risk faktörlerinin varlığı da bilinmektedir. Bu risk

faktörlerinin tespiti için çaba sarfetmenin değeri açık olarak kanıtlanmamıştır. Ve bu risk faktörlerine yönelik terapotik girişimlerin KVH riskini azaltacağına dair deliller de sınırlıdır.[143]

2.13.3.1. Arteriyel intima-media kalınlılığı (CIMT)

Ateroskleroz varlığında Arterlerde intima-media kalınlaşması görülmektedir. Bu kalınlık USG ile ölçülebilmektedir. CIMT ölçümünün gelecekteki KVH yaşama riskini değerlendirme açısından güvenilir, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olduğu düşünülmektedir.[144]

2.13.3.2. Arteriyel Sertlik

Arteriyel elastisite, arteriyel duvarın genişleyebilirliğidir; belirli bir damar uzunluğunda belirli bir basınç altında meydana gelen mutlak çap değişikliğidir. Arteriyel sertlik ise; arteriyel elastisitenin azalması, damar duvarındaki elastik dokunun kaybı sonucu damar duvarının katılaşmasıdır. Bu sebeple arteriyel sertlik, damar duvarının viskoelastik özelliklerini açıklamak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Artmış aortik



sertlik veya azalmış kompliyans, damar sisteminde yaygın ateroskleroz ile birlikte.

Arteriyel Sertlik bir vasküler biyomarker olarak hafif böbrek fonksiyon kaybı olanlarda bile ortaya çıktığında KVH riskini arttırdığı görülmüştür. İleri evre KBH'larda arteriyel sertliğin düşük olması tansiyondan bağımsız olarak sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir.[145]–[147] KBH'larda Arteriyel sertliğin oluşmasına vasküler toksinlerin atılımının azalması, maladaptif metabolik ve hormonal değişiklikler katkıda bulunmakta ve prematür vasküler yaşlanmaya sebep olmaktadır. SDBY'de RRT de arteriyel sertliğin ilerlemesine yol açmaktadır.

2.13.3.2.1. KBH da Arteriyel Sertliğin Oluşma Mekanizması

2.13.3.2.1.1. Yaşın etkisi

Yaş ilişkili vasküler fonksiyon bozukluğu vazodilatatör ve vazokonstriktör mekanizmalar arası dengesizlikle beraber elastin ve kollajenin düzensiz remodelizasyonu ile gelişir. Arteriyel elastisite kaybı ve damar duvar kalınlaşmasına yol açar. Ayrıca yaşla beraber Nitrik oksit azalması ve Reaktif oksijen ürünlerinin artması da bu sürece katkıda

bulunmaktadır.[148], [149] Yaş, elastin fragmantasyonu ve medial tabakada KBH'ta kemik-mineral bozukluklarında oluşan kalsifikasyon gibi yapısal vasküler değişikliklere katkıda bulunabilmektedir. Tüm bu sebeplerle yaşlı SDBY hastalarında yaşla ilişkili belirgin Arteriyel sertlik ve belirgin derecede yükselmiş Nabız Dalga Hızı (NDH) görülmektedir. SDBY, Metabolik Sendrom ve DM hastalarında NDH yaşla korele şekilde yükselmektedir.[150]–[153]

2.13.3.2.1.2. KBH da yükselen toksinler

Normal şartlarda pirofosfat, adenozin, osteopontin, matrix Gla protein, fetuin-A, osteoprotegerin, ve kemik morfogenetik protein-7 gibi birçok kalsifikasyon inhibitörleri damar duvarında anormal mineral depolanmasına karşı koruyucu etki göstermektedir. Bunlara karşın Hiperkalsemi, PTH yüksekliği, İnflamatuar sitokinler, oksidatif stres, üremik toksinler, glikolize son ürünler ve en önemlisi olarak fosfataz vasküler kalsifikasyonu indüklemektedir. KBH'da inhibitörler ve indükleyenler arasında dengesizlik görülmektedir.[154] Fosfataz atılımı GFR düşüşüyle beraber azalmaktadır. Fosfataz vasküler düz kas hücrelerinin fenotipini değiştirmekte[155] reaktif oksijen ürünleri ve proinflammatuar moleküllerin artışına sebep olmaktadır. Böylece vasküler kalsifikasyon ve yapısal olarak arteriyel sertlik meydana gelmektedir. Diyaliz hastalarında kalsiyum fosfat depositleri subintimal ve medial tabakada görülmektedir.

KBH da yükselen diğer bir toksin Ürik asittir. Ürik asid nitrik oksit sentaz aktivitesini azaltılarak Nitrik oksit (NO) seviyesinde düşüşe yol açar. NO seviyesindeki düşüş Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonuna, Siklooksijenaz-2 ve Anjiyotensin-2 de artışa yol açarak arteriyel sertliğe yol açmaktadır.[162],[163]

İleri glikolizasyon ürünleri de üremik vaskülopatiden kısmen sorumludur. KBH'da Diyabet yokluğunda dahi klirensin azalmasına ve üretimin artmasına bağlı olarak ileri glikolizasyon ürünleri birikir. Bunlar NO seviyesinde düşüşe, endotel disfonksiyonuna, vasküler inflamasyona ve sonunda arteriyel sertliğe yol açar.[164],[165]

Asimetrik Dimetilarjinin, KBH'da yükselen NO Sentazı inhibe eden başka bir vasküler toksindir. KBH'da klirensin azalması ve endotelial L-arjinin/Nitrik oksit yolağında disfonksiyon görülmesi ile bu molekülün seviyesi artar. Bu molekül Sol ventrikül hipertrofisi, inflamasyon, sempatik sistem aktivitesi ve KVH riskinde artış ile alakalıdır.[160]–[162]

Endotelin-1 KBH'da yükselen diğer bir moleküldür. Vasküler düz kas hücrelerinin fenotipinde farklılaşmaya yol açarak endotelial disfonksiyona, vasküler inflamasyona ve vasküler kalsifikasyona sebep olur.[163]

KBH'larda yükselen trigliserid seviyeleri de vasküler inflamasyona, oksidatif strese, Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona ve endotelial disfonksiyona sebep olur.[164]

2.13.3.2.1.3. İnflamasyonun Etkisi

KBH'da TNF, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler artmıştır. Ayrıca SDBY hastalarında diyaliz immun sistemi uyarıp kronik inflamasyona katkıda bulunabilir. Diyalizatın içinde bulunan çeşitli maddeler ve HD ve PD de kullanılan kateterler de potansiyel inflamasyon sebebidir. PD hastalarında diyaliz solüsyonlarındaki glukozun glikolize son maddeleri oksidatif stres ve kronik inflamasyona katkıda bulunabilir.

Kronik inflamasyon birkaç mekanizma ile Arteriyel Sertleşmeye yol açar. Yükselmiş olan TNF, Endotelial NO Sentazı aktif hale getirip reaktif oksidatif maddelerin oluşumuna sebep olur. Oksidatif stres endotelden NO üretimini azaltıp matrix metalloproteinaz seviyesini artırıp endotelial disfonksiyona ve Arteriyel sertliğe sebep olur. Ayrıca TNF, LDL reseptör gen transkripsiyonunu aktive ederek Alkalen Fosfataz protein ekspresyonunu artırıp, alfa-düz kas aktin proteininin ekspresyonunu azaltır. Bunların hepsi beyaz kan hücrelerinin damarlara infiltrasyonuna neden olur ve inorganik fosfat glikozile son ürünler, indoxil fosfat gibi birçok üremik toksinin damar düz kas hücrelerine toksik etkisini artırır. Sonuçta oluşan matrix metalloproteinaz, elastin parçaları, bozulmuş kollajenler; vasküler kalsifikasyona ve damar sertliğine sebep olur.[215]–[217]

2.13.3.2.1.4. RAAS Aktivasyonu

Hipertansiyon ve Diyabette olduğu gibi Metabolik sendrom ve obezitede de RAAS sistemi aktive olabilir.[167] RAAS aktivasyonunun arteriyel sertliğe sebep olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin-2 nin vasküler remodelizasyona yol açtığı iyi bilinmektedir. RAAS aktivasyonu ile Anjiyotensinin Patolojik olarak yükselmesi veya anormal Anjiyotensin 2 tip 1 reseptör sinyalinin oluşması düz kas hipertofisine ve endotelial disfonksiyona yol açar. [168] Ayrıca birçok proinflamatuvar sitokin sekresyonuna sebep olur. Bunlara ek olarak NADPH oksidaz aktivasyonuna yol açarak NO seviyesinde azalmaya ve reaktif oksijen ürünlerinde artışa yol açar. [168]

2.13.3.2.1.5. İnsülinin Etkisi

İnsülinin Vaskülarizasyona kendi reseptörü ile etkisi vardır. İnsülin metabolik sinyal yolağının endotelial fonksiyon ve arteriyel sertliğin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Bu sinyal yolağı anjiyotensin-2 ve aldosteron tarafından suprese olursa endotelial disfonksiyon ve arteriyel sertlik meydana gelir. Ayrıca insülin metabolik sinyal yolağı Nitrik oksit üretimini arttırarak koruyucu etki gösterir.[169]

2.13.3.2.1.6. Adipokinlerin Etkisi

Adipokinler adipositler tarafından üretilen ve hipertansif hastalarda inflamasyon ve kardiyovasküler komplikasyon ile ilişkili olabilen hormonlardır. Adiponektin Adipositler tarafından en çok üretilen proteindir. Anti-inflamatuar, antiproliferatif, anti-aterojenik rol oynamaktadır. Obezite, insülin direnci, Tip2 diyabet, Koroner arter hastalığı ve hipertansiyonda plazma seviyesi düşer. Arteriyel sertliğe yol açar.[170] Obezlerde, Hipertansiflerde ve Kardiyovasküler hastalığı olanlarda plazma Leptin seviyeleri yükselir. Leptin düz kas hücre proliferasyonuna ve nitrik oksit seviyesinin düşüklüğüne sebep olarak arteriyel sertliği arttırır.[171] Resistin yüksekliği de ateroskleroz, endotelial disfonksiyon, hipertrigliseridemi, LDL yüksekliği ve Hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. [169]

2.13.3.2.1.7. Vasküler Kalsifikasyon

Ektopik kalsiyum depositleri intima veya media tabasında görülür.

KBH'da GFR düştükçe Vasküler osteogenezi promote ve inhibite eden maddelerin dengesizliğine bağlı olarak Vasküler Kalsifikasyon ve Arteriyel Sertlik ortaya çıkar. Karotis arter kalsifikasyon prevalansı 1-2. Evre KBH da %37 iken SDBY de %77 ye çıkar. Kemik-mineral metabolizma bozulmasıyla beraber görülen Hiperfosfatemi ve hiperkalsemi Vasküler düz kas hücrelerinin fenotipinde farklılaşmaya yol açarak kalsifikasyona sebep olmaktadır.[172]–[174] Kalsifikasyon arteriyel sertliğe büyük ölçüde katkıda bulunarak morbidite ve mortalite riskinde artışa sebep olmaktadır [175]

2.13.3.2.2. KBH'lılarda Arteriyel Fenotip

KBH larda Arter duvarında birçok değişiklik bildirilmiştir. Endotelial disfonksiyon erken evrelerden itibaren görülebilmekte ve fonksiyonel Arteriyel Sertliğe sebep olabilmektedir.[176] Lipid depozitleri ve ateroskleroz, intima-media kalınlaşması, plak, kalsifikasyon gibi yapısal olarak sertleşmeye sebep olan değişiklikler ise orta evrelerden

itibaren görülebilir.[146] Daha ileri evrelerde karotis arter duvarında genişleme ve dışı doğru remodelizasyon bildirilmiştir.[177]

Şekil 2: KBH’da Arterlerdeki görülen değişiklikler[146]

| Arterial parameters | GFR 60-90 ml/min/1.73 m ² no proteinuria | CKD Stage 2 | CKD Stage 3 | CKD Stage 3-5 | ESRD | Vascular Function |
|---------------------|---|-------------|-------------|---------------|------|----------------------|
| Distensibility | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ | Earliest alterations |
| Stiffness | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | ↑ | |
| CWS | ↓ | ↓ | ↔ | ↑ | ↑ | |
| IMT | ↔ | ↑ | ↔ | ↔ | ↑ | Early alterations |
| Einc | ↔ | ↔ | ↑ | ↑ | ↑ | |
| Diameter | ↔ | ↔ | ↔ | ↑ | ↑ | Late alteration |

Figure 2.

Carotid lesions in patients with CKD. CWS, circumferential wall stress; Einc, Young elastic modulus; IMT, intima-media thickness. Modified from reference ⁵, with permission.

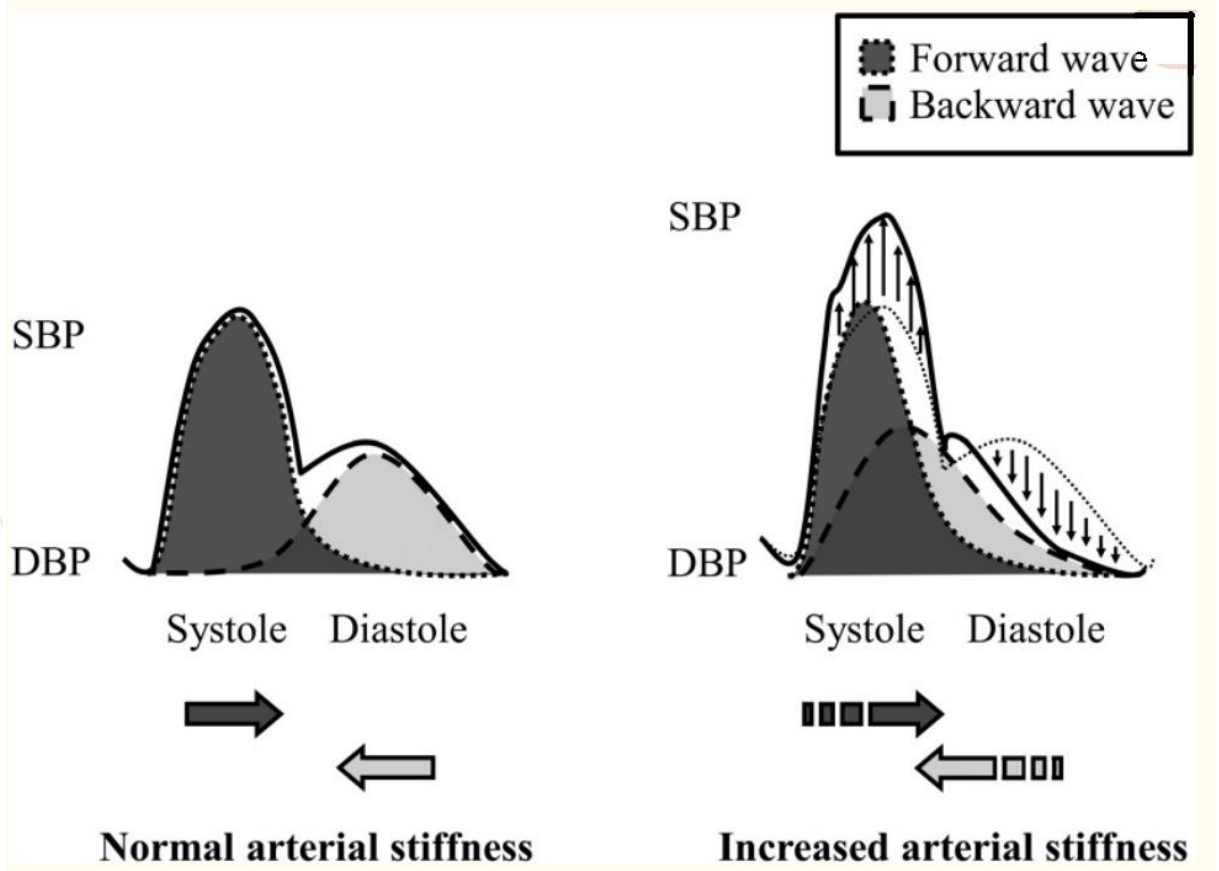
İlginç olarak KBH’larda arteriyel remodelizasyon Aort, karotis gibi elastik arterler ile brakial, femoral, renal gibi musküler arterler arasında farklı seyretmektedir. Elastik arterlerde sertlik görülürken musküler arterlerde görülmemektedir.[234]

2.13.3.2.3. Vasküler Bozulmadan Kardiyak Disfonksiyona Gidiş

Arteriyel sistemin pulsatil kanı sol ventrikülden düzenli ve stabil bir akış ile periferik kapillere taşımada esas rolü vardır. Fizyolojik olarak Sistol sırasında atım hacminin %50 kadarı anlık olarak aortada bulunur. Aortun elastik özelliği yastık görevi görür. Bu atım hacminin %50’si ise periferik dokulardadır. Diastol sırasında sol ventrikülden Aorta giden kan kesilmiş olmasına rağmen Aorttan periferik olan kan akımı aort duvarındaki enerji ile sağlanır.

Elastik arterler vasıtası ile sol ventrikül kontraksiyonu yavaşça Aortadan periferik doğru yayılır. Bifurkasyonlardan arteriyel ağaca doğru progresif olarak azalan bu dalganın yansıması olarak periferden Aortaya doğru geri akım da yavaşça yayılır. Bu yavaşça yayılmanın sonucu olarak Diyastolde bu iki akım birbiri ile karşılaşır ve doku perfüzyonu için gerekli olan diyastolik kan basıncının devamını sağlar.

Şekil 3: Arteriyel Sertlikte Nabız Dalga Hızı [178]



[Open in a separate window](#)

Figure 3.

Arterial stiffness and pulse-wave propagation. DBP, diastolic BP; SBP, systolic BP. Modified from reference ¹⁴, with permission.

Arteriyel sertlik durumunda Aortun yastık görevi değişir ve akım hacminin büyük kısmı sistolde periferde yönelir. Bununla beraber ileri ve geri akımın arteriyel ağaçta daha hızlı yayılması sonucu 2 akım diyastol yerine daha erken olarak sistolde aortik notch seviyesinde karşılaşırlar. Arteriyel sertliğin ve 2 dalganın erken karşılaşması sonucu olarak Sistolik Tansiyon yükselip Diyastolik Tansiyon düşer Nabız basıncının yükselmesine sebep olur.(Şekil-4) Sistolik Tansiyon yüksekliği sol ventrikül iş yükünü, oksijen gereksinimini artırır ve sol ventrikül hipertrofisine sebep olur. Diyastolik basınç düşüklüğü Koroner arterlerin perfüzyonunu düşürür Miyokardial iskemi riskini artırır. Artmış Nabız basıncı ise SVO riskini artırır. Ayrıca KBH da özellikle elastik arterlerin etkilenmesi sonucu elastik arterlerde sertlik olup musküler arterlerin intakt kalması sertlik gradyentinde düşüşe yol açar.[146] Bu, basıncın mikrosirkülasyona daha fazla iletilmesine

yol açar.[179] Özellikle beyin ve böbrek gibi düşük dirençli dokular etkilenir. Böylece Arteriyel sertlik KBH'ın ilerlemesine, beyaz cevher hiperintensitesi ve kognitif fonksiyon bozukluğuna yol açar.[180]

2.13.3.2.4. Arteriyel Sertlik ve Baroreflex Disfonksiyonu

Arteriyel Sertliğin yanında Baroreflex Disfonksiyonu da KVH riskini arttırmaktadır. İkisi de KBH'ta tespit edilebilmekte ve nakil sonrası düzelebilmektedir.[181] Baroreseptörler Karotis Bulb etrafında yerleşiktir. Vasküler ve Nöral komponenti vardır. Arteriyel sertlik bu baroreflexin vasküler komponentini bozar. Her ne kadar Nöral komponent hiperfonksiyone olarak kompanse etmeye çalışsa da genellikle kompenzasyon tam olarak sağlanamaz.[182], [183]. Ayrıca KBH'ın erken evrelerinde Nöral komponent intakt iken ileri evrelerde Arteriyel sertliğin artması ve üremik toksinlerin ortaya çıkması ile Nöral komponent de bozulmaya başlar. Bununla beraber bu disfonksiyon sonucu özellikle SDBY hastalarında sempatik sistem aktivasyonu olup sol ventrikülde konsantrik duvar kalınlaşmaya, Asimetrik dimetalarjinin düzeylerinde artışa sebep olarak mortalite riskinde artışa sebep olur. Ayrıca periferik semptomatik hipertaktivasyon arteriyel sertliği artırır ve yine Baroreflex disfonksiyonuna sebep olur.[184],[185]

2.13.3.2.5. Arteriyel Sertliğin Gösterilmesi

Arteriyel sertlik göstergeleri olarak Nabız dalga hızı (NDH), Augmentasyon indeksi (AIx), Nabız basıncı, Arteriyel distensibilite (gerilebilirlik) , Arteriyel kompliyans (uyum) kavramları zikredilir.

- NDH; Arteriyel segment boyunca yayılan nabız dalgasının hızı
- AIx; Periferden yansıyan geç sistolik basıncın erken sistolik basınçtan farkının nabız basıncına oranı
- Nabız Basıncı; Sistolik ve Diyastolik Kan basıncı arasındaki fark
- Arteriyel distensibilite; Basınç artışına göre çap değişimi
- Arteriyel kompliyans; Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi

2.13.3.2.5.1. Nabız Dalga Hızı ve Ölçüm Yöntemleri

NDH Santral arteriyel sertliği değerlendirmede altın standart yöntemdir.[186] Nabız basıncı (NB); nabzın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızıdır, sol ventrikül

ejeksiyonu ile oluşup arter duvarının elastik özellikleri ve kanın yoğunluğuna bağlı olarak kazandığı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan NDH'nı yansıtmaktadır. NDH'nın esas belirleyicileri ise arter duvarının ve lümeninin özellikleridir. Yayılım hızı en kadar fazlaysa arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) ise o kadar zayıftır. Kullanım kolaylığını ve ulaşılabilirliğini arttırmak için ölçümde birçok yaklaşım test edilmiştir.

Karotis-Femoral NDH ve Brakial-ayak bileği NDH en sık kullanılan Tonometrik yöntemlerdir. Vasküler ağaç boyunca meydana gelen eğrilikler ve bifurkasyonlar dikkate alınarak, karotis-femoral NDH standart olarak kabul edilmiştir. Arteriograph, Complior ve Sphygmocor gibi ticari şirketler tarafından farklı cihazlar geliştirilmiştir.[187]

Osilometrik olarak tek noktadan ölçüm yapan bir yöntem mevcuttur. Substernal çentik ve umblikus yanına doppler probalar yerleştirilerek yapılan bir ölçüm de mevcuttur.

MR görüntüleme distansiyon ve akımı tespit ederek gerçek damar uzunluğunu ölçüp daha hassas ölçüm yapabilir fakat klinik pratikte uygulaması zordur.[188] Son zamanlarda brakial-ayak bileği Nabız dalga hızını ölçen teknikler de geliştirilmiştir.[189] Bacak manşonu temelli femoral nabız tespit edip eşzamanlı Karotis ve Femoralden tonometri ile ölçüm ihtiyacını ortadan kaldıran bir yeni teknik de mevcuttur. Bu teknik tonometri ile ideal akımı tespit ederken gereken zamandan tasarruf ederek tek seferde ölçümü kolaylaştırmaktadır. Bu yöntemde geleneksel tonometrik ölçümden farklı olarak geçiş zamanı ve femoral mesafe uzamaktadır. Bu extralar ile düzeltilme yapılırsa Bacak manşonu temelli ölçüm klasik tonometri bazlı ölçüm ile benzer nabız dalga hızı değerlerini vermektedir.[190]

Başka bir ölçüm yöntemi de arteriyel uyum probu ve dual magnetik pletisomograf transdüser ile lokal NDH ölçümüdür. Banyo tartısı ile balistokardiyografi ve pletisomograf ile ölçümün yapıldığı bir yöntem de doğru ve hassas olarak değerlendirilmiştir.[191]

Ultrason yüksek riskli pediatrik hastalarda karotis intima media kalınlığını değerlendirmek ve NDH ölçümü için kullanılmaktadır.[192] Grafın bazlı deri-benzeri sensör içeren yüksek duyarlılığa sahip bir cihaz geliştirilmiş olup PWV yi kolay ve rahat bir şekilde ölçebilmektedir.[193] Arteriyel Sertlik ölçümünde Karotis-Femoral NDH nin yerine geçebilecek Kalp-ayak bileği vasküler indexi olarak adlandırılan yeni bir arteriyel

sertlik indexi tanımlanmıştır. Bu indexin aterosklerotik hastalığı göstermede yüksek değeri olduğu söylenmektedir.[194]

2.13.3.2.5.1.1. Karotis Femoral NDH Ölçüm Yöntemi

NDH, nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir.

Arteriyel nabız dalgası, karotis arterden kaydedilir.

$$\text{NDH: } d \text{ (metre) / } t \text{ (dakika)}$$

NDH değerini etkileyen faktörler Moens-Korteweg denklemi ile tanımlanmıştır;

$$\text{NDH: } \sqrt{(Eh / 2\rho R)}$$

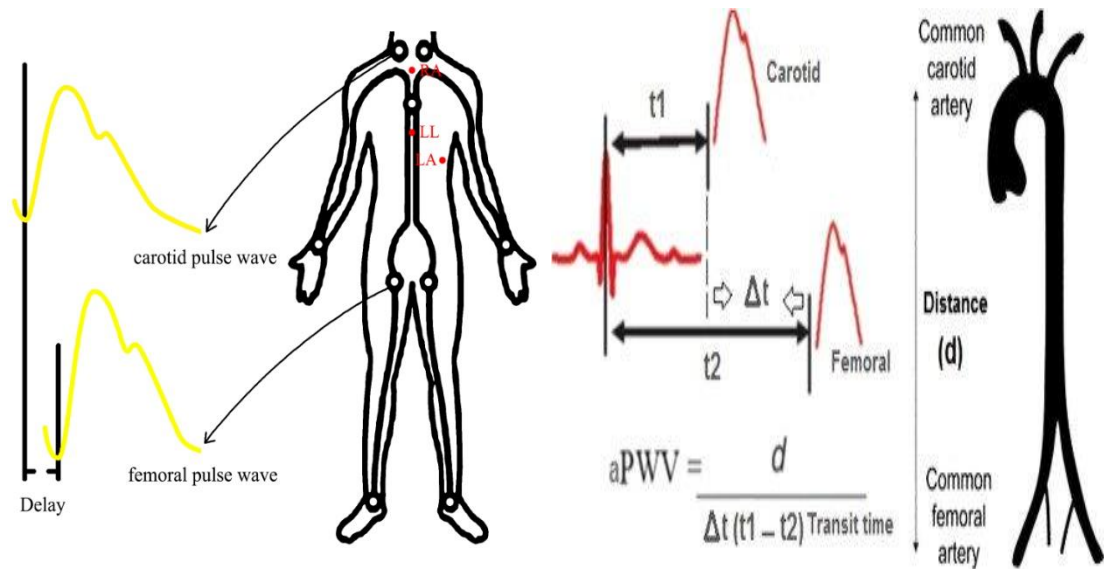
E: Young's arteriyel duvar katsayısı

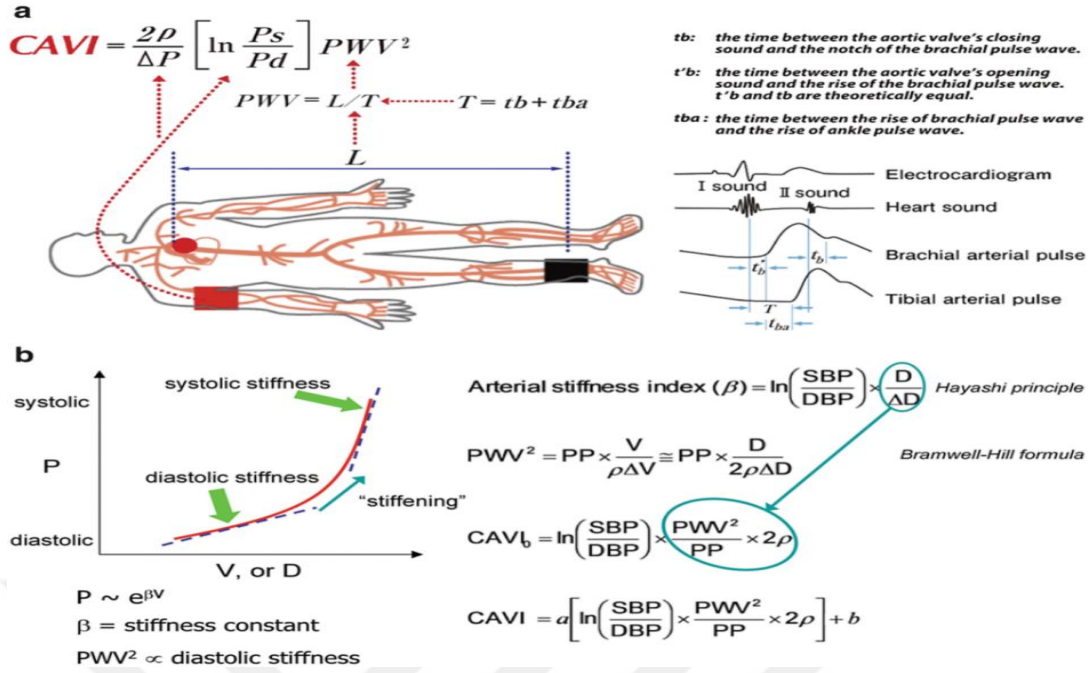
H: arteriyel duvar kalınlığı

R: diyastol sonu arteriyel genişlik

p: kan yoğunluğu

Şekil 4: Karotis Arter NDH şematik açıklaması





(d, iki kayıtlı arter arası mesafe, t ise iki kayıtlı artere nabız dalgasının ulaşma hızının arasındaki gecikmeyi ifade etmektedir ve bu EKG'de R dalgası olarak kıyaslanır)

Karotis Femoral NDH ölçümünün Klinik Önemi

Bu yöntemler arasından Karotis-Femoral NDH ve brakial-ayak bileği NDH ölçümü kardiyovasküler olaylar Kardiyovasküler moratlite ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile alakalı bulunmuştur.[8] Yine bu 2 yöntem ile ölçüm hedef organ hasarı ile ilişkili bulunmuştur. Karotis-Femoral NDH ölçümü, brakial-ayak bileği NDH ölçümüne göre daha bağımsız olarak Karotis İntima Media kalınlığı ve Kreatinin klirensi ile alakalı bulunmuştur.[195] Karotis-Femoral NDH ölçümü birçok çalışma ile destenlenmiş şekilde Mortalite riskinde artışı göstermesi bakımından Arteriyel Sertlik ölçümünde referans standart olarak kabul edilmektedir ve SDBY hastalarında Kardiyovasküler mortaliteyi Karotis-Radial NDH veya Femorotibial NDH ölçümüne göre daha iyi predikte edebilmektedir.[196]

Günlük pratikte yaş, Kan basıncı ve karotis-fermoral arter arası mesafe dikkate alınarak yapılan epidemiyolojik çalışmalara göre NDH'nın 10 m/s üstünde olması Arteriyel Sertlik olarak tanımlanmaktadır.[197]

Birçok çalışma Karotis-Femoral ölçümünün gelecekteki Kardiyovasküler olayları predikte edebilmesi üzerine önemini göstermiştir.15.000 hastayı içeren 17 çalışmanın

metaanalizinde total Kardiyovasküler Olay sıklığı, Kardiyovasküler Mortalite ve Tüm sebeplere bağlı mortalite riski NDH yüksek olanlarda düşük olanlara göre önemli derecede artmış bulunmuştur.[198]

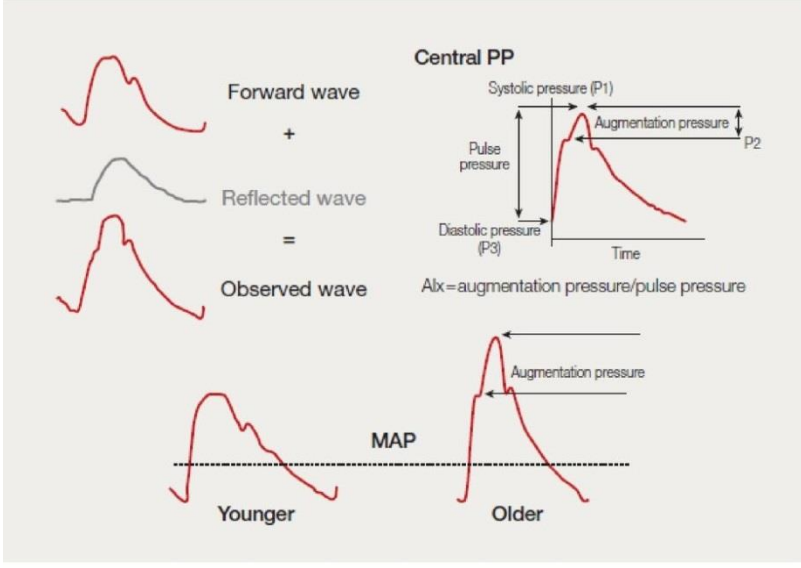
Yaşları ortalama 74 ± 3 olan kişilerle 4.6 yıllık takiple yapılan bir çalışmada cfNDH (Karotis Femoral Nabız Dalga Hızı) yüksekliğinin Kardiyovasküler mortalite, KAH ve SVO için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[199] Yaş ortalaması 50+13 olan Hipertansif hastalarda 9.3 yıllık takiple yapılan bir çalışmada cfNDH de her 5 m/s nin yükselişin tüm sebeplere bağlı ve Kardiyovasküler mortalite açısından riski 2.14 ile 2.35 kat arttırdığı gösterilmiştir.[200] Diyabetik hastalarla yapılan bir çalışmada 10 yıllık takipte NDH'de her 1 m/s lik artışın tüm sebeplere bağlı ve Kardiyovasküler mortalite açısından riski 1.08 kat arttırdığı görülmüş.[201] KBH ve SDBY hastalarında ise cfNDH nin Kardiyovasküler mortalite insidensini predikte edebilmesi adına 10.75 m/s cutoff değeri kullanıldığında %84 sensitif, %73 spesifik, %87.3 negatif prediktif ve %72 pozitif prediktif değere sahip olduğu görülmüş.[196] Yine başlangıçta Kalp yetersizliği olmayan KBH hastaları ile yapılan bir çalışmada 3.5 yıllık takipte NDH ile tespit edilen Arteriyel sertliğin Kalp yetersizliği sebepli hastane yatışı için güçlü bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir.[202]

2.13.3.2.5.2. Arteriyel Nabız Dalga Formu (Augmentasyon İndexleri-AIx)

Arteriyel dalga "[Vasküler Bozulmadan Kardiyak Disfonksiyona Gidiş](#)" başlığında belirtildiği gibi ileri doğru ve geri yansıyan dalgalardan oluşmaktadır. Sertliğin artmış olduğu durumlarda NDH yüksek olduğundan geri yansıma dalgası aort köküne diastolde daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenirler böylece dalganın genliğinde ve sistolik ve nabız basıncında artmaya neden olur. (Şekil 4) Bu ölçüt augmentasyon indeksi (AIx) kullanılarak hesaplanabilir

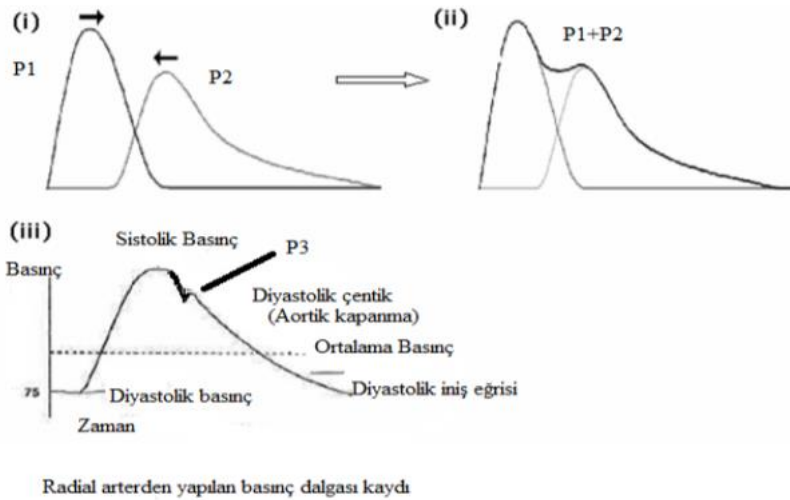
AIx santral nabız basıncının, ileriye giden ve geri yansıyan nabız basınçlarının oluşturduğu ikinci sistolik basınç dalgasına katkısının yüzde olarak oranıdır. Karotis veya radyal arter basınç dalgaları aplanasyon tonometrisiyle belirlenebilir. Kommon karotid arter ve radyal arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki problarla, brakiyal arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan ölçüm ile elde edilebilir [203], [204]

Şekil 5: Basınç Dalgası Kaydı ve Bileşenleri



Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2: geri yansıyan dalganın amplitüdü). Bu iki basınç noktası arasına augmentasyon basıncı denilmektedir. P2 ve P1 arası fark (AP) augmentasyon basıncını göstermektedir. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi augmentasyon indeksi ile yapılır. AIx, yüzde (%) değer olarak ifade edilir.[196],[205] (Şekil 8)

Şekil 6: Periferik basınç dalgası



$AIx = \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı} = P2-P1 / P1 = \text{Nabız basıncı} / P1$

Eğer P2 değeri P1 değerinden küçük olursa aortik AIx negatif olacaktır.

Tersi durumda yani periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalga'nın P2 amplitudunun P1 dalga amplitudundan büyük olması durumunda aortik AIx pozitif olacaktır.

AIx değerini arteryel esnekliğin ve daha da önemlisi damarlarının total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnci değeri ne kadar küçükse AIx değeri de o kadar küçük olacaktır.

AIx değeri kalp hızından etkilendiği için hastalar arası kıyaslama yapabilmek için 75 nabza göre AIx in normalize edilmiş hali (AIx75) de kullanılabilir.

Ayrıca AIx in NDH'a göre antihipertansiflerden vazoaktif ilaçlardan, cinsiyet ve boydan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir.[206]

Çalışmalarda AIx yüksekliği kardiyak semptomu olan hastalarda[207] prematür koroner arter hastalığı ile; SDBY hastalarında[208] tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ile ilişkili bulunmuş.

Böbrek Nakli sonrasında Augmentasyon İndexinde anlamlı şekilde düşüş görülmüş.[209]

2.13.3.2.6. Arteryel Sertliğin Tedavisi

Bütün antihipertansif ilaçlar kan basıncının arter üstündeki yükünü azaltarak Arteryel sertliğin tedavisinde kullanılabilir. Ayrıca ACE-İ, ARB ve direkt renin inhibitörleri kan basıncından bağımsız şekilde arteryel sertliği azaltabilirler.[210], [211] 150 SDBY hastası ile yapılan bir çalışmada hipertansif hastalar ortalama 51 ay takip edilmişler. Bunların içinden kan basıncı düşüşü sağlanıp NDH'sı değişmeyen hastalarda mortalite daha fazla görülmüş. Ayrıca ACE-İ lerinin kan basıncından bağımsız olarak sağkalım üzerine olumlu etkisi görülmüş.[147] Spironolaktonun vasküler, yumuşak doku kalsifikasyonunu ve vasküler fibrozisi azaltarak arteryel sertliği azalttığı düşünülmektedir. Ancak bu ilaç ileri evre KBH larda hiperkalemi riski açısından dikkatli kullanılmalıdır. [212], [213]

SGLT-2 inhibitörlerinin Antihipertansif etkilerine ek olarak dolaşımdaki TNF ve IL-6 düzeylerini azaltarak arter duvarı üzerine olumlu etkileri vardır. Ancak bu ilaçların da ileri evre KBH da kullanımı tartışmalıdır.[214]

Anti İnflamatuar ilaçlar kronik inflamasyonu azaltarak arteriyel sertliği azaltabilirler. Anti-TNF lerin uzun süreli kullanımında arteriyel sertliği azalttıkları görülmüşken yüksek doz salisilik asitlerin arttırdığı görülmüş.[216],[217] Ancak KBH'ta bu ilaçların kullanımı renal fonksiyonu kötüleştirici etkileri olduğu için önerilmemektedir. IL-1 inhibitörlerinin endotel fonksiyon ve Kardiyovasküler olaylar üzerine olumlu etkileri olduğunu gösteren sonuçlar mevcuttur. Antioksidan olan Askorbik asit damarı dilate edip kan basıncını düşürüp Asimetrik Dimetilarjinin seviyesini azaltarak KBH'lı hastalarda sertleşmeyi azalttığı gösterilmiştir.[217]

KBH'lı nondiyabetik hastalarda Endotelin reseptör antagonistlerinin arteriyel sertliği azalttığına dair çalışmalar mevcuttur.[218]

Magnezyum vazodilatatör etkisi ile doğal bir kalsiyum antagonistidir. NO seviyesini arttırıp Endotelin-1, Anjiyotensin-2 ve Katekolamin'lere olan vasküler cevabı değiştirip, Vasküler Düz Kas Hücre Proliferasyonunu azaltır. Böbrek Nakil hastalarında özellikle CNI yan etkisi olarak Hipomagnezemi siktir. Hipomagnezemi ile mücadele edilmesi arteriyel sertliğin iyileşmesine katkıda bulunabilir.

SDBY'de Sevelamer gibi Kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcıların vasküler kalsifikasyonu azaltarak arteriyel sertliğe olumlu etkileri bildirilmiştir.[219] Ancak bu etkinin görülmesi için uzun süreli kullanım gerekmektedir.

Statinler hiperkolesteroleminin sebep olduğu akut enflamasyonun yol açtığı endotel disfonksiyonu üzerine koruyucu etkiye sahiptir. Ayrıca KBH'lı hastalarda damar sertliğinin ilerlemesini yavaşlattığı bildirilmiştir.

Vitamin D NO Sentezi ve Arteriyel sertlik üzerine düzenleyici etki gösterir. İçlerinde KBH'lı hastaların da bulunduğu 3 metaanaliz çalışmasında vitamin D takviyesinin endotel fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir.[220]–[222] Ancak Vitamin D takviyesinin yüksek dozları hiperfosfatemiye yol açarak vasküler fonksiyonu bozabilir.

Allopurinol, ürik asit seviyesini düşürerek endotel fonksiyonunu iyileştirebilir. Allopurinolun Augmentasyon indexini önemli derecede düşürdüğü bildirilmiştir. [223], [224]

Everolimus ve Sirolimus'un aterogenezis ve fibrozis üzerine olumlu etkileri olabilir.[230],[231]

Siklosporin NO üretimini azaltarak vazokonstriksiyon ve vasküler fibroze sebep olarak arteryel sertlik oluşumunu hızlandırabilir.[227] Henüz kanıtlanmamış olsa da Siklosporin yerine Takrolimus kullanımı arteryel sertlik üzerine olumlu etki gösterebilir. Kortikosteroidlerin kan basıncını ve LDL seviyesini yükselterek damar duvarı üzerine olumsuz etkisinin olduğu bilinmektedir.[228]

2.13.3.2.7. Böbrek Nakil Hastalarında Nabız Dalga Hızı

- Nakil hastalarında NDH sağlıklı kişilere göre yüksek, SDBY hastalarına göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[229],[230]

101 donör ve 101 nakil hastası ile sağlıklı bireylerin kıyaslandığı bir çalışmada donörlerde ve nakil hastaların NDH daha yüksek bulunmuş.[230] Nakil hastalarında ise NDH ın yaş, ortalama kan basıncı, donörün sigara alışkanlığı ve greft rejeksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüş.

Kardiyovasküler açıdan geleneksel risk faktör prevalansı yüksek olan 142 Böbrek Nakil hastası ile olan bir çalışmada NDH yüksekliği yaş ve nakil-öncesi diyabet varlığı ile ilişkili bulunmuş.[231] Bu hastaların içinde Kan basıncı kontrolü sağlanamayanlarda Nabız dalga hızının daha yüksek olduğu görülmüş. Ayrıca Antihipertansif ilaç sayısı fazla olanlarda NDH nin de daha yüksek olduğu bildirilmiş.[232]

138 Hemodiyaliz hastası 198 Böbrek Nakil hastası ve 75 sağlıklı birey ile yapılan bir çalışmada Böbrek Nakil hastaları ve Sağlıklı kişilerin nabız dalga hızları benzer Hemodiyaliz hastalarının daha yüksek olduğu görülmüş. Nakil hastalarında NDH yüksekliği yaş, VKI, Sistolik Kan basıncı Nabız basıncı ve BUN ile körele bulunmuş.[233]

96 nakil hastası ile yapılan bir çalışmada NDH ile GFR düşüklüğü körele bulunmuş.[234]

1040 nakil hastasında 4.2 yıllık takip sonrasında NDH de 12 m/s den sonra her 1 m/s lik yükseklik mortaliteyi anlamlı derecede arttırmış.[235]

220 nakil hastası ile 5.5 yıllık takiple yapılan bir çalışmada NDH yüksekliği mortalite için bağımsız bir faktör olarak bildirilmiştir.[236]

106 nakil hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada ortalama 54.3 aylık takipte NDH nakil hastalarında normotansif bireylere göre yüksek görülmüş. NDH nakil hastalarından akut rejeksiyon gelişen ve sigara öyküsü olanlarda daha yüksek bulunmuş. NDH daha yüksek olanlarda renal ve kardiyovasküler olaylar daha sık görülmüş.[237]

115 Nakil hastası ile yapılan prospektif bir çalışmada ortalama 36 aylık takipte NDH kardiyovasküler olay için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir.[238]

- Birçok çalışmada böbrek nakli sonrası arteriyel sertliğin azaldığı gösterilmiştir.

28 nakil hastasında naklin 12 ay sonrasında[239] 52 nakil hastasında naklin 3 ay sonrasında[240] 58 nakil hastasında naklin 6 ay sonrasında[241] NDH'nin anlamlı derecede düştüğü görülmüş.

67 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada başarılı böbrek nakli sonrası NDH'nin düştüğü fakat toplum geneline göre yüksek kaldığı görülmüş.[229]

Bu düşüşün genç canlı donörden yapılan nakilde en bariz olduğu da bildirilmiştir.[242]

Ayrıca nakil sonrası Baroreflex duyarlılığı da iyileşmektedir.[181]

2.13.3.3. Sol ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi KBH'lılarda Diyastolik fonksiyon bozukluğunun temel sebebidir. Genellikle Hipertansiyon, yaş ve obezite ile ilişkilidir. KAH için risk faktörüdür.[243] Sol ventrikül hipertrofisini göstermede Ekokardiyografi EKG'ye göre daha sensitiftir.

2.13.3.4. EKG değişiklikleri

Aseptomatik hastalardan ST depresyonu, T inversiyonu, Prematür ventriküler atımları olanlarda KAH riski 2-10 kat artmış görülmüş.[244]

2.13.3.5. Kalp Hızı

İstirahat ve egzersiz sırasındaki[245] kalp hızı Kardiyovasküler mortalite için prediktördür. 53.322 kişi ile yapılan bir çalışmada ortalama 15 yıllık takipte istirahat kalp hızı 80 ve üzeri olanlar 60 altında olanlara göre 1.87 kat riskli görülmüş.[246]

2.13.3.6. Nabız Basıncı

Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır.

Sistolik Kan basıncının yükselmesinde yaşlı hastalarda Aort ve diğer büyük arterlerde sertleşme, gençlerde ise atım hacminin fazlalığı esas rol oynamaktadır.

Diyastolik kan basıncının düşüşü diyastolde aortik kan volümünün düşüşü ile olmaktadır. Genellikle ilerleyen yaşa bağlı olarak aortta elastikiyetin azalması ile ortaya çıkmaktadır.

Santral ve Periferik Arterlerdeki sertlik ve dalga yansımalarının fizyolojik olarak farklı olması sebebi ile Brakial Nabız Basıncı, Santral(Aort, Karotis) Nabız basıncından 11-14 mm/hg daha yüksektir.

Nabız basıncının yükselmesi damar duvarı üzerindeki stresi arttırmakta ateroskleroz ve tromboz riskini arttırmakta sol ventrikül hipertrofisine neden olmaktadır.[247]

Framingham Kalp Çalışmasında nabız basıncında her 10 mmg-hg artışın KAH riskini %23 arttırdığı gözlenmiştir. Bu risk artışı özellikle 60 yaş üzerinde görülmüştür, Ayrıca bu risk artışı düşük diyastolik ancak normal sistolik kan basıncı olanlar dahil, hem normotansif hem de hipertansif hastalarda görülmüştür.[248]

Nabız basıncının özellikle yaşlı hastalarda sistolik kan basıncı ile öngörülen kardiyak riskin revizyonu açısından kullanımı önerilmektedir. Nabız basıncı yüksek olanlarda bu risk artmaktadır.[249]

- Bu risk faktörlerine ek olarak testosteron düşüklüğü, Kollajen Vasküler Hastalıklar, (Özellikle RA ve SLE), Akut ve Kronik Enfeksiyonlar, COVID-19, Hemokromatozis, NonAlkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, Uyku bozukluğu, (fazla ve az) Obstrüktif uyku-apne sendromu, Genetik Faktörler, Hava kirliliği, kronik olarak gürültü kirliliğine maruziyet, sosyoekonomik faktörler, stres de KVH riski ile alakalı bulunmuştur.
- Serumda Aldosteron yüksekliği, Homosistein yüksekliği, Sistin seviyesi, BNP yüksekliği, Fibrinojen yüksekliği, D-dimer Yüksekliği, Trombomodulin seviyesi, Homoarjinin düşüklüğü, Trimethylamine-N-oxide (TMAO) yüksekliği, Yüksek Serum seramid seviyeleri, Angiotensin-converting enzim (ACE-2) yüksekliği ile KVH arasındaki ilişki de gösterilmiş.

2.14. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KORONER ARTER HASTALIĞI DIŞINDAKİ KARDİYAK HASTALIKLAR

2.14.1. Kalp Yetmezliği

KBH'lılarda yaygındır, Diyaliz hastalarının 1/3 ünde görülür. Sistolik, Diyastolik veya her 2 disfonksiyon beraber görülebilir. Patogenezi multifaktöriyeldir. Sol ventrikül Hipertrofisi, Koroner Kalp Hastalığı, Valvüler Kalp Hastalığı, Kronik ekstrasellüler sıvı fazlalığı, elektrolit dengesizlikleri, anemi ve Arteryovenöz fistül varlığı gibi faktörler tanımlanmıştır.

2.14.2. Atriyal Fibrilasyon

KBH'lılarda çok yaygındır. Genel populasyona göre birkaç kat fazla görülmektedir.

SVO'da Atriyal fibrilasyonla alakalı veya alakasız olarak sık görülen bir komplikasyondur. SVO riskini hem KBH varlığı hem de Atriyal fibrilasyon varlığı arttırmaktadır. GFR düşüğe SVO riski de artmaktadır. ROCKET[250] çalışmasında Kreatinin klirensinin düşüklüğü SVO için önceki SVO veya TİA (Transiskemik atak) varlığından sonra en kuvvetli bağımsız prediktör olarak bildirilmiştir.

2.14.3. Ani Kardiyak Ölüm

Genellikle Taşıaritmilere bağlı olarak görülmektedir. Renal fonksiyon bozuldukça Ani kardiyak ölüm riski de artmaktadır. Diyaliz hastalarında ölümlerin ¼ ünden Ani Kardiyak ölüm sorumludur. KBH'lılarda ani kardiyak ölüm sebepleri olarak Koroner Arter Hastalığı, KKY gibi yapısal kalp hastalıkları, düşük potasyum/kalsiyum içeren diyalizatlara hızlı sıvı-elektrolit geçişi, fazla sıvı çekilmesi, diyaliz öncesi-hiperkalemi sayılmaktadır.

2.14.4. Periferik Damar hastalığı

KBH lılarda önemli bir morbidite sebebidir. Periferik Vasküler hastalık da KAH gibi aterosklerotik sürecin sonucu olarak gelişmektedir. KBH lılarda yaygındır.

2.15. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK İLE MÜCADELE [251]

- Sol ventrikül Hipertrofisine tedavi yaklaşımı, buna en sık sebep olan anemi ve hipertansiyonla mücadele etmektir.
- Anemi ve Hipertansiyon ile mücadele daha önce [Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları](#) kısmında anlatılmıştı.
- KBH KAH için önemli bir risk faktörü olduğu için primer koruma büyük önem arz etmektedir. Sigaranın bırakılması, ideal kilo kontrolünün sağlanması gibi hayat tarzı değişiklikleri, Diyabetik hastalarda glisemik kontrolün sağlanması, Kan basıncının 130/80 altında tutulması KDOQI önerileri arasındadır. Genel popülasyonda KVH riski fazla olduğunda aspirin kullanımı önerilmektedir. KBH lıarda bununla ilgili veriler azdır. KDIGO KBH'lılarda primer korumada kullanımını önermemektedir.[252]
- Dislipidemide Statin kullanımı ile alakalı öneriler [Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları](#) kısmında anlatılmıştı.
- KAH için Sekonder korumadaki öneriler genel popülasyon ile aynıdır. Sigara kesilmesi, egzersiz, ideal kilo kontrolünün sağlanması, aspirin, B-Bloker, Statin, ACE-İ ve revaskülarizasyon prosedürleri uygun hastalarda önerilmektedir. KBH lılarda Anemi egzersiz ile indüklenen iskemiye sebep olup Anginayı şiddetlendirdiği için bu hastalarda KDIGO önerisine göre Hgb 10-11.5 g/dl arasında tutulmalıdır. Perkütanöz Koroner girişim ve Koroner Arter Bypass Cerrahisi sonrası hemorajik komplikasyonlar bu hastalarda daha fazla görülmekte, taburculuk öncesi mortalite daha fazla görülmekte, uzun dönem sağkalım daha kısa olmaktadır.[252]
- Akut koroner sendroma yaklaşım genel popülasyon ile aynıdır. KBH'lılarda müdahalede kullanılan çoğu ilacın klirensinin azalmasıyla ilaca bağlı kanama gibi yan etkiler daha sık görülmektedir. İlaçlarda doz ayarlaması yapmak gerekmektedir. İleri derece GFR düşüklüğü olanlarda DMAH (düşük molekül ağırlıklı heparin) yerine anfraksiyone heparin kullanımı önerilmektedir.
- Kalp yetersizliği üzerine etkisi olan HT, Anemi gibi modifiye edilebilir risk faktörleri ile mücadele edilmelidir. Övolemiyi sağlayabilmek için tuz kısıtlanmalı ve uygun diüretik tedavisi verilmelidir. Loop diüretikleri öncelikli tercihtir.

KKY’de kullanılan ilaçların hiperkalemi, kardiyak toksisite, aritmi gibi komplikasyonları KBH’lılarda daha sık görülebildiği için takipte daha dikkatli olunmalı uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Hafif-orta derece KBH’lılarda KKY için ACE-İ ve B-Bloker kullanımının sağkalıma katkı sağladığı gösterilmiştir. Koroner Kalp Hastalığında olduğu gibi Hgb nin 10-11.5 g/dl arasında tutulması önerilmektedir.[252]

- Genel popülasyonda Atriyal fibrilasyonda antitrombotik tedavinin SVO ve Periferik embolizm önlenmesinde faydaları kanama riskinin arttırması gibi zararlarına ağır basmaktadır. KBH’lı hastalarda fayda-zarar hesabı yapmak daha zordur. Bu hastalarda Antikoagulan kullanımı SVO riskini azaltmakla beraber major kanama riskini arttırmaktadır. Evre 3 KBH’lılarda CHADS2 skoru 0 olmadıkça antikoagulasyon önerilmektedir. Dabigatran, Apiksaban, Rivoraksaban gibi antikoagulanlar warfarin ile aynı etkinliğe sahiptir. Evre 4-5 KBH’lılarda veriler sınırlıdır.Şahıs bazında fayda-zarar hesabı yapmak lazımdır. Antikoagulasyona karar verildiği zaman daha fazla veriye sahip olması sebebi ile Warfarin önerilmektedir. SDBY hastalarında antikoagulan kullanımı mortalite riskinde artışa ve SVO da paradoksik olarak artışa yol açtığı için KDOQI primer korumada rutin kullanımını önermemektedir. Sekonder korumada ise şahıs bazında fayda-zarar hesabı yapılmasını eğer kullanılacaksa dikkatli şekilde monitörizasyonunu önermektedir.[252]
- Ani Kardiyak ölümden korunmada ise diyalizatlara hızlı sıvı-elektrolit geçişinden kaçınılması önerilmektedir. Diyaliz hastalarında aritmi için ICD (İmlante edilebilir Kardiyoverter-Defibrilatör) kullanımı hakkında işlem sonrası komplikasyonların 5 kat fazla görülmesi sebebi çok az veri vardır. Bir kısım çalışmalarda GFR 30’un üstünde faydalı olduğu bildirilmiştir.[253]
- Periferik Damar Hastalığında Sedanter yaşam, Sigara, Diyabet, HT, Dislipidemi gibi risk faktörleri ile mücadele edilmesi önerilmektedir. Perkütanöz veya bypass cerrahisi ile revaskülarizasyon gerekebilmekte, amputasyona ihtiyaç olabilmektedir. Uygun Kalsiyum, Fosfor, PTH seviyelerine uygun tedaviler ile ulaşmak vasküler kalsifikasyonun progresyonunun yavaşlatılması adına önem arzemektedir.

2.16. BÖBREK NAKİL HASTALARINDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIK

Nakil hastaları; nakil listesinde bekleyen hastalara ve Diyaliz hastalarına göre fatal ve nonfatal Kardiyovasküler olaylar açısından daha az risk altındadır.[5] Fakat bu risk genel popülasyona göre daha yüksektir.[6]

Nakil hastalarında KVH özellikle diyabetik olanlarda başta gelen ölüm sebeplerindedir. Nakil sonrası ölümlerin %50-60'ı direk olarak kardiyovasküler hastalığa atfedilebilir. KAH yıllık insidensi 1/100 dür.[118],[280] KVH greft fonksiyonu devam eden hastalarda en sık ölüm sebebidir ve ölüm-kaynaklı greft kaybının %30 unun sebebidir.[255]

İmmünesupresif ilaçlar geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin daha da belirginleşmesine sebep olmaktadır.

Ayrıca KBH ile alakalı risk faktörleri de bu hastalarda mevcuttur.

2.16.1. Nakil Hastalarında Koroner Kalp Hastalığı

Nakil hastalarında KAH için yaş, DM, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi geleneksel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.[256]

Geleneksel olmayan risk faktörleri olarak da arteriyel sertlik, vasküler kalsifikasyon, nakil öncesi diyaliz öyküsü, rejeksiyon öyküsü, hiperhomosisteinemi, Lipoprotein(a) yüksekliği, CRP ve IL-6 yüksekliği, anemi, proteinüri ve fiziksel aktivite azlığı tanımlanmıştır.

36000 nakil hastasının retrospektif incelendiği bir çalışmada[5] MI insidensi nakil sonrası 6. Ayda %4,3; 12. Ayda %5.2; 36. Ayda %11.1 olarak görülmüş. Risk faktörleri olarak da yaş, donörün yaşının ileri olması, kadavradan nakil, gecikmiş Allogreft fonksiyonu, diyabet, periferik vasküler hastalık, MI öyküsü gibi ek komorbiditelerin varlığı tanımlanmıştır.

2.16.2. Nakil Hastalarında Kalp Yetmezliği

Nakil hastalarında Kalp Yetmezliği prevalansı ile ilgili veriler sınırlıdır. Nakil kararlaştırılan ve bekleme listesinde olan hastalarda prevalans %25 olarak, Nakil sonrası yeni gelişen Kalp yetmezliği insidensi ise 12. Ayda %10.2; 36. Ayda 18.3 olarak bildirilmiştir.[257] Risk faktörleri olarak yaş, diyabet, anemi, hipertansiyon, obezite, sigara

bildirilmiştir. Kalp Yetmezliğinin kardiyak ölüm riskini 4.8 kat tüm sebeplere bağlı mortaliteyi 2 kat, kardiyak komplikasyonları 1.8 kat arttırdığı bildirilmiştir.[258]

2.16.3. Nakil Hastalarında Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT

Nakil sırasında sağ kalp yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon bulunması gecikmiş greft fonksiyonu ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Pulmoner hipertansiyon nakil hastalarında idiyopatikten çok sekonder olarak görülmektedir. Sebepleri arasında sol Kalp yetmezliği, Arteriyovenöz fistül, hipoksik akciğer hastalığı ve Böbrek hastalığı ile alakalı metabolik düzensizlikler mevcuttur.

2.16.4. Nakil Hastalarında Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.16.4.1. Nakil Öncesi Kardiyovasküler Hastalık

En önemli prediktif faktördür.

2.16.4.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon nakil hastalarında %50-80 oranında bildirilmiştir. Uzun vadede sol ventrikül hipertrofisi, KKY, greft disfonksiyonu ve greft kaybı ile ilişkili bulunmuştur. CNI ve GK vazokonstriksiyona, kilo alımına ve tuz retansiyonuna sebep olarak HT oluşumuna katkıda bulunabilmektedir. Akut ve Kronik Allogreft Disfonksiyonu, Obezite, Renal arter stenozu diğer sebepler arasındadır.

Proteinürisi olmayanlarda hedef 140/90, Proteinürisi olanlarda 130/80 dir. Klavuzlarda daha düşük Tansiyon hedefleri de mevcuttur.

Tedavide yaşam tarzı değişikliklerinin yanında ilk başta KKB'ler tercih edilmektedir. CNI lerin sebep olduğu vazokonstriksiyonu minimize etmektedirler. 60 çalışmanın sistematik derlemesinde[259] KKB'ler nakil hastalarında en efektif ajan olarak bildirilmiştir.

Diltizem Verapamil gibi Non-Dihidropiridin KKB ler Kalsinörin ve mTOR İnhibitörleri ile etkileşim ilaç seviyesini yükseltmektedir. Bazı klinisyenler pahalı olan bu ilaçlara ihtiyacı azaltmak için tercih etmektedir.

Dihidropiridin grubunda olanların etkileşimi çok daha azdır.

ACE-İ ve ARB ler Tansiyon KKB ile kontrol altında alınmadığında kullanılabilir. Bu ilaçlar CNI ler ile beraber kullanıldığında GFR düşüşü, Hiperkalemi yapabilirler. Nakil

sonrası akut rejeksiyon riskinin en yüksek olduğu ilk 3-6 ayda bu ilaçların kullanımı sebebiyle GFR düşüşü kafa karışıklığı yapabileceği için kullanımı bu dönemde önerilmemektedir.

Diüretikler KKB ile kontrol altına alınamayan HT’de özellikle hipervolemik olanlarda tercih edilebilir. Beta blokerler de seçenekler arasındadır.

Dirençli Hipertansiyonu olanlarda primer glomeruler hastalık rekürrensi akla gelmelidir. Rekürrens düşünülmeyen hastada renal arter stenozunun ekarte edilmesi için Renal Arteriografi yapılmalıdır. Rejeksiyon da başka bir dirençli HT sebebidir.

2.16.4.3. Dislipidemi

Dislipidemi Nakil hastalarında yaygındır. KVH için risk faktörüdür ve Allograft ömrünü kısaltmaktadır.[260] Sirolimus, CNI (özellikle Siklosporin), GK sebep olabilir.

Tedavide yaşam tarzı değişikliklerinin yanısıra statin kullanımı önerilmektedir. Siklosporin kullananlarda ilaç etkileşimi sebebiyle statinlerin serumda düzeyleri yükseleceği için düşük dozlar tercih edilmeli ihtiyaç halinde kademeli ve dikkatli şekilde arttırılmalıdır.[261]

Ezetimib ve Fibratlar kullanılan diğer ilaçlardır.

2.16.4.4. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite genel popülasyonu etkilediği gibi Nakil hastalarını da etkilemektedir. Ülkemizdeki 561 nakil hastası ile yapılan bir çalışmada nakil esnasında obezite %19.7 hastada görülmüş iken nakil sonrası 1. yılda bu oran %23.2 ye yükselmiş. Obezite yara iyileşmesinde gecikme, yatış süresinde uzama, tekrarlayan hastane yatışları, NODAT, KVH gelişimi, düşük greft ömrü, ile korele bulunmuştur.[262] Üreminin sebep olduğu iştahsızlığın nakil sonrası düzelmesi, nakil zamanındaki inaktivite ve yüksek doz GK kullanımı ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Obezite çoğunlukla metabolik sendrom ile beraberdir. Nakil sonrası 6. Yılda insidensi %63 olarak bildirilmiştir.[263]

2.16.4.5. Diyabet

Nakil öncesi ve nakil sonrası diyabet; MI, KKY gibi nakil sonrası Kardiyovasküler Komplikasyonlar ile ilişkilidir.[257] Nakil hastalarında diyabet “[Böbrek Nakli](#)” başlığında anlatıldı.

2.16.4.6. Böbrek Fonksiyon Kaybı ve Proteinüri

Nakil-harici KBH'lılarda olduğu gibi Böbrek fonksiyon kaybı Nakil hastalarında da önemli bir risk faktörüdür. 30000 hastanın verilerinden yapılan bir çalışmada nakil sonrası 1. yılda GFR<45 olanlarda Akut Koroner Sendrom riski 2.2 kat, Kalp yetmezliği riski 2.95 kat artmış görülmüş.[264]

Başka bir çalışmada nakil sonrası 4. Yılda GFR düşüklüğü ve Spot İdrar Albumin-Kreatinin oranı yüksekliği Kardiyovasküler olay sıklığını arttırmış.[265]

2.16.4.7. Sigara

Nakil hastalarında sigara greft halen fonksiyone iken görülen ölüm, tüm sebeplere bağlı ölüm, KKY, SVO, yeni gelişen KVH riskini arttırmaktadır. [81], [257], [266]–[268]

2.16.4.8. Anemi

Nakil sonrası anemi KKY, Greft kaybı ve ölüm ile ilişkili görülmüş. [257], [269], [270]

Nakil hastalarında anemi "[Böbrek Nakli](#)" başlığında anlatıldı.

2.16.4.9. Hiperhomosisteinemi

Klirensi azaldığı için KBH lılarda serum homosistein düzeyi yükselmektedir. Homosistein yüksekliği genel popülasyonda Koroner Kalp hastalığı, SVO ile ilişkili görülmüş.[271] Benzer ilişki Nakil hastalarında da görülmüştür.[272]

2.16.4.10. Hiperfosfatemi

Fosfor yüksekliği de kardiyovasküler riski arttırmaktadır. FAVORIT çalışmasında her 1 mg/dl fosfor yüksekliğinin nakil sonrası kardiyovasküler olayları 1.14 kat nakil başarısızlığını 1.72 kat mortaliteyi 1.34 kat arttırdığı görülmüş. [273]

2.16.4.11. Diyaliz Öyküsü

Diyaliz önesi diyaliz süresinin uzunluğu nakil sonrası kardiyovasküler ölüm riskinde artışla alakalı görülmüş. "[Arteriyel Sertlik](#)" başlığında anlattığımız gibi nakil öncesindeki özellikle diyaliz hastalarında sık gördüğümüz üremik sendrom, anemi, mineral metabolizmasındaki anomaliler, dislipidemi aterogenezi hızlandırmaktadır.[274]

2.17. KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU VE DEMANS

Demans 1 ya da daha fazla kognitif alanda (öğrenme ve hafıza, dil, yürütücü işlev, karmaşık dikkat, duyuşal-motor işlev, sosyal kognisyon) bozulma ile tanımlanmaktadır. Bozulmanın önceki kognitif fonksiyona göre kıyaslanarak gösterilmesi gerekmektedir. Bu bozulma günlük hayatı etkileyecek kadar ciddi olmalıdır.

Tablo 5: Farklı kognitif alanlarda bozulma ile ilişkili işlevsel kısıtlamalar

| Kognitif Alan | Günlük Aktivitelerde Yaşanan Değişimlere Örnekler |
|-------------------------------------|---|
| Karmaşık Dikkat | Sıradan işleri yapmanın daha uzun zaman alması, dikkatin çabuk dağılması, işlerin basitleştirilmesine ihtiyaç duyulması, zihinsel hesaplamalar yapmada zorlanma, akılda telefon numarası tutmada zorlanma |
| Yürütme İşlevi | Çok aşamalı işleri, planlamaları, düzenlemeleri yaparken, talimatları yerine getirirken ve değişken konulu sohbetleri takip ederken zorluk yaşama. |
| Öğrenme ve Hafıza | Yakın zamanlı olayları hatırlamada zorluk yaşama, eşyaları yanlış yerleştirme, gerçekleştirilmiş olan eylemlerin takibini kaybetme, anımsatıcılara, listelemelere olan bağılılık artışı |
| Dil | Kelime bulmada zorlanma, daha genel ifadeler ya da yanlış kelimeler kullanma, gramer hataları yapma, başkalarının konuşmalarının ya da yazılı metinlerin anlaşılmasında zorlanma. |
| Algısal Motor/ Görsel Uzamsal İşlev | Bilinen mekânlarda kaybolma, haritaları ve notları daha çok kullanma, bilinen araçların ve cihazların kullanımında zorluk yaşama. |
| Sosyal Biliş | Disinhibisyon ya da apati, empati kaybı, uygunsuz davranışlar, yargı mekanizmasında bozulmalar |

Hafif Kognitif bozukluk (HKB) ise normal kognitif fonksiyon ile demans arasında bir klinik durumdur. Kognisyonda nonspesifik hafif bozulmalar yaşla beraber de olabilmektedir. HKB demans için bir prekürsör olabilir. HKB depresyonla, bazı ilaçlarla, akut hastalıktan iyileşme döneminde reversibl olarak da görülebilmektedir.

Genel sağkalımın uzamasıyla beraber demans insidensi de artmaktadır. Tüm dünyada 47 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir.[275] Ülkemizde 70 yaş üzerinde Alzheimer prevalansı %11'dir.[276]

24 çalışmanın derlemesinde Demans insidensi 65-70 yaş arasında %0,05 bildirilmişken 85 yaş üstünde bu oran %6-8 lere çıkmaktadır.[277]

2.17.1. Kognitif Fonksiyon Bozukluğu İçin değerlendirme

2.17.1.1. Anamnez

Hastanın kendisi veya yakınlarından hastanın kognitif durumu ve ilaç öyküsü için bilgi alınmalıdır. Analjezik, Antikolinergik, Psikotropik ve Sedatif ilaçlar kognitif fonksiyonu etkilemektedir. Demans sinsi bir şekilde ortaya çıktığı için genellikle ne zaman başladığı tam olarak ifade edilememektedir. Günlük ve sosyal aktivitelerinin, iş ve eğitim geçmişinin sorgulanması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda önem arzedecek motor işlev kaybı, tremor, denge kaybı, düşmeler, yürümede zorluk, inkontinans, kişilik değişimleri, davranışsal değişimler, halüsinasyonlar, uyku bozukluğu ve alkol kullanımı da sorgulanmalıdır.

2.17.1.2. Kognitif testler

Kognitif şikayetleri olan hastalara dikkatli bir mental durum değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme kısa veya uzun mental durum değerlendirme testleri ile veya Nöropsikolojik testler ile yapılmaktadır.

2.17.1.2.1. Mental Durum Değerlendirme Testleri

Teknolojinin ilerlemesiyle beraber Nörogörüntüleme direkt olarak beynin yapısını, kan akımını, metabolik fonksiyonunu, anormal protein depozitlerini göstermektedir. Ancak bunlar kognitif fonksiyon durumu için direkt olarak bilgi vermemektedir. Fonksiyon değerlendirmede Mental durum değerlendirme testleri önem arzedecektir. Bu testler demans ve hafif kognitif bozukluk taraması amaçlı kullanılmakta, 30 dakikadan kısa sürmektedir. Ayrıca kognitif fonksiyon bozukluğu açısından yüksek risk arzeden multipl skleroz, travmatik beyin hasarı ve psikiyatrik hastalıklarda da kullanılmaktadır.

Bu testlerde normal veya bozulmuş fonksiyon diyebilmek için farklı cut-off değerler belirlenmiş olmakla birlikte testler yaş, eğitim seviyesi, sosyokültürel durum, etnisite ve dilbilgisi durumlarından etkilenebilmektedir ve hatalı-pozitif sonuçlar çıkabilmektedir.

Bu testlerin belirli aralıklarla tekrarlanması demans sebeplerinin ayırıcı tanısında ve tedavi cevabında faydalı olabilmektedir.

2.17.1.2.1.1. 5 Dakikadan Kısa Süren Testler

Kognitif fonksiyon bozukluğu şüphesi açısından ileri değerlendirme gerekliliği açısından fikir verebilmesi için çoğunlukla yoğun çalışıp yeterli zamanı olmayan hekimler tarafından kullanılmaktadır. Bu testlerin çoğu hafıza odaklıdır ve belirgin demansı gösterip hafif kognitif fonksiyon bozukluğunu dışlayamamaktadır.

Bu testler içinde Hafıza Bozukluk Tarama testi (MIS), 6-Maddeli tarama testi (SIS), Saat çizme testi (CDT), Mini-Cog testi, Kısa Taşınabilir Zihinsel Durum Anketi (SPMSQ), Kısaltılmış Zihinsel Test puanı (AMTS) ve hasta yakınına yönelik anketler yer almaktadır.

2.17.1.2.1.2. 5-15 Dakika Süren Testler

En sık kullanılan testlerdir. 5 dakikadan kısa süren testlere göre HKB gibi daha az belirgin defisitlerin tespitine imkan sağlayabilir ve demansın ayırıcı tanısı için daha fazla bilgi verebilirler.

2.17.1.2.1.2.1. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE)

30 puan üzerinden yapılmaktadır. 10 puanı zaman-mekan oryantasyonunu, 6 puanı hafızayı, 5 puanı dikkat ve konsantrasyonu, 8 puanı dili, 1 puanı görme-uzamsal fonksiyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır.[21]

Birçok farklı cut-off değeri tanımlanmıştır. Dünya çapında en çok ≤ 23 olması kognitif fonksiyon bozukluğu için anlamlı kabul edilmektedir. Belirgin kognitif disfonksiyonu belirlemede %81 sensitivite %89 spesifiteye sahiptir.[278] Hafif Kognitif Bozukluğu belirlemede ise %67,2 sensitivite, %63,3 spesifiteye sahiptir.[279] Yaş, eğitim düzeyi ve etnisite testi etkilemektedir.

Türkiye validasyon çalışmasında 23/24 eşik değeri hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.[22]

Bu testte Verbal, Hafıza ve yapısal yetenekler baskın olduğu için bu alandaki eksiklerin karakteristik olarak görüldüğü hafif-orta şiddette Alzheimer hastalığını tanımlamada en uygun testtir. Yürütücü işlevi direkt olarak değerlendirmede için frontal/subkortikal demansın görüldüğü vasküler kognitif bozukluk ve frontotemporal (FTD) demansın erken tanısında yetersiz kalmaktadır.

Longitudinal bir şekilde tekrarlandığında Alzheimerli hastalarda bu testte yıllık ortalama 3.3 puanlık düşüş görülmektedir. Yılda 4.7-6.7 puan gibi daha progresif düşüşler FTD 'de görülmektedir. [281],[282]

2.17.1.2.1.2.2. Montreal Kognitif Değerlendirme Testi (MoCA)

MMSE'e kıyasla HKB gibi daha az belirgin defisitlerin tespitinde daha spesifiktir.[23] 30 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. gecikmiş kelime hatırlama için 5 puan, görme-uzamsal/yürütücü fonksiyon için 7 puan, dil için 6 puan, konsantrasyonu değerlendirmek için 6 puan, oryantasyon için 6 puan kullanılmaktadır.[23]

≤22 değerler belirgin kognitif bozukluğun tespitinde anlamlı bulunmuştur.[282] Demans tespitinde %91 sensitiviteye %81 spesifiteye, HKB tespitinde %89 sensitiviteye %75 spesifiteye sahiptir.[278]

Ülkemizde yapılan validasyon çalışması sonucunda, sağlıklı bireyleri HKB olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir.[24]

MoCA MMSE'ye kıyasla daha zordur ve puanlar daha düşük çıkmaktadır. MMSE'ye kıyasla daha fazla kognitif alanı değerlendirmesi HKB'nin tanısını kolaylaştırmakla beraber Alzheimer dışındaki Serebrovasküler ve Kardiyovasküler hastalıklar, Parkinson, Huntington, Korsakoff hastalığı, Tramvatik beyin hasarı ve HIV gibi hastalıkların tanınmasına imkân sağlamaktadır.[282]

MMSE'ye göre Longitudinal çalışması azdır. Bir çalışmada prodromal-hafif evredeki AH'larda 1 yıllık dönemde ortalama 1 puanlık düşüş görülmüştür.[283] Başka bir çalışmada ise 3 yıllık dönemde HKB'lilerde düşüş görülmezken Demanslılarda 2.5 puanlık bir düşüş görülmüştür.[284]

2.17.1.2.1.2.3. Saint Louis Mental Durum Değerlendirme Testi (SLUMS)

30 puan üzerinden yapılan oryantasyon, hesaplama, sözel akıcılık, kelime ve hikâye hatırlama, ters sayı menzili, saat çizimi, görme-uzamsal fonksiyonun değerlendirildiği bir testtir. Yürütücü fonksiyonu değerlendirmede yukarıdaki 2 teste göre daha iyidir. 12 yıl altı

eğitim görmüş olanlarda HKB için <25 demans için <20; 12 yıl üstü eğitim görmüş olanlarda HKB için <27 demans için <21 değerleri anlamlı kabul edilmektedir.[285] HKB için sensitivitesi %67-98 spesfitesi %61-87, demans için sensitivitesi %84-100 spesfitesi %87-100 olarak bildirilmiştir.[285] MMSE ve MoCA ya göre daha az çalışılmıştır. Cut-off değerlerinin optimizasyonu için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.17.1.2.1.3. 15 Dakikadan uzun süren testler

5-15 dakika değerlendirme sürelerine sahip mental durum testleri birden fazla kognitif alanı test edebilirken, her alan genellikle yalnızca birkaç maddeyle değerlendirilir. 15 Dakikadan uzun testler ise farklı kognitif alanları birçok farklı şekilde değerlendirir ve daha az belirgin olan kognitif defisitleri daha sensitif bir şekilde tespit eder ve longitudinal çalışmalarda daha güvenilir sonuçlar ortaya koyar. Bu uzun testler Nöropsikolojik testlerde kullanılan kapsamlı testlere yaklaşmaktadırlar. Ancak Nöropsikolojik testlere kıyasen spektrumları daha dar yaş aralığını, (yaşlı erişkinler) ve daha az ayırıcı tanıyı (AH gibi Nörodejeneratif hastalıklar) kapsamaktadır.

CERAD-NP (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Neuropsychological Battery), Addenbrooke'nin Kognitif testi (ACE) bu testler arasındadır.

2.17.1.2.2. İleri Mental Durum Değerlendirmesi

Kognitif durumu daha detaylı değerlendirmek, defisitini ciddiyetini anlamak ve demansı deliryum veya primer psikiyatrik hastalıklardan ayırmak için yapılmaktadır. Bu testler hiyerarşik sıralama iledir. Konsantrasyon ve dikkat, hafıza, dil, görme-uzamsal işlevler, uygulama, hesaplamalar, yürütücü işlev, duygu-düşünce içeriği ayrı ayrı değerlendirilmektedir. ncekilerin bozukluğu sonrakileri de etkilemektedir.

2.17.1.2.3. Nöropsikolojik testler

Demansın tespitinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptirler. Yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişiklikleri demanstan ayırmakta, normal kişileri HKB'den ve AH'dan daha doğru bir şekilde ayırabilmektedir. Demansın ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Yine hastanın adli ykmllğu, sürücü lisansı, finansal kararları gibi resmi işlemler için fikir vermektedir. Diğer testler gibi bu testler de eğitim seviyesi, yaş ve dilbilgisinden etkilenmektedir. Longitudinal olarak tekrarlayan testler tanı için daha doğru bilgi vermektedirler.

Tüm bu mental durum değerlendirme testleri tek başlarına kullanılmamalı demans tanısı hasta veya yakınlarından alınan anamnez ile desteklenmeli gerektiğinde görüntüleme ve diğer ileri testler yapılmalıdır. Anamnez ve testlerin kognitif fonksiyon bozukluğunu desteklemesi tanıyı kuvvetli şekilde desteklemektedir.

2.17.1.3. Depresyonun ekartasyonu

Depresyonun ekartasyonu kognitif bozukluk tanısında önem arz etmektedir. Depresif hastalarda kognitif bozukluk baskın belirti olabilir. Ayrıca depresyon mevcut bozukluğu daha da kötüleştirebilir. Hasta sağlık anketi 2, yalnızca 2 soru içeren kullanışlı bir testtir.

2.17.1.4. Fizik Muayene

Nörolojik muayene Fokal Nörolojik defisitlerin, Parkinson bulgularının tespitini sağlar. AH'larda genellikle motor ve duysal defisitler görülmez.

2.17.1.5. Laboratuvar Testleri

B12 eksikliği ve hipotiroidizm kognitif bozukluğa sebep olabildiği için TSH ve B12 seviyesine bakılmalıdır.

Nörosifilizden şüphelenildiği durumlarda Sifiliz testleri bakılmalıdır.

2.17.1.6. Görüntüleme

Kognitif bozukluğun akut şekilde ortaya çıktığı veya hızlı şekilde kötüleştiği durumlarda BT veya MR görüntüleme yapılmalıdır. Ayrıca fizik muayenede subdural hematoma, SVO veya serebral hemorajiyi düşündürür bulgular varsa uygulanmalıdır.

Demans tanısında rutin kullanımı tartışmalıdır. Bazı rehberler rutin kullanımını önerirken bazıları ihtiyaç halinde kullanımını önermektedir.

İyonize Radyasyon maruziyetinin az olması ve patolojik değişiklikleri daha iyi gösterebilmesi bakımından MR öncelikli tercihtir. BT acil durumlarda, pacemaker veya protezi olanlarda, kloströfobiklerde kullanışlıdır.

Görüntülemelerde Serebral atrofi görülmesi demansta yaygın olmakla birlikte yaşlanmayla beraber fizyolojik olarak da görülebilmektedir. Kortikal atrofi sulkuslarda genişleme, giruslarda daralma, gri cevher kalınlığında azalma, beyaz cevher volümünde azalma ve serebral ventriküller ve subaraknoid boşluklarda genişleme ile tanımlanmaktadır. Yaşla alakalı atrofi daha yavaş ilerleyip daha az ciddidir. Yaş alakalı

atrofide beyin volümünde yıllık %0,5 lik kayıp olurken, HKB’de bu oran % 1-2, demansta ise %2-4 tür.[286]

Beynin belirli kısımları belirli hastalıklarda daha çok etkilenmektedir. Asimetrik kortikal atrofi daha çok Nörodejeneratif demanslarda görülmektedir ve etkilenen kısımlarla alakalı kognitif bozukluk daha belirgin olmaktadır.

Hipokampal Atrofi AH’nın ilk ve en belirgin bulgusu olabilir. Ancak AH için patogonomik değildir.

Ventrikülomegali kortikal atrofiye bağlı olarak gelişebildiği gibi Normal basınçlı hidrosefalide de görülebilir.

İskemik Serebrovasküler Hastalık fokal alanlarda infarktüs ve diffüz beyaz cevher değişiklikleri ile tanımlanmaktadır. Serebrovasküler hastalık kognitif bozukluk ve demans sebebi olabilir. Bu değişiklikler yaşla beraber de olabilmekte ve her zaman kognitif bozukluk eşlik etmemektedir.

Mikrohemorajiler; vasküler anomaliler, serebral amiloid anjiyopati (AH’da görülür) veya hipertansiyona bağlı olabilmektedir. Serebral amiloid anjiyopatide mikrohemorajiler daha çok serebral kortexte görülürken hipertansiyon ile ilişkili olanlar bazal gangliyum, talamus ve ponsta görülmektedir.

Beta Amiloid PET/CT ve SPECT demansın ayırıcı tanısında ihtiyaç halinde kullanılabilir.

2.17.1.7. Lomber Ponksiyon

Demansın ayırıcı tanısında enfeksiyöz, enflamatuvar veya neoplastik hastalıktan şüphelenildiğinde kullanılır.

2.17.2. Demans Kriterleri

DSM-5(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) kriterleri kullanılmaktadır.

Tablo 6: Demansta DSM-5 kriterleri

| |
|---|
| <p>Aşağıdaki belirtilere bağlı olarak, bir ya da daha fazla kognitif alanda (karmaşık dikkat, yürütücü işlev, öğrenme ve hafıza, dil, algısal-motor, ya da sosyal kognisyon) önceki performans seviyesine göre belirgin derecede düşüş görülmesi.</p> <p>1. Bireyin, bireyin durumundan haberdar bir kişinin ya da klinik uzmanın, bireyin kognitif fonksiyonunda belirgin derecede düşüş olduğuna dair endişesi; ve</p> <p>2. Tercihen standartlaştırılmış nöropsikolojik testlerle, bu testlerin mümkün olmadığı durumlarda ise diğer nicel klinik değerlendirmeleriyle belgelenmiş olan kognitif performansta belirgin derecede bozukluk olması</p> |
| <p>Kognitif eksikliklerin günlük aktiviteleri özgürce yapılmasını kısıtlaması. (Örn: en azından mali işler ya da ilaçların takibi gibi kompleks enstrümantal günlük yaşam aktivitelerinde yardım ihtiyacı)</p> |
| <p>Kognitif eksikliğin deliryum sırasında ortaya çıkmış olmaması</p> |
| <p>Kognitif eksikliğin başka bir mental hastalıkla (majör depresif bozukluk, şizofreni vs.) açıklanamaması.</p> |

2.17.3. Demans Ayırıcı Tanısı

Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli Demans, Frontotemporal Demans, Parkinson Hastalığı ve Vasküler Demans demansın en sık görülen sebepleridir.

2.17.3.1. Alzheimer Hastalığı (AH)

Demansın erişkinlerdeki en yaygın formu Alzheimer'dır ve vakaların %60-80 ini oluşturmaktadır. Hastalıkta nörotik plaklar, amiloid beta extrasellüler depozitleri, nörofibriller dejenerasyon gibi Nöropatolojik değişiklikler görülmektedir. Amiloid proteinlerinin fazla üretimi veya klirensinin azalması, Tau isimli mikrotübül stabilizasyonundan sorumlu proteinin bozulması patogeneizde rol oynamaktadır.[287]

AH'da Kognitif defisit sinsiye ortaya çıkıp ilerlemektedir. Yakın-zamanlı olaylar için hafıza kaybı en sık görülen bulgudur ve genellikle ilk ortaya çıkmaktadır. Diğer defisitler hafıza kaybıyla beraber veya sonrasında çıkmaktadır. Yürütücü işlev bozukluğu ve vizüospatial yetenek bozukluğu da erken zamanlarda ortaya çıkarken konuşma Nöropsikiyatrik ve davranışsal semptomlar hastalığın orta-ileri evrelerinde daha sık görülmektedir. Piramidal ve extrapiramidal motor bulguları, miyoklonus ve nöbetler gibi nonkognitif nörolojik defisitler de ileri evrelerde ortaya çıkabilmektedir.

Tüm hastalarda seyri progresiftir. Ancak hastadan hastaya progresyon hızı farklılık gösterebilir. Yıllık mortalite oranı %10, tanıdan sonraki sağkalım 3-8 yıl olarak bildirilmiştir.[288] Hastalar genellikle malnütrisyon, enfeksiyon, dehidratasyona yenik düşmektedir.

AH'nın kesin tanısı histopatolojik olarak konmaktadır. Ancak detaylı klinik değerlendirme de tanıya ulaştırabildiği için çok nadiren histopatolojik değerlendirme gerekmektedir. Sinsi progresif hafıza bozukluğuna ek olarak en az 1 kognitif alanda bozulmayı göstermekle beraber demansın diğer etyolojik sebeplerini dışlamak gerekmektedir.

2011 NIA-AA(Ulusal Yaşlanma Örgütü) kriterlerine göre[289] Alzheimer tanısı koymak için demans ile beraber

Tablo 7: NIA-AA Alzheimer tanı kriterleri

| |
|---|
| 1) İş yerinde ve günlük aktivite işlevlerinde aksaklık. |
| 2) Performans ve fonksiyon seviyelerinde öncesine göre düşüklük ifadesi. |
| 3) Deliryum veya majör psikiyatrik bozuklukla açıklanamaması. |
| 4) Kognitif bozukluk, hastadan veya yakından alınan anamnez ve nöropsikolojik test veya yatak başı mental durum muayenesi ile yapılan kognitif değerlendirme ile tespit edilir ve tanısı koyulur. Nöropsikolojik testler, rutin anamnez ve yatak başı mental durum muayenesinin güvenilir bir teşhis sağlayamaması durumunda uygulanmalıdır. |
| 5) Kognitif ve davranışsal bozulmanın aşağıdakilerden en az ikisini içermesi: <ul style="list-style-type: none">• Yeni bilgiler edinme ve bu bilgileri hatırlama becerilerinde bozukluk: Tekrarlanan sorular ve konuşmalar, kişisel eşyaların yanlış yerlere konulması, etkinliklerin ve randevuların unutulması, bilinen adreslerde kaybolma.• Karmaşık görevleri anlama ve yerine getirmede bozukluk: güvenlik risklerini anlamada zorluk, para hesabı yapmada zorluk, karar verme yeteneğinde zayıflık, karmaşık veya sıralı aktivitelerin planlanamaması.• Görsel uzamsal yeteneklerde bozukluk: yüzleri veya sıradan nesnelere tanıyamama veya doğrudan görüş alanı içerisinde olan nesnelere sağlıklı görme yetisine rağmen bulamama, basit aletleri kullanamama veya giysilerin vücuda doğru yönlendirilememesi. |

- Dil fonksiyonlarında bozukluk: Konuşurken yaygın kullanılan kelimeleri düşünmede zorluk, tereddüt etme, konuşma, imla ve yazım hataları.
- Kişilik ve davranış değişiklikleri: ajitasyon, motivasyon bozukluğu, apati, isteksizlik, sosyal geri çekilme, empati kaybı, kompulsif veya obsesif davranışlar, sosyal olarak kabul edilemez davranışlar gibi karakteristik olmayan ruhsal dalgalanmalar

Bu kriterlerine uymayıp atipik seyirde giden, başka demans sebepleri de beraber görülen vakalar da mevcuttur.

Preklinik AH ise moleküler veya radyolojik olarak patolojinin gösterilip henüz klinik bulguların ortaya çıkmadığı hastalığı tanımlamaktadır. Bu süreç aşikar hastalığın ortaya çıkmasından yıllar önce başlamaktadır.

2.17.3.2. Lewy Cisimcikli Demans(LCD)

Dejeneratif demansın yaşlılarda en yaygın görülen formudur.

Kognitif fonksiyonun dikkat ve görme-uzamsal alanında defisite yol açar. Dalgalı kognitif bozukluk, tekrarlayan görsel halüsinasyonlar, hızlı göz hareketleri, uyku bozuklukları ve parkinsonizmin motor bulguları ile seyreder.

Tanısı klinik bulgulara dayalı olarak konabilmekle beraber görüntüleme, EEG (Elektroensefalogram), uyku testi ve serumda çeşitli biyomarkerlar da delirtum ve epilepsi ayırıcı tanısı için gerekebilmektedir.

2.17.3.3. Frontotemporal Demans

Davranış ve kişilik değişiklikleri veya progresif afazi ile giden frontal ve/veya temporal lobda dejeneratif değişikliklerin görüldüğü heterojen nörodejeneratif hastalıktır.

Genellikle 6. Dekatta ortaya çıkan erken başlangıçlı demans sebebidir.

Görüntülemelerde tek veya çift taraflı fokal frontal ve temporal atrofi görülebilir.

Davranışsal ve Primer Progresif Afazi olmak üzere 2 varyantı vardır.

2.17.3.3.1. Davranışsal Varyant

Davranış ve Kişilik değişiklikleri olarak şartlı refleks kaybı, apati, empati kaybı, hiperoralite ve kompulsif davranışlar görülebilir. Hastaların bir kısmında eşzamanlı motor nöron hastalığı da görülebilir.

Hastalığın erken evrelerinde hastalar Nöropsikolojik testlerin özellikle yürütücü fonksiyon ve epizodik hafıza kısımlarında başarılı olabilirler. Bu hastalarda testlerde sosyal kognisyon kısmı önem arz etmektedir.

Tanısı için davranış ve kişilik değişikliklerine sebep olabilecek medikal ve psikiyatrik hastalıkların ve demansa sebep olabilecek AH, LCD gibi hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir. Tanıda klinik bulgular, görüntüleme, Nöropatoloji ve genetik testler önem arz etmektedir.

2.17.3.3.2. Primer Progresif Afazi Varyantı

Erken zamanlı progresif dil bozukluğunun görüldüğü relatif olarak epizodik hafızanın ve diğer kognitif alanların korunduğu bir hastalıktır.

Tanısı klinik bulgular, detaylı anamnez ve nörolojik muayene ile konmaktadır.

2.17.3.4. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığında demans yaygındır. Demans riski hastanın yaşı, hastalığın süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir. Kortikal Lewy cisimciği hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır.

AH'dan farklı olarak ilk başlarda hafıza bozukluğu baskın değildir. Yürütücü işlev bozukluğu ve görme-uzamsal işlev bozukluğu baskın özellik olarak görülür.

Lewy Body Cisimcikli Demans'tan farklı demansın Parkinson bulguları tam olarak ortaya çıktıktan en az 1 yıl sonra görülmesidir.

Tedavide kolinesteraz inhibitörleri önerilmektedir.

2.17.3.5. Vasküler Demans

Primer olarak serebrovasküler hastalık sebepli veya serebral kan akımının azalması sebepli ortaya çıkan demanstır. AH'tan sonra en sık görülen demans formudur ve demans sebeplerinin %25-50'sini oluşturmaktadır.

Hipoperfüzyon, emboli, iskemik SVO, intraserebral hemoraji veya subaraknoid hemorajinin sebep olduğu beyin hasarı ile ortaya çıkabilir. Küçük damar hastalıkları da vasküler demansa sebep olabilirler.

Vasküler demansın 2 esas sendromu inme-sonrası demans ve inmeden-bağımsız demans olarak tanımlanmıştır.

İnme-sonrası demansta inme sonrası kognitif fonksiyonda kademeli bir düşüş görülmektedir. Genelde yürütücü fonksiyon bozukluğu baskın özelliktir. Göreceli olarak episodik hafıza korunmuştur. İnmenin afazi, apraksi gibi kortikal semptomları demansa eşlik edebilir.

İnmeden-bağımsız demansta ise progresif veya kademeli bir şekilde kognitif fonksiyonda bozulma görülmektedir. Genelde yürütücü fonksiyon bozukluğu ile beraber işleme hızında bozulma vardır. Görüntülemeler serebrovasküler hastalık özelliklerini gösterir.

Tanı için kognitif fonksiyon bozukluğu ile beraber inme öyküsü veya görüntüleme ile kanıtlanmış serebrovasküler hastalık olması gerekmektedir. Ayrıca demansın diğer sebeplerinde de serebrovasküler hastalığa ait görüntüleme bulguları olabileceğinden bu muhtemel sebepler dışlanmalıdır.

Hipertansiyon, Diyabet, Tekrarlayan inmeler, TIA Vasküler demans için önemli bir risk faktörüdür. Bu risk faktörlerinin tedavisi demansı önleme adına önem arz etmektedir. Antihipertansifler, statinler, diyabet ilaçları, antitrombotikler bu amaçla kullanılmaktadır.

Tedavide kolinesteraz inhibitörleri de kullanılabilir.

2.17.4. Kognitif bozukluk ve Demans için Risk Faktörleri

Kognitif bozukluk için birçok risk faktörü tanımlanmış olsa da bu risk faktörlerine yönelik hiçbir girişim tek başına demansı geciktirme veya önleme adına efektif olmamaktadır. İntensif risk faktör modifikasyonunun özellikle 45-65 yaş arasında efektif olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Buna kanıt olarak da özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda demans insidensinde azalma olmasını göstermektedirler.[290]

Lancet Komisyonuna göre[291] demansın %35'i aşağıdaki modifiye edilebilir 9 risk faktörüne atfedilebilmektedir.

- 1) Düşük eğitim seviyesi
- 2) Orta yaşlarda ortaya çıkan Hipertansiyon
- 3) Orta yaşlarda ortaya çıkan Obezite
- 4) İşitme kaybı

- 5) İleri yaşlardaki depresyon
- 6) Diyabet
- 7) Fiziksel inaktivite
- 8) Sigara
- 9) Sosyal izolasyon

2.17.4.1. Yaş

Özellikle AH için en güçlü risk faktörüdür. AH insidensi 60 yaşından sonra her 10 yılda 2 ye katlanmaktadır. Demans hastalarının %85 i 75 yaş üstündedir.[292],[293]

2.17.4.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörler özellikle AH'da önemli rol oynamaktadır. Parental AH öyküsü riski 2'ye katlamaktadır. Özellikle erken başlangıçlı AH'da rolleri belirgindir. Amiloid prekürsör protein, Presenilin1 ve Presenilin 2 gibi amiloid-beta protein ilişkili genlerdeki mutasyonlar genetik faktörler içinde tanımlanmıştır.

Fromttemporal Demansta da genetik faktörler rol oynamaktadır.

2.17.4.3. Hafif Kognitif Bozukluk(HKB)

Demans için hem risk faktörü hem prekürsör olarak tanımlanmaktadır. İleride ayrı olarak ele alınacaktır.

2.17.4.4. İskemik veya Hemorajik İnme

İlk iskemik inme sonrasında hastaların yaklaşık %10'unda demans gelişirken bu oran tekrarlayan iskemik inmelerde 1/3 e kadar çıkmaktadır.[294]

Spontan intrakranyal hemoraji geçmişi olanlar da demans gelişimi açısından risk altındadır. 218 hasta ile yapılan bir çalışmada hemoraji sonrası ilk 1 yıl içinde hastaların %14'ünde, 4 yıl içinde %28 inde demans geliştiği görülmüştür.[295]

2.17.4.5. Kardiyometabolik Risk Faktörleri

Hem vasküler demans hem AH için vasküler risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu hastalıkların özellikle orta yaşlarda ortaya çıkmış olması ileri yaşlardaki demans riskini önemli derecede arttırmaktadır. 44-66 yaş arası 15000 hasta ile 25 yıllık takip ile yapılan prospektif bir çalışmada demans riski orta yaşlarda diyabeti olanlarda 1.8 kat, sigara içenlerde 1.14 kat, HT'si olanlarda 1.4 kat, prehipertansiyonu olanlarda 1.3 kat artmış

görülmüştür.[296] Bu risk faktörlerinin 2 veya daha fazlasının beraber bulunması riski daha da arttırmaktadır.

2.17.4.5.1. Diyabet

Birçok çalışmada Diyabetin demans riskini 1.5-2 kat arttırdığı gösterilmiştir.[291] Hem vasküler demans ile hem de AH ile ilişkisi vardır. İnsülin direnci de kognitif bozukluk riskini arttırmaktadır.[297]

A1C seviyesi yüksekliği ve hipoglisemik atakların sık olması ile risk artışının ilişkisi vardır.

2.17.4.5.2. Dislipidemi

Hiperkolesteroleminin demans riskini arttırdığı bildirilmişse de[298] bunu desteklemeyen[299]hatta tersini bildiren[300] çalışmalar da mevcuttur.

2.17.4.5.3. Hipertansiyon

Kardiyometabolik risk faktörleri içinde modifiye edilebilir en önemli risk faktörüdür.[291] Özellikle orta yaşlarda ortaya çıktığında riski 1.5 kat arttırmaktadır.[298]

İnme riskini artırması ve multiinfarkta sebep olması, serebral kan akımını değiştirmesi, damar duvarını kalınlaştırması, damar esnekliğini bozması demans gelişiminde rol oynamaktadır.

2.17.4.5.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromun obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi bileşenleri KVH ve mortalite ile alakalıdır.

Çalışmalarda kognitif fonksiyon bozukluğu riskini özellikle inflamasyon markerlarında yükselme ile beraber olduğunda hafifçe arttırdığı bildirilmiştir.[301]

2.17.4.5.5. Obezite

Orta yaşlarda ortaya çıkan obezite demans riskini yaklaşık %50 arttırmaktadır.[302] Bununla beraber yaşamın ileri yıllarındaki kilo kaybı demans veya HKB ile alakalı olabilmektedir. [302]

2.17.4.5.6. Sigara

Çoğu çalışma sigara içiminin demans riskini arttırdığını bildirmiştir.[303] Pasif maruziyetin dahi riski arttırdığını söyleyen çalışmalar vardır.[304] Demans sonrası sigaraya devam edilmesi ise MMSE skorlarında daha fazla yıllık düşüşe sebep olmaktadır.

2.17.4.5.7. Vasküler Hastalık

Kardiyovasküler ve aterosklerotik hastalık da kognitif bozulma riskini arttırmaktadır.

MI öyküsü, Karotis ateroskleroza (plak görülmesi veya intima-media kalınlaşması), Koroner arterde kalsifikasyon, mikrovasküler retinopati, İntrakranial ateroskleroz ile demans ilişkisi gösterilmiştir.

2.17.4.6. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalarında demans için risk faktörü olan KVH, diyabet ve hipertansiyon gibi faktörler yaygın olarak bulunduğu için demans riski de artmış görülmektedir.

Bu konudan ileride ayrıntılı olarak bahsedeceğiz

2.17.4.7. Yaşam Tarzı İle Alakalı Faktörler

Mental aktivite, eğitim ve sosyal iletişimin beyin plastisitesini, sinaptogenez ve nörojenezi destekleyip kognitif rezervi artırarak kognitif defisitleri önlediği düşünülmektedir. **Fiziksel aktivitenin** de nöronları destekleyen vasküler ve non-nöronal beyin komponentlerine faydası vardır.

Ayrıca sosyal, mental ve fiziksel aktivitenin KVH ve inme riskini azaltarak demans gelişimini önlediği düşünülmektedir.

Pozitif duygu-durumu ve düşük stres seviyesine sahip bireylerin de AH riskinin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Mekanizma olarak da yüksek stresin daha yüksek kortizol seviyesine sebep olup hipokampal atrofiye sebep olduğu düşünülmektedir.

Bu faktörler modifiye edilebilir olduğu için önem arz etmektedir.

2.17.4.8. Diğer Faktörler

- **Atriyal Fibrilasyon** hem inme vasıtası ile hem inmeden bağımsız olarak demans riskini arttırmaktadır.

- **Sepsise sebep olabilecek ağır akut enfeksiyon tablosu** geçmişi de kognitif fonksiyonu olumsuz etkilemektedir.
- **Alkolün aşırı kullanımı** da kognitif disfonksiyona sebep olmaktadır.
- **Depresyonun** da demans riskini arttırdığı 23 prospektif çalışmanın meta-analizinde gösterilmiştir.[305]
- **Tekrarlayan kafa tramvasına** sebep olabilecek yüksek riskli sporlar ile uğraşanlarda kronik tramvatik ensefalopati davranışsal ve duygusal problemler ile, kognitif bozukluk ile, parkinsonizmle ve konuşma-yürüyüş bozuklukları ile ilişkili bulunmuş.
- **İşitme kaybı** da demans ve progresif gidiş riskini arttırmaktadır.
- **Benzodiazepin, Antikolinergik, Antihistaminik ve Opioid** lerin geri dönüşlü veya geri dönüşsüz kognitif bozukluğa sebep oldukları bildirilmiştir.
- **Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun** da HKB ve demans riskini arttırdığı gösterilmiştir.

2.17.5. Demanstan Korunma

Fiziksel aktivite, Kognitif egzersizler ve Eğitimin demanstan koruyucu etkisi vardır.

Hipertansiyon başta olmak üzere, Diyabet, Obezite, Sigara kullanımı gibi Vasküler modifiye edilebilir risk faktörleri ile özellikle orta yaşlarda mücadele edip gelişimini önlemenin demanstan koruyucu etkisi bildirilmiştir.

Meyve, sebze, tam tahıl, zeytinyağı içeren akdeniz tarzı diyet gibi sağlıklı diyetlerin indirekt olarak kardiyovasküler riski azaltarak veya direkt olarak demans riskini azalttığı gösterilmiştir.

Vitamin takviyesi, statin, kolinesteraz inhibitörleri, östrojen replasmanı, NSAİİ lerin koruyucu etkisinin olmadığı prospektif çalışmalarda gösterilmiştir.

Sağlıklı kişilerde demanstan korunma için Vitamin E takviyesi önerilmese de, hafif-orta AH'nın progresyonunun yavaşlamasında Vitamin E'nin rolü olduğu gösterilmiştir.

2.17.6. Demansın Tedavisi

Yeni tanı AH, LCD, Parkinona bağlı demans ve Vasküler Demanslara kolinesteraz inhibitörü başlanması önerilmektedir. Donezepil, Galantamin ve Rivastigmin benzer etkinliğe sahiptir.

Hafif-Orta AH'lara yukarda belirtildiği üzere günlük 2000 ünite E vitamini takviyesi önerilmektedir. AH dışı demanslarda bu etkisi yoktur.

Orta-İleri Demanslarda Kolinesteraz inhibitörlere Memantin eklenebilir.

Deliryum, halüsinasyon, depresyon, ajitasyon, agresiflik ve uyku düzensizliği gibi demansta görülebilen davranışsal değişikliklerde davranışa yönelik semptomatik tedavi verilebilir.

2.18. HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK (HKB)

Normal kognisyon ile demans arasında ara formdur. Görülen kognitif bozulma demans kriterlerini karşılamamakla beraber normal yaşlanmanın getirdiği fizyolojik değişimlerden de farklıdır. Normal yaşlanma ile beraber fizyolojik olarak kognisyonda belli belirsiz değişiklikler görülebilirken, kognisyondaki bazı bozulmalar ilerde demansa yol açacak Nörodejenerasyonun erken bir manifestasyonu olduğu görülmektedir.[306]

2.18.1. HKB'de Tanımlar

HKB heterojen bir durum olup için 2 farklı alttipi vardır.

- Amnestik HKB en sık görülen altiptir. AH'nın prekürsörü olarak görülmektedir. Özellikle hasta yakını tarafından ifade edilen hafıza ile ilgili şikayetler mevcuttur. Genel olarak günlük hayat belirgin etkilenmemiştir ve kognitif fonksiyon korunmuştur. Demans kriterleri karşılanmamaktadır. Hafıza, yaş ve eğitim seviyesine göre düzeltilmiş sınırların 1.5 Standart Deviasyon (SD) altındadır.
- Nonamnestik HKB'de yürütücü işlev, dil veya görme-uzamsal işlev gibi hafıza dışı bir kognitif alanda bozulma vardır. HKB'nin bu alttipi Vasküler demans, Frontotemporal demans, LCD gibi AH dışı demans tiplere progrese olabilir.
- Bu iki alttipde kognitif fonksiyonun yalnız 1 alanı etkilenebildiği gibi farklı alanlar beraber de etkilenebilirler.
- HKB prelinik AH'tan farklı bir durumdur. HKB'de hastalarda klinik bir kognitif bozulma vardır ve bu tanı için kognitif kriterler karşılanmaktadır. Prelinik AH'ta ise klinik olarak kognitif bozulma yoktur ancak moleküler veya radyolojik olarak AH'nın patolojik özellikleri mevcuttur.

2.18.2. HKB Epidemiyolojisi

HKB prevalansı yaş ilerledikçe artmaktadır. 34 çalışmanın meta-analizinde[307] prevalansı;

60-64 yaş arası: %6.7

65-69 yaş arası: %8.4

70-74 yaş arası: %10.1

75-79 yaş arası: %14.8

80-85 yaş arası: %25.2 olarak bildirilmiştir.

70 yaş üstünde yıllık insidensi %5-6 olarak bildirilmektedir.[308]

2.18.3. HKB'de Patoloji

Özellikle Amnestik HKB'de medial temporal loblarda Tau depozitleri gibi AH'da görülen patolojik değişimler görülmektedir. LCD, Vasküler demans ve diğer demans türlerinde görülen patolojik değişimler de görülebilmektedir.

2.18.4. HKB için Değerlendirme

HKB için hasta yakınının hastada eskiye kıyasla hafıza bozukluğu olduğunu ifade etmesi çok değerlidir. Bu hafıza bozukluğu hastanın günlük hayatını belirgin etkileyecek ciddiyette değildir.

Bu anamnez ile beraber MMSE ve MoCA gibi mental durum değerlendirme testleri yapılmalıdır. MMSE'de HKB için cut-off değeri olarak 27/28, MoCA'da ise 24/25 değeri önerilmektedir.[309]

Detaylı nörolojik muayene yapılmalı, ilaç geçmişi sorgulanmalı, psikolojik durum değerlendirilmelidir.

Anamnez ve mental durum testleri ile HKB düşünülen hastalar Nöropsikolojik teste tabi tutulmalıdır. Bu testler ile kognitif bozukluğun objektif bir şekilde tespiti yapıp sebebe yönelik ipuçları bulunabilir. Yaş ve eğitim seviyesine göre düzeltilmiş sınırların 1-1.5 Standart Deviasyon (SD) altındaki bozulmalar değerlidir.

Bu testler sonucunda HKB kriterlerini karşılayan hastalar veya henüz tanı kriterlerini karşılamayıp persistan kognitif şikayetleri olanlar yıllık Nöropsikolojik olarak monitörize edilmelidir.

Uyku bozukluğu HKB'ye sebep olabildiği için sorgulanması ve tespiti önemlidir.

MR ve BT gibi görüntülemeler patolojik değişimlerin görülmesinde ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilirler.

Demansda olduğu gibi B12 eksikliği, Hipotiroidizm ve Depresyonun ekartasyonu önemlidir.

2.18.5. HKB Tanısı

Herkesçe kabul edilen tanı kriterleri yoktur. HKB kişinin beklenen kognitif seviyesiyle alakalı klinik bir tanıdır.

Amnestik HKB için NIA-AA(Ulusal Yaşlanma Örgütü) kriterleri tanımlanmıştır.[310]

- Hasta veya yakınları tarafından ifade edilen veya klinisyen tarafından gözlenen kognitif bozukluk
- 1 veya daha fazla kognitif alanda bozulmanın objektif olarak gösterilmesi
- Günlük hayatın belirgin etkilenmemesi
- Demans kriterlerinin karşılanmaması

Ayrıca kognitif disfonksiyona sebep olabilecek vasküler, travmatik ve medikal sebeplerin gösterilmesi, longitudinal testler ile kognitif fonksiyonda düşüşün varlığının gösterilmesi de tanıda önemlidir.

Depresyon, irritabilite, anksiyete, agresiflik, apati gibi Duygu-Davranış değişiklikleri de HKB'de yaygındır. Bu durumlar kognitif testlerin sonuçlarını da etkileyebilmektedir.

2.18.6. HKB'nin Demansa Progresyonu

HKB'li hastalarda demans riski aynı yaş grubuna göre 3 kat kadar artmıştır.[307] Hastaların hepsi demansa progrese olmamakla beraber özellikle kognitif bozulmanın geri-dönenebilir sebepleri olan bir kısım hastalarda takiplerde iyileşme görülebilmektedir.

Amnestik HKB alttipinde progresyon riski daha fazladır. Yıllık demans gelişim riski %10 olarak bildirilmiştir. Hastalar genelde AH veya Vasküler Demansa progrese olmaktadır.

İleri yaş, tespit edilen kognitif defisit boyutu, longitudinal Nöropsikolojik testlerde öncesine göre düşüşün görülmesi, psikolojik bulguların varlığı, serebrovasküler risk faktörlerinin varlığı, görüntülemelerdeki patolojik bulguların derecesi demans için prediktif faktörler olarak tanımlanmıştır.

2.18.7. HKB tedavisi

İlaç yan etkileri, uyku bozuklukları, depresyon, vitamin B12 eksikliği ve hipotiroidizm gibi HKB'nin geri-dönebilir sebepleri varsa bunlar tedavi edilmelidir.

Vasküler risk faktörlerinin tespiti ve mücadele edilmesi önem arz etmektedir.

Düzenli fiziksel ve kognitif egzersiz önerilmektedir.

Kolinesteraz inhibitörleri rutin olarak kullanılmamaktadır. Hafıza ile alakalı persistan şikayetleri olan hastalara donezepil fayda sağlayabilir.

2.19. KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KOGNİTİF FONKSİYON BOZUKLUĞU

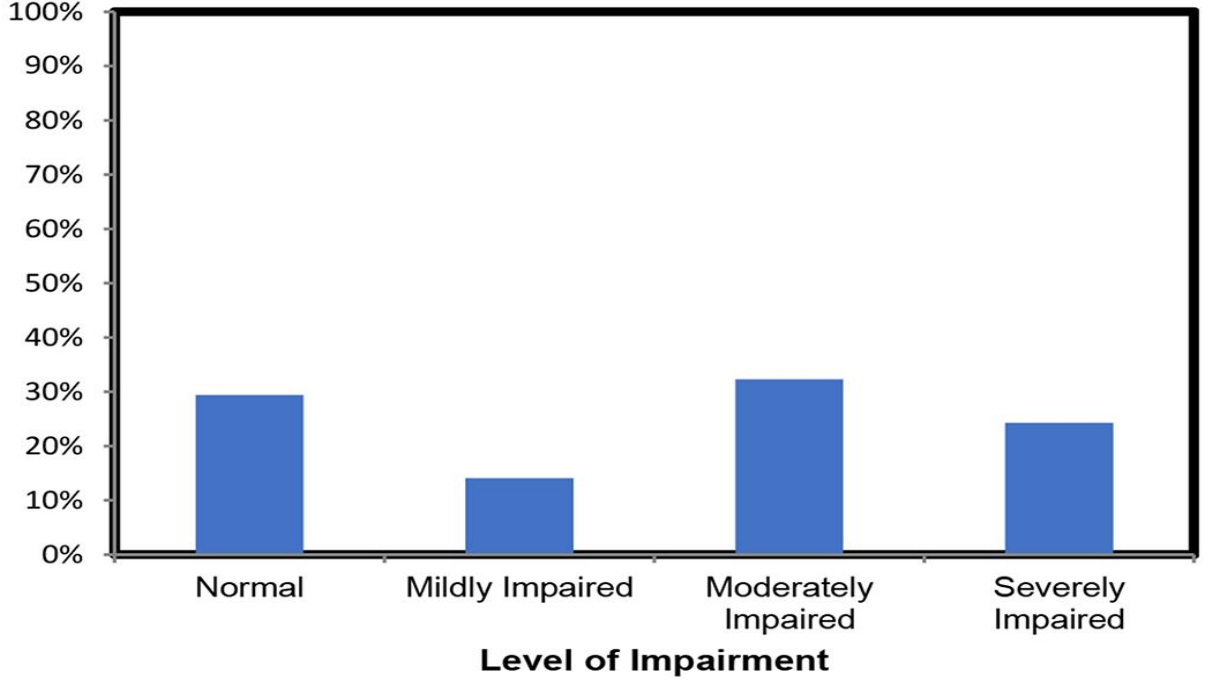
Yukarıda da belirtildiği üzere KBH'lı hastalarda genel popülasyona kıyasla kognitif bozukluk gelişim riski belirgin şekilde yüksektir. GFR düşüklüğü ve Albuminüri varlığı risk artışı ile alakalı bulunmuştur. Daha önce belirttiğimiz üzere KBH'nın vasküler hastalık gelişimi üzerine belirgin bir etkisi vardır ve kognitif fonksiyon bozukluğu gelişiminde de predominant patoloji Vasküler Demanstır. Üremik metabolitlerin klirensinin bozulmuş olması, depresyon, uyku bozuklukları, anemi ve polifarmasi bu sürece katkıda bulunmaktadır. Vasküler risk faktörlerinin modifikasyonu, albuminürinin azaltılması, Kognitif bozukluğa gidişatı yavaşlatabilir. Diyaliz üremisinin bozukluğa katkısını düzeltse de kognitif bozukluğu tam olarak düzeltemez. Böbrek nakli ise kognitif fonksiyonda belirgin iyileşme sağlamaktadır.

2.19.1. Kronik Böbrek Hastalarında Kognitif Fonksiyon Bozukluğu Epidemiyolojisi

Kognitif fonksiyon bozukluğu prevalansı KBH'lılarda %10-40 arasında bildirilmiştir.[311] Prevalans Diyaliz hastalarında en yüksektir. 374 hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların yalnızca %13 ünde normal kognitif fonksiyon görülmüşken %50 sinde hafif-orta derecede bozukluk, %37 sinde ciddi derece bozukluk bildirilmiş.[12] PD hastaları için veriler daha azdır. 1 çalışmada HD hastaları ile benzer prevalans bildirilmiştir.[312]

Albuminüri normal GFR li hastalarda, GFR düşüklüğü ileri evre hastalarda öne çıkan bağımsız 2 risk faktörüdür.

Grafik 2: Hemodiyaliz hastalarında kognitif bozukluk[12]



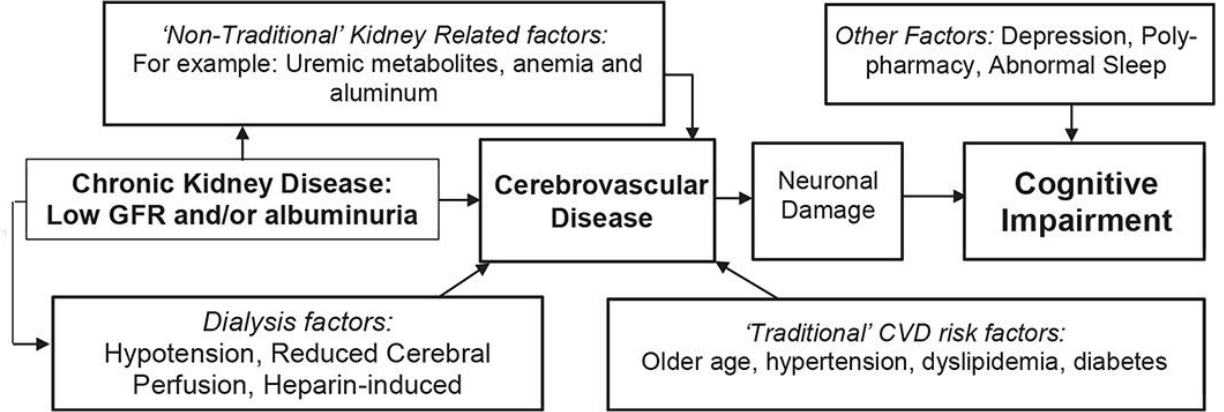
Şimdiye kadarki çalışmalarda KBH'lılarda Kognitif Fonksiyonu değerlendirmede en sık MMS testi kullanılmıştır.[313]

MoCA'nın da KBH'lılarda Kognitif Fonksiyon bozukluğunu tespit etmede kullanışlı bir test olduğu bildirilmiştir.[314] Ayrıca aşağıda bahsedileceği üzere baskın olarak bozulan kognitif alan yürütücü işlev kısmıdır ve MoCA'da MMSE'den farklı olarak bu alan da değerlendirilmektedir.

2.19.2. KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi

KBH'a genellikle multipl komorbid durumlar eşlik ettiği sebepli kognitif bozulmanın sebebi multifaktöriyeldir. Hastaların çoğu yaşlıdır ve yaş AH riskini belirgin şekilde artırıp özellikle hafızanın etkilendiği demans görülmektedir. Ancak KBH'lılar ile benzer yaş ve komorbiditeleri olan KBH'ı olmayan hastalarda AH görülme oranları benzer görülmüştür. Bu durum KBH'lılarda Kognitif bozukluk riskinde belirgin artışa primer sebep olan şeyin AH olmadığını göstermektedir.[315]

Şekil 7: KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi[10]



2.19.2.1. Vasküler Hastalık

[Kronik Böbrek Hastalarında Koroner Arter Hastalığı](#) kısmında ayrıntılı şekilde anlatıldığı üzere KBH'lılarda KVH riski belirgin şekilde artmıştır. Bu sebeple kognitif fonksiyonun esas patofizyolojisinin serebrovasküler hastalık (özellikle küçük-damar hastalığı) olduğu düşünülmektedir.

Bu hipotezi destekleyen farklı kanıtlar mevcuttur. İlki KBH'lılarda KVH riskini arttıran diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve bizzat böbrek fonksiyon bozukluğunun çoğunlukla varlığıdır. İkincisi KBH'lılarda SVO, TIA gibi klinik serebrovasküler hastalıkların sıkça bulunması ve belirgin klinik hastalığı olmayanlarda bile görüntülemelerde küçük-damar infarktları, beyaz cevher değişiklikleri gibi subklinik serebrovasküler hastalığın bulgularına rastlanmasıdır. Üçüncüsü KBH'lılarda ağırlıklı olarak bozulan kognitif alanın Vasküler Demans'takine benzer şekilde işleme hızı ve yürütücü işlev olmasıdır. Dördüncüsü ise KBH'nın erken evrelerinden itibaren özellikle albuminüri ile alakalı olarak sistemik vasküler hasarın görülmesidir.

Vasküler hastalıkta Kan beyin bariyerinin esas komponenti olan damar duvarı bozulduğu için beyin hasara daha açık hale gelmektedir.[316]

Ayrıca çalışmalarda bizim özellikle üzerinde durduğumuz vasküler risk faktörü olan arteriyel sertliğin HD hastalarında kognitif bozukluk için güçlü bir prediktör olduğu bildirilmiştir.[317]

2.19.2.2. Üremik Metabolitler

KBH'nin progresyonu ile beraber klirensi böbrekten olan birçok metabolit birikmeye başlar.

Bilinen 75 adet üremik toksinin 7 tanesinin nörolojik etkisinin olduğu bilinmektedir. HD bu toksinlerin bir kısmını elimine edip üremik ensefalopatiyi düzeltse de, protein-bağlı ve orta büyüklükteki toksinleri temizleyememektedir. Bu toksinler HD hastalarında devam eden kognitif bozulmaya katkıda bulunmaktadır.

Ayrıca üremi trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olarak serebral mikrokanamaya sebep olmaktadır.

2.19.2.3. Diyalizin Etkisi

Hemodiyaliz sırasında hızlı sıvı geçişi sebebi hipotansiyona sık rastlanmakta, bu serebral atrofiye, serebral iskemiye ve beyin hasarına sebep olmaktadır.[318],[319]

Hemodiyaliz için kullanılan antikoagulanlar serebral mikrokanamaya sebep olmaktadır.[320]

Periton diyalizinde bu risk faktörleri bulunmamaktadır ancak bu hastalarda da kognitif fonksiyon bozukluk riski hemodiyaliz hastaları ile benzerdir.[312]

2.19.2.4. Anemi

Anemi KVH riskini arttırarak kognitif bozulmaya sebep olmasının yanında beyin perfüzyonunu azaltarak da kognitif fonksiyonu etkilemektedir.

Ayrıca KBH'lılarda depresyon normal popülasyona göre daha sık görülmektedir ve depresyon [Kognitif bozukluk ve Demans için Risk Faktörleri](#) kısmında belirttiğimiz risk faktörleri arasındadır.

KBH'lı hastalarda polifarmasi, ilaçların klirensinin azalması, ilaç etkileşimlerinin fazla olması, ilaç yan etkilerini arttırıp kognitif bozulmaya katkıda bulunmaktadır.

KBH’lılarda uyku bozukluğu daha sık görülmekte ve uyku bozukluğu da [Kognitif bozukluk ve Demans için Risk Faktörleri](#) kısmında belirttiğimiz risk faktörleri arasındadır.[321]

2.19.2.5. Nöroinflamasyon

KBH’ta görülen sistemik inflamasyonun, üremik toksinlerin ve artan reaktif oksijen ürünlerinin nöral projenitör hücreler üzerine etkisi vardır. Bütün bunlar Nöral Projenitör hücrelerin proliferasyonunu ve nörogenezini bozmaktadır.[322]–[324]

2.19.3. KBH ilişkili Kognitif bozuklukta Korunma ve Tedavi

Dislipidemi, Hipertansiyon, Hiperglisemi gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrolünün kognitif fonksiyona yararlı etkisi genel popülasyonda gösterilmişse de KBH’lılarda çalışmalar sınırlıdır. Hipotansiyon riski yüksek olan diyaliz hastalarında bu faktörlerin sıkı kontrolü daha ciddi komplikasyonları doğurabileceğinden fayda görmeleri konusu belirsizdir. Bu faktörlerin özellikle erken evrelerdeki KBH’lılarda kontrolü önemlidir.

ACE-İ ve ARB’lerin kullanımı tansiyon kontrolü ve vasküler koruma sağlayıp albuminüriyi azaltarak kognitif bozulmayı yavaşlatmaktabilmektedir.[325]

Sıkı tansiyon kontrolünün GFR<60 olan hastalarda kognitif fonksiyona yararlı etkisi gösterilmiştir.[326]

SDBY hastalarında akut üremik ensefalopati hafıza ve dikkat bozukluğuna, bilinç değişikliklerine sebep olmaktadır. Hemodiyaliz nörotoksik küçük molekülleri temizleyerek akut ensefalopatiyi düzeltmektedir. Ancak HKB ve Demans daha kronik bir tablodur ve diyalizin özellikle demansı geri çevirmesi mümkün gözükmemektedir. Ayrıca SDBY hastlarından Diyalize girenler ve girmeyenler arasında HKB sıklığı benzer bulunmuştur.[327] Daha intensif diyaliz rejimleri denenmişse de extra fayda görülmemiştir.[328] Bunun sebebi olarak hemodiyaliz ile temizlenemeyen protein-bağlı ve orta büyüklükteki toksinlerin varlığı sorumlu tutulmaktadır. Hemodiyafiltrasyon bu molekülleri de temizleyebilmektedir. Hemodiyafiltrasyonun kognitif fonksiyona etkisi ile ilgili çalışma yoktur. Periton diyalizi protein-bağlı molekülleri daha iyi temizlese de hemodiyaliz hastaları ile benzer kognitif bozukluk prevalansı bildirilmiştir.[312]

Diyalizatin soğuk olması hipotansif episodları azaltarak kognitif fonksiyon bozukluğundan koruyucu olabilmektedir.[329]

Alzheimer'lı hastalarda plazmaferez ile albümin takviyesi yapılan halen devam eden AMBAR [330] isimli bir çalışmada ilk verilerde demans progresyonunda belirgin iyileşme bildirilmiştir. Özellikle HD hastaları için bu çalışma umut vericidir.

SDBY hastalarında Böbrek Nakli Kognitif Fonksiyonu belirgin şekilde iyileştirmektedir. Bu konuyu ayrı olarak ele alacağız.

Nutrisyonel faktörler ve vitamin takviyesinin koruyucu etkisi gösterilememiştir.

Eritropoietin kullanılarak aneminin düzeltilmesinin faydalı olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.[331]

Hiperparatiroidi Vasküler bozulmaya sebep olduğu için hiperparatiroidinin düzeltilmesinin de kognitif açıdan fayda sağladığına dair bir vaka-bildirimi vardır.[332]

Nöroinflamasyonu baskılamaya yönelik Kanakinumab, Kolşisin gibi ilaçların faydalı olabileceği düşünülmektedir.[333]

Ayrıca Depresyon ve Uyku bozukluğunun tedavisinin, Fiziksel aktivite, Kognitif egzersizler ve Eğitimin genel popülasyonda olduğu gibi KBH'lılarda da demanstan koruyucu etkisi vardır.

Demans gelişmiş olan KBH'lılarda onaylanmış bir tedavi yoktur. Zaten henüz demans tedavisinde de FDA gibi kurumlardan onay almamış Kolinesteraz inhibitörleri ve Memantin gibi ilaçların çalışmalarında KBH'lı hastalar çoğunlukla dışlanmaktadır. 5 HD hastasında donezepil ile yapılan bir çalışmada olumlu sonuç görülmüştür.[334]

2.20. BÖBREK NAKİL HASTALARINDA KOGNİTİF BOZUKLUK

2.20.1. Epidemiyoloji

Böbrek Nakil hastalarında böbrek nakli sonrasında kognitif fonksiyonlarda iyileşme görülse de sağlık kişilere göre kognitif fonksiyon bozukluk prevalansı yüksek seyretmektedir. Kognitif bozukluk prevalansı %15-%58 arasında bildirilmiştir.[335],[336] 75 yaş üstü nakil hastalarında demans prevalansı ise %17 bildirilmiş olup 75 yaş üstü genel popülasyon prevalansı olan %7,5 un çok üstündedir.[337] Genel popülasyonda olduğu gibi

demans riski yaşla beraber artmaktadır. Ancak genel popülasyona göre gençlerde de risk artışı görülmektedir.[336]

Nakil hastalarında demanstan daha çok HKB görülmektedir. Bir çalışmada nakil hastalarında demans prevalansı %1.9 bildirilmişken, HKB prevalansı %13.7 olarak görülmüştür.[335]

2.20.2. Patofizyoloji

Böbrek nakil hastalarında kognitif fonksiyonu etkileyecek birkaç durum vardır. En başta her ne kadar bu hastaların çoğunda böbrek fonksiyonu düzelse de KBH hastası olarak tanımlanmaktadır ve bir kısmı uzun yıllar SDBY grubunda takip edilmişlerdir. [KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi](#) bölümünde anlattığımız patofizyolojik mekanizma bu hastaları da etkilemiştir.

Nakil sonrasındaki ilk dönemde iskemi-reperfüzyon hasarı proinflatuar nörotoksik moleküllerin düzeyini arttırmaktadır. Ancak daha sonrasında yeni böbreğin fonksiyon kazanmasıyla üremik toksinler temizlenmekte, kalsiyum-fosfor metabolizması düzelmekte ve sıvı dengesi oluşmaktadır. Diyaliz ile temizlenemeyen protein-bağlı ve büyük moleküller nakil sonrası temizlenebilmektedir.

Bu olumlu değişime ek olarak nakil hastalarında sıklığı artan enfeksiyonların ve kullanılan IS ilaçların kognitif fonksiyona olumsuz etkisi vardır.

Yüksek düzeyde GK uygulanması hipokampus volümünü azaltmakta ve hafıza bozukluğuna sebep olmaktadır.[338] Ayrıca duygu-durum ve davranış değişiklikleri de yapabilmektedir.

Kalsinörinin beyinde koruyucu etkisi vardır. Normal şartlarda CNI'ler kan-beyin bariyerini aşmamaktadır. Daha önce belirttiğimiz üzere KBH'lılarda vasküler hasara sekonder kan-beyin bariyerinde bozulma mevcuttur. Ayrıca sistemik enfeksiyon, hipertansiyon gibi kan-beyin bariyerinin bozulduğu durumlarda da bu ilaçlar SSS'e geçerek kalsinörin inhibisyonuna sekonder iskemik ve tramvatik hasara sebep olabilmektedir. Ayrıca CNI'ler vazokonstrüktör etkiye sahiptir. Bu da serebral iskemi kaynaklı hasara sebep olabilir.

Ciddi CNI toksisitesi hastalarda psikoz, halüsinasyon, körlük, nöbet, serebellar ataksi, motor güçsüzlük ve ensefalopatiye sebep olabilmektedir.[339]

MMF, mTOR-inhibitörleri, Belatasept daha iyi Nörotoksisite profiline sahiptir.

Cerrahi sürecin, cerrahi sonrası görülebilen deliryum tablosunun da kognitif fonksiyonu etkilediği düşünülmektedir.[340]

Nakil hastalarında diyaliz hastalarına kıyasla anksiyete ve depresyon daha az görülse de[341] depresyon insidensi %31 oranında bildirilmiştir. Kırgınlık, proteinüri, düşük fiziksel aktivite ve nakil öncesi diyaliz süresinin uzunluğu bu riski arttırmaktadır. Daha önce belirtildiği üzere depresyon kognitif bozukluk için önemli bir risk faktörüdür. [342]

Nakil hastalarında kırılabilirlik kognitif fonksiyon düzelmesinin devamlılığını etkilemektedir.[343]

Şekil 8: Nakil hastalarında Kognitif bozukluğun patofizyolojisi[340]

| KBH alakalı risk faktörleri | Nakil alakalı risk faktörleri |
|--|--------------------------------------|
| Geleneksel olanlar | Peri Transplant olanlar |
| Hipertansiyon | Cerrahi prosedür |
| Dislipidemi | Nakil sonrası deliryum |
| Metabolik Sendrom | Yüksek dozda steroid kullanımı |
| Obezite | Enfeksiyon |
| Diyabet | Nakil sonrası olanlar |
| Hiperürisemi | İmmüsupresyon |
| Sigara | Kalsinörin İnhibitörleri |
| İleri yaş | MTOR İnhibitörleri |
| İnme öyküsü | Steroidler |
| Geleneksel olmayanlar | |
| Üremik metabolitler | |
| Diyaliz alakalı hipotansiyon ve Serebral perfüzyon bozukluğu | |
| Katabolik metabolizma | |
| Anemi | |
| İnflamasyon-Vasküler hasar | |
| Kan-Beyin bariyeri hasarı | |

2.20.3. Nakil Sonrası Kognitif İyileşme

Böbrek naklinin kognitif fonksiyona net etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır.

Yapılan ilk prospektif çalışmada yaş ortalaması 44 olan 27 hastada böbrek naklinden 6 ay sonra hafıza fonksiyonlarında belirgin iyileşme olduğu saptanmıştır.[13] Ardından yine yaş ortalamaları 44 olan hastalarla yapılan başka bir prospektif çalışmada böbrek nakli hastalarında hafıza, psikomotor gibi fonksiyonlarda belirgin iyileşme gözlenirken, böbrek

nakli bekleme listesindeki hastalarda kognitif fonksiyonların bozulmaya devam ettiği gözlenmiştir.[14] Üçüncü bir çalışmada 7 yıldır HD tedavisi görmekte olan ortalama yaşı 45 olan hastalarda böbrek nakli sonrasında kognitif ve psikomotor fonksiyonların anlamlı olarak düzeldiği saptanmıştır.[15] Başka bir prospektif çalışmada ise ortalama yaşı 33 olan hastalar dahil edilmiş. Hem canlı hem de kadaverik böbrek nakli olan bu hasta grubunda hafıza, dikkat, yürütücü işlev, işleme hızı ve dil gibi kognitif fonksiyonlarda belirgin şekilde düzelme tespit edilmiştir.[16]

Nakil sonrası kognitif fonksiyonun yanında beyinde yapısal iyileşme de gösterilmiştir.[17],[18]

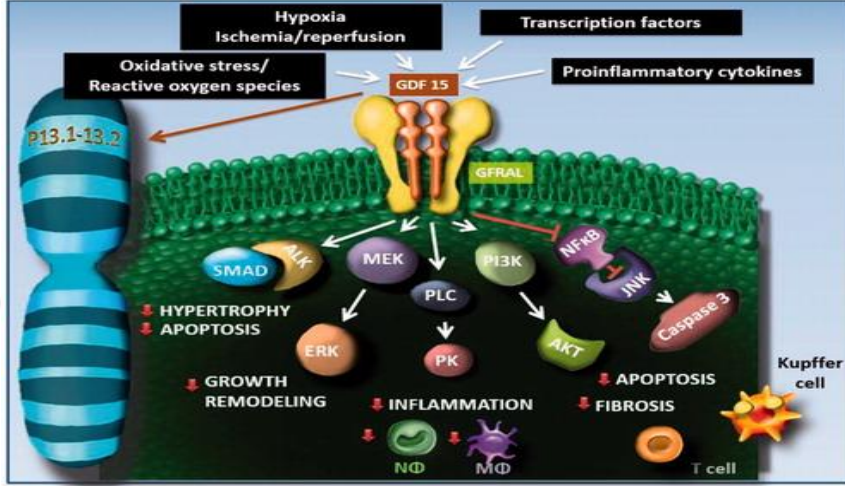
Bunlara karşın böbrek nakli sonrasında kognitif fonksiyonun iyileşmediğini gösteren çalışmalar da vardır.[19],[20]

2.21. MAKROFAJ İNHİBİTÖR SİTOKİN-1 (MIS-1) (GDF-15)

Makrofaq İnhibitor Sitokin-1 (MIS-1), diğer adıyla Growth Diferansiyasyon Faktör-15 (GDF-15) İlk olarak 1997 yılında tanımlanmış TGF-Beta ailesinden olan bir sitokindir. İnflamasyonda, metabolizmada ve kanserde rol oynamaktadır. En çok prostat ve plasentada salgılanmakla beraber, kalp, barsak, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer, beyin ve iskelet kaslarında da üretilmektedir.

Sağlıklı kişilerde kandaki seviyesi 200-1200 ng/L yaşlılarda ise 900-1700 ng/L arasında seyretmektedir. Diurnal olarak %10 kadar değişmekte günden güne belirgin değişiklik göstermemektedir. [27],[344] Gebelik sırasında kanda en yüksek düzeylere çıkmaktadır. Gebelikte düşük seviyelerin görülmesi düşük riski artışı ile alakalı bulunmuştur.[345] Yaşla beraber, akut ve kronik inflamasyon, hipoksik durumlar, anemi, kanama, atriyal fibrilasyon, kaşeksi, KBH, sigara içimi, DM, metabolik sendrom, KKY, solid tümörler, terminal hastalıklar ve vasküler hastalıklarda da serum seviyesi artmaktadır.[346]

Şekil 9: GDF-15 ekspresyonuna etki eden faktörler, sinyal yolları ve rol aldığı mekanizmalar



2.21.1. GDF-15 ve Kardiyovasküler Hastalık

Daha önce belirtildiği üzere ateroskleroz inflamatuvar bir süreçtir ve bu süreçte GDF-15'te rol oynamaktadır. Damar hasarı sonrası hücrelerde apoptotik hücre ölümüne yol açıp IL-6 bağlı inflamatuvar yanıt oluşturarak aterosklerotik plak oluşumu ve progresyonuna sebep olmaktadır.[347]

GDF-15 kardiomyosit hipertrofini, hücre apoptozunu ve miyokardial remodelizasyonu inhibe ederek kardioprotektif rol oynamaktadır. Ateroskleroz, KKY, iskemi-reperfüzyon hasarı ve kardiyak hipertrofi gibi durumlarda serumda seviyesi artmaktadır.[346]

Dallas Kalp çalışmasında[348] GDF-15 yüksekliğinin genel popülasyonda gençlerde dahi subklinik koroner ateroskleroz ve mortalite ile ilişkili bağımsız bir faktör olduğu bildirilmiştir. DAN-MONICA kohortunda[349] tekrarlayan GDF-15 ölçümünün KAH sebepli ölüm ve KKY gelişimi için genel popülasyonda prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.

Framingham Kalp çalışmasında GDF-15'in ölüm, kardiyovasküler olay ve KKY açısından sağlıklı kişilerde prognostik değeri olduğu bildirilmiştir.[350]

21 çalışmanın analizinde[346] GDF-15'in KKY hastalarında tüm sebeplere bağlı mortalite açısından bağımsız prediktif rolü olduğu gösterilmiştir.

GDF-15 seviyesi henüz prelinik evredeki Kalp yetmezliğinde dahi artmaktadır.[351]

8 çalışmanın meta-analizinde[352] 8903 adet MI öyküsü olan hastada yüksek GDF-15 seviyesi mortalite riskinde artış ve MI'nın rekürrensi ile ilişkili bağımsız bir faktör olarak bulunmuş.

Yakın tarihli 2 çalışmada Nabız dalga hızı yüksekliği ile GDF-15 yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir.[353],[354] İlk çalışmada(353) GDF-15 hipertansif hastalarda daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmalardan 2.si[354] KBH'lı hastalarda yapılmış, GFR düşüklüğü ve Proteinüri ile GDF-15 yüksekliği körele bulunmuş

2.21.2. GDF-15 ve Böbrek Hastalığı

GDF-15 dominant olarak böbrekte salgılanmamaktadır. Metabolik asidoz ve hipokalemiye yanıt olarak seviyesinde artış görülmekte ve kompanzasyon olarak toplayıcı kanallarda asit salgılayıcı hücrelerin proliferasyonunu tetiklediği düşünülmektedir.[355] Buna ek olarak inflamatuvar bir molekül olarak böbrek hasarına yanıt olarak seviyesi artmaktadır. Koruyucu bir rol oynayarak hücre sağkalımını, proliferasyonunu ve apoptozunu düzenlemektedir.

Ayrıca vasküler disfonksiyonda da GDF-15 seviyesi yükselmektedir. Bilindiği üzere vasküler bozulmanın KBH ile doğrudan bir ilişkisi vardır.

GDF-15 yüksekliğinin koroner bypass cerrahisi ve koroner perkütanöz girişim sonrası gelişen Akut böbrek hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.[355],[356]

Yüksek GDF-15 seviyeleri KBH progresyonu için diğer faktörlerden bağımsız olarak riski 2 kat arttırmaktadır.[358]

KBH'lılarda GDF-15 seviyesi yüksekliğinin kalp yetmezliği ve kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığı görülmüştür.[358],[359]

2 kohortta diyaliz hastalarında mortalite açısından prediktif değeri gösterilmiştir.[361] Ülkemizdeki 87 hemodiyaliz hastasında 24 aylık takiple yapılan bir çalışmada GDF-15 yüksekliği ile mortalite ve karotis arter kalınlaşması arasında ilişki görülmüştür.[362]

İlginç olarak Tip2 diyabetli ve Hipertansif hastalarda GDF-15 yüksekliği başlangıçta normoalbuminürik olanlarda mikroalbuminüri gelişimi, mikroalbuminürisi olanlarda makroalbuminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş.[363] Bu GDF-15 yüksekliğinin nefropatide albuminüriden dahi önce ortaya çıkan bir belirteç olduğunu göstermektedir.

SDBY hastalarında böbrek nakli sonrası GDF-15 seviyelerinde anlamlı derecede düşüş görülmüş.[364],[365] Ayrıca 2. çalışmada hastalarda nakil öncesi GDF-15 seviyesi yüksekliği, nakil-sonrası tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite artışı ile alakalı bulunmuş.[365]

Başka bir çalışmada SDBY hastalarında nakil sonrası GDF-15'te anlamlı derecede düşüş görülürken donörlerde artış görülmüş. Nakil hastalarının GDF-15 seviyeleri sağlıklı kişilerden üst seviyede kalmış. Ayrıca hem hastalarda hem donörlerde GDF-15 ve GFR değeri hem kesitsel hem de longitudinal olarak korele bulunmuş. Bu çalışma GDF-15'in böbrek hastalığı progresyonu ve ortaya çıkması yönünden prediktif değeri olabileceğini ve donörlerin nakil öncesinde GDF-15 ölçümü ile değerlendirilmesinin nakil sonrasındaki KBH gelişimi açısından prediktif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.[28]

2.21.3. GDF-15 ve Kognitif Bozukluk

GDF-15'in santral sinir sisteminde inflamasyon ve apoptoz üzerine düzenleyici rolü vardır ve hasarlı nöronlarda, migroglial hücrelerde ve koroid pleksusta sentezlenmektedir. Özellikle dopaminerjik nöronlarda nörotropik ve nöroprotektif rolü vardır. Demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda atrofik beyin kendini koruma amaçlı GDF-15 ekspresyonunu arttırmaktadır.[366]

Sidney Hafıza ve Yaşlanma Çalışmasında[367] GDF-15 yüksekliği ile kognitif bozukluk arasındaki ilişki, bu çalışmanın devamı niteliğindeki başka bir çalışmada ise[368] subkortikal ve kortikal gri cevher volümleri arasında zıt bir ilişki olduğu kesitsel ve longitudinal olarak gösterilmiştir.

Ortalama 68.7 yaşında demans teşhisi olmayan 1600 hasta ile 11,8 yıllık takip ile yapılan bir çalışmada yüksek GDF-15 seviyeleri tüm sebeplere ve AH'ya bağlı demans ile, düşük total beyin hacmi ve hipokampus volümü, yüksek beyaz cevher hiperintensitesi ve düşük kognitif fonksiyon ile ilişkili bulunmuş.[369]

Başka bir çalışmada da GDF-15 yüksekliği subklinik beyin hasarı ve kognitif bozukluk ile alakalı bulunmuş.[370]

Beyne bu sitokinin direkt hasarının olup olmadığı konusu net değildir. Ancak yukarıda sözünü ettiğimiz Sydney çalışmasında doku hasarına bağlı olarak yükseldiği bilinen CRP, TNF- α , IL-6 ve IL-12 gibi diğer inflamatuvar markerların kognitif fonksiyon bozukluğunu GDF-15 gibi predikte edici rolü olmadığı gösterilmiştir.[367]

- Ayrıca daha önceki çalışmalarda GDF-15 ile karaciğer hastalığı, obezite, diyabet, hematolojik hastalıklar ve kanser arasındaki ilişki de gösterilmiştir.[346]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız kesitsel-gözlemsel kohort çalışmasıdır. Hastanemizde takipte olan 112 adet Böbrek nakli olmuş hastaların MIS-1 düzeylerini, nabız dalga hızlarını ve Augmentasyon indekslerini ölçüp, MoCA ve MMSE testleri ile kognitif fonksiyonlarını değerlendirip nabız dalga hızı ve MIS-1 düzeyleri ile kognitif fonksiyon arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksleri, rutin poliklinik kontrolü sırasında Atcor Medical SphygmoCor cihaz ile Karotis-Femoral NDH şeklinde ölçülecektir.

Çalışma grubunda böbrek nakil hastalarının demografik özellikleri, eşlik eden kronik hastalıkları (DM, HT gibi), kullandığı ilaçlar, vücut kitle indeksi gibi antropometrik ölçümleri, böbrek nakli oldukları tarih, varsa önceki böbrek nakli sayısı, donörün canlı olup olmadığı, canlıysa akraba olup olmadığı, böbrek hastalığı etyolojisi, nakil öncesi diyaliz öyküsü (varsa tipi: periton diyalizi ya da hemodiyaliz, süresi), fizik muayene bulguları hasta dosyalarından kaydedilecektir. Her hastaya ve kontrol grubundaki bireylere ayrı bir poliklinik odasında nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi ölçümü yapıldıktan sonra MoCA ve MMS testleri yapılarak kognitif fonksiyon değerlendirmesi yapılacaktır. Ayrıca her hastanın hastanede yapılan son kontroldeki rutin laboratuvar testleri (siklosporin, takrolimus, sirolimus ya da everolimus ilaç düzeyi, hemogram, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, kalsiyumxfosfor değeri, magnezyum, total protein, albümin, ürik asit, AST, ALT, LDH, parathormon, ferritin, C-reaktif protein, vitamin B12, tiroid fonksiyon testleri (TSH, sT3, sT4), total kolesterol, LDL, HDL kolesterol, trigliserid, spot idrarda veya 24 saatlik idrarda

mikroalbumunüri/proteinuri düzeyleri) kaydedilecektir. Bu testler için kan verdikleri sırada alınan kandan 2 cc serum ayrılıp -80 °C'de saklanıp daha sonra bu serumlardan Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 düzeyi çalışılacaktır. Bu sitokin Biyokimya laboratuvarımızda ELISA yöntemi ile çalışılacaktır. Standart eğri aralığı 10-3000 ng/l, Sensitivitesi 5.57 ng/l dir. İçerik her kutuda 96 kitten oluşmaktadır. Kurallarına uygun şekilde 2-8 C'de saklanmıştır. Kullanım sırasında tekrar eden çözündürmelerden kaçınılmıştır. Son kullanma tarihi dikkate alınmıştır.

Çalışma grubunda dahil etme kriterleri: Böbrek nakli yapılmış ve üstünden en az 3 ay geçmiş, 18 yaş üstü gebe olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalardan; Serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan, İşitme ya da görsel fonksiyon bozukluğu olmayan, Akut ya da kronik psikoz, depresyon, ciddi öğrenme güçlüğü ya da demans öyküsü olmayan, Türkçe yazma ve okumayı bilen hastaları dahil ettik.

Çalışma grubunda dışlama kriterleri: Böbrek nakli üzerinden henüz 3 ay geçmemiş olan, Serebrovasküler hastalık öyküsü olan, İşitme ya da görsel fonksiyon bozukluğu olan Akut ya da kronik psikoz, depresyon, ciddi öğrenme güçlüğü ya da demans öyküsü olan, Türkçe yazma ve okumayı bilmeyen hastaları dışladık.

Kontrol grubunda ise kronik hastalık öyküsü olmayan 18 yaş üstü 112 adet sağlıklı kişiler, hastanede çalışan doktor, hemşire, teknisyen, temizlik personeli arasından çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar arasından seçilecektir.

Kontrol grubunda kronik hastalık öyküsü bulunan veya 18 yaş altında olan kişileri dışladık.

4. İSTATİSTİK İŞLEMLER

İstatistiksel analizler için SPSS 20.0 paket programı kullanılacaktır. Öncelikle sayısal tüm değişkenler için Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği belirlenecektir. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ortanca (25-75 persentil) olarak ifade edilecektir. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U veya bağımsız örneklem t testi kullanılacaktır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-Kare analizi ile belirlenecektir. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson ya da

Spearman analizi kullanılacaktır. Sonuç değişkenini etkileyen faktörleri belirlemek için çoklu regresyon modeli kullanılacaktır. İki yönlü hipotezlerin testi için $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilecektir.

Örneklem büyüklüğü için Power analizi yapıldığında her iki gruba 112 şer kişi alınması gerektiği saptandı (Power analizi raporu ektedir).

5. BULGULAR

Hasta ve kontrol popülasyonunun demografik özellikleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.*

Tablo 8: Hasta ve kontrol popülasyonunun demografik özellikleri

| | SAYI | YAŞ MEDİAN(Q1, Q3) | EĞİTİM SÜRESİ MEDİAN(Q1, Q3) | VKİ | ERKEK SAYISI n(%) | KADIN SAYISI n(%) |
|----------|------|--------------------------|---------------------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------|
| KONTROL | 112 | 41(33,25-48,75) | 11(11-15) | 25,43±3,16 | 48(42,9) | 49(43,8) |
| HASTA | 112 | 44(34,25-52,0) | 8(5-12) | 26,09±4,50 | 64(57,1) | 63(56,3) |
| P değeri | | 0,50* | <0,001* | 0,20** | 1.0*** | |

* mann-whitney U testine göre

**bağımsız örneklem t testine göre

***ki kare testine göre

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığı zaman cinsiyet dağılımı, yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu.

Hastalarımızın anamnezlerine, hastalık ve ilaç kullanımlarına yönelik bilgiler aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 9: Hastalarımızın anamnezlerine, hastalık ve ilaç kullanımlarına yönelik bilgiler

| NAKİL ÖNCESİ DİYALİZ ÖYKÜSÜ | SAYI | YÜZDE |
|--------------------------------|------|-------|
| YOK | 31 | 27,7 |
| HEMODİYALİZ | 51 | 45,5 |
| PERİTON DİYALİZİ | 27 | 24,1 |
| İKİSİ DE | 3 | 2,7 |
| SDBY ETYOLOJİSİ | | |
| Bilinmiyor | 28 | 24,3 |
| HİPERTANSİYON | 23 | 20,7 |

| | | |
|---|-----|------|
| DİYABET | 8 | 7,2 |
| POLİKİSTİK BÖBREK | 3 | 2,7 |
| NEFROTİK SENDROM | 8 | 7,2 |
| NEFRİTİK SENDROM | 8 | 7,2 |
| KALP YETMEZLİĞİ | 1 | 0,9 |
| VEZİKOÜRETREL REFLÜ | 8 | 7,2 |
| ROMATOLOJİK HASTALIK | 4 | 3,6 |
| ÜRİNER SİSTEM TAŞI | 5 | 4,5 |
| APLAZİK BÖBREK | 6 | 5,4 |
| TEKRARLAYAN ENFEKSİYON | 4 | 3,6 |
| VASKÜLİT | 2 | 1,8 |
| RENAL ARTER STENOZU | 1 | 0,9 |
| NÖROJENİK MESANE | 3 | 2,7 |
| DONÖR | | |
| KADAVRA | 3 | 2,7 |
| AKRABA | 69 | 61,6 |
| YABANCI | 40 | 35,7 |
| 2. NAKİL | | |
| HAYIR | 108 | 96,4 |
| EVET | 4 | 3,6 |
| EK HASTALIK ÖYKÜSÜ | | |
| HİPERTANSİYON | 73 | 65,2 |
| DİYABET | 20 | 17,9 |
| KALP YETERSİZLİĞİ | 1 | 0,9 |
| SOLUNUM YOLU HASTALIĞI | 4 | 3,6 |
| ROMATOLOJİK HASTALIK | 4 | 3,6 |
| KALSİNÖRİN İNİHİTÖRÜ KULLANIMI | | |
| KULLANMIYOR | 5 | 4,5 |
| TAKROLİMUS | 95 | 84,8 |
| SİKLOSPORİN | 12 | 10,7 |
| MTOR İNHİBİTÖRÜ KULLANIMI | | |
| KULLANMIYOR | 102 | 91,1 |
| EVEROLİMUS | 9 | 8,0 |

| | | |
|----------------------------------|-----|-------|
| SİROLİMUS | 1 | 0,9 |
| ANTİMETABOLİT KULLANIMI | | |
| YOK | 7 | 6,3 |
| MİKOFENOLAT MOFETİL | 49 | 43,8 |
| MİKOFENOLAT SODYUM | 49 | 43,8 |
| AZATİYOPÜRİN | 7 | 6,3 |
| KORTİKOSTEROİD KULLANIMI | | |
| KULLANMIYOR | 10 | 8,9 |
| PRENİZOLON | 98 | 87,5 |
| METİLPREDNİZOLON | 4 | 3,6 |
| ANTİHİPERTANSİF KULLANIMI | | |
| ACE İNHİBİTÖRÜ | 29 | 25,9 |
| ARB | 12 | 10,7 |
| KALSİYUM KANAL BLOKERİ | 41 | 36,6 |
| BETA BLOKER | 23 | 20,5 |
| TİYAZİD/İNDAPAMİD | 5 | 4,5 |
| FUROSEMİD | 1 | 0,9 |
| ALFA BLOKER | 12 | 10,7 |
| KULLANMIYOR | 37 | 33 |
| ASA KULLANIMI | | |
| KULLANMIYOR | 81 | 72,3 |
| KULLANIYOR | 31 | 27,7 |
| ANTİLİPİDEMİK KULLANIMI | | |
| KULLANMIYOR | 98 | 87,5 |
| KULLANIYOR | 14 | 12,5 |
| TOPLAM | 112 | 100,0 |

| | DEĞER(ORTALAMA) |
|--|-----------------|
| NAKİLDEN SONRA GEÇEN SÜRE(YIL) | 7,1 |
| NAKİL ÖNCESİ DİYALİZ SÜRESİ(AY) | 50,6 |
| NAKİL SONRASI HASTANEDEN ÇIKIŞ KREATİNİNİ | 1,06 |

Tablo 10: Hastaların labaratuvar değerleri(ortalama)*

| | | | | | |
|------|----------|--------------|----------|--------------------|----------|
| WBC | 7,6136 | K | 4,4047 | ÜRİK ASİT | 5,9884 |
| NEU | 4,5808 | D.CA | 9,7179 | FERRİTİN | 191,6777 |
| LYM | 2,0687 | P | 3,4152 | B12 | 271,8929 |
| HG | 12,9518 | CAXP | 33,0786 | TSH | 2,4807 |
| PLT | 247,6518 | MG | 1,8210 | PTH | 114,000 |
| AKS | 102,8839 | KOLESTEROL | 223,9196 | ALBUMİNÜRİ | 357,0946 |
| ÜRE | 44,5446 | LDL | 135,2411 | PROTEİNÜRİ | 664,6786 |
| KRE | 1,4270 | TG | 157,6875 | HGA1C | 7,9450 |
| EGFR | 64,4643 | TOTALPROTEİN | 69,1339 | TAKROLİMUS DÜZEYİ | 5,1116 |
| AST | 18,9339 | ALBÜMİN | 41,6429 | EVEROLİMUS DÜZEYİ | 3,7689 |
| ALT | 18,0893 | GLOBULİN | 26,9375 | SİKLOSPORİN DÜZEYİ | 69,8583 |
| NA | 139,5714 | CRP | 5,4113 | | |

*A1C sadece diyabetikler için ilaç düzeyleri sadece o ilaçları kullananlar için hesaplanmıştır.

Aşağıdaki tabloda ise hasta ve kontrol gruplarının çeşitli ölçümleri kıyaslanmış ve p değerleri verilmiştir.

Tablo 11: Hasta ve kontrol gruplarının çeşitli ölçümlerinin kıyaslaması

| | DEĞER | HASTA | KONTROL | P DEĞERİ |
|-------------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|----------|
| AORTİK SİSTOLİK TANSİYON, | MEDİAN(Q1-Q3)** | 122,5(112,25-135,75) | 112(104,25-120) | <0,001 |
| AORTİK DİYASTOLİK TANSİYON | MEAN±SD*** | 86,57±10,90 | 77,41±10,90 | <0,001 |
| NABIZ BASINCI | MEDİAN(Q1-Q3) | 35(29-42) | 34(30-39) | 0,21 |
| ORTALAMA AORT BASINCI | MEAN±SD | 104,74±10,99 | 92,56±10,99 | <0,001 |
| NABIZ | MEAN±SD | 80,78±11,14 | 77,10±11,14 | 0,019 |
| AUGMENTASYON BASINCI | MEDİAN(Q1-Q3) | 9(5-14) | 9(5-13) | 0,83 |
| AUGMENTASYON İNDEKSİ | MEAN±SD | 23±14,66 | 26,10±16,31 | 0,13 |
| AUGMENTASYON İNDEKSİ75* | MEDİAN(Q1-Q3) | 25(17,5-34) | 24,5(16,50-36,75) | 0,69 |
| PERİFERİK SİSTOLİK TANSİYON | MEDİAN(Q1-Q3) | 136(125,25-147,75) | 123(115-132) | <0,001 |
| PERİFERİK DİYASTOLİK TANSİYON | MEDİAN(Q1-Q3) | 84(75,25-95,0) | 77(69,25-84) | <0,001 |
| PERİFERİK NABIZ BASINCI | MEDİAN(Q1-Q3) | 49(42-59) | 45(42-50) | 0,005 |
| NABIZ DALGA HIZI | MEDİAN(Q1-Q3) | 8,6(7,50-9,92) | 7,10(6,30-7,70) | <0,001 |
| MOCA SKORU | MEDİAN(Q1-Q3) | 23,5(20-26) | 25(23-27) | <0,001 |
| MMSE SKORU | MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 29(28-30) | 0,001 |
| MIS-1 | MEDİAN(Q1-Q3) | 306,9(240,12-482,93) | 474,22(272,99-1725,24) | <0,001 |

TABLO YORUMU: Hasta grubunda Aortik Sistolik ve Diyastolik Tansiyon, Ortalama Aort Basıncı, Nabız, Periferik Sistolik ve Diyastolik Tansiyon, Periferik Nabız Basıncı, Nabız Dalga Hızı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görüldü. MOCA, MMSE skoru ve MIS-1 skoru ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük görüldü.

Augmentasyon İndeksi, 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi, Augmentasyon Basıncı, Nabız Basıncı arasında anlamlı fark görülmedi

*Augmentasyon İndeksi75= Augmentasyon İndexinin 75 nabza göre düzeltilmiş hali

**MEDİAN(Q1-Q3) değerine göre yazılmış olanların p değeri bağımsız örneklem t testine göre hesaplanmıştır

***MEAN±SD değerine göre yazılmış olanların p değeri mann-whitney U testine göre göre hesaplanmıştır

Tablo 12: MIS-1 ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|---------------------------|----------|------------------|-----------------------------|----------|------------------|
| YAŞ | r değeri | -315 | AIX | r değeri | -,175 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,01 |
| EĞİTİM SÜRESİ | r değeri | ,238 | AIX75 | r değeri | -,143 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,03 |
| VKI | r değeri | -0,10 | PERİFERİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -,246 |
| | p değeri | 0,16 | | p değeri | <0,001 |
| AORTİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -,293 | P.DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | -,219 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,00 |
| AORTİK DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | -,211 | PERİFERİK NABİZ BASINCI | r değeri | -0,10 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,15 |
| NABİZ BASINCI | r değeri | -,156 | NABİZ DALGA HIZI | r değeri | -,302 |
| | p değeri | 0,02 | | p değeri | <0,001 |
| ORTALAMA AORT BASINCI | r değeri | -,254 | MOCA SKORU | r değeri | ,231 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | <0,001 |
| NABİZ | r değeri | ,139 | MMSE SKORU | r değeri | ,161 |
| | p değeri | 0,04 | | p değeri | 0,02 |
| AP | r değeri | -,211 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| YAŞ | r değeri | -0,091 | AIX | r değeri | -0,118 |
| | p değeri | 0,342 | | p değeri | 0,215 |
| EĞİTİM SÜRESİ | r değeri | -0,012 | AIX75 | r değeri | -0,123 |
| | p değeri | 0,897 | | p değeri | 0,196 |
| VKI | r değeri | 0,152 | PERİFERİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -0,096 |
| | p değeri | 0,109 | | p değeri | 0,313 |
| AORTİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -0,133 | P.DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | -0,023 |
| | p değeri | 0,162 | | p değeri | 0,813 |
| AORTİK DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | 0,009 | PERİFERİK NABİZ BASINCI | r değeri | -0,120 |
| | p değeri | 0,924 | | p değeri | 0,194 |
| NABİZ BASINCI | r değeri | -0,036 | NABİZ DALGA HIZI | r değeri | -0,124 |
| | p değeri | 0,709 | | p değeri | 0,192 |
| ORTALAMA AORT | r değeri | 0,019 | MOCA SKORU | r değeri | 0,048 |

| | | | | | |
|---------------------------|----------|------------------|-----------------------------|----------|--------------|
| BASINCI | | | | | |
| | p değeri | 0,841 | | p değeri | 0,617 |
| NABIZ | r değeri | 0,155 | MMSE SKORU | r değeri | -0,041 |
| | p değeri | 0,102 | | p değeri | 0,667 |
| AP | r değeri | -0,125 | | | |
| | p değeri | 0,191 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| YAŞ | r değeri | -,388 | AIX | r değeri | -,292 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,002 |
| EĞİTİM SÜRESİ | r değeri | ,376 | AIX75 | r değeri | -,201 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,033 |
| VKI | r değeri | -0,142 | PERİFERİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -,251 |
| | p değeri | 0,136 | | p değeri | 0,008 |
| AORTİK SİSTOLİK TANSİYON | r değeri | -,311 | P.DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | -,206 |
| | p değeri | 0,001 | | p değeri | 0,029 |
| AORTİK DİASTOLİK TANSİYON | r değeri | -,195 | PERİFERİK NABIZ BASINCI | r değeri | -0,132 |
| | p değeri | 0,040 | | p değeri | 0,166 |
| NABIZ BASINCI | r değeri | -,259 | NABIZ DALGA HIZI | r değeri | -,282 |
| | p değeri | 0,006 | | p değeri | 0,003 |
| ORTALAMA AORT BASINCI | r değeri | -,234 | MOCA SKORU | r değeri | ,320 |
| | p değeri | 0,013 | | p değeri | 0,001 |
| NABIZ | r değeri | ,297 | MMSE SKORU | r değeri | ,298 |
| | p değeri | 0,001 | | p değeri | 0,001 |
| AP | r değeri | -,337 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |

r değeri=korelasyon katsayısı

TABLO YORUMU: Tüm Kişilerde ve Kontrol Grubunda MIS-1 ile yaş, augmentasyon indexi, 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi eğitim süresi, periferik sistolik tansiyon, aortik sistolik tansiyon, periferik diastolik tansiyon, aortik diastolik tansiyon, nabız basıncı, nabız dalga hızı, ortalama aort basıncı, moca skoru, nabız, mmse skoru, augmentasyon basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf korelasyon görüldü. (r değerleri en yüksek +0,320 en düşük -0,388). Ancak bu korelasyon hasta grubunda görülmedi.

Tablo 13: Yaş ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-------------------------|----------|------------------|------|----------|------------------|
| AIX | r değeri | 0,214 | MOCA | r değeri | -0,452 |
| | p değeri | 0,001 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | 0,156 | MMSE | r değeri | -0,418 |
| | p değeri | 0,019 | | p değeri | <0,001 |
| NDH | r değeri | 0,359 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | 0,133 | MOCA | r değeri | -,406** |
| | p değeri | 0,163 | | p değeri | 0,000 |
| AIX75 | r değeri | 0,025 | MMSE | r değeri | -,370** |
| | p değeri | 0,796 | | p değeri | 0,000 |
| NDH | r değeri | ,301** | | | |
| | p değeri | 0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | ,302** | MOCA | r değeri | -,565 |
| | p değeri | 0,001 | | p değeri | 0,000 |
| AIX75 | r değeri | ,269** | MMSE | r değeri | -,466 |
| | p değeri | 0,004 | | p değeri | 0,000 |
| NDH | r değeri | ,511 | | | |
| | p değeri | 0,000 | | | |

TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve Kontrol grubunda Yaş ile MMSE ve MOCA skorları arasında negatif olarak anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.
Hasta grubunda Yaş ile MOCA skorları arasında negatif olarak anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.
Kontrol grubunda Yaş ile Nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.

Tablo 14: Eğitim süresi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|--|----------|------------------|------|----------|------------------|
| AIX | r değeri | -0,125 | MOCA | r değeri | 0,715 |
| | p değeri | 0,63 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | -0,156 | MMSE | r değeri | 0,673 |
| | p değeri | 0,019 | | p değeri | <0,001 |
| NDH | r değeri | -0,365 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,086 | MOCA | r değeri | ,632 |
| | p değeri | 0,365 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | -0,114 | MMSE | r değeri | ,636 |
| | p değeri | 0,231 | | p değeri | <0,001 |
| NDH | r değeri | -0,181 | | | |
| | p değeri | 0,056 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -,293 | MOCA | r değeri | ,767 |
| | p değeri | 0,002 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | -,268 | MMSE | r değeri | ,667 |
| | p değeri | 0,004 | | p değeri | <0,001 |
| NDH | r değeri | -,303 | | | |
| | p değeri | 0,001 | | | |
| TABLO YORUMU: 3 grupta da Eğitim süresi ile MOCA ve MMSE skoru arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir. | | | | | |

Tablo 15: VKİ ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|----------------------|----------|--------------|------|----------|---------------|
| AIX | r değeri | 0,058 | MOCA | r değeri | -0,164 |
| | p değeri | 0,386 | | p değeri | 0,014 |
| AIX75 | r değeri | 0,069 | MMSE | r değeri | -0,151 |
| | p değeri | 0,302 | | p değeri | 0,024 |
| NDH | r değeri | 0,184 | | | |
| | p değeri | 0,006 | | | |

| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
|--|----------|--------------|------|----------|--------------|
| AIX | r değeri | -0,052 | MOCA | r değeri | -0,106 |
| | p değeri | 0,588 | | p değeri | 0,268 |
| AIX75 | r değeri | -0,014 | MMSE | r değeri | -0,112 |
| | p değeri | 0,885 | | p değeri | 0,240 |
| NDH | r değeri | 0,108 | | | |
| | p değeri | 0,256 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | 0,166 | MOCA | r değeri | -,258 |
| | p değeri | 0,080 | | p değeri | 0,006 |
| AIX75 | r değeri | 0,068 | MMSE | r değeri | -,195 |
| | p değeri | 0,479 | | p değeri | 0,039 |
| NDH | r değeri | ,231 | | | |
| | p değeri | 0,014 | | | |
| TABLO YORUMU: Vücut kitle indexi ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon görülmüş olsa da bu anlamlılık zayıf derecededir. | | | | | |

Tablo 16: Aortik sistolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-------------------------|----------|------------------|------|----------|---------------|
| AIX | r değeri | 0,102 | MOCA | r değeri | -0,214 |
| | p değeri | 0,127 | | p değeri | 0,001 |
| AIX75 | r değeri | 0,148 | MMSE | r değeri | -0,176 |
| | p değeri | 0,026 | | p değeri | 0,008 |
| NDH | r değeri | 0,633 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | 0,124 | MOCA | r değeri | -0,026 |
| | p değeri | 0,193 | | p değeri | 0,787 |
| AIX75 | r değeri | ,191 | MMSE | r değeri | -0,002 |
| | p değeri | 0,043 | | p değeri | 0,982 |
| NDH | r değeri | ,558 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | ,240* | MOCA | r değeri | -,273 |
| | p değeri | 0,011 | | p değeri | 0,004 |
| AIX75 | r değeri | ,197 | MMSE | r değeri | -,282 |

| | | | | | |
|-----|----------|------------------|--|----------|--------------|
| | p değeri | 0,037 | | p değeri | 0,003 |
| NDH | r değeri | ,599 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |

TABLO YORUMU: 3 grupta da Aortik sistolik tansiyon ile Nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.

Tablo 17: Aortik diyastolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-------------------------|----------|------------------|------|----------|---------------|
| AIX | r değeri | -161 | MOCA | r değeri | -0,029 |
| | p değeri | 0,016 | | p değeri | 0,668 |
| AIX75 | r değeri | -0,084 | MMSE | r değeri | -0,02 |
| | p değeri | 0,213 | | p değeri | 0,767 |
| NDH | r değeri | 0,561 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,098 | MOCA | r değeri | 0,166 |
| | p değeri | 0,303 | | p değeri | 0,081 |
| AIX75 | r değeri | -0,016 | MMSE | r değeri | 0,130 |
| | p değeri | 0,865 | | p değeri | 0,172 |
| NDH | r değeri | ,347 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,091 | MOCA | r değeri | -0,039 |
| | p değeri | 0,340 | | p değeri | 0,680 |
| AIX75 | r değeri | -0,114 | MMSE | r değeri | -0,096 |
| | p değeri | 0,231 | | p değeri | 0,315 |
| NDH | r değeri | ,556 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |

TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve kontrol grubunda Aortik diyastolik tansiyon ile Nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.

Tablo 18: Nabız basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|----------------------|----------|------------------|------|----------|------------------|
| AIX | r değeri | 0,478 | MOCA | r değeri | -0,251 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | 0,415 | MMSE | r değeri | -0,213 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,001 |
| NDH | r değeri | 0,191 | | | |
| | p değeri | 0,004 | | | |

| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
|------------------|----------|--------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | ,498 | MOCA | r değeri | -0,160 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,091 |
| AIX75 | r değeri | ,435 | MMSE | r değeri | -0,141 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,138 |
| NDH | r değeri | ,225 | | | |
| | p değeri | 0,017 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | ,494 | MOCA | r değeri | -,354 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,001 |
| AIX75 | r değeri | ,416 | MMSE | r değeri | -,288 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,002 |
| NDH | r değeri | 0,147 | | | |
| | p değeri | 0,123 | | | |

TABLO YORUMU: 3 grupta da Nabız basıncı ile Augmentasyon indeksi ve 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indeksi arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir.

Tablo 19: MAP ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|------------------|----------|--------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | -0,07 | MOCA | r değeri | -0,147 |
| | p değeri | 0,3 | | p değeri | 0,028 |
| AIX75 | r değeri | 0,036 | MMSE | r değeri | -0,126 |
| | p değeri | 0,594 | | p değeri | 0,059 |
| NDH | r değeri | 0,629 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,070 | MOCA | r değeri | -0,001 |
| | p değeri | 0,463 | | p değeri | 0,995 |
| AIX75 | r değeri | 0,089 | MMSE | r değeri | -0,001 |
| | p değeri | 0,349 | | p değeri | 0,990 |
| NDH | r değeri | ,547 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | 0,055 | MOCA | r değeri | -0,150 |
| | p değeri | 0,563 | | p değeri | 0,115 |
| AIX75 | r değeri | 0,063 | MMSE | r değeri | -,191 |
| | p değeri | 0,512 | | p değeri | 0,043 |
| NDH | r değeri | ,596 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |

TABLO YORUMU: 3 grupta da Ortalama Aort Basıncı ile Nabız dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir

Tablo 20: Nabız ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|--|----------|------------------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | -0,396 | MOCA | r değeri | -0,005 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,939 |
| AIX75 | r değeri | -0,074 | MMSE | r değeri | -0,031 |
| | p değeri | 0,267 | | p değeri | 0,644 |
| NDH | r değeri | 0,23 | | | |
| | p değeri | 0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -,581 | MOCA | r değeri | 0,011 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,906 |
| AIX75 | r değeri | -,221* | MMSE | r değeri | -0,032 |
| | p değeri | 0,019 | | p değeri | 0,737 |
| NDH | r değeri | ,243** | | | |
| | p değeri | 0,010 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -,235 | MOCA | r değeri | 0,083 |
| | p değeri | 0,013 | | p değeri | 0,385 |
| AIX75 | r değeri | 0,040 | MMSE | r değeri | 0,040 |
| | p değeri | 0,673 | | p değeri | 0,673 |
| NDH | r değeri | 0,076 | | | |
| | p değeri | 0,428 | | | |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda Nabız ile Augmentasyon İndeksi arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir | | | | | |

Tablo 21: Augmentasyon basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-----------------------|----------|------------------|------|----------|------------------|
| AIX | r değeri | 0,94 | MOCA | r değeri | -0,263 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | 0,866 | MMSE | r değeri | -0,192 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | 0,004 |
| NDH | r değeri | 0,024 | | | |
| | p değeri | 0,721 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | ,931** | MOCA | r değeri | -,189* |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,046 |
| AIX75 | r değeri | ,853 | MMSE | r değeri | -0,107 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,262 |
| NDH | r değeri | 0,018 | | | |
| | p değeri | 0,848 | | | |

| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
|---|----------|-------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | ,958 | MOCA | r değeri | -,376 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | <0,001 |
| AIX75 | r değeri | ,886 | MMSE | r değeri | -,297 |
| | p değeri | 0,000 | | p değeri | 0,001 |
| NDH | r değeri | 0,039 | | | |
| | p değeri | 0,684 | | | |
| TABLO YORUMU: Beklendiği üzere 3 grupta da Augmentasyon Basıncı ile Augmentasyon indexi ve 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık kuvvetli derecededir | | | | | |

Tablo 22: Periferik sistolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|--|----------|--------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | -0,078 | MOCA | r değeri | -0,202 |
| | p değeri | 0,247 | | p değeri | 0,002 |
| AIX75 | r değeri | -0,019 | MMSE | r değeri | -0,172 |
| | p değeri | 0,776 | | p değeri | 0,01 |
| NDH | r değeri | 0,644 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,023 | MOCA | r değeri | -0,043 |
| | p değeri | 0,806 | | p değeri | 0,652 |
| AIX75 | r değeri | 0,045 | MMSE | r değeri | -0,031 |
| | p değeri | 0,635 | | p değeri | 0,744 |
| NDH | r değeri | ,567 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,026 | MOCA | r değeri | -,215 |
| | p değeri | 0,785 | | p değeri | 0,023 |
| AIX75 | r değeri | -0,014 | MMSE | r değeri | -,239 |
| | p değeri | 0,885 | | p değeri | 0,011 |
| NDH | r değeri | ,552 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| TABLO YORUMU: 3 grupta da Periferik Sistolik Tansiyon ve Nabız Dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir | | | | | |

Tablo 23: Periferik diyastolik tansiyon ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|--|----------|------------------|------|----------|--------|
| AIX | r değeri | -0,172 | MOCA | r değeri | -0,049 |
| | p değeri | 0,01 | | p değeri | 0,463 |
| AIX75 | r değeri | -0,096 | MMSE | r değeri | -0,038 |
| | p değeri | 0,154 | | p değeri | 0,57 |
| NDH | r değeri | 0,565 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,175 | MOCA | r değeri | 0,120 |
| | p değeri | 0,064 | | p değeri | 0,209 |
| AIX75 | r değeri | -0,051 | MMSE | r değeri | 0,099 |
| | p değeri | 0,594 | | p değeri | 0,300 |
| NDH | r değeri | ,414 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | -0,152 | MOCA | r değeri | -0,048 |
| | p değeri | 0,109 | | p değeri | 0,614 |
| AIX75 | r değeri | -0,116 | MMSE | r değeri | -0,098 |
| | p değeri | 0,224 | | p değeri | 0,304 |
| NDH | r değeri | ,511 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| TABLO YORUMU: 3 grupta da Periferik Diyastolik Tansiyon ve Nabız Dalga hızı arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık orta derecededir | | | | | |

Tablo 24: Periferik nabız basıncı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-----------------------|----------|------------------|------|----------|---------------|
| AIX | r değeri | 0,101 | MOCA | r değeri | -0,218 |
| | p değeri | 0,131 | | p değeri | 0,001 |
| AIX75 | r değeri | 0,094 | MMSE | r değeri | -0,188 |
| | p değeri | 0,161 | | p değeri | 0,005 |
| NDH | r değeri | 0,317 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| AIX | r değeri | 0,140 | MOCA | r değeri | -0,158 |
| | p değeri | 0,142 | | p değeri | 0,097 |
| AIX75 | r değeri | 0,045 | MMSE | r değeri | -0,146 |
| | p değeri | 0,635 | | p değeri | 0,124 |
| NDH | r değeri | ,326 | | | |
| | p değeri | <0,001 | | | |

| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
|-------------------------|----------|--------------|------|----------|--------------|
| AIX | r değeri | 0,114 | MOCA | r değeri | -,224 |
| | p değeri | 0,233 | | p değeri | 0,017 |
| AIX75 | r değeri | 0,074 | MMSE | r değeri | -0,185 |
| | p değeri | 0,438 | | p değeri | 0,051 |
| NDH | r değeri | ,230 | | | |
| | p değeri | 0,015 | | | |

TABLO YORUMU: Periferik Nabız Basıncı ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon görülmüş olsa da bu anlamlılık zayıf derecededir.

Tablo 25: Augmentasyon indexi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-------------------------|----------|---------------|------|----------|---------------|
| NDH | r değeri | -0,109 | MMSE | r değeri | -0,141 |
| | p değeri | 0,104 | | p değeri | 0,035 |
| MOCA | r değeri | -0,201 | | | |
| | p değeri | 0,003 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| NDH | r değeri | -0,116 | MMSE | r değeri | -0,065 |
| | p değeri | 0,225 | | p değeri | 0,493 |
| MOCA | r değeri | -0,148 | | | |
| | p değeri | 0,120 | | | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| NDH | r değeri | -0,047 | MMSE | r değeri | -,286 |
| | p değeri | 0,619 | | p değeri | 0,002 |
| MOCA | r değeri | -,352 | | | |
| | p değeri | 0,000 | | | |

TABLO YORUMU: Augmentasyon İndeksi ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon görülmüş olsa da bu anlamlılık zayıf derecededir.

TABLO 26: 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|-----------------------|----------|---------------|------|----------|---------------|
| NDH | r değeri | -0,046 | MMSE | r değeri | -0,163 |
| | p değeri | 0,495 | | p değeri | 0,014 |
| MOCA | r değeri | -0,217 | | | |
| | p değeri | 0,001 | | | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| NDH | r değeri | -0,054 | MMSE | r değeri | -0,070 |
| | p değeri | 0,569 | | p değeri | 0,465 |
| MOCA | r değeri | -0,138 | | | |
| | p değeri | 0,147 | | | |

| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
|------------------|----------|--------|------|----------|-------|
| NDH | r değeri | -0,053 | MMSE | r değeri | -,285 |
| | p değeri | 0,582 | | p değeri | 0,002 |
| MOCA | r değeri | -,336 | | | |
| | p değeri | 0,000 | | | |

TABLO YORUMU: 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi ile diğer değişkenler arasında anlamlı korelasyon görülmüş olsa da bu anlamlılık zayıf derecededir.

Tablo 27: Nabız dalga hızı ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | | | |
|------------------|----------|--------|------|----------|--------|
| MOCA | r değeri | -0,273 | MMSE | r değeri | -0,252 |
| | p değeri | <0,001 | | p değeri | <0,001 |
| HASTA GRUBUNDA | | | | | |
| MOCA | r değeri | -,206 | MMSE | r değeri | -,216 |
| | p değeri | 0,029 | | p değeri | 0,022 |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | | |
| MOCA | r değeri | -0,164 | MMSE | r değeri | -,190 |
| | p değeri | 0,083 | | p değeri | 0,045 |

TABLO YORUMU: Nabız Dalga hızı ile MOCA ve MMSE skorları arasında anlamlı korelasyon görülmüş olsa da bu anlamlılık zayıf derecededir.

Tablo 28: MOCA ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | |
|------------------|----------|--------|
| MMSE | r değeri | 0,883 |
| | p değeri | <0,001 |
| HASTA GRUBUNDA | | |
| MMSE | r değeri | 0,877 |
| | p değeri | 0,000 |
| KONTROL GRUBUNDA | | |
| MMSE | r değeri | 0,884 |
| | p değeri | 0,000 |

TABLO YORUMU: 3 grupta da beklendiği üzere MOCA ve MMSE skorları arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık kuvvetli derecededir.

Tablo 29: Cinsiyet ve diğer parametreler arasındaki korelasyon

| TÜM KİŞİLERDE | | | |
|---|------------------------|-----------------------|--------------------|
| | KADIN | ERKEK | p değeri |
| AIX, MEAN±SD | 28,19±14,21 | 21,77±16,01 | 0,002* |
| AIX75, MEAN±SD | 31,14±13,077 | 22,70±13,70 | <0,001* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 7,10(6,20-8,55) | 7,9(7,2-9,1) | <0,001** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 25(23-27) | 0,025** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 29(28-30) | 0,040** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 440,42(255,24-1265,28) | 337,13(256,26-693,24) | 0,122** |
| HASTA GRUBUNDA | | | |
| AIX, MEAN±SD | 27,02±15,02 | 19,98±13,74 | 0,011* |
| AIX75, MEAN±SD | 30,68±12,43 | 22,10±10,77 | 0,013* |
| NDH, MEAN±SD | 8,63±1,89 | 8,93±1,76 | <0,001* |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 22(18-25) | 25(22-26) | 0,005** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 27(23-29) | 29(27-30) | 0,001** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 306,21(232,51-567,86) | 310,30(252,48-453,73) | 0,967** |
| KONTROL GRUBUNDA | | | |
| AIX, MEAN±SD | 29,34±13,43 | 23,58±17,95 | 0,055* |
| AIX75, MEAN±SD | 31,59±13,79 | 23,31±16,22 | 0,005* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 6,30(5,50-6,95) | 7,40(7-8,10) | <0,001** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 25(24-27) | 25(23-27) | 0,63** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(28,50-30) | 29(28-30) | 0,53** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 714,94(298,55-2251,10) | 357,71(266,51-1576) | 0,035** |
| <p>*bağımsız örneklem t testine göre ** mann-whitney U testine göre</p> <p>TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve Hasta grubunda Augmentasyon indexi, 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi kadınlarda anlamlı şekilde yüksek çıkmışken, Nabız dalga hızı, MOCA ve MMSE skorları erkeklerde anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.</p> <p>Kontrol grubunda ise kadınlarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi ve MIS-1 anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır.</p> | | | |

Aşağıdaki tablolarda cinsiyet ile eğitim seviyesinin <11 yıl ve ≥11 yıl olması, yaşa göre nabız dalga hızının normalliği-yüksekliği, MOCA ve MMSE skorlarının normalliği-düşüklüğüne göre gruplanmış şekilde istatistikleri verilecektir.

Tablo 30: Cinsiyete ve eğitim seviyesinin <11 yıl ve ≥11 yıl olmasına göre 2 ye ayrılmış görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|----------------------|-------|----------------|----------------|----------|
| | | <11 YIL EĞİTİM | ≥11 YIL EĞİTİM | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 43 | 54 | 0,167 |
| | Erkek | 44 | 83 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | <11 YIL EĞİTİM | ≥11 YIL EĞİTİM | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 31 | 17 | 0,131 |
| | Erkek | 31 | 33 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | <11 YIL EĞİTİM | ≥11 YIL EĞİTİM | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 12 | 37 | 0,79 |
| | Erkek | 13 | 50 | |

Tablo 31: Cinsiyete ve Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayrılmış görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|----------------------|-------|------------|------------|---------------|
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 77 | 20 | 0,996 |
| | Erkek | 102 | 25 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 29 | 19 | 0,978 |
| | Erkek | 40 | 24 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 48 | 1 | Sayı yetersiz |
| | Erkek | 62 | 1 | |

Tablo 32: Cinsiyete ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|---|-------|-------------|------------|---------------|
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 71 | 26 | 0,043 |
| | Erkek | 108 | 19 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 28 | 20 | 0,041 |
| | Erkek | 50 | 14 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 43 | 6 | Sayı yetersiz |
| | Erkek | 58 | 5 | |
| TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve Hasta grubunda Kadınlarda MOCA skoruna göre kognitif fonksiyonu bozuk olanlar anlamlı olarak daha fazladır. | | | | |

Tablo 33: Cinsiyete ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|---------------|-------|-------------|------------|---------------|
| | | MMSE NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 81 | 16 | 0,074 |
| | Erkek | 117 | 10 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MMSE NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 35 | 13 | 0,087 |
| | Erkek | 56 | 8 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MMSE NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| CİNSİYET | Kadın | 46 | 3 | Sayı yetersiz |
| | Erkek | 61 | 2 | |

Tablo 34: Kontrol ve Hasta grubunun Eğitim seviyesi NDH, MOCA ve MMSE skorlarına göre kıyaslanması

| | | KONTROL | HASTA | p değeri* |
|-----------------|---------|---------|-------|------------------|
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 25 | 62 | <0,001 |
| | ≥11 yıl | 87 | 50 | |
| NDH(yaşa göre) | Normal | 110 | 69 | <0,001 |
| | Yüksek | 2 | 43 | |
| MOCA skoru | Normal | 101 | 78 | <0,001 |
| | Düşük | 11 | 34 | |
| MMSE skoru | Normal | 107 | 91 | <0,001 |
| | Düşük | 5 | 21 | |

* p değerleri ki kare testine göre hesaplanmıştır

TABLO YORUMU: Hasta grubunda anlamlı şekilde MOCA ve MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu ve NDH yüksekliği daha sık görülmüşken, 11 yıl üstü eğitim oranı daha düşük çıkmıştır.

Tablo 35: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | |
|-----------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| | <11 | ≥11 yıl | p değeri |
| AIX, MEAN±SD | 25,75±15,26 | 23,78±15,74 | 0,357 |
| AIX75, MEAN±SD | 28,21±13,37 | 25,18±14,38 | 0,115 |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,2(7,1-9,5) | 7,4(6,4-8,3) | <0,001* |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 22(18-24) | 26(25-27) | <0,001* |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 27(23-28) | 30(29-30) | <0,001* |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 303,26(238,19-546,04) | 410,41(268,55-1507,87) | 0,008* |
| HASTA GRUBUNDA | | | |
| | <11 | ≥11 yıl | p değeri |
| AIX, MEAN±SD | 23,33±13,92 | 22,58±15,66 | 0,787 |
| AIX75, MEAN±SD | 26,67±11,90 | 24,68±12,64 | 0,392 |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,85(7,77-10,05) | 8,2(7,4-9,3) | 0,135 |

| | | | |
|---|-----------------------|------------------------|----------|
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 21(18-24) | 26(24,75-26,25) | <0,001* |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 26,5(23-29) | 30(29-30) | <0,001* |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 303,61(236,30-517,41) | 319,06(242,08-460,19) | 0,893* |
| KONTROL GRUBUNDA | | | |
| | <11 | ≥11 yıl | p değeri |
| AIX, MEDİAN(Q1-Q3) | 27(20,5-46,5) | 24(13-35) | 0,13* |
| AIX75, MEAN±SD | 32,04±16,11 | 25,74±15,35 | 0,065** |
| NDH, MEAN±SD | 7,28±1,19 | 6,94±1,23 | 0,22** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 23(21-24) | 26(25-28) | <0,001* |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 28(25,5-28) | 30(29-30) | <0,001* |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 302,50(236,28-729,44) | 553,90(280,34-2001,06) | 0,015* |
| <p>* p değerleri mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır.</p> <p>**p değerleri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır</p> <p>TABLO YORUMU: Tüm kişilerde 11 sene altı eğitim görenlerde NDH anlamlı olarak daha yüksek çıkarken; MIS-1 değeri, MOCA ve MMSE skorları anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır.</p> <p>Hasta grubunda 11 sene altı eğitim görenlerde MOCA ve MMSE skorları anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır.</p> <p>Kontrol grubunda 11 sene altı eğitim görenlerde MIS-1 değeri, MOCA ve MMSE skorları anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır.</p> | | | |

Tablo 36: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|--------------------|---------|------------|------------|----------|
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 64 | 23 | 0,086 |
| | ≥11 yıl | 115 | 22 | |

| HASTA GRUBU | | | | |
|----------------------|---------|------------|------------|---------------|
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 39 | 23 | 0,906 |
| | ≥11 yıl | 30 | 20 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | NDH NORMAL | NDH YÜKSEK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 25 | 0 | sayı yetersiz |
| | ≥11 yıl | 85 | 2 | |

Tablo 37: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|----------------------|---------|-------------|------------|------------------|
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 46 | 41 | <0,001 |
| | ≥11 yıl | 133 | 4 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 30 | 32 | <0,001 |
| | ≥11 yıl | 48 | 2 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MOCA NORMAL | MOCA DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 16 | 9 | Sayı yetersiz |
| | ≥11 yıl | 85 | 2 | |

TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve hasta grubunda MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğuna 11 yıl altı eğitim görenlerde daha sık rastlanmıştır.

Tablo 38: Eğitim süresine göre <11 yıl ve ≥11 yıl olarak ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|---|---------|-------------|------------|------------------|
| | | MMSE NORMAL | MMSE DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 64 | 23 | <0,001 |
| | ≥11 yıl | 134 | 3 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MMSE NORMAL | MMSE DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 43 | 19 | 0,001 |
| | ≥11 yıl | 48 | 2 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MMSE NORMAL | MMSE DÜŞÜK | p değeri |
| Eğitim seviyesi | <11 yıl | 24 | 4 | sayı yetersiz |
| | ≥11 yıl | 86 | 1 | |
| TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve hasta grubunda MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğuna 11 yıl altı eğitim görenlerde daha sık rastlanmıştır. | | | | |

Tablo 39: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayırınca diğer değerler ile görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | |
|----------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| | NORMAL | YÜKSEK | p değeri* |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | 42(35-51) | 41(32-52) | 0,398 |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 25(23-26) | 24(18,5-26) | 0,033 |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(28-30) | 29(24-30) | 0,032 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 364,41(258,76-1158,31) | 298,26(239,06-518,02) | 0,070 |
| HASTA GRUBU | | | |
| | NORMAL | YÜKSEK | p değeri |
| YAŞ, MEAN±SD | 44±10,07 | 41,58±11,9 | 0,252** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(20,5-26) | 23(18-26) | 0,59* |

| | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------|
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25,5-30) | 28(24-30) | 0,36* |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 317,07(240,51-448,15) | 298,26(239,92-546,04) | 0,81* |
| KONTROL GRUBU | | | |
| | NORMAL | YÜKSEK | p değeri |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | | | sayı yetersiz |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | | | sayı yetersiz |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | | | sayı yetersiz |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | | | sayı yetersiz |
| <p>* p değerleri mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır.</p> <p>**p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır</p> <p>TABLO YORUMU: Tüm Kişilerde Nabız dalga hızı yüksek olan grupta MOCA ve MMSE skoru anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. MIS-1 için anlamlı fark görülmemiştir.</p> | | | |

Tablo 40: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ve MOCA skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| | | | | |
|----------------------|--------|------------|-------------|---------------|
| TÜM KİŞİLER | | | | |
| | | MOCA DÜŞÜK | MOCA NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | 32 | 147 | 0,15 |
| | Yüksek | 13 | 32 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MOCA DÜŞÜK | MOCA NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | 21 | 48 | 1 |
| | Yüksek | 13 | 30 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MOCA DÜŞÜK | MOCA NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | | | Sayı yetersiz |
| | Yüksek | | | |

Tablo 41: Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayırınca görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|---|--------|------------|-------------|---------------|
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | 16 | 163 | 0,026 |
| | Yüksek | 10 | 35 | |
| HASTA GRUBU | | | | |
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | 11 | 58 | 0,47 |
| | Yüksek | 10 | 33 | |
| KONTROL GRUBU | | | | |
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| NDH | Normal | | | Sayı yetersiz |
| | Yüksek | | | |
| TABLO YORUMU: Tüm kişilerde Nabız dalga hızı yaşa göre yüksek olan grupta MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğuna daha çok rastlanmıştır. | | | | |

Tablo 42: MOCA skoruna göre normal ve düşük olarak 2 ye ayırınca diğer değerler ile görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-------------------|
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | 40(33-48) | 51(40-57) | <0,001 |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(29-30) | 23(22-26) | <0,001 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 384,19(266,79-1121,49) | 302,57(239,48-461,05) | 0,033 |
| HASTA GRUBU | | | |
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ, MEAN±SD | 40,14±9,72 | 49,79±10,33 | <0,001* |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(29-30) | 23(20,75-25,0) | <0,001 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 322,73(246,26-548,20) | 290,81(236,30-443,88) | 0,294 |

| KONTROL GRUBU | | | |
|----------------------|------------------------|------------------------|------------------|
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | 40(33-48) | 46(39-65) | 0,105 |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(29-30) | 24(23,26) | <0,001 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 489,37(275,18-1715,51) | 353,63(253,36-1837,47) | 0,55 |

*p değeri burada bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. Diğerlerinde Mann-Whitney U kullanılmıştır.

TABLO YORUMU: Tüm kişilerde MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta MMSE skoru daha düşük görüldü ve MIS-1 değeri daha düşük çıkmış; yaş daha ileri görülmüştür.

Hasta ve kontrol grubunda **MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta MMSE skoru daha düşük görüldü.**

Hasta grubunda **MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta yaş daha ileri görülmüştür.**

Tablo 43: MOCA skorunun ve MMSE skorunun normal-düşük olmasına göre 2 ye ayrıncı görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | | |
|-------------------------|--------|------------|-------------|------------------|
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| MOCA SKORU | Normal | 1 | 178 | <0,001 |
| | Düşük | 25 | 20 | |
| HASTA GRUBUNDA | | | | |
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| MOCA SKORU | Normal | 1 | 77 | <0,001 |
| | Düşük | 20 | 14 | |
| KONTROL GRUBUNDA | | | | |
| | | MMSE DÜŞÜK | MMSE NORMAL | p değeri |
| MOCA SKORU | Normal | | | Sayı yetersiz |
| | Düşük | | | |

TABLO YORUMU: Kognitif fonksiyon bozukluğunu belirlemede MOCA ve MMSE skorlamalarında korelasyon görülmüştür.

Tablo 44: MMSE skoruna göre normal ve düşük olarak 2 ye ayrılmca Yaş ve MIS-1 ile görülen korelasyon

| TÜM KİŞİLER | | | |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------|
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | 50,5(39-60) | 51,5(34-48,25) | 0,011 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 350,56(256,91-938,03) | 427,83(250,54-765,29) | 0,95 |
| HASTA GRUBU | | | |
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ. MEAN±SD | 41,58±10,02 | 49,52±11,99 | 0,002* |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 303,95(240,73-476,45) | 309,84(234,42-533,26) | 0,75 |
| KONTROL GRUBU | | | |
| | NORMAL | DÜŞÜK | p değeri |
| YAŞ, MEDİAN(Q1-Q3) | | | Sayı yetersiz |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | | | Sayı yetersiz |
| * p değeri burada bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. Diğerlerinde Mann-Whitney U kullanılmıştır. | | | |
| TABLO YORUMU: Tüm kişilerde ve Hasta grubunda MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta yaş daha ileri görülmüştür. | | | |

Tablo 45: Hastalarda Augmentasyon İndeksi ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|------------|----------|--------|----------------|----------|--------------|
| WBC | r değeri | -0,172 | ALT | r değeri | -0,096 |
| | p değeri | 0,070 | | p değeri | 0,315 |
| LYM | r değeri | -0,167 | Sodyum | r değeri | -0,069 |
| | p değeri | 0,079 | | p değeri | 0,472 |
| HGB | r değeri | -0,111 | Potasyum | r değeri | 0,101 |
| | p değeri | 0,245 | | p değeri | 0,291 |
| PLT | r değeri | ,197* | Düzeltilmiş Ca | r değeri | -0,006 |
| | p değeri | 0,037 | | p değeri | 0,947 |
| Egfr | r değeri | 0,069 | Mg | r değeri | 0,032 |
| | p değeri | 0,469 | | p değeri | 0,739 |
| Fosfor | r değeri | 0,039 | LDL | r değeri | -0,063 |
| | p değeri | 0,686 | | p değeri | 0,506 |
| CAXP | r değeri | 0,041 | Trigliserid | r değeri | -,281 |
| | p değeri | 0,665 | | p değeri | 0,003 |
| Total Kol. | r değeri | -0,107 | Total protein | r değeri | -0,083 |

| | | | | | |
|--|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|
| | p değeri | 0,263 | | p değeri | 0,386 |
| Globulin | r değeri | 0,144 | Albumin | r değeri | -0,102 |
| | p değeri | 0,131 | | p değeri | 0,286 |
| Ürik Asit | r değeri | 0,070 | CRP | r değeri | 0,555 |
| | p değeri | 0,463 | | p değeri | 0,565 |
| HgbA1C | r değeri | -,583 | Ferritin | r değeri | 0,026 |
| | p değeri | 0,007 | | p değeri | 0,783 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | -0,443 | B12 | r değeri | 0,019 |
| | p değeri | 0,149 | | p değeri | 0,84 |
| Neu | r değeri | -0,114 | TSH | r değeri | 0,06 |
| | p değeri | 0,231 | | p değeri | 0,49 |
| AKŞ | r değeri | -0,183 | PTH | r değeri | 0,024 |
| | p değeri | 0,053 | | p değeri | 0,805 |
| Üre | r değeri | -0,047 | Albuminüri | r değeri | -0,15 |
| | p değeri | 0,622 | | p değeri | 0,11 |
| Kre | r değeri | -0,155 | Proteinüri | r değeri | -0,21 |
| | p değeri | 0,103 | | p değeri | 0,024 |
| AST | r değeri | 0,039 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | 0,14 |
| | p değeri | 0,681 | | p değeri | 0,15 |
| <p>TABLO YORUMU: Hasta grubunda Augmentasyon İndeksi ile HgbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık kuvvetli derecededir. Augmentasyon İndeksi ile Trigliserid düzeyi ve Proteinüri miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir.</p> | | | | | |

Tablo 46: Hastalarda Augmentasyon İndeksi ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|----------|--------|----------------------------|----------|-------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | 0,003 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | 0,029 |
| | p değeri | 0,979 | | p değeri | 0,763 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | -0,101 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | 0,060 |
| | p değeri | 0,288 | | p değeri | 0,530 |

Tablo 47: Hastalarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|------------|-----------------|--------------|----------------|----------|--------|
| WBC | r değeri | -0,096 | ALT | r değeri | 0,013 |
| | p değeri | 0,313 | | p değeri | 0,889 |
| LYM | r değeri | -0,141 | Sodyum | r değeri | -0,036 |
| | p değeri | 0,138 | | p değeri | 0,708 |
| HGB | r değeri | -0,136 | Potasyum | r değeri | 0,097 |
| | p değeri | 0,154 | | p değeri | 0,308 |
| PLT | r değeri | ,229 | Düzeltilmiş Ca | r değeri | -0,014 |
| | p değeri | 0,015 | | p değeri | 0,884 |
| Egfr | r değeri | 0,067 | Mg | r değeri | 0,021 |

| | | | | | |
|--------------------|-----------------|--------------|--------------------|-----------------|--------------|
| | p değeri | 0,483 | | p değeri | 0,829 |
| Fosfor | r değeri | 0,053 | LDL | r değeri | -0,052 |
| | p değeri | 0,578 | | p değeri | 0,583 |
| CAXP | r değeri | 0,059 | Trigliserid | r değeri | -,280 |
| | p değeri | 0,538 | | p değeri | 0,003 |
| Total Kol. | r değeri | -0,115 | Total protein | r değeri | 0,007 |
| | p değeri | 0,229 | | p değeri | 0,943 |
| Globulin | r değeri | ,208 | Albumin | r değeri | -0,069 |
| | p değeri | 0,028 | | p değeri | 0,467 |
| Ürik Asit | r değeri | 0,071 | CRP | r değeri | 0,178 |
| | p değeri | 0,460 | | p değeri | 0,061 |
| HgbA1C | r değeri | -,446 | Ferritin | r değeri | 0,016 |
| | p değeri | 0,048 | | p değeri | 0,865 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | -0,328 | B12 | r değeri | 0,024 |
| | p değeri | 0,298 | | p değeri | 0,803 |
| Neu | r değeri | -0,046 | TSH | r değeri | 0,129 |
| | p değeri | 0,630 | | p değeri | 0,177 |
| AKŞ | r değeri | -,231 | PTH | r değeri | 0,012 |
| | p değeri | 0,014 | | p değeri | 0,899 |
| Üre | r değeri | -0,026 | Albuminüri | r değeri | -0,183 |
| | p değeri | 0,782 | | p değeri | 0,054 |
| Kre | r değeri | -0,177 | Proteinüri | r değeri | -,242 |
| | p değeri | 0,063 | | p değeri | 0,010 |
| AST | r değeri | 0,073 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | 0,137 |
| | p değeri | 0,447 | | p değeri | 0,184 |

TABLO YORUMU: Hastalarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi ile HgbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık kuvvetli derecededir.

75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi ile Globulin ve Platelet arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif, AKŞ ve Trigliserid arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir

Tablo 48: Hastalarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|----------|--------|----------------------------|----------|--------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | -0,021 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | -0,065 |
| | p değeri | 0,851 | | p değeri | 0,499 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | -0,153 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | 0,104 |
| | p değeri | 0,107 | | p değeri | 0,276 |

Tablo 49: Hastalar Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon

| | NORMAL | YÜKSEK | P değeri | | NORMAL | YÜKSEK | P değeri |
|------------|------------------|------------------|--------------|--------------|---------------------|---------------------|--------------|
| WBC* | 7,56±2,33 | 7,6±1,6 | 0,756 | Total Kol. | 212(172-256) | 225(194-255) | 0,34 |
| NEU | 4,3(3,2-5,1) | 4,5(6,6-8,7) | 0,19 | LDL | 125(92-164) | 131(112-152) | 0,46 |
| LYM* | 2,15±0,87 | 1,93±0,78 | 0,194 | Trigliserid | 128(92-164) | 139(111-236) | 0,035 |
| HGB* | 12,9±1,7 | 12,9±2,2 | 0,861 | Total Prot. | 69(65,5-72,5) | 71(67-74) | 0,20 |
| PLT | 254(202-290) | 246(195-294) | 0,38 | Albumin | 42(40-44) | 42(40-44) | 0,80 |
| AKŞ | 93(85-100) | 95(87-114) | 0,13 | Globulin | 26(23,5-29,5) | 28(25-31) | 0,11 |
| ÜRE | 37(29-46) | 42(30-66) | 0,026 | CRP | 2,4(4,7-6,6) | 3,9(1,1-9,9) | 0,09 |
| KRE | 1,2(0,9-1,45) | 1,2(0,9-1,8) | 0,67 | Ürik Asit* | 5,8±1,4 | 6,2±1,3 | 0,176 |
| Egfr* | 65,8±24,6 | 62,1±27,3 | 0,457 | Ferritin | 59(21,5-171) | 74(31-205) | 0,69 |
| AST | 17(14,5-23) | 18(14-21) | 0,89 | B12 | 239(184-318) | 215(190-295) | 0,38 |
| ALT | 14(11-21) | 16(12-21) | 0,66 | TSH | 1,6(1,1-2,2) | 2(1,5-2,6) | 0,022 |
| Sodyum | 141(138-142) | 140(138-142) | 0,86 | PTH | 92(60-130) | 90(57-144) | 0,94 |
| Potasyum | 4,3(4-4,6) | 4,3(4,1-4,8) | 0,42 | Albuminüri | 36(11-19eğiti4) | 118(15-344) | 0,14 |
| D.Kalsiyum | 9,7(9,25-10) | 9,9(9,4-10) | 0,34 | Proteinüri | 189(120-461) | 325(164-924) | 0,052 |
| Fosfor* | 3,3±0,5 | 3,5±0,8 | 0,143 | HgbA1C | 7,35(6,2-8,6) | 8,25(7,2-9,8) | 0,18 |
| CAXP* | 32,1±5 | 34,6±8,2 | 0,079 | Takro düzeyi | 4,9(4,2-5,8) | 4,9(4,1-5,7) | 0,76 |
| Magnezyum | 1,8(1,7-1,9) | 1,8(1,7-1,9) | 0,45 | | | | |

* işaretli olanlarda p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. Diğerlerinde Mann-whitney U testi kullanılmıştır.

TABLO YORUMU: Nabız Dalga Hızı yaşa göre yüksek olan grupta Üre, Trigliserid ve TSH anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Ancak TSH 2 grupta da normal aralıktadır.

Tablo 50: Hastalar Nabız dalga hızının yaşa göre normal ve yüksek olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon

| | NORMAL | YÜKSEK | P değeri |
|--|--------------|-------------|----------|
| Nakil öncesi diyaliz süresi(ay), Median(Q1-Q3) | 33(8-93) | 24(7-72) | 0,87 |
| Kaç sene önce nakil olduğu, Mean±SD | 7,1±3,8 | 7±0,4 | 0,911 |
| Nakil Sonrası Kreatinin, Median(Q1-Q3) | 0,9(0,8-1,4) | 0,9(0,-1,3) | 0,47 |

Tablo 51: Hastalar MOCA skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon

| | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri | | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri |
|-------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|----------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| WBC* | 7,47±1,92 | 7,67±2,16 | 0,64 | Total Kol. | 225,5(183,25-274,5) | 214(187-249,25) | 0,43 |
| NEU | 4,6(3,1-5,1) | 4,3(3,4-5,6) | 0,85 | LDL | 131,5(106,5-170,25) | 127(105,75-152,5) | 0,51 |
| LYM* | 1,93±0,85 | 2,12±0,83 | 0,26 | Trigliserid | 126(87,25-174,25) | 134,5(96,75-202,5) | 0,46 |
| HGB* | 12,38±1,87 | 13,19±1,88 | 0,037 | Total Prot. | 68,5(66-72,25) | 69(66-74) | 0,31 |
| PLT* | 262,02±49,36 | 241,38±73,43 | 0,13 | Albumin | 41(38-43) | 43(41-45) | 0,001 |
| AKŞ | 97,5(90,75-107,75) | 90,5(84,25-100,50) | 0,012 | Globulin | 27,5(25-31) | 27(23-30) | 0,21 |
| ÜRE | 37(29,25-42,50) | 39,5(30-49,5) | 0,31 | CRP | 4,7(1,57-11,47) | 2,1(1,10-5,35) | 0,002 |
| KRE | 1,09(0,87-1,33) | 1,30(0,9-1,6) | 0,08 | Ürik Asit* | 6,23±1,40 | 5,96±1,43 | 0,81 |
| Egfr* | 65,85±26,32 | 63,85±25,55 | 0,70 | Ferritin | 49(28,5-245,25) | 76,5(21-168,75) | 0,71 |
| AST | 17(15-22,5) | 17(14-23) | 0,99 | B12 | 236,5(196-354,5) | 227(179-286) | 0,52 |
| ALT | 15(11,75-20) | 15,5(11-24) | 0,55 | TSH | 1,65(1,17-2,37) | 1,9(1,3-2,5) | 0,40 |
| Sodyum | 139(137-141) | 141(139-142) | 0,15 | PTH | 74,5(52-124,5) | 93(66-132) | 0,38 |
| Potasyum | 4,4(4-4,625) | 4,3(4,1-4,6) | 0,95 | Albuminüri | 58(11-288) | 44(11-235) | 0,66 |
| D.Kalsiyum | 9,45(9-9,925) | 9,9(9,475-10) | 0,005 | Proteinüri | 275(134-619) | 243(120-567) | 0,60 |
| Fosfor | 3,6(3-4) | 3,3(2,9-3,725) | 0,23 | HgbA1C | 7,0(6,3-8,4) | 8,2(7,7-9) | 0,18 |
| CAXP | 31,97(28,8-38,4) | 32,425(28,18-36,81) | 0,86 | Takro düzeyi | 4,7(4,3-5,7) | 4,9(4,2-5,9) | 0,51 |
| Magnezyum | 1,8(1,7-1,9) | 1,8(1,7-1,9) | 0,95 | | | | |

* işaretli olanlarda p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. Diğerlerinde Mann-whitney U testi kullanılmıştır.

TABLO YORUMU: MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda Açlık kan şekeri, Hgb, Düzeltilmiş Kalsiyum ve Albumin daha düşük, CRP daha yüksek çıkmıştır. Ancak Düzeltilmiş Kalsiyum ve Albumin 2 grupta da normal aralıktadır.

Tablo 52: Hastalar MOCA skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon

| | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri |
|---|------------|-------------|----------|
| Nakil öncesi diyaliz süresi(ay), Median(Q1-Q3) | 24(7-84) | 36(7,25-72) | 0,59 |
| Kaç sene önce nakil olduğu, Median(Q1-Q3) | 7,5(5-9) | 7(4-10) | 0,71 |
| Nakil Sonrası Kreatinin, Median(Q1-Q3) | 0,9(0,8-1) | 1(0,8-1,4) | 0,22 |

Tablo 53: Hastalar MMSE skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında labaratuvar değerleri ile görülen korelasyon

| | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri | | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri |
|---------------|-----------------------|---------------------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------|
| WBC* | 7,35±2,07 | 7,67±2,10 | 0,53 | Total Kol. | 207(187-256) | 217(184-255) | 0,89 |
| NEU | 4,7(3,1-5,4) | 4,3(3,5-5,4) | 0,97 | LDL | 125(106-164) | 128(106-158) | 0,73 |
| LYM* | 1,69±0,6 | 2,15±0,8 | 0,025 | Trigliserid | 128(85-181) | 134(97-197) | 0,54 |
| HGB* | 12,38±2,24 | 13,08±1,8 | 0,12 | Total Prot. | 68(66-71) | 70(66-74) | 0,24 |
| PLT* | 265,8±43,2 | 243,4±71,4 | 0,069 | Albumin | 42(39-43) | 42(40-45) | 0,26 |
| AKŞ | 99(91-130) | 92(85-102) | 0,011 | Globulin* | 26,4±4,1 | 27±4,9 | 0,59 |
| ÜRE | 37(28,5-42) | 38(30-49) | 0,56 | CRP | 4,2(1,5-10,9) | 2,6(1,2-6) | 0,10 |
| KRE | 1(0,8-1,3) | 1,3(0,9-1,5) | 0,06 | Ürik Asit* | 5,7±1,5 | 6±1,3 | 0,49 |
| Egfr* | 68,9±30,4 | 63,4±24,5 | 0,38 | Ferritin | 55(30-249) | 74(21-171) | 0,47 |
| AST | 16(11-20,5) | 15(11-21) | 0,68 | B12 | 234(183-266) | 228(190-310) | 0,75 |
| ALT | 16(11-20) | 15(11-21) | 0,79 | TSH | 1,7(1,1-2,8) | 1,9(1,3-2,5) | 0,62 |
| Sodyum | 139(137-141) | 141(139-142) | 0,057 | PTH | 72(46-166) | 93(64-128) | 0,51 |
| Potasyum | 4,2(4-4,7) | 4,4(4,1-4,6) | 0,54 | Albuminüri | 64(11-221) | 45(11-244) | 0,65 |
| D.Kalsiyum | 9,5(9-9,9) | 9,8(9,4-10) | 0,04 | Proteinüri | 257(143-623) | 263(120-569) | 0,80 |
| Fosfor | 3,8(3,15-4,25) | 3,3(2,9-3,8) | 0,037 | HgbA1C | 7,1(6,2-8,8) | 8,2(7,3-9) | 0,27 |
| CAXP | 35,2(29,1-40,4) | 31,9(28,1-36,6) | 0,12 | Takro düzeyi | 4,4(3,7-4,9) | 5(4,4-5,9) | 0,034 |
| Magnezyum | 1,8(1,7-1,9) | 1,8(1,7-1,9) | 0,35 | | | | |

* işaretli olanlarda p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. Diğerlerinde Mann-whitney U testi kullanılmıştır.

TABLO YORUMU: MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda Lenfosit sayısı ve Düzeltilmiş Kalsiyum daha düşük, Fosfor ve Açlık kan şekeri daha yüksek gelmiştir. Ancak Düzeltilmiş Kalsiyum ve Fosfor 2 grupta da normal aralıktadır.

Tablo 54: Hastalar MMSE skorunun normal ve düşük olmasına göre 2 ye ayrıldığında sayısal anamnez bilgileri ile görülen korelasyon

| | DÜŞÜK | NORMAL | P değeri |
|---|------------|------------|----------|
| Nakil öncesi diyaliz süresi(ay), Median(Q1-Q3) | 30(6-81) | 30(8-78) | 0,83 |
| Kaç sene önce nakil olduğu, Median(Q1-Q3) | 7(6,5-9,5) | 7(4-10) | 0,39 |
| Nakil Sonrası Kreatinin, Median(Q1-Q3) | 0,9(0,7-1) | 1(0,8-1,4) | 0,07 |

Tablo 55: Hastalarda Nabız Dalga Hızı ile labaratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|
| WBC | r değeri | 0,005 | ALT | r değeri | 0,120 |
| | p değeri | 0,962 | | p değeri | 0,208 |
| LYM | r değeri | -,218 | Sodyum | r değeri | 0,056 |
| | p değeri | 0,021 | | p değeri | 0,555 |
| HGB | r değeri | -0,016 | Potasyum | r değeri | 0,003 |
| | p değeri | 0,868 | | p değeri | 0,975 |
| PLT | r değeri | -0,090 | Düzeltilmiş Ca | r değeri | 0,131 |
| | p değeri | 0,345 | | p değeri | 0,170 |
| Egfr | r değeri | -0,117 | Mg | r değeri | -0,068 |
| | p değeri | 0,219 | | p değeri | 0,476 |
| Fosfor | r değeri | 0,147 | LDL | r değeri | 0,085 |
| | p değeri | 0,122 | | p değeri | 0,374 |
| CAXP | r değeri | 0,179 | Trigliserid | r değeri | 0,155 |
| | p değeri | 0,060 | | p değeri | 0,103 |
| Total Kol. | r değeri | 0,061 | Total protein | r değeri | 0,073 |
| | p değeri | 0,520 | | p değeri | 0,446 |
| Globulin | r değeri | 0,052 | Albumin | r değeri | 0,053 |
| | p değeri | 0,586 | | p değeri | 0,582 |
| Ürik Asit | r değeri | 0,143 | CRP | r değeri | ,216 |
| | p değeri | 0,131 | | p değeri | 0,022 |
| HgbA1C | r değeri | 0,006 | Ferritin | r değeri | 0,140 |
| | p değeri | 0,979 | | p değeri | 0,140 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | -0,393 | B12 | r değeri | -0,053 |
| | p değeri | 0,206 | | p değeri | 0,576 |
| Neu | r değeri | 0,058 | TSH | r değeri | 0,031 |
| | p değeri | 0,544 | | p değeri | 0,748 |
| AKŞ | r değeri | ,272 | PTH | r değeri | 0,006 |
| | p değeri | 0,004 | | p değeri | 0,953 |
| Üre | r değeri | ,286 | Albuminüri | r değeri | ,204 |

| | | | | | |
|--|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|--------------|
| | p değeri | 0,002 | | p değeri | 0,031 |
| Kre | r değeri | 0,077 | Proteinüri | r değeri | ,227* |
| | p değeri | 0,422 | | p değeri | 0,016 |
| AST | r değeri | 0,032 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | -0,046 |
| | p değeri | 0,735 | | p değeri | 0,659 |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda Nabız Dalga Hızı ile AKŞ, Üre, CRP, Albuminüri ve Proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif Lenfosit Sayısı arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir. | | | | | |

Tablo 56: Hastalarda Nabız Dalga Hızı ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--|----------|-------|-----------------------------|-----------------|--------------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | 0,088 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | ,191 |
| | p değeri | 0,436 | | p değeri | 0,044 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | 0,050 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | -0,028 |
| | p değeri | 0,603 | | p değeri | 0,767 |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda Nabız Dalga Hızı ile Tansiyon İlaç Sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir. | | | | | |

Tablo 57: Hastalarda MOCA skoru ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|-----------------|--------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| WBC | r değeri | 0,011 | ALT | r değeri | 0,045 |
| | p değeri | 0,908 | | p değeri | 0,636 |
| LYM | r değeri | 0,147 | Sodyum | r değeri | 0,106 |
| | p değeri | 0,121 | | p değeri | 0,266 |
| HGB | r değeri | ,225 | Potasyum | r değeri | 0,062 |
| | p değeri | 0,017 | | p değeri | 0,516 |
| PLT | r değeri | -0,062 | Düzeltilmiş Ca | r değeri | ,208 |
| | p değeri | 0,513 | | p değeri | 0,028 |
| Egfr | r değeri | -0,057 | Mg | r değeri | 0,032 |
| | p değeri | 0,548 | | p değeri | 0,736 |
| Fosfor | r değeri | -0,125 | LDL | r değeri | 0,013 |
| | p değeri | 0,190 | | p değeri | 0,889 |
| CAXP | r değeri | -0,077 | Trigliserid | r değeri | 0,047 |
| | p değeri | 0,418 | | p değeri | 0,622 |
| Total Kol. | r değeri | -0,075 | Total protein | r değeri | 0,157 |
| | p değeri | 0,432 | | p değeri | 0,098 |
| Globulin | r değeri | -0,049 | Albumin | r değeri | ,245 |
| | p değeri | 0,610 | | p değeri | 0,009 |
| Ürik Asit | r değeri | 0,030 | CRP | r değeri | -,277 |
| | p değeri | 0,756 | | p değeri | 0,003 |
| HgbA1C | r değeri | 0,375 | Ferritin | r değeri | -0,127 |
| | p değeri | 0,103 | | p değeri | 0,184 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | 0,222 | B12 | r değeri | 0,000 |
| | p değeri | 0,488 | | p değeri | 0,998 |
| Neu | r değeri | -0,026 | TSH | r değeri | 0,056 |

| | | | | | |
|-----|----------|--------|-------------------|----------|--------|
| | p değeri | 0,787 | | p değeri | 0,554 |
| AKŞ | r değeri | -0,164 | PTH | r değeri | 0,073 |
| | p değeri | 0,084 | | p değeri | 0,447 |
| Üre | r değeri | 0,022 | Albuminüri | r değeri | 0,028 |
| | p değeri | 0,820 | | p değeri | 0,773 |
| Kre | r değeri | 0,137 | Proteinüri | r değeri | -0,006 |
| | p değeri | 0,149 | | p değeri | 0,954 |
| AST | r değeri | -0,043 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | 0,045 |
| | p değeri | 0,656 | | p değeri | 0,663 |

TABLO YORUMU: Hasta grubunda MOCA skoru ile Hgb, Düzeltilmiş Kalsiyum ve Albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif CRP arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir.

Tablo 58: Hastalarda MOCA skoru ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|----------|--------|-----------------------------|-----------------|--------------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | -0,103 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | -,192 |
| | p değeri | 0,362 | | p değeri | 0,042 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | 0,043 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | -0,022 |
| | p değeri | 0,651 | | p değeri | 0,822 |

TABLO YORUMU: Hasta grubunda MOCA skoru ile Tansiyon İlaç Sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir.

Tablo 59: Hastalarda MMSE skoru ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|------------|-----------------|--------------|-----------------------|-----------------|--------------|
| WBC | r değeri | 0,025 | ALT | r değeri | 0,086 |
| | p değeri | 0,797 | | p değeri | 0,366 |
| LYM | r değeri | 0,147 | Sodyum | r değeri | 0,160 |
| | p değeri | 0,121 | | p değeri | 0,093 |
| HGB | r değeri | ,215 | Potasyum | r değeri | 0,029 |
| | p değeri | 0,023 | | p değeri | 0,765 |
| PLT | r değeri | -0,121 | Düzeltilmiş Ca | r değeri | ,305 |
| | p değeri | 0,205 | | p değeri | 0,001 |
| Egfr | r değeri | -0,090 | Mg | r değeri | -0,060 |
| | p değeri | 0,346 | | p değeri | 0,531 |
| Fosfor | r değeri | -0,161 | LDL | r değeri | 0,044 |
| | p değeri | 0,089 | | p değeri | 0,644 |
| CAXP | r değeri | -0,093 | Trigliserid | r değeri | 0,060 |
| | p değeri | 0,332 | | p değeri | 0,530 |
| Total Kol. | r değeri | -0,078 | Total protein | r değeri | 0,168 |
| | p değeri | 0,414 | | p değeri | 0,076 |
| Globulin | r değeri | -0,040 | Albumin | r değeri | ,257 |
| | p değeri | 0,677 | | p değeri | 0,006 |
| Ürik Asit | r değeri | 0,042 | CRP | r değeri | -,217 |
| | p değeri | 0,661 | | p değeri | 0,022 |
| HgbA1C | r değeri | 0,025 | Ferritin | r değeri | 0,020 |

| | | | | | |
|--|-----------------|---------------|-------------------|----------|--------|
| | p değeri | 0,918 | | p değeri | 0,837 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | 0,142 | B12 | r değeri | -0,068 |
| | p değeri | 0,659 | | p değeri | 0,479 |
| Neu | r değeri | -0,066 | TSH | r değeri | 0,085 |
| | p değeri | 0,487 | | p değeri | 0,375 |
| AKŞ | r değeri | -,214* | PTH | r değeri | 0,086 |
| | p değeri | 0,023 | | p değeri | 0,367 |
| Üre | r değeri | 0,017 | Albuminüri | r değeri | 0,070 |
| | p değeri | 0,858 | | p değeri | 0,461 |
| Kre | r değeri | ,195 | Proteinüri | r değeri | -0,006 |
| | p değeri | 0,040 | | p değeri | 0,952 |
| AST | r değeri | 0,005 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | 0,115 |
| | p değeri | 0,958 | | p değeri | 0,266 |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda MMSE skoru ile Kreatinin Hgb, Düzeltilmiş Kalsiyum ve Albumin arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif AKŞ ve CRP arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir. | | | | | |

Tablo 60: Hastalarda MMSE skoru ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--------------------|----------|--------|----------------------------|----------|--------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | -0,089 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | -0,127 |
| | p değeri | 0,428 | | p değeri | 0,183 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | 0,121 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | -0,052 |
| | p değeri | 0,204 | | p değeri | 0,583 |

Tablo 61: Hastalarda MIS-1 ile laboratuvar değerlerinin korelasyonu

| | | | | | |
|------------|----------|--------|-----------------|-----------------|--------------|
| WBC | r değeri | -0,004 | ALT | r değeri | -0,137 |
| | p değeri | 0,971 | | p değeri | 0,149 |
| LYM | r değeri | 0,037 | Sodyum | r değeri | -0,058 |
| | p değeri | 0,696 | | p değeri | 0,541 |
| HGB | r değeri | -0,044 | Potasyum | r değeri | ,214 |
| | p değeri | 0,645 | | p değeri | 0,023 |
| PLT | r değeri | -0,021 | Düzeltilmiş Ca | r değeri | -0,012 |
| | p değeri | 0,824 | | p değeri | 0,898 |
| Egfr | r değeri | -0,016 | Mg | r değeri | 0,055 |
| | p değeri | 0,865 | | p değeri | 0,567 |
| Fosfor | r değeri | 0,124 | LDL | r değeri | 0,088 |
| | p değeri | 0,193 | | p değeri | 0,359 |
| CAXP | r değeri | 0,169 | Trigliserid | r değeri | -0,116 |
| | p değeri | 0,074 | | p değeri | 0,222 |
| Total Kol. | r değeri | -0,010 | Total protein | r değeri | -0,065 |
| | p değeri | 0,915 | | p değeri | 0,497 |
| Globulin | r değeri | 0,045 | Albumin | r değeri | 0,027 |

| | | | | | |
|---|----------|--------|-------------------|----------|--------|
| | p değeri | 0,638 | | p değeri | 0,777 |
| Ürik Asit | r değeri | -0,088 | CRP | r değeri | -0,098 |
| | p değeri | 0,359 | | p değeri | 0,303 |
| HgbA1C | r değeri | -0,188 | Ferritin | r değeri | -0,027 |
| | p değeri | 0,428 | | p değeri | 0,774 |
| Siklosporin Düzeyi | r değeri | 0,021 | B12 | r değeri | 0,044 |
| | p değeri | 0,948 | | p değeri | 0,642 |
| Neu | r değeri | -0,137 | TSH | r değeri | 0,160 |
| | p değeri | 0,150 | | p değeri | 0,093 |
| AKŞ | r değeri | -0,029 | PTH | r değeri | 0,031 |
| | p değeri | 0,761 | | p değeri | 0,749 |
| Üre | r değeri | 0,014 | Albuminüri | r değeri | -0,006 |
| | p değeri | 0,887 | | p değeri | 0,949 |
| Kre | r değeri | 0,011 | Proteinüri | r değeri | 0,031 |
| | p değeri | 0,909 | | p değeri | 0,742 |
| AST | r değeri | -0,113 | Takrolimus Düzeyi | r değeri | -,219 |
| | p değeri | 0,234 | | p değeri | 0,033 |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda MIS-1 ile Potasyum arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif Takrolimus Düzeyi arasında negatif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir. | | | | | |

Tablo 62: Hastalarda MIS-1 ile sayısal anamnez bilgilerinin korelasyonu

| | | | | | |
|--|-----------------|--------------|----------------------------|----------|--------|
| Diyaliz Süresi(ay) | r değeri | ,223 | Tansiyon İlaç Sayısı | r değeri | -0,082 |
| | p değeri | 0,045 | | p değeri | 0,387 |
| Nakil sonrası Kre | r değeri | -0,132 | Kaç sene önce nakil olduğu | r değeri | -0,019 |
| | p değeri | 0,164 | | p değeri | 0,842 |
| TABLO YORUMU: Hasta grubunda MIS-1 ile Nakil öncesi Diyaliz süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görülmüştür. Bu anlamlılık zayıf derecededir | | | | | |

Tablo 63: Hastalarda Nakil öncesi Diyaliz öyküsüne göre çeşitli değerler ile görülen korelasyon

| | YOK | HD | PD | P değeri |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 24,51±17,4 | 22,25±13,7 | 21,55±13,3 | 0,71* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,06±15,1 | 25,27±11,06 | 26,07±11,5 | 0,94* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,4(7,5-8,8) | 8,9(7,4-10,2) | 8,8(7,2-11) | 0,36** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 23(20-26) | 23(20-25) | 25(18-26) | 0,55** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 29(25-30) | 28(23-29) | 0,74** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 303,9(240,7- 364,5) | 391,4(230,6- 554,6) | 302,5(247,4- 693,2) | 0,47** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | | |

Tablo 64: Diyaliz öyküsü ile NDH'nin yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki

| | YOK | HD | PD | p değeri |
|----------------------|-----|----|----|--------------|
| NDH YAŞA GÖRE NORMAL | 25 | 29 | 13 | 0,023 |
| NDH YAŞA GÖRE YÜKSEK | 6 | 22 | 14 | |

TABLO YORUMU: Diyaliz öyküsü olmayan grupta NDH'nin yaşa göre normal olma olasılığı daha yüksektir.

Tablo 65: Donörün akrabalığı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | AKRABA | YABANCI | P değeri |
|----------------------|----------------|----------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 23,23±15,32 | 22,52±13,96 | 0,81* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,43±12,64 | 24,45±11,91 | 0,42* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,6(7,5-10) | 8,1(7,4-9,4) | 0,39** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 25(19,5-26) | 23(20-25) | 0,09** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 28(25-29) | 0,06** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 309,8(235-461) | 310,5(239-723) | 0,52** |

*p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır.

TABLO YORUMU: Çalışmamızda kadavradan nakil olan sayısı 3 olduğu için onların istatistikleri yapılmamıştır.

Tablo 66: Hipertansiyon ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | HT YOK | HT VAR | P değeri |
|---------------------|--------------|---------------|----------------|
| AIX, MEAN±SD | 22,2±14,73 | 23,42±14,71 | 0,67* |
| AIX75, MEAN±SD | 25,94±12,4 | 25,69±12,21 | 0,91* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 7,9(6,9-8,8) | 8,9(7,8-10,1) | 0,002** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 25(21-26) | 23(19-25) | 0,059** |

| | | | |
|---|--------------------|------------------|--------|
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 28(25-30) | 0,46** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 341,9(247,4-563,7) | 302,1(239-452,6) | 0,44** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |
| TABLO YORUMU: Hipertansif hastalarda Nabız Dalga Hızı daha yüksek görülmüştür. | | | |

Tablo 67: Hipertansiyon ile NDH nın yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki

| | HT VAR | HT YOK | p değeri |
|----------------------|--------|--------|----------|
| NDH YAŞA GÖRE NORMAL | 27 | 42 | 0,31 |
| NDH YAŞA GÖRE YÜKSEK | 12 | 31 | |

Tablo 68: Hipertansiyon ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki

| | HT VAR | HT YOK | p değeri |
|-------------|--------|--------|----------|
| MOCA DÜŞÜK | 10 | 24 | 0,56 |
| MOCA NORMAL | 29 | 49 | |

Tablo 69: Hipertansiyon ile MMSE skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki

| | HT VAR | HT YOK | p değeri |
|-------------|--------|--------|----------|
| MMSE DÜŞÜK | 7 | 14 | 1 |
| MMSE NORMAL | 32 | 59 | |

Tablo 70: Diyabet ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | DM YOK | DM VAR | P değeri |
|---------------------|---------------|-----------------|----------------|
| AIX, MEAN±SD | 23,38±15 | 21,25±13,12 | 0,55* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,44±12,23 | 22,75±12 | 0,22* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,45(4,4-9,4) | 10,15(8,1-11,2) | 0,009** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 22,5(15,75-25) | 0,214** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(26-30) | 27(22,25-29,75) | 0,08** |

| | | | |
|---|--------------|--------------|---------|
| Q3) | | | |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 317(243-482) | 281(220-478) | 0,288** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır. ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |
| TABLO YORUMU: Diyabetik olanlarda Nabız Dalga hızı daha yüksek çıkmıştır. | | | |

Tablo 71: Diyabet ile NDH nın yaşa göre normal-yüksek olması arasındaki ilişki

| | DM VAR | DM YOK | p değeri |
|----------------------|--------|--------|----------|
| NDH YAŞA GÖRE NORMAL | 61 | 8 | 0,053 |
| NDH YAŞA GÖRE YÜKSEK | 31 | 12 | |

Tablo 72: Diyabet ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki

| | DM VAR | DM YOK | p değeri |
|-------------|--------|--------|----------|
| MOCA DÜŞÜK | 26 | 8 | 0,44 |
| MOCA NORMAL | 66 | 12 | |

Tablo 73: Diyabet ile MMSE skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki

| | HT VAR | HT YOK | p değeri |
|-------------|--------|--------|----------|
| MMSE DÜŞÜK | 14 | 7 | 0,057 |
| MMSE NORMAL | 78 | 13 | |

Tablo 74: CNI kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Takrolimus | Siklosporin | p değeri* |
|----------------------|----------------|-------------|----------------|-----------|
| AIX, MEDİAN(Q1-Q3) | 17(11-20) | 24(15-33) | 23(-3-42) | 0,093 |
| AIX75, MEDİAN(Q1-Q3) | 23(17-29) | 25(17-35) | 27(20-33) | 0,7 |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 10,2(8,4-12,7) | 8,6(7,5-10) | 7,6(6,6-9,1) | 0,4 |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 19(13,5-26,5) | 23(20-26) | 24(20,5-25,75) | 0,126 |

| | | | | |
|---|---------------|--------------|---------------|-------|
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 22(18,5-29,5) | 29(25-30) | 28,5(24-30) | 0,278 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 476(255-2002) | 302(238-440) | 515(237-1075) | 0,79 |
| * p değerleri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | | |

Tablo 75: Antimetabolit kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Mikofenolat Mofetil | Mikofenolat Sodyum | Azatiyopurin | P değeri* |
|---|--------------|---------------------|--------------------|--------------|-----------|
| AIX, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(12-31) | 22(15-32) | 24(15-32) | 36(21-39) | 0,80 |
| AIX75, MEDİAN(Q1-Q3) | 30(16-35) | 25(18-33) | 24(17-35) | 32(22-44) | 0,79 |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,2(7,4-9,3) | 8,7(7,5-9,8) | 8,5(7,4-10,2) | 8,6(6,4-9) | 0,99 |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 23(22-25) | 24(19-26) | 23(21-26) | 23(17-25) | 0,78 |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 28(27-30) | 29(24-30) | 29(25-30) | 29(23-30) | 0,21 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 275(202-733) | 309(240-426) | 317(231-498) | 293(257-581) | 0,61 |
| * p değerleri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | | | |

Tablo 76: ACE-I, ARB kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | ACE-I | ARB | p değeri |
|--|--------------|---------------|-------------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 22,46±15 | 24,86±12,7 | 21,66±17,5 | 0,72* |
| AIX75, MEAN±SD | 25,49±12,8 | 26,48±9,7 | 25,83±14,5 | 0,93* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,5(7,4-9,6) | 8,7(7,5-10,4) | 8,6(8,1-9,4) | 0,43** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 23(19-26) | 22(19-25) | 0,89** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 29(24-30) | 27,5(25,25-29,75) | 0,89** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 293(238-490) | 316(229-449) | 367(287-542) | 0,52** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | | |

Tablo 77: Kalsiyum Kanal Blokeri kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri |
|--|--------------|---------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 22,98±15,24 | 23,02±13,78 | 0,98* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,92±12,69 | 23,80±11,25 | 0,19* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,3(7,4-9,5) | 8,9(7,6-10,1) | 0,15** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 25(20-26) | 23(19-25) | 0,07** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 28(25-29) | 0,42** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 325(238-554) | 300(245-409) | 0,36** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |

Tablo 78: Beta Bloker kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri |
|--|--------------|--------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 22,79±14,96 | 23,78±13,73 | 0,77* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,07±12,2 | 24,65±12,51 | 0,62* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,5(7,5-10) | 8,8(7,4-9,7) | 0,54** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 23(18-26) | 0,47** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 28(23-30) | 0,41** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 325(245-496) | 257(219-325) | 0,07** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |

Tablo 79: Alfa Bloker kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri* |
|----------------------|---------------|------------|-----------|
| AIX, MEDİAN(Q1-Q3) | 23(16-33) | 24(8-28) | 0,76 |
| AIX75, MEDİAN(Q1-Q3) | 25,5(17,5-34) | 24(14-29) | 0,09 |

| | | | |
|--|--------------|---------------|------|
| Q3) | | | |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,6(7,5-9,9) | 8,4(7,4-10,1) | 0,18 |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(20-26) | 21,5(19-24,5) | 0,89 |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-30) | 27(24-28) | 0,47 |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 303(240-482) | 321(238-493) | 0,44 |
| *p değerleri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |

Tablo 80: ASA kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri |
|--|--------------|--------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 23,5±14,4 | 21,6±15,4 | 0,55* |
| AIX75, MEAN±SD | 26,8±12,2 | 22,9±11,8 | 0,13* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,5(7,4-9,5) | 9(7,5-11) | 0,11** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 22(18-25) | 0,20** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(26-30) | 27(23-30) | 0,10** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 316(240-496) | 303(230-450) | 0,76** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |

Tablo 81: Antilipidemik kullanımı ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri |
|---------------------|--------------|------------------|----------|
| AIX, MEAN±SD | 22,94±14,96 | 23,35±12,88 | 0,92* |
| AIX75, MEAN±SD | 25,94±12,44 | 24,64±10,93 | 0,71* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,5(7,5-9,5) | 8,95(7,37-10,07) | 0,55** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-26) | 19(15-25) | 0,07** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(26-30) | 25(23-30) | 0,11** |

| | | | |
|--|--------------|--------------|--------|
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 310(246-517) | 295(202-415) | 0,15** |
| *p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır. | | | |

Tablo 82: Antilipidemik kullanımı ile MOCA skorunun normal-düşük olması arasındaki ilişki

| | Kullanmıyor | Kullanıyor | p değeri |
|---|-------------|------------|-------------|
| MOCA DÜŞÜK | 25 | 9 | 0,01 |
| MOCA NORMAL | 73 | 5 | |
| TABLO YORUMU: Antilipidemik kullanan grupta MOCA ya göre kognitif fonksiyon bozukluğu daha sık görülmüştür. | | | |

Tablo 83: Proteinüri-Mikroalbuminüri ile çeşitli değerler arasındaki ilişki

| | Yok | Mikroalbuminüri | Aşık Proteinüri | p değeri |
|----------------------|--------------|-----------------|-----------------|---------------|
| AIX, MEAN±SD | 22,70±12,80 | 27,85±14,33 | 15,5±15,95 | 0,004* |
| AIX75, MEAN±SD | 25,95±11,78 | 29,27±11,69 | 19,62±12,02 | 0,008* |
| NDH, MEDİAN(Q1-Q3) | 8,1(7,3-9,1) | 8,9(7,8-10,1) | 8,85(8,1-10,5) | 0,10** |
| MOCA, MEDİAN(Q1-Q3) | 24(21-25) | 23(20-26) | 23,5(19-25) | 0,93** |
| MMSE, MEDİAN(Q1-Q3) | 29(25-29) | 29(23-30) | 29(25-30) | 0,84** |
| MIS-1, MEDİAN(Q1-Q3) | 322(231-503) | 303(240-537) | 301(252-431) | 0,96** |

*p değeri bağımsız T testine göre hesaplanmıştır ** p değeri Mann-whitney U testine göre hesaplanmıştır.

TABLO YORUMU: Aşık proteinürisi olan grupta ANOVA ya göre Augmentasyon İndeksi mikroalbuminürisi olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. (p:0,003)

Aşık proteinürisi olan grupta ANOVA ya göre 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi mikroalbuminürisi olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. (p:0,006)

6. TARTIŞMA

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığı zaman cinsiyet dağılımı, yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. (p: 1.0, 0.50, 0.20)

Hasta grubunda Nabız Dalga Hızı(p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görüldü. MOCA(p<0,001), MMSE(p:0,001) skoru ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük görüldü.

Nakil hastalarında Nabız Dalga Hızı gibi kardiyovasküler parametrelerin sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olduğu bilinmektedir. (6) MOCA ve MMSE gibi kognitif fonksiyon testlerinin sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.(335-336) Çalışmamız eski çalışmalarını desteklemektedir.

Çalışmamızda MMSE(r:-0,21) ve MOCA(r:-0,20) skorları ile Nabız Dalga hızı arasında negatif korelasyon görüldü.

Daha önceki çalışmalarda Diyaliz hastalarında Kognitif bozukluk ile arteryel sertlik arasındaki korelasyon gösterilmiştir(317) ancak Literatürde bilginiz dahilinde Nakil hastalarında Nabız dalga hızı ile MOCA ve MMSE skorları arasındaki korelasyon daha önce gösterilmemiştir. Çalışmamız bu açıdan değerlidir.

Hasta grubunda MIS-1(p<0,001) skoru kontrol grubuna göre daha düşük görüldü.

MIS-1 düzeyinin nakil hastalarında daha yüksek çıkmasının immunsupresyon ile ilişkili olduğu düşünüldü. Bu görüşümüzü çalışmamızda Takrolimus ile MIS-1 düzeyi arasındaki negatif korelasyon (r:-0,21 p:0,033)) desteklemektedir. Bu sonuç bize Nakil hastalarında MIS-1 düzeyi ölçümünün yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir.

KBH ve Nakil hastalarında Kognitif fonksiyon bozukluğunun esas patofizyolojisinin serebrovasküler hastalık (özellikle küçük-damar hastalığı) olduğu düşünülmektedir. Ayrıca çalışmalarda bizim özellikle üzerinde durduğumuz vasküler risk faktörü olan arteryel sertliğin HD hastalarında kognitif bozukluk için güçlü bir prediktör olduğu bildirilmiştir.[317]. Buna ek olarak nakil hastalarında nakil sonrasındaki ilk dönemde

görülen iskemi-reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar, kullanılan immunsupresifler kognitif bozulmaya sebep olmaktadır.

Çalışmamızda MMSE ve MOCA skorları ile Nabız dalga hızı arasındaki negatif korelasyon bu tezi doğrulamaktadır. Ayrıca MOCA ve MMSE skorları ile Augmentasyon basıncı arasındaki görülen korelasyon da bu tezi doğrulamaktadır.

Kronik böbrek hastaları kognitif bozukluk açısından genel popülasyona kıyasla daha yüksek risk altındadırlar.[10] Evre 5 KBH'da genç ve orta yaşlı hastalarda prevalansı %10-30, 75 yaş üstü hastalarda %30-55 olarak görülmüştür.[11] Genel popülasyona göre Evre 5 KBH' ta görülme sıklığı 3 kat daha fazladır.[12]

Böbrek Nakil hastalarında böbrek nakli sonrasında kognitif fonksiyonlarda iyileşme görülse de sağlık kişilere göre kognitif fonksiyon bozukluk prevalansı yüksek seyretmektedir. Kognitif bozukluk prevalansı %15-%58 arasında bildirilmiştir.[335],[336] 75 yaş üstü nakil hastalarında demans prevalansı ise %17 bildirilmiş olup 75 yaş üstü genel popülasyon prevalansı olan %7,5 un çok üstündedir.[337] Genel popülasyonda olduğu gibi demans riski yaşla beraber artmaktadır. Ancak genel popülasyona göre gençlerde de risk artışı görülmektedir.[336]

Nakil hastalarında demanstan daha çok HKB görülmektedir. Bir çalışmada nakil hastalarında demans prevalansı %1.9 bildirilmişken, HKB prevalansı %13.7 olarak görülmüştür.[335]

Bu hastalar arasında kadınlarda, 33 yaşından genç olanlarda, 11 yıl üstü eğitim alanlarda, 1 seneden kısa süre diyaliz tedavisi görenlerde kognitif fonksiyon test sonuçları daha düşük çıkmış(16)

Minimental durum değerlendirme testi kognitif bozukluğu değerlendirmek için kullanılan 30 puan üzerinden olan bir testtir. Türkiye validasyon çalışmasında 23/24 eşik değeri hafif demansın tanısında oldukça yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.[22]

MoCA testi daha çok hafif kognitif bozukluğu değerlendirmek için kullanılmaktadır. 30 puan üzerinden değerlendirme yapılmaktadır. Ülkemizde yapılan validasyon çalışması

sonucunda, sağlıklı bireyleri hafif kognitif bozukluk olan bireylerden ayırt etme kesme puanı 21 olarak belirlenmiştir.[24]

Bizim çalışmamızda Hasta grubunda MOCA ile Yaş(r:-0,40) Augmentasyon basıncı(r:-0,18) arasında negatif; eğitim süresi(r:0,63) Hgb(r:0,22) Düzeltilmiş Kalsiyum(r:0,20) Albumin(r:0,24) ile pozitif; CRP(r:-0,27) Tansiyon İlaç sayısı(r:-0,19) ile negatif korelasyon görüldü. Erkeklerde(p:0,005) ve 11 sene üstü eğitim görenlerde(<0,001) MOCA skoru daha yüksek görüldü.

Hasta grubunda MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu antilipidemik alanlarda(p:0,01) kadınlarda(p:0,041) 11 sene altı eğitim görenlerde(p<0,001) MMSE skoru düşük olanlarda(p<0,001) yaşı fazla olanlarda(p<0,001) Hgb(p:0,012) düşük olanlarda CRP yüksek olanlarda(p:0,002) daha fazla görüldü.

Hasta grubunda MMSE ile eğitim süresi(r:0,63) MOCA(r:0,87) Kreatinin(r:0,19) Hgb(r:0,21) Düzeltilmiş Kalsiyum(r:0,30) Albumin(r:0,25) arasında pozitif; CRP(r:-0,21) arasında negatif korelasyon görüldü. Erkeklerde(p:0,001) ve 11 sene üstü eğitim görenlerde(<0,001) MMSE skoru daha yüksek görüldü.

Hasta grubunda MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu 11 sene altı eğitim görenlerde(p:0,001) yaşı fazla olanlarda(p:0,002) daha fazla görüldü.

Yaş ve eğitim süresi arasındaki korelasyon önceki çalışmalar ile benzerdir(16)

Hiperkolesteroleminin demans riskini arttırdığı bildirilmiştir.[298] Çalışmamızda antilipidemik alanlarda MOCA skoruna göre görülen kognitif bozukluk bunu desteklemektedir.

Anemi KVH riskini arttırarak kognitif bozulmaya sebep olmasının yanında beyin perfüzyonunu azaltarak da kognitif fonksiyonu etkilemektedir. Nakil sonrası anemi Kardiyovasküler hastalık ile ilişkili görülmüş. [257] Çalışmamızda Hgb seviyesi ile MOCA ve MMSE skorları arasındaki korelasyon bu çalışmayı desteklemektedir.

KBH'ta görülen sistemik inflamasyonun, üremik toksinlerin ve artan reaktif oksijen ürünlerinin nöral projenitör hücreler üzerine etkisi vardır. Bütün bunlar Nöral Projenitör hücrelerin proliferasyonunu ve nörogenezini bozmaktadır.[322] Çalışmamızda CRP

seviyesi ile MOCA ve MMSE skorları arasındaki negatif korelasyon bu tezi desteklemektedir.

Hipertansiyon ile kardiyovasküler hastalık arasındaki kuvvetli ilişki bilinmektedir. Nakil hastalarında kognitif bozukluğun esas patofizyolojisinin serebrovasküler hastalık olduğu tezini tansiyon ilaç sayısı ile MOCA skoru arasındaki negatif korelasyon desteklemektedir.

Kalsiyum ve albümin düşüklüğü Kreatinin yüksekliği KBH progresyonu ile alakalı olduğu bilinmektedir. KBH progresyonunu ile kognitif fonksiyon bozukluğunun ilişkisi “KBH ilişkili Kognitif Bozukluğun Patofizyolojisi” kısmında ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Çalışmamızdaki Kalsiyum ve albümin düşüklüğü Kreatinin yüksekliği ile MOCA, MMSE skorları arasındaki korelasyon bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızda Nakil hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu ile Nabız Dalga HIZI ve Augmentasyon basıncı yüksekliği, dislipidemi, anemi, sistemik inflamasyon, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri ve Kalsiyum ve albümin düşüklüğü Kreatinin yüksekliği KBH progresyonu ile alakalı faktörler ile gösterilmiştir. Nakil hastalarında bu konudaki çalışma sayısı az olduğu için çalışmamız değer taşımaktadır.

Kadın hastalarda MOCA ve MMSE skorlarının düşük gelmesinin başka çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Bunun sebebi çalışmamızdaki kadın hastaların eğitim seviyesinin daha düşük olması olabilir.

Ayrıca Tüm kişilerde MOCA ile yaş($r:-0,45$) VKI($r:-0,16$) Aortik Sistolik Tansiyon($r:-0,21$) Nabız basıncı ($r:-0,25$) ortalama aort basıncı($r:-0,14$) Augmentasyon basıncı($r:-0,26$) Periferik sistolik tansiyon($r:-0,20$) Periferik nabız basıncı($r:-0,21$) arasında Augmentasyon indexi($r:-0,20$) 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi($r:-0,21$) Nabız dalga hızı($r:-0,27$) negatif; MMSE($0,88$) eğitim süresi($r:0,71$) arasında pozitif korelasyon görüldü. MOCA erkeklerde($p:0,025$) 11 sene üstü eğitim görenlerde($p<0,001$) daha yüksek geldi.

Tüm kişilerde MMSE ile yaş($r:-0,41$) VKI($r:-0,15$) Aortik Sistolik Tansiyon($r:-0,17$) Nabız basıncı($r:-0,21$) Augmentasyon basıncı($r:-0,19$) Periferik sistolik tansiyon($r:-0,17$) Periferik nabız basıncı($r:-0,18$) Augmentasyon indexi($r:-0,14$) 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi($r:-0,16$) Nabız dalga hızı($r:-0,25$) arasında negatif; eğitim

süresi(r:0,67) arasında pozitif korelasyon görüldü. MMSE erkeklerde(p:0,040) 11 sene üstü eğitim görenlerde(p<0,001) daha yüksek geldi.

Tüm kişilerde MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu kadınlarda(r:0,043) 11 yıl altı eğitim görenlerde(p<0,001) yaşı fazla olanlarda(p:0,033) MIS-1 skoru düşük olanlarda(p<0,001) daha fazla görüldü. MMSE skoru daha düşük(p<0,001) görüldü

Tüm kişilerde MMSE skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu 11 yıl altı eğitim görenlerde(p<0,001) yaşı fazla olanlarda(p:0,011) daha fazla görüldü.

Kontrol grubunda MOCA skoru ile yaş(r:-0,56) VKI(r:-0,25) Aortik sistolik tansiyon(r:-0,27) Nabız basıncı(r:-0,35) Augmentasyon basıncı(r:-0,37) Periferik sistolik tansiyon(r:-0,21) Periferik nabız basıncı(r:-0,22) Augmentasyon indexi(r:-0,35) 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi(r:-0,33) arasında negatif; MMSE(r:0,88) eğitim süresi(r:0,76) arasında pozitif negatif korelasyon görülmüştür. MOCA 11 sene altı eğitim görenlerde(p<0,001) daha düşük görüldü.

Kontrol grubunda MMSE skoru ile yaş(r:-0,46) VKI(r:-0,19) Aortik sistolik tansiyon(r:-0,28) Nabız basıncı(r:-0,28) ortalama aort basıncı(r:-0,19) Augmentasyon basıncı(r:-0,29) Periferik sistolik tansiyon(r:-0,23) Augmentasyon indexi(r:-0,28) 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi(r:-0,28) Nabız dalga hızı(r:-0,19) arasında negatif; eğitim süresi(r:0,66) ile pozitif negatif korelasyon görülmüştür. MMSE 11 sene altı eğitim görenlerde(p<0,001) daha düşük görüldü.

Kontrol grubunda MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu olan grupta MMSE skoru daha düşük görüldü.(p<0,001)

Tüm kişilerde ve Kontrol grubundaki kadınlarda MMSE ve MOCA skorlarının daha düşük çıkması haricindeki korelasyonlar bilinmektedir. Bu bulgunun başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bunun sebebi çalışmamızdaki kadın hastaların eğitim seviyesinin daha düşük olması olabilir.

Kronik Böbrek Hastalığı, koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür.[3] Son dönem böbrek hastaları KAH gelişimi açısından risk altındadır.[4]

Böbrek nakli hastaları nakil listesinde bekleyen diyaliz hastalarına kıyasla fatal veya nonfatal kardiyovasküler olaylar açısından daha az risk taşımaktadırlar.[5] Fakat toplum geneline kıyasla daha yüksek risk altındadırlar.[6]

Ateroskleroz sürecinde arteryel sertlik meydana gelmektedir. Arteryel sertliği değerlendirmede kullanılan nabız dalga hızı yüksek bulunan hastalarda düşük bulunanlara göre tüm sebeplere ve kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite daha fazla görülmüştür.[8]

Nabız dalga hızı yöntemi ile ölçülen aortik augmentasyon indeksi nabız dalga hızı ile birlikte arteryel sertliği gösteren diğer bir katsayıdır.[9]

Alx değerini arteryel esnekliğin ve daha da önemlisi damarlarının total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnci değeri ne kadar küçükse Alx değeri de o kadar küçük olacaktır.

Alx değeri kalp hızından etkilendiği için hastalar arası kıyaslama yapabilmek için 75 nabza göre Alx in normalize edilmiş hali (Alx75) de kullanılabilir.

Ayrıca Alx in NDH'a göre antihipertansiflerden vazoaaktif ilaçlardan, cinsiyet ve boydan daha fazla etkilendiği bildirilmiştir.[206]

Çalışmalarda Alx yüksekliği kardiyak semptomu olan hastalarda[207] prematür koroner arter hastalığı ile; SDBY hastalarında[208] tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm ile ilişkili bulunmuş.

Böbrek Nakli sonrasında Augmentasyon İndexinde anlamlı şekilde düşüş görülmüş.[209]

Çalışmamızda Hasta grubunda Augmentasyon İndexi ile Nabız basıncı(r:0,41) arasında pozitif; Nabız(r:-0,58) HgbA1C(r:-0,58) arasında negatif korelasyon görüldü. Kadınlarda Augmentasyon İndexi daha yüksek görüldü.(p:0,011).

Hasta grubunda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndexi ile Aortik Sistolik Tansiyon(r:0,19) Nabız basıncı(r:0,49) arasında pozitif; HgbA1C(r: -0,44) arasında negatif korelasyon görüldü.. Kadınlarda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndexi daha yüksek görüldü.(p:0,013).

Augmentasyon İndeksi ile Nabız basıncı Aortik Sistolik Tansiyon arasındaki pozitif Nabız arasındaki negatif korelasyon bilinmektedir. Cinsiyetten etkilendiği de bilinmektedir. (9,206)

Augmentasyon indexi ile A1C arasında olan negatif korelasyon çalışmamızda A1C ye sadece diyabetik hastalarda baktığımız ve diyabetik hasta sayısı az olduğu için(n:20) gerçeği yansıtmıyor olabilir.

Ayrıca Tüm kişilerde Augmentasyon indexi ile yaş(r:0,21) Nabız basıncı(r:0,47) arasında pozitif; nabız(r:-0,39) arasında negatif korelasyon görüldü. Augmentasyon indexi kadınlarda(p:0,002) daha yüksek geldi.

Tüm kişilerde 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi ile Nabız basıncı(r:0,41) yaş(r:0,15) Aortik Sistolik Tansiyon(r:0,14) arasında pozitif eğitim süresi(r:-0,15) arasında negatif korelasyon görüldü. 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon indexi kadınlarda(p<0,001) daha yüksek geldi.

Kontrol grubunda Augmentasyon İndeksi ile yaş(r:0,30) Nabız basıncı(r:0,49) ile pozitif; eğitim süresi(r:-0,29) nabız(r:-0,23) ile negatif negatif korelasyon görülmüştür.

Kontrol grubunda 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi ile yaş(r:0,26) Aortik sistolik tansiyon(r:0,19) Nabız basıncı(r:0,41) ile pozitif; eğitim süresi(r:-0,26) ile negatif korelasyon görülmüştür. 75 nabza göre düzeltilmiş Augmentasyon İndeksi kadınlarda(p:0,005)

Eğitim süresi haricindeki ilişkiler bilinmektedir. (9,206) Eğitim süresi ile Augmentasyon indexi arasındaki ilişki için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nakil hastalarında NDH sağlıklı kişilere göre yüksek, SDBY hastalarına göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.[229],[230]

101 donör ve 101 nakil hastası ile sağlıklı bireylerin kıyaslandığı bir çalışmada donörlerde ve nakil hastaların NDH daha yüksek bulunmuş.[230] Nakil hastalarında ise NDH in yaş, cinsiyet, ortalama kan basıncı, açlık kan şekeri, donörün sigara alışkanlığı ve greft rejeksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüş.

Kardiyovasküler açıdan geleneksel risk faktör prevalansı yüksek olan 142 Böbrek Nakil hastası ile olan bir çalışmada NDH yüksekliği yaş, nakil-öncesi diyabet, sol ventrikül hipertrofisi, kardiyovasküler hastalık varlığı ile ilişkili bulunmuş.[231] Ayrıca Antihipertansif ilaç sayısı fazla olanlarda NDH nin de daha yüksek olduğu bildirilmiş.[232] Bu hastaların içinde Kan basıncı kontrolü sağlanamayanlarda Nabız dalga hızının daha yüksek olduğu görülmüş.

138 Hemodiyaliz hastası 198 Böbrek Nakil hastası ve 75 sağlıklı birey ile yapılan bir çalışmada Böbrek Nakil hastaları ve Sağlıklı kişilerin nabız dalga hızları benzer Hemodiyaliz hastalarının daha yüksek olduğu görülmüş. Nakil hastalarında NDH yüksekliği yaş, VKI, Periferik Sistolik ve Diyastolik Kan basıncı Nabız basıncı ortalama arter basıncı HDL nakil sonrası geçen süre ve BUN ile pozitif korele albümin ile negatif bulunmuş.[233]

96 nakil hastası ile yapılan bir çalışmada NDH ile GFR düşüklüğü körele bulunmuş.[234]

Nabız Dalga hızı Aortik Sistolik Tansiyon($r:0,55$) Aortik Diyastolik Tansiyon($r:0,34$) Ortalama Aort Basıncı($r:0,54$) Periferik Sistolik Tansiyon($r:0,56$) Periferik Diyastolik Tansiyon($r:0,41$) Periferik Nabız Basıncı($r:0,32$) AKŞ($r:0,27$) ve Üre($r:0,28$) ile korele görüldü. Erkeklerde($p<0,001$) Hipertansiflerde($p:0,002$) ve Diyabetiklerde($p:0,009$) daha yüksek görüldü. Bu nakil hastalarında nabız dalga hızı ölçümünün diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile körele olduğunu göstermektedir.

Ayrıca Nabız Dalga hızı Nabız($r:0,24$) CRP($r:0,21$) Albuminüri($r:0,20$) ve Proteinüri($r:0,22$) ile pozitif şekilde körele Lenfosit($r:-0,21$) ile negatif şekilde körele görüldü. Bilindiği üzere Nabız Dalga hızı ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki kuvvetlidir. Nabız, Albuminüri ve İnflamasyonun kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkisi de bilinmektedir.(35, 215, 245) Nabız, Albuminüri ve CRP nin Nabız dalga hızı ile korelasyonu çalışmamızda gösterilmiştir. Lenfosit sayısının immunsupresif ilaçlar ile düştüğü bilinmektedir. Nakil hastalarında immunsupresyonun arteriyel sertliğin patojenizinde rol oynadığı düşünülmektedir.(6) Çalışmamızda Lenfosit sayısı ile Nabız dalga hızı arasındaki negatif korelasyon bunu desteklemektedir.

Hastalarda Nabız Dalga Hızı yaşa göre yüksek olan grupta Üre(p:0,026) ve Trigliserid(p:0,035) anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Nabız Dalga Hızı yaşa göre yüksek olan grupta nakil öncesi Diyaliz öyküsü olanlar daha fazladır(p:0,023). KBH ın progresif olması ve Hiperlipideminin kardiyovasküler hastalık ile ilişkisi bilinmektedir.(35, 136) Eski çalışmalarda diyaliz hastalarında nakil hastalarına göre kardiyovasküler hastalık riskinin fazla olduğu gösterilmiştir.(233) Çalışmamızda Üre yüksekliği, Trigliserid ve Diyaliz öyküsünün Nabız dalga hızı ile korelasyonu gösterilmiştir.

Bilindiği üzere Nakil hastalarında Kardiyovasküler hastalık mortalitenin 1. Sebebidir.(118) Çalışmamızda hasta grubundaki sonuçlar Nabız dalga hızının bilinen Aortik Sistolik ve Diastolik Tansiyon, Ortalama Aort Basıncı, Periferik Sistolik ve Diastolik Tansiyon, Periferik Nabız Basıncı, AKŞ, Üre, Erkek cinsiyet, Hipertansiyon, Diyabet, Nabız, CRP, Albuminüri, Proteinüri, Lenfosit, Trigliserid, Diyaliz öyküsü gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile korelasyonunu göstermiş ve bu ölçümün Nakil hastalarında güvenilir şekilde Kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabileceği ispat edilmiştir

Ayrıca Kontrol grubunda Nabız dalga hızı ile yaş(r:0,51) VKI(r:0,23) Aortik sistolik tansiyon(r:0,59) Aortik diastolik tansiyon(r:0,55) ortalama aort basıncı(r:0,59) Periferik sistolik tansiyon(r:0,55) Periferik diastolik tansiyon(r:0,51) Periferik nabız basıncı(r:0,23) arasında pozitif; eğitim süresi(r:-0,30) ile negatif negatif korelasyon görülmüştür.

Tüm kişilerde Nabız dalga hızı ile yaş(r:0,35) VKI(r:0,18) Aortik Sistolik Tansiyon(r:0,63) Aortik diastolik tansiyon(r:0,56) Nabız basıncı(r:0,19) ortalama aort basıncı(r:0,62) nabız(r:0,23) Periferik sistolik tansiyon(r:0,64) Periferik diastolik tansiyon(r:0,56) Periferik nabız basıncı(r:0,31) arasında pozitif; eğitim süresi(r:-0,36) arasında negatif korelasyon görüldü. Nabız dalga hızı erkeklerde(p<0,001) 11 sene altı eğitim görenlerde(p<0,001) daha yüksek geldi.

Kontrol grubu ve tüm kişilerdeki eğitim süresi haricindeki korelasyonlar bilinmektedir. Çalışmamızdaki eğitim süresi düşük olanlarda Nabız Dalga hızının yüksek görülmesi ile ilgili ek çalışmalar yapılması faydalı olacaktır.

Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 (MIS-1) ve diğer adıyla Growth Diferansiyasyon Faktör 15 (GDF-15), TGF- β ailesinden bir sitokindir. Sağlıklı kişilerde kandaki seviyesi 200-1200 ng/L

yaşlılarda ise 900-1700 ng/L arasında seyretmektedir. Yaşla beraber, akut ve kronik inflamasyon, hipoksik durumlar, anemi, kanama, atriyal fibrilasyon, kaşeksi, KBH, sigara içimi, DM, metabolik sendrom, KKY, solid tümörler, terminal hastalıklar ve vasküler hastalıklarda da serum seviyesi artmaktadır.[346]

MIS-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler olaylar daha sık görülmüştür.[29] Yakın tarihli 2 çalışmada Nabız dalga hızı yüksekliği ile GDF-15 yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir.[353],[354] İlk çalışmada(353) GDF-15 hipertansif hastalarda daha yüksek bulunmuş. Bu çalışmalardan 2.si[354] KBH'lı hastalarda yapılmış, GFR düşüklüğü ve Proteinüri ile GDF-15 yüksekliği körele bulunmuş.

SDBY hastalarında böbrek nakli sonrası GDF-15 seviyelerinde anlamlı derecede düşüş görülmüş.[364],[365] Ayrıca 2. çalışmada hastalarda nakil öncesi GDF-15 seviyesi yüksekliği, nakil-sonrası tüm sebeplere ve kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite artışı ile alakalı bulunmuş.[365]

Başka bir çalışmada SDBY hastalarında nakil sonrası GDF-15'te anlamlı derecede düşüş görülürken donörlerde artış görülmüş. Nakil hastalarının GDF-15 seviyeleri sağlıklı kişilerden üst seviyede kalmış. Ayrıca hem hastalarda hem donörlerde GDF-15 ve GFR değeri hem kesitsel hem de longitudinal olarak korele bulunmuş. Bu çalışma GDF-15'in böbrek hastalığı progresyonu ve ortaya çıkması yönünden prediktif değeri olabileceğini ve donörlerin nakil öncesinde GDF-15 ölçümü ile değerlendirilmesinin nakil sonrasındaki KBH gelişimi açısından prediktif olarak kullanılabileceğini göstermektedir.[28]

Plazmada seviyesinin yüksekliği mevcut kognitif bozukluğun kötüleşmesi veya normal kognitif durumdaki hastalarda hafif kognitif bozukluk veya demans gelişmesi ile alakalı olduğu görülmüştür.[27]

Ortalama 68.7 yaşında demans teşhisi olmayan 1600 hasta ile 11,8 yıllık takip ile yapılan bir çalışmada yüksek GDF-15 seviyeleri tüm sebeplere ve AH'ya bağlı demans ile, düşük total beyin hacmi ve hipokampus volümü, yüksek beyaz cevher hiperintensitesi ve düşük kognitif fonksiyon ile ilişkili bulunmuş.[369]

Başka bir çalışmada da GDF-15 yüksekliği subklinik beyin hasarı ve kognitif bozukluk ile alakalı bulunmuş.[370]

Literatürde bilgimiz dahilinde böbrek nakli hastalarında Makrofaj İnhibitör Sitokin-1 düzeyleri, nabız dalga hızı ile kognitif fonksiyonlar arasında ilişki olup olmadığını araştıran araştırma yoktur.

Çalışmamızda Hasta grubunda MIS-1 ile Potasyum(r:0,21) Nakil öncesi Diyaliz süresi(r:0,22) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif Takrolimus Düzeyi(r:-0,21) arasında negatif korelasyon görülmüştür.

Hemodiyaliz hastalarında Nakil hastalarına göre MIS-1 skoru önceki çalışmalarda daha yüksek bulunmuştur.(364,365) Nakil öncesi Diyaliz süresi ile MIS-1 arasındaki korelasyon bu çalışmaları desteklemektedir.

Takrolimus düzeyi ile MIS-1 düzeyi arasındaki negatif korelasyon bu inflamatuvar sitokinin CNI olan takrolimus ile baskılandığını düşündürmektedir.

MIS-1 düzeyi ile Potasyum arasındaki pozitif korelasyonun başka çalışmalar ile desteklenmesi lazımdır.

Ayrıca Tüm Kişilerde ve MIS-1 ile eğitim süresi(r:0,23) moca skoru(r:0,23) nabız(r:0,13) mmse skoru(r:0,16) arasında pozitif augmentasyon basıncı(r:-0,21) yaş(r:-0,31) augmentasyon indexi(r:-0,17) 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi(r:-0,14) periferik sistolik tansiyon(r:-0,24) aortik sistolik tansiyon(r:-0,29) periferik diastolik tansiyon(r:-0,21) aortik diastolik tansiyon(r:-0,21) nabız basıncı(r:-0,15) nabız dalga hızı(r:-0,30) ortalama aort basıncı(r:-0,25) arasında negatif korelasyon görüldü. MIS-1 skoru 11 sene altı eğitim görenlerde(p<0,001) daha düşük geldi.

Tüm kişilerde MOCA skoruna göre kognitif fonksiyon bozukluğu MIS-1 skoru düşük olanlarda(p<0,001) daha fazla görüldü.

Kontrol Grubunda MIS-1 ile eğitim süresi(r:0,37) moca skoru(r:0,32) nabız(r:0,29) mmse skoru(r:0,29) arasında pozitif yaş(r:-0,38), augmentasyon indexi(r:-0,29), 75 nabza göre düzeltilmiş augmentasyon indexi(r:-0,20) periferik sistolik tansiyon(r:-0,25), aortik sistolik tansiyon(r:-0,31), periferik diastolik tansiyon(r:-0,20), aortik diastolik tansiyon(r:-0,19) nabız basıncı(r:-0,25) nabız dalga hızı(r:-0,28) ortalama aort basıncı(r:-0,23)

augmentasyon basıncı($r:-0,33$) arasında negatif korelasyon görüldü. MIS-1 kadınlarda($p:0,035$) 11 sene üstü eğitim görenlerde($p:0,015$) daha yüksek çıktı.

Bu bulgular önceki çalışmalar ile uyuşmamaktadır.

Ayrıca Hasta grubunda Aortik Sistolik ve Diyastolik Tansiyon($p<0,001$), Ortalama Aort Basıncı($p<0,001$), Nabız($p:0,019$), Periferik Sistolik ve Diyastolik Tansiyon($p<0,001$), Periferik Nabız Basıncı($p:0,005$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek görüldü.

Nakil hastalarında Ortalama Aort Basıncı, Nabız, Periferik Sistolik ve Diyastolik Tansiyon, Periferik Nabız Basıncı, gibi kardiyovasküler parametrelerin sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olduğu bilinmektedir. (6)

Çalışmamızın kısıtlılıkları kesitsel-retrospektif tek merkezli olması, kognitif bozukluğu göstermede görüntüleme yöntemlerinin kullanılmamasıdır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Böbrek nakil hastalarında mortalitenin 1. Sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Hastalarda kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Nabız dalga hızı arteryel sertliği göstermektedir ve kardiyovasküler hastalık riski predikte edilebilmektedir. Ayrıca böbrek nakil hastalarında kognitif fonksiyon bozukluğu az bilinen ancak üzerinde daha çok durulması gereken önemli bir morbiditedir.

Nakil hastalarında Nabız Dalga Hızının sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olduğu bilinmektedir. MOCA ve MMSE gibi kognitif fonksiyon testlerinin sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda Diyaliz hastalarında Kognitif bozukluk ile arteryel sertlik arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Ancak literatürde bilginiz dahilinde Nakil hastalarında Nabız dalga hızı ile MOCA ve MMSE skorları arasındaki korelasyon daha önce gösterilmemiştir. Çalışmamızda bu korelasyon gösterilmiştir.

MIS-1 daha önceki çalışmalarda kardiyovasküler olaylar ve kognitif bozukluk ile ilişkisi gösterilmiş bir sitokindir. Çalışmamızda nakil hastalarında bu sitokin ile Nabız dalga hızı ve MOCA, MMSE skorları ile korelasyon görülmedi. MIS-1 düzeyi kontrol grubunda daha yüksek çıktı. Bu durumun immunsupresyon ile ilişkili olduğunu düşündük. Bu görüşümüzü çalışmamızda Takrolimus ile MIS-1 düzeyi arasındaki negatif korelasyon

desteklemektedir. Bu sonuç bize Nakil hastalarında MIS-1 düzeyi ölçümünün yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuca başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÖZET

Amaç: Böbrek nakil hastalarında nabız dalga hızı, kognitif fonksiyon bozukluğu ve MIS-1 düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. Bu parametreleri sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile de kıyaslamaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kesitsel-gözlemsel kohort çalışmasıdır. Çalışma grubu 112 nakil hastasından oluşmaktadır.. Böbrek nakli üzerinden henüz 3 ay geçmemiş olan, Serebrovasküler hastalık öyküsü olan, İştme ya da görsel fonksiyon bozukluğu olan Akut ya da kronik psikoz, depresyon, ciddi öğrenme güçlüğü ya da demans öyküsü olan, Türkçe yazma ve okumayı bilmeyen hastalar dışlandı. Kontrol grubu 112 adet 18 yaş üstü sağlıklı kişiden oluşmaktadır. Bu kişiler hastanede çalışan doktor, hemşire, teknisyen, temizlik personeli arasından çalışmaya katılmaya gönüllü olanlar arasından seçildi. İki grubun da demografik özellikleri alındı, NDH, Augmentasyon İndexleri ve ilgili ölçümleri, MOCA MMSE testi yapıldı ve MIS-1 düzeyleri ölçüldü. Nakil hastalarının eşlik eden kronik hastalıkları, nakil ile alakalı anamnez bilgileri, kullandığı ilaçlar, rutin labaratuvar testleri not edildi.

Bulgular: Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığı zaman cinsiyet dağılımı, yaş ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark yoktu. (p:1.0, 0.50, 0.20). Böbrek Nakil hastalarında kontrol grubuna göre Nabız dalga hızı daha yüksek(p<0,001) MOCA(p<0,001) ve MMSE(p:0,001) skorları daha düşük bulundu. Hasta grubunda NDH ile MOCA(r:-0,20 p:0,029) ve MMSE(r:-0,21 p:0,022) skorları arasında negatif korelasyon görüldü. MIS-1 düzeyi hasta grubunda daha düşük görüldü. Hasta grubunda MIS-1 ile Takrolimus düzeyi arasında negatif korelasyon görüldü.(r:-0,21 p:0,033)

Sonuçlar: Nakil hastalarında Nabız Dalga Hızının sağlıklı kişilere kıyasla yüksek olduğu bilinmektedir. MOCA ve MMSE gibi kognitif fonksiyon testlerinin sağlıklı kişilere kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Daha önceki çalışmalarda Diyaliz hastalarında Kognitif bozukluk ile arteryel sertlik arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Ancak literatürde bilgimiz dahilinde Nakil hastalarında Nabız dalga hızı ile MOCA ve MMSE skorları arasındaki korelasyon daha önce gösterilmemiştir. Çalışmamızda bu korelasyon gösterilmiştir. Çalışmamızda böbrek nakil hastalarında MIS-1 ile Nabız dalga hızı ve MOCA, MMSE skorları arasında korelasyon görülmedi. MIS-1 düzeyi kontrol grubunda daha yüksek çıktı. Bu durumun immunsupresyon ile ilişkili olduğunu düşündük. Bu görüşümüzü çalışmamızda Takrolimus ile MIS-1 düzeyi arasındaki negatif korelasyon

desteklemektedir. Bu sonuç bize Nakil hastalarında MIS-1 düzeyi ölçümünün yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuca başka çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Böbrek Nakli, Nabız dalga hızı, Kognitif fonksiyon bozukluğu, Makrofaj İnhibitör Sitokin-1(MIS-1), Growth-differentiation factor-15(GDF-15)

9. ABSTRACT

Aim: Evaluation of the relationship between pulse wave velocity, cognitive impairment and MIS-1 level in kidney transplant patients. It is also to compare these parameters with the control group consisting of healthy people.

Materials and Methods: Our study is a cross-sectional-observational cohort study. The study group consists of 112 kidney transplant patients. Patients who have a history of cerebrovascular disease, hearing or visual dysfunction, acute or chronic psychosis, depression, severe learning disability or dementia were excluded. Patients who don't speak Turkish and those who have not passed 3 months after transplantation were also excluded. The control group consists of 112 healthy individuals over the age of 18. These people were selected from among the doctors, nurses, technicians and cleaning staff working in the hospital, who volunteered to participate in the study. Demographic characteristics of both groups were taken, PWV, Augmentation Index and related measurements, MOCA MMSE test and MIS-1 levels were measured. Concomitant chronic diseases of the transplant patients, anamnesis information about the transplantation, the drugs, and routine laboratory tests were noted.

Results: When the comparison was made between the groups, there was no significant difference in terms of gender distribution, age and body mass index. (p: 1.0, 0.50, 0.20). Pulse wave velocity was higher (p<0.001) and MOCA(p<0.001) and MMSE(p:0.001) scores were found to be lower in kidney transplant patients compared to the control group. There was a negative correlation between NDH and MOCA(r:-0.20 p:0.029) and MMSE(r:-0.21 p:0.022) scores in the patient group. MIS-1 level was lower in the patient group. There was a negative correlation between MIS-1 and Tacrolimus levels in the patient group.(r:-0.21 p:0.033)

Conclusion: It is known that the PWV is higher in transplant patients compared to healthy individuals. There are also studies showing that cognitive function tests such as MOCA and MMSE are lower compared to healthy individuals. Previous studies have shown the

correlation between cognitive impairment and arterial stiffness in dialysis patients. However, to the best of our knowledge, the correlation between PWV and MOCA and MMSE scores in transplant patients has not been shown before in the literature. This correlation was demonstrated in our study. In our study, no correlation was found between MIS-1 and PWV and MOCA, MMSE scores in kidney transplant patients. MIS-1 level was higher in the control group. We thought that this situation was related to immunosuppression. The negative correlation between Tacrolimus and MIS-1 level in our study supports this view. This result makes us think that the measurement of MIS-1 level in transplant patients may be misleading. Further studies are needed on this subject.

Key words: Kidney Transplantation, Pulse Wave Velocity, Cognitive Impairment, Macrophage inhibitory cytokine-1(MIS-1), Growth-differentiation factor-15(GDF-15)

10. KAYNAKÇA

- [1] "Summary of Recommendation Statements", *Kidney Int Suppl (2011)*, c. 3, sy 1, ss. 5-14, Oca. 2013, doi: 10.1038/kisup.2012.77.
- [2] National Kidney Foundation, "K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification", *Am J Kidney Dis*, c. 39, sy 2 Suppl 1, ss. S1-266, Şub. 2002.
- [3] M. J. Sarnak vd., "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", *Hypertension*, c. 42, sy 5, ss. 1050-1065, Kas. 2003, doi: 10.1161/01.HYP.0000102971.85504.7c.
- [4] R. T. Gansevoort vd., "Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention", *Lancet*, c. 382, sy 9889, ss. 339-352, Tem. 2013, doi: 10.1016/S0140-6736(13)60595-4.
- [5] K. L. Lentine, D. C. Brennan, ve M. A. Schnitzler, "Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation", *J Am Soc Nephrol*, c. 16, sy 2, ss. 496-506, Şub. 2005, doi: 10.1681/ASN.2004070580.
- [6] A. G. Jardine, R. S. Gaston, B. C. Fellstrom, ve H. Holdaas, "Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants", *Lancet*, c. 378, sy 9800, ss. 1419-1427, Eki. 2011, doi: 10.1016/S0140-6736(11)61334-2.
- [7] D. P. Faxon vd., "Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology", *Circulation*, c. 109, sy 21, ss. 2617-2625, Haz. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF.
- [8] C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, ve C. Stefanadis, "Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis", *J Am Coll Cardiol*, c. 55, sy 13, ss. 1318-1327, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
- [9] J. Nürnberger, A. Keflioglu-Scheiber, A. M. Opazo Saez, R. R. Wenzel, T. Philipp, ve R. F. Schäfers, "Augmentation index is associated with cardiovascular risk", *J Hypertens*, c. 20, sy 12, ss. 2407-2414, Ara. 2002, doi: 10.1097/00004872-200212000-00020.
- [10] D. A. Drew, D. E. Weiner, ve M. J. Sarnak, "Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention", *Am J Kidney Dis*, c. 74, sy 6, ss. 782-790, Ara. 2019, doi: 10.1053/j.ajkd.2019.05.017.
- [11] M. Kurella Tamura vd., "Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials", *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 5, sy 8, ss. 1429-1438, Ağu. 2010, doi: 10.2215/CJN.01090210.

- [12] A. M. Murray *vd.*, “Cognitive impairment in hemodialysis patients is common”, *Neurology*, c. 67, sy 2, ss. 216-223, Tem. 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000225182.15532.40.
- [13] M. Harciarek, B. Biedunkiewicz, M. Lichodziejewska-Niemierko, A. Dębska-Ślizień, ve B. Rutkowski, “Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant”, *Kidney Int*, c. 79, sy 12, ss. 1353-1360, Haz. 2011, doi: 10.1038/ki.2011.40.
- [14] J. Radić, D. Ljutić, M. Radić, V. Kovačić, K. Dodig-Ćurković, ve M. Šain, “Kidney transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients”, *Am J Nephrol*, c. 34, sy 5, ss. 399-406, 2011, doi: 10.1159/000330849.
- [15] K. Griva, D. Thompson, D. Jayasena, A. Davenport, M. Harrison, ve S. P. Newman, “Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation--a prospective study”, *Nephrol Dial Transplant*, c. 21, sy 11, ss. 3275-3282, Kas. 2006, doi: 10.1093/ndt/gfl385.
- [16] Y. Kaya, O. A. Ozturkeri, U. S. Benli, ve T. Colak, “Evaluation of the cognitive functions in patients with chronic renal failure before and after renal transplantation”, *Acta Neurol Belg*, c. 113, sy 2, ss. 147-155, Haz. 2013, doi: 10.1007/s13760-012-0139-5.
- [17] A. Gupta *vd.*, “Cognitive Function and White Matter Changes Associated with Renal Transplantation”, *Am J Nephrol*, c. 43, sy 1, ss. 50-57, 2016, doi: 10.1159/000444334.
- [18] H. J. Chen *vd.*, “Re-Establishing Brain Networks in Patients with ESRD after Successful Kidney Transplantation”, *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 13, sy 1, ss. 109-117, Oca. 2018, doi: 10.2215/CJN.00420117.
- [19] S. Gelb, R. J. Shapiro, A. Hill, ve W. L. Thornton, “Cognitive outcome following kidney transplantation”, *Nephrol Dial Transplant*, c. 23, sy 3, ss. 1032-1038, Mar. 2008, doi: 10.1093/ndt/gfm659.
- [20] K. Griva *vd.*, “Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data”, *Nephrol Dial Transplant*, c. 19, sy 7, ss. 1866-1874, Tem. 2004, doi: 10.1093/ndt/gfh141.
- [21] M. F. Folstein, S. E. Folstein, ve P. R. McHugh, “‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”, *J Psychiatr Res*, c. 12, sy 3, ss. 189-198, Kas. 1975, doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [22] C. Güngen, T. Ertan, E. Eker, R. Yaşar, ve F. Engin, “Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population”, *Türk Psikiyatri Derg*, c. 13, sy 4, ss. 273-281, 2002.
- [23] Z. S. Nasreddine *vd.*, “The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment”, *J Am Geriatr Soc*, c. 53, sy 4, ss. 695-699, Nis. 2005, doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [24] K. Selekler, B. Cangöz, ve S. Uluç, “POWER OF DISCRIMINATION OF MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) SCALE IN TURKISH PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER’S DISEASE”, *TURK J GERIATR*, c. 13, sy 3, ss. 166-171, Tem. 2010.
- [25] M. R. Bootcov *vd.*, “MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 94, sy 21, ss. 11514-11519, Eki. 1997, doi: 10.1073/pnas.94.21.11514.
- [26] K. Unsicker, B. Spittau, ve K. Kriegelstein, “The multiple facets of the TGF-β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1”, *Cytokine Growth Factor Rev*, c. 24, sy 4, ss. 373-384, Ağu. 2013, doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
- [27] J. Jiang, W. Wen, ve P. S. Sachdev, “Macrophage inhibitory cytokine-1/growth differentiation factor 15 as a marker of cognitive ageing and dementia”, *Curr Opin Psychiatry*, c. 29, sy 2, ss. 181-186, Mar. 2016, doi: 10.1097/YCO.0000000000000225.
- [28] U. Jehn *vd.*, “Prognostic Value of Growth Differentiation Factor 15 in Kidney Donors and Recipients”, *J Clin Med*, c. 9, sy 5, May. 2020, doi: 10.3390/jcm9051333.
- [29] K. C. Wollert, T. Kempf, ve L. Wallentin, “Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease”, *Clin Chem*, c. 63, sy 1, ss. 140-151, Oca. 2017, doi: 10.1373/clinchem.2016.255174.
- [30] Benjamin II, Griggs RC, Wing EJ, Fitz JG ed., “Böbreğin Yapısı ve İşlevi”, içinde *Andreoli and Carpenter’s Cecil Essentials of Medicine*, 9. bs, İstanbul, 2016, ss. 282-288.
- [31] “Chapter 1: Definition and classification of CKD”, *Kidney Int Suppl (2011)*, c. 3, sy 1, ss. 19-62, Oca. 2013, doi: 10.1038/kisup.2012.64.
- [32] K. H. Rahn, S. Heidenreich, ve D. Brückner, “How to assess glomerular function and damage in humans”, *J Hypertens*, c. 17, sy 3, ss. 309-317, Mar. 1999, doi: 10.1097/00004872-199917030-00002.
- [33] B. A. van Acker, G. C. Koomen, M. G. Koopman, D. R. de Waart, ve L. Arisz, “Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate”, *Lancet*, c. 340, sy 8831, ss. 1326-1329, Kas. 1992, doi: 10.1016/0140-6736(92)92502-7.

- [34] G. Remuzzi, A. Benigni, ve A. Remuzzi, "Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes", *J Clin Invest*, c. 116, sy 2, ss. 288-296, Şub. 2006, doi: 10.1172/JCI27699.
- [35] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium *vd.*, "Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis", *Lancet*, c. 375, sy 9731, ss. 2073-2081, Haz. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- [36] Levey A, Coresh J., "Definition and criteria for chronic kidney disease", https://www.uptodate.com/contents/definition-and-staging-of-chronic-kidney-disease-in-adults?search=definition%20and%20criteria%20ckd&topicRef=7172&source=see_link#H27258481, 2011.
- [37] S. I. Hallan *vd.*, "International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk", *J Am Soc Nephrol*, c. 17, sy 8, ss. 2275-2284, Ağu. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005121273.
- [38] Bello A, Kawar B, El Kossi M, El Nahas M. Floege J, Johnson RJ, Feehally J eds., "Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease", içinde *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4. bs, St.Louis Missouri: Saunders Elsevier, 2010, s. 907.
- [39] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration, "Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017", *Lancet*, c. 395, sy 10225, ss. 709-733, Şub. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [40] G. Süleymanlar *vd.*, "A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study", *Nephrol Dial Transplant*, c. 26, sy 6, ss. 1862-1871, Haz. 2011, doi: 10.1093/ndt/gfq656.
- [41] Schieppati A, Pisoni R, Remuzzi G, Brigo A, Norton A ed., "Chronic Kidney Disease and its Therapy", içinde *Primer on Kidney Disease*, 5. bs, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009, s. 421.
- [42] Bargman JM, Skorecki K. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL et al. eds., "Harrison's Principles of Internal Medicine", 17. bs, New York: McGraw-Hill, 2013, ss. 1761-1771.
- [43] J. Lv *vd.*, "Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis", *CMAJ*, c. 185, sy 11, ss. 949-957, Ağu. 2013, doi: 10.1503/cmaj.121468.
- [44] S. Troyanov, C. A. Wall, J. A. Miller, J. W. Scholey, D. C. Cattran, ve Toronto Glomerulonephritis Registry Group, "Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission", *Kidney Int*, c. 66, sy 3, ss. 1199-1205, Eyl. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00873.x.
- [45] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group, "KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease", *Kidney Int*, c. 98, sy 4S, ss. S1-S115, Eki. 2020, doi: 10.1016/j.kint.2020.06.019.
- [46] Greenberg A (Ed), Ikizler IA., "Nutrition and kidney disease", içinde *Primer on Kidney Diseases*, Philadelphia: Elsevier, 2005, s. 496.
- [47] D. G. Warnock, "Uremic acidosis", *Kidney Int*, c. 34, sy 2, ss. 278-287, Ağu. 1988, doi: 10.1038/ki.1988.177.
- [48] S. Moe *vd.*, "Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", *Kidney Int*, c. 69, sy 11, ss. 1945-1953, Haz. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
- [49] A. Stefanski, K. G. Schmidt, R. Waldherr, ve E. Ritz, "Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis", *Kidney Int*, c. 50, sy 4, ss. 1321-1326, Eki. 1996, doi: 10.1038/ki.1996.444.
- [50] J. W. Eschbach, "Erythropoietin 1991--an overview", *Am J Kidney Dis*, c. 18, sy 4 Suppl 1, ss. 3-9, Eki. 1991.
- [51] B. C. Astor, P. Muntner, A. Levin, J. A. Eustace, ve J. Coresh, "Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)", *Arch Intern Med*, c. 162, sy 12, ss. 1401-1408, Haz. 2002, doi: 10.1001/archinte.162.12.1401.
- [52] Alagoz S, Dincer MT, Eren N, Bakir A, Pekpak M, Trabulus S, Seyahi N. Prevalence of anemia in predialysis chronic kidney disease: Is the study center a significant factor? *PLoS One*. 2020 Apr 2;15(4):e0230980. doi: 10.1371/journal.pone.0230980. PMID: 32240223; PMCID: PMC7117725.
- [53] L. S. Dalrymple *vd.*, "The risk of infection-related hospitalization with decreased kidney function", *Am J Kidney Dis*, c. 59, sy 3, ss. 356-363, Mar. 2012, doi: 10.1053/j.ajkd.2011.07.012.
- [54] Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group, "KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease", *Kidney International Supplements*, 2013.
- [55] W. R. Procci, D. A. Goldstein, J. Adelstein, ve S. G. Massry, "Sexual dysfunction in the male patient with uremia: a reappraisal", *Kidney Int*, c. 19, sy 2, ss. 317-323, Şub. 1981, doi: 10.1038/ki.1981.22.

- [56] S. Hou, "Pregnancy in women with chronic renal disease", *N Engl J Med*, c. 312, sy 13, ss. 836-839, Mar. 1985, doi: 10.1056/NEJM198503283121306.
- [57] A. X. Garg, P. G. Blake, W. F. Clark, C. M. Clase, R. B. Haynes, ve L. M. Moist, "Association between renal insufficiency and malnutrition in older adults: results from the NHANES III", *Kidney Int*, c. 60, sy 5, ss. 1867-1874, Kas. 2001, doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00001.x.
- [58] National Kidney Foundation, "KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update", *Am J Kidney Dis*, c. 66, sy 5, ss. 884-930, Kas. 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.
- [59] M. Abecassis vd., "Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference", *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 3, sy 2, ss. 471-480, Mar. 2008, doi: 10.2215/CJN.05021107.
- [60] K. C. Mange, M. M. Joffe, ve H. I. Feldman, "Effect of the use or nonuse of long-term dialysis on the subsequent survival of renal transplants from living donors", *N Engl J Med*, c. 344, sy 10, ss. 726-731, Mar. 2001, doi: 10.1056/NEJM200103083441004.
- [61] D. E. Schaubel, H. I. Morrison, ve S. S. Fenton, "Comparing mortality rates on CAPD/CCPD and hemodialysis. The Canadian experience: fact or fiction?", *Perit Dial Int*, c. 18, sy 5, ss. 478-484, Eki. 1998.
- [62] L. U. Mailloux vd., "Mortality in dialysis patients: analysis of the causes of death", *Am J Kidney Dis*, c. 18, sy 3, ss. 326-335, Eyl. 1991, doi: 10.1016/s0272-6386(12)80091-6.
- [63] S. Bunnapradist ve G. M. Danovitch, "Evaluation of adult kidney transplant candidates", *Am J Kidney Dis*, c. 50, sy 5, ss. 890-898, Kas. 2007, doi: 10.1053/j.ajkd.2007.08.010.
- [64] A. Ishani, H. N. Ibrahim, D. Gilbertson, ve A. J. Collins, "The impact of residual renal function on graft and patient survival rates in recipients of preemptive renal transplants", *Am J Kidney Dis*, c. 42, sy 6, ss. 1275-1282, Ara. 2003, doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.030.
- [65] J. L. Levenson ve M. E. Olbrisch, "Psychosocial evaluation of organ transplant candidates. A comparative survey of process, criteria, and outcomes in heart, liver, and kidney transplantation", *Psychosomatics*, c. 34, sy 4, ss. 314-323, Ağu. 1993, doi: 10.1016/S0033-3182(93)71865-4.
- [66] C. A. Vivas vd., "Renal transplantation in patients 65 years old or older", *J Urol*, c. 147, sy 4, ss. 990-993, Nis. 1992, doi: 10.1016/s0022-5347(17)37443-8.
- [67] H. Pilmore, H. Dent, S. Chang, S. P. McDonald, ve S. J. Chadban, "Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation", *Transplantation*, c. 89, sy 7, ss. 851-857, Nis. 2010, doi: 10.1097/TP.0b013e3181caeead.
- [68] G. Knoll vd., "Canadian Society of Transplantation consensus guidelines on eligibility for kidney transplantation", *CMAJ*, c. 173, sy 10, ss. 1181-1184, Kas. 2005, doi: 10.1503/cmaj.051291.
- [69] B. L. Kasiske vd., "The evaluation of renal transplant candidates: clinical practice guidelines. Patient Care and Education Committee of the American Society of Transplant Physicians", *J Am Soc Nephrol*, c. 6, sy 1, ss. 1-34, Tem. 1995, doi: 10.1681/ASN.V611.
- [70] H. P. Adams, G. Dawson, T. J. Coffman, ve R. J. Corry, "Stroke in renal transplant recipients", *Arch Neurol*, c. 43, sy 2, ss. 113-115, Şub. 1986, doi: 10.1001/archneur.1986.00520020007006.
- [71] M. A. McAdams-DeMarco vd., "Frailty and mortality in kidney transplant recipients", *Am J Transplant*, c. 15, sy 1, ss. 149-154, Oca. 2015, doi: 10.1111/ajt.12992.
- [72] K. J. Chen, C. H. Chen, C. H. Cheng, M. J. Wu, ve K. H. Shu, "Risk factors for peptic ulcer disease in renal transplant patients-- 11 years of experience from a single center", *Clin Nephrol*, c. 62, sy 1, ss. 14-20, Tem. 2004.
- [73] P. G. Stock vd., "Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients", *N Engl J Med*, c. 363, sy 21, ss. 2004-2014, Kas. 2010, doi: 10.1056/NEJMoa1001197.
- [74] Esra KAZAK, "SOLİD ORGAN VE KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYON HASTALARINDA CMV ENFEKSİYONU", Şub. 22, 2018.
- [75] J. R. Chapman, A. G. Sheil, ve A. P. Disney, "Recurrence of cancer after renal transplantation", *Transplant Proc*, c. 33, sy 1-2, ss. 1830-1831, Mar. 2001, doi: 10.1016/s0041-1345(00)02698-1.
- [76] B. B. Nicoletto, N. K. O. Fonseca, R. C. Manfro, L. F. S. Gonçalves, C. B. Leitão, ve G. C. Souza, "Effects of obesity on kidney transplantation outcomes: a systematic review and meta-analysis", *Transplantation*, c. 98, sy 2, ss. 167-176, Tem. 2014, doi: 10.1097/TP.000000000000028.

- [77] J. J. Snyder, B. L. Kasiske, ve R. Maclean, "Peripheral arterial disease and renal transplantation", *J Am Soc Nephrol*, c. 17, sy 7, ss. 2056-2068, Tem. 2006, doi: 10.1681/ASN.2006030201.
- [78] S. Sahni, E. Molmenti, M. C. Bhaskaran, N. Ali, A. Basu, ve A. Talwar, "Presurgical pulmonary evaluation in renal transplant patients", *N Am J Med Sci*, c. 6, sy 12, ss. 605-612, Ara. 2014, doi: 10.4103/1947-2714.147974.
- [79] K. L. Lentine, T. C. Villines, D. Axelrod, S. Kaviratne, M. R. Weir, ve S. P. Costa, "Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Kidney Transplant Candidates and Recipients: Concepts and Controversies", *Transplantation*, c. 101, sy 1, ss. 166-181, Oca. 2017, doi: 10.1097/TP.0000000000001043.
- [80] N. Issa, M. J. Krowka, M. D. Griffin, L. J. Hickson, M. D. Stegall, ve F. G. Cosio, "Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation", *Transplantation*, c. 86, sy 10, ss. 1384-1388, Kas. 2008, doi: 10.1097/TP.0b013e318188d640.
- [81] B. L. Kasiske ve D. Klinger, "Cigarette smoking in renal transplant recipients", *J Am Soc Nephrol*, c. 11, sy 4, ss. 753-759, Nis. 2000, doi: 10.1681/ASN.V114753.
- [82] R. R. Redfield, M. Gupta, E. Rodriguez, A. Wood, P. L. Abt, ve M. H. Levine, "Graft and patient survival outcomes of a third kidney transplant", *Transplantation*, c. 99, sy 2, ss. 416-423, Şub. 2015, doi: 10.1097/TP.0000000000000332.
- [83] A. Ojo vd., "Prognosis after primary renal transplant failure and the beneficial effects of repeat transplantation: multivariate analyses from the United States Renal Data System", *Transplantation*, c. 66, sy 12, ss. 1651-1659, Ara. 1998, doi: 10.1097/00007890-199812270-00014.
- [84] E. Brazda, D. Ofner, B. Riedmann, B. Spechtenhauser, ve R. Margreiter, "The effect of nephrectomy on the outcome of renal transplantation in patients with polycystic kidney disease", *Ann Transplant*, c. 1, sy 2, ss. 15-18, 1996.
- [85] E. Erturk, D. T. Burzon, M. Orloff, ve R. Rabinowitz, "Outcome of patients with vesicoureteral reflux after renal transplantation: the effect of pretransplantation surgery on posttransplant urinary tract infections", *Urology*, c. 51, sy 5A Suppl, ss. 27-30, May. 1998, doi: 10.1016/s0090-4295(98)00065-x.
- [86] H. Hohage, U. Kleyer, D. Brückner, C. August, W. Zidek, ve C. Spieker, "Influence of proteinuria on long-term transplant survival in kidney transplant recipients", *Nephron*, c. 75, sy 2, ss. 160-165, 1997, doi: 10.1159/000189525.
- [87] J. I. Roodnat vd., "Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival", *Transplantation*, c. 72, sy 3, ss. 438-444, Ağu. 2001, doi: 10.1097/00007890-200108150-00014.
- [88] P. N. Furness vd., "Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates", *Transplantation*, c. 76, sy 6, ss. 969-973, Eyl. 2003, doi: 10.1097/01.TP.0000082542.99416.11.
- [89] A. Hart vd., "Kidney", *Am J Transplant*, c. 16 Suppl 2, ss. 11-46, Oca. 2016, doi: 10.1111/ajt.13666.
- [90] E. Gotti vd., "Renal transplantation: can we reduce calcineurin inhibitor/stop steroids? Evidence based on protocol biopsy findings", *J Am Soc Nephrol*, c. 14, sy 3, ss. 755-766, Mar. 2003, doi: 10.1097/01.asn.0000048717.97169.29.
- [91] J. D. Briggs, "Causes of death after renal transplantation", *Nephrol Dial Transplant*, c. 16, sy 8, ss. 1545-1549, Ağu. 2001, doi: 10.1093/ndt/16.8.1545.
- [92] R. W. Snyder ve J. S. Berns, "Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease", *Semin Dial*, c. 17, sy 5, ss. 365-370, Eki. 2004, doi: 10.1111/j.0894-0959.2004.17346.x.
- [93] H. J. Metselaar, E. J. van Steenberge, A. B. Bijnen, J. J. Jeekel, B. van Linge, ve W. Weimar, "Incidence of osteonecrosis after renal transplantation", *Acta Orthop Scand*, c. 56, sy 5, ss. 413-415, Eki. 1985, doi: 10.3109/17453678508994360.
- [94] E. L. Hartmann, M. Gatesman, J. Roskopf-Somerville, R. Stratta, A. Farney, ve A. Sundberg, "Management of leukopenia in kidney and pancreas transplant recipients", *Clin Transplant*, c. 22, sy 6, ss. 822-828, Ara. 2008, doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00893.x.
- [95] Y. Vanrenterghem vd., "Prevalence and management of anemia in renal transplant recipients: a European survey", *Am J Transplant*, c. 3, sy 7, ss. 835-845, Tem. 2003, doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00133.x.
- [96] B. L. Kasiske, J. J. Snyder, D. T. Gilbertson, ve C. Wang, "Cancer after kidney transplantation in the United States", *Am J Transplant*, c. 4, sy 6, ss. 905-913, Haz. 2004, doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00450.x.
- [97] S. Euvrard, J. Kanitakis, ve A. Claudy, "Skin cancers after organ transplantation", *N Engl J Med*, c. 348, sy 17, ss. 1681-1691, Nis. 2003, doi: 10.1056/NEJMra022137.
- [98] J. Adami vd., "Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden", *Br J Cancer*, c. 89, sy 7, ss. 1221-1227, Eki. 2003, doi: 10.1038/sj.bjc.6601219.

- [99] S. Caillard, L. Y. Agodoa, E. M. Bohlen, ve K. C. Abbott, "Myeloma, Hodgkin disease, and lymphoid leukemia after renal transplantation: characteristics, risk factors and prognosis", *Transplantation*, c. 81, sy 6, ss. 888-895, Mar. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000203554.54242.56.
- [100] B. L. Kasiske *vd.*, "Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation", *J Am Soc Nephrol*, c. 11 Suppl 15, ss. S1-86, Eki. 2000.
- [101] J. M. Osorio, J. Bravo, A. Pérez, C. Ferreyra, ve A. Osuna, "Magnesemia in renal transplant recipients: relation with immunosuppression and posttransplant diabetes", *Transplant Proc*, c. 42, sy 8, ss. 2910-2913, Eki. 2010, doi: 10.1016/j.transproceed.2010.08.016.
- [102] Kevin C. Abbott, P. L. Kimmel, V. Dharmidharka, R. J. Oglesby, L. Y. Agodoa, ve S. Caillard, "New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications", *Transplantation*, c. 80, sy 10, ss. 1383-1391, Kas. 2005, doi: 10.1097/01.tp.0000188722.84775.af.
- [103] D. B. McKay ve M. A. Josephson, "Pregnancy after kidney transplantation", *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 3 Suppl 2, ss. S117-125, Mar. 2008, doi: 10.2215/CJN.02980707.
- [104] F. Akbari *vd.*, "Effect of renal transplantation on sperm quality and sex hormone levels", *BJU Int*, c. 92, sy 3, ss. 281-283, Ağu. 2003, doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04323.x.
- [105] N. M. Sifontis, L. A. Coscia, S. Constantinescu, A. F. Lavelanet, M. J. Moritz, ve V. T. Armenti, "Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus", *Transplantation*, c. 82, sy 12, ss. 1698-1702, Ara. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
- [106] "Organ Procurement and Transplantation Network", Kas. 20, 2013. <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
- [107] K. Solez *vd.*, "International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology", *Kidney Int*, c. 44, sy 2, ss. 411-422, Ağu. 1993, doi: 10.1038/ki.1993.259.
- [108] C. Wiebe *vd.*, "Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant", *Am J Transplant*, c. 12, sy 5, ss. 1157-1167, May. 2012, doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x.
- [109] R. F. Saidi *vd.*, "Outcome of kidney transplantation using expanded criteria donors and donation after cardiac death kidneys: realities and costs", *Am J Transplant*, c. 7, sy 12, ss. 2769-2774, Ara. 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.01993.x.
- [110] A. J. Matas *vd.*, "OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney", *Am J Transplant*, c. 14 Suppl 1, ss. 11-44, Oca. 2014, doi: 10.1111/ajt.12579.
- [111] P. Schnuelle, D. Lorenz, M. Trede, ve F. J. Van Der Woude, "Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up", *J Am Soc Nephrol*, c. 9, sy 11, ss. 2135-2141, Kas. 1998, doi: 10.1681/ASN.V9112135.
- [112] J. J. Snyder, B. L. Kasiske, D. T. Gilbertson, ve A. J. Collins, "A comparison of transplant outcomes in peritoneal and hemodialysis patients", *Kidney Int*, c. 62, sy 4, ss. 1423-1430, Eki. 2002, doi: 10.1111/j.1523-1755.2002.kid563.x.
- [113] "International comparison of allograft and patient survival after kidney transplantation", 2021. https://www.uptodate.com/contents/kidney-transplantation-in-adults-patient-survival-after-kidney-transplantation?search=kidney%20transplantation%20survival&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- [114] A. Hart *vd.*, "OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney", *Am J Transplant*, c. 18 Suppl 1, ss. 18-113, Oca. 2018, doi: 10.1111/ajt.14557.
- [115] R. A. Wolfe *vd.*, "Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant", *N Engl J Med*, c. 341, sy 23, ss. 1725-1730, Ara. 1999, doi: 10.1056/NEJM199912023412303.
- [116] S. M. Arend, M. J. Mallat, R. J. Westendorp, F. J. van der Woude, ve L. A. van Es, "Patient survival after renal transplantation; more than 25 years follow-up", *Nephrol Dial Transplant*, c. 12, sy 8, ss. 1672-1679, Ağu. 1997, doi: 10.1093/ndt/12.8.1672.
- [117] V. Fabrizi *vd.*, "Patient and graft survival in older kidney transplant recipients: does age matter?", *J Am Soc Nephrol*, c. 15, sy 4, ss. 1052-1060, Nis. 2004, doi: 10.1097/01.asn.0000120370.35927.40.
- [118] A. O. Ojo, "Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention", *Transplantation*, c. 82, sy 5, ss. 603-611, Eyl. 2006, doi: 10.1097/01.tp.0000235527.81917.fe.
- [119] F. Locatelli, P. Pozzoni, ve L. Del Vecchio, "Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease", *J Am Soc Nephrol*, c. 15 Suppl 1, ss. S25-29, Oca. 2004, doi: 10.1097/01.asn.0000093239.32602.04.

- [120] A. O. Ojo, J. A. Hanson, R. A. Wolfe, A. B. Leichtman, L. Y. Agodoa, ve F. K. Port, “Long-term survival in renal transplant recipients with graft function”, *Kidney Int*, c. 57, sy 1, ss. 307-313, Oca. 2000, doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00816.x.
- [121] R. J. Howard *vd.*, “The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation”, *Transplantation*, c. 73, sy 12, ss. 1923-1928, Haz. 2002, doi: 10.1097/00007890-200206270-00013.
- [122] “WHO, Republic of Turkey Ministry of Health, Multisectoral action plan of Turkey for noncommunicable diseases, 2017-2025”, Mar. 2019.
- [123] “US Renal Data System. USRDS 2016 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.”, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases., 2016.
- [124] P. Muntner, J. He, L. Hamm, C. Loria, ve P. K. Whelton, “Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States”, *J Am Soc Nephrol*, c. 13, sy 3, ss. 745-753, Mar. 2002, doi: 10.1681/ASN.V133745.
- [125] M. G. Shlipak, P. A. Heidenreich, H. Noguchi, G. M. Chertow, W. S. Browner, ve M. B. McClellan, “Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients”, *Ann Intern Med*, c. 137, sy 7, ss. 555-562, Eki. 2002, doi: 10.7326/0003-4819-137-7-200210010-00006.
- [126] J. Sosnov, D. Lessard, R. J. Goldberg, J. Yarzebski, ve J. M. Gore, “Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective”, *Am J Kidney Dis*, c. 47, sy 3, ss. 378-384, Mar. 2006, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.017.
- [127] M. van der Velde *vd.*, “Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts”, *Kidney Int*, c. 79, sy 12, ss. 1341-1352, Haz. 2011, doi: 10.1038/ki.2010.536.
- [128] M. Tonelli *vd.*, “Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study”, *Lancet*, c. 380, sy 9844, ss. 807-814, Eyl. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)60572-8.
- [129] N. Savji *vd.*, “Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects”, *J Am Coll Cardiol*, c. 61, sy 16, ss. 1736-1743, Nis. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.054.
- [130] K. Kappert *vd.*, “Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET)”, *Circulation*, c. 126, sy 8, ss. 934-941, Ağu. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.086660.
- [131] T. Gordon, W. B. Kannel, M. C. Hjortland, ve P. M. McNamara, “Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study”, *Ann Intern Med*, c. 89, sy 2, ss. 157-161, Ağu. 1978, doi: 10.7326/0003-4819-89-2-157.
- [132] H. D. Sesso, I. M. Lee, J. M. Gaziano, K. M. Rexrode, R. J. Glynn, ve J. E. Buring, “Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women”, *Circulation*, c. 104, sy 4, ss. 393-398, Tem. 2001, doi: 10.1161/hc2901.093115.
- [133] J. Patel *vd.*, “Basic vs More Complex Definitions of Family History in the Prediction of Coronary Heart Disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis”, *Mayo Clin Proc*, c. 93, sy 9, ss. 1213-1223, Eyl. 2018, doi: 10.1016/j.mayocp.2018.01.014.
- [134] C. M. M. Lawes, S. Vander Hoorn, A. Rodgers, ve International Society of Hypertension, “Global burden of blood-pressure-related disease, 2001”, *Lancet*, c. 371, sy 9623, ss. 1513-1518, May. 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8.
- [135] S. Lewington, R. Clarke, N. Qizilbash, R. Peto, R. Collins, ve Prospective Studies Collaboration, “Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies”, *Lancet*, c. 360, sy 9349, ss. 1903-1913, Ara. 2002, doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
- [136] J. J. Genest *vd.*, “Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease”, *Circulation*, c. 85, sy 6, ss. 2025-2033, Haz. 1992, doi: 10.1161/01.cir.85.6.2025.
- [137] S. M. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa, K. Pyörälä, ve M. Laakso, “Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction”, *N Engl J Med*, c. 339, sy 4, ss. 229-234, Tem. 1998, doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
- [138] A. Rawshani *vd.*, “Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study”, *Lancet*, c. 392, sy 10146, ss. 477-486, Ağu. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.

- [139] I. Njølstad, E. Arnesen, ve P. G. Lund-Larsen, "Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study", *Circulation*, c. 93, sy 3, ss. 450-456, Şub. 1996, doi: 10.1161/01.cir.93.3.450.
- [140] C. Held *vd.*, "Physical activity levels, ownership of goods promoting sedentary behaviour and risk of myocardial infarction: results of the INTERHEART study", *Eur Heart J*, c. 33, sy 4, ss. 452-466, Şub. 2012, doi: 10.1093/eurheartj/ehr432.
- [141] R. H. Eckel *vd.*, "Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: executive summary", *Circulation*, c. 110, sy 18, ss. 2968-2975, Kas. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000140086.88453.9A.
- [142] U. N. Khot *vd.*, "Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease", *JAMA*, c. 290, sy 7, ss. 898-904, Ağu. 2003, doi: 10.1001/jama.290.7.898.
- [143] D. G. Hackam ve S. S. Anand, "Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence", *JAMA*, c. 290, sy 7, ss. 932-940, Ağu. 2003, doi: 10.1001/jama.290.7.932.
- [144] T. Z. Naqvi ve M.-S. Lee, "Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment", *JACC Cardiovasc Imaging*, c. 7, sy 10, ss. 1025-1038, Eki. 2014, doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014.
- [145] C. Vlachopoulos *vd.*, "The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society", *Atherosclerosis*, c. 241, sy 2, ss. 507-532, Ağu. 2015, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007.
- [146] L. Zanolli *vd.*, "Increased carotid stiffness and remodelling at early stages of chronic kidney disease", *J Hypertens*, c. 37, sy 6, ss. 1176-1182, Haz. 2019, doi: 10.1097/HJH.0000000000002007.
- [147] A. P. Guerin, J. Blacher, B. Pannier, S. J. Marchais, M. E. Safar, ve G. M. London, "Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure", *Circulation*, c. 103, sy 7, ss. 987-992, Şub. 2001, doi: 10.1161/01.cir.103.7.987.
- [148] A. J. Donato *vd.*, "Vascular endothelial dysfunction with aging: endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, c. 297, sy 1, ss. H425-432, Tem. 2009, doi: 10.1152/ajpheart.00689.2008.
- [149] L. A. Lesniewski *vd.*, "B6D2F1 Mice are a suitable model of oxidative stress-mediated impaired endothelium-dependent dilation with aging", *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, c. 64, sy 1, ss. 9-20, Oca. 2009, doi: 10.1093/gerona/gln049.
- [150] G. M. London, M. E. Safar, ve B. Pannier, "Aortic Aging in ESRD: Structural, Hemodynamic, and Mortality Implications", *J Am Soc Nephrol*, c. 27, sy 6, ss. 1837-1846, Haz. 2016, doi: 10.1681/ASN.2015060617.
- [151] C.-F. Wu *vd.*, "Serum Sclerostin But Not DKK-1 Correlated with Central Arterial Stiffness in End Stage Renal Disease Patients", *Int J Environ Res Public Health*, c. 17, sy 4, Şub. 2020, doi: 10.3390/ijerph17041230.
- [152] J. Gong *vd.*, "Relationship between components of metabolic syndrome and arterial stiffness in Chinese hypertensives", *Clin Exp Hypertens*, c. 42, sy 2, ss. 146-152, 2020, doi: 10.1080/10641963.2019.1590385.
- [153] P.-W. Tseng, J.-S. Hou, D.-A. Wu, ve B.-G. Hsu, "High serum adipocyte fatty acid binding protein concentration linked with increased aortic arterial stiffness in patients with type 2 diabetes", *Clin Chim Acta*, c. 495, ss. 35-39, Ağu. 2019, doi: 10.1016/j.cca.2019.03.1629.
- [154] M. Vervloet ve M. Cozzolino, "Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall?", *Kidney Int*, c. 91, sy 4, ss. 808-817, Nis. 2017, doi: 10.1016/j.kint.2016.09.024.
- [155] P. Lacolley, V. Regnault, P. Segers, ve S. Laurent, "Vascular Smooth Muscle Cells and Arterial Stiffening: Relevance in Development, Aging, and Disease", *Physiol Rev*, c. 97, sy 4, ss. 1555-1617, Eki. 2017, doi: 10.1152/physrev.00003.2017.
- [156] J.-H. Park, Y. M. Jin, S. Hwang, D.-H. Cho, D.-H. Kang, ve I. Jo, "Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development", *Nitric Oxide*, c. 32, ss. 36-42, Ağu. 2013, doi: 10.1016/j.niox.2013.04.003.
- [157] M. Mazzali *vd.*, "Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism", *Am J Physiol Renal Physiol*, c. 282, sy 6, ss. F991-997, Haz. 2002, doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
- [158] S. Jamwal ve S. Sharma, "Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders", *Inflamm Res*, c. 67, sy 5, ss. 391-405, May. 2018, doi: 10.1007/s00011-018-1129-8.
- [159] D. Aronson, "Cross-linking of glycated collagen in the pathogenesis of arterial and myocardial stiffening of aging and diabetes", *J Hypertens*, c. 21, sy 1, ss. 3-12, Oca. 2003, doi: 10.1097/00004872-200301000-00002.

- [160] G. Tripepi *vd.*, “Inflammation and asymmetric dimethylarginine for predicting death and cardiovascular events in ESRD patients”, *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 6, sy 7, ss. 1714-1721, Tem. 2011, doi: 10.2215/CJN.11291210.
- [161] F. Mallamaci, G. Tripepi, R. Maas, L. Malatino, R. Böger, ve C. Zoccali, “Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease”, *J Am Soc Nephrol*, c. 15, sy 2, ss. 435-441, Şub. 2004, doi: 10.1097/01.asn.0000106717.58091.f6.
- [162] C. Zoccali *vd.*, “Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study”, *Lancet*, c. 358, sy 9299, ss. 2113-2117, Ara. 2001, doi: 10.1016/s0140-6736(01)07217-8.
- [163] N. Dhaun, J. Goddard, ve D. J. Webb, “The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease”, *J Am Soc Nephrol*, c. 17, sy 4, ss. 943-955, Nis. 2006, doi: 10.1681/ASN.2005121256.
- [164] A. B. Reiss, I. Voloshyna, J. De Leon, N. Miyawaki, ve J. Mattana, “Cholesterol Metabolism in CKD”, *Am J Kidney Dis*, c. 66, sy 6, ss. 1071-1082, Ara. 2015, doi: 10.1053/j.ajkd.2015.06.028.
- [165] H. Kataoka, R. Murakami, Y. Numaguchi, K. Okumura, ve T. Murohara, “Angiotensin II type 1 receptor blockers prevent tumor necrosis factor-alpha-mediated endothelial nitric oxide synthase reduction and superoxide production in human umbilical vein endothelial cells”, *Eur J Pharmacol*, c. 636, sy 1-3, ss. 36-41, Haz. 2010, doi: 10.1016/j.ejphar.2010.03.025.
- [166] J. Liu *vd.*, “Inflammation disrupts the LDL receptor pathway and accelerates the progression of vascular calcification in ESRD patients”, *PLoS One*, c. 7, sy 10, s. e47217, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0047217.
- [167] V. G. DeMarco, A. R. Aroor, ve J. R. Sowers, “The pathophysiology of hypertension in patients with obesity”, *Nat Rev Endocrinol*, c. 10, sy 6, ss. 364-376, Haz. 2014, doi: 10.1038/nrendo.2014.44.
- [168] S. J. Ziemann, V. Melenovsky, ve D. A. Kass, “Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness”, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, c. 25, sy 5, ss. 932-943, May. 2005, doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29.
- [169] D. G. Brillante, A. J. O’Sullivan, ve L. G. Howes, “Arterial stiffness in insulin resistance: the role of nitric oxide and angiotensin II receptors”, *Vasc Health Risk Manag*, c. 5, sy 1, ss. 73-78, 2009.
- [170] H. Su, W. B. Lau, ve X.-L. Ma, “Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance”, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, c. 38, sy 12, ss. 897-904, Ara. 2011, doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05606.x.
- [171] J. N. Noblet, A. G. Goodwill, D. J. Sassoon, A. M. Kiel, ve J. D. Tune, “Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway”, *Basic Res Cardiol*, c. 111, sy 3, s. 25, May. 2016, doi: 10.1007/s00395-016-0545-6.
- [172] S. Ossareh, “Vascular calcification in chronic kidney disease: mechanisms and clinical implications”, *Iran J Kidney Dis*, c. 5, sy 5, ss. 285-299, Eyl. 2011.
- [173] S. M. Moe ve N. X. Chen, “Mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease”, *J Am Soc Nephrol*, c. 19, sy 2, ss. 213-216, Şub. 2008, doi: 10.1681/ASN.2007080854.
- [174] M. Nakayama *vd.*, “Fibroblast growth factor 23 is associated with carotid artery calcification in chronic kidney disease patients not undergoing dialysis: a cross-sectional study”, *BMC Nephrol*, c. 14, s. 22, Oca. 2013, doi: 10.1186/1471-2369-14-22.
- [175] A. Aoki, F. Kojima, K. Uchida, Y. Tanaka, ve K. Nitta, “Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients”, *Geriatr Gerontol Int*, c. 9, sy 3, ss. 246-252, Eyl. 2009, doi: 10.1111/j.1447-0594.2009.00528.x.
- [176] A. Calver, J. Collier, A. Leone, S. Moncada, ve P. Vallance, “Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers”, *J Hum Hypertens*, c. 7, sy 2, ss. 193-194, Nis. 1993.
- [177] M. Briet *vd.*, “Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease”, *Kidney Int*, c. 69, sy 2, ss. 350-357, Oca. 2006, doi: 10.1038/sj.ki.5000047.
- [178] L. Zanoli, S. Rastelli, G. Inserra, ve P. Castellino, “Arterial structure and function in inflammatory bowel disease”, *World J Gastroenterol*, c. 21, sy 40, ss. 11304-11311, Eki. 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11304.
- [179] C. Fortier ve M. Agharazii, “Arterial Stiffness Gradient”, *Pulse (Basel)*, c. 3, sy 3-4, ss. 159-166, Nis. 2016, doi: 10.1159/000438852.
- [180] J. Singer, J. N. Trollor, B. T. Baune, P. S. Sachdev, ve E. Smith, “Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review”, *Ageing Res Rev*, c. 15, ss. 16-27, May. 2014, doi: 10.1016/j.arr.2014.02.002.
- [181] M. Kaur, D. S. Chandran, A. K. Jaryal, D. Bhowmik, S. K. Agarwal, ve K. K. Deepak, “Baroreflex dysfunction in chronic kidney disease”, *World J Nephrol*, c. 5, sy 1, ss. 53-65, Oca. 2016, doi: 10.5527/wjn.v5.i1.53.

- [182] L. Zanoli *vd.*, “The Neural Baroreflex Pathway in Subjects With Metabolic Syndrome: A Sub-Study of the Paris Prospective Study III”, *Medicine (Baltimore)*, c. 95, sy 2, s. e2472, Oca. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000002472.
- [183] F. U. S. Mattace-Raso *vd.*, “Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study”, *J Hypertens*, c. 25, sy 7, ss. 1421-1426, Tem. 2007, doi: 10.1097/HJH.0b013e32811d6a07.
- [184] C. Zoccali *vd.*, “Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease”, *Circulation*, c. 105, sy 11, ss. 1354-1359, Mar. 2002, doi: 10.1161/hc1102.105261.
- [185] C. Zoccali *vd.*, “Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease”, *Hypertension*, c. 40, sy 1, ss. 41-46, Tem. 2002, doi: 10.1161/01.hyp.0000022063.50739.60.
- [186] M. David *vd.*, “Pulse wave velocity testing in the Baltimore longitudinal study of aging”, *J Vis Exp*, sy 84, s. e50817, Šub. 2014, doi: 10.3791/50817.
- [187] J. Baulmann *vd.*, “A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods”, *J Hypertens*, c. 26, sy 3, ss. 523-528, Mar. 2008, doi: 10.1097/HJH.0b013e3282f314f7.
- [188] R. R. Townsend *vd.*, “Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association”, *Hypertension*, c. 66, sy 3, ss. 698-722, Eyl. 2015, doi: 10.1161/HYP.0000000000000033.
- [189] Y. Zhang, D. Agnoletti, Y. Xu, J.-G. Wang, J. Blacher, ve M. E. Safar, “Carotid-femoral pulse wave velocity in the elderly”, *J Hypertens*, c. 32, sy 8, ss. 1572-1576; discussion 1576, AĞu. 2014, doi: 10.1097/HJH.0000000000000187.
- [190] M. Butlin *vd.*, “Carotid-femoral pulse wave velocity assessment using novel cuff-based techniques: comparison with tonometric measurement”, *J Hypertens*, c. 31, sy 11, ss. 2237-2243; discussion 2243, Kas. 2013, doi: 10.1097/HJH.0b013e328363c789.
- [191] D. Campo *vd.*, “Measurement of Aortic Pulse Wave Velocity With a Connected Bathroom Scale”, *Am J Hypertens*, c. 30, sy 9, ss. 876-883, Eyl. 2017, doi: 10.1093/ajh/hpx059.
- [192] P. Skrzypczyk ve M. Pańczyk-Tomaszewska, “Methods to evaluate arterial structure and function in children - State-of-the art knowledge”, *Adv Med Sci*, c. 62, sy 2, ss. 280-294, Eyl. 2017, doi: 10.1016/j.advms.2017.03.001.
- [193] T. Yang *vd.*, “A Wearable and Highly Sensitive Graphene Strain Sensor for Precise Home-Based Pulse Wave Monitoring”, *ACS Sens*, c. 2, sy 7, ss. 967-974, Tem. 2017, doi: 10.1021/acssensors.7b00230.
- [194] A. Saiki *vd.*, “The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases”, *J Atheroscler Thromb*, c. 23, sy 2, ss. 155-168, 2016, doi: 10.5551/jat.32797.
- [195] Y. Lu *vd.*, “Comparison of Carotid-Femoral and Brachial-Ankle Pulse-Wave Velocity in Association With Target Organ Damage in the Community-Dwelling Elderly Chinese: The Northern Shanghai Study”, *J Am Heart Assoc*, c. 6, sy 2, Šub. 2017, doi: 10.1161/JAHA.116.004168.
- [196] B. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais, M. E. Safar, ve G. M. London, “Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients”, *Hypertension*, c. 45, sy 4, ss. 592-596, Nis. 2005, doi: 10.1161/01.HYP.0000159190.71253.c3.
- [197] Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration, “Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘establishing normal and reference values’”, *Eur Heart J*, c. 31, sy 19, ss. 2338-2350, Eki. 2010, doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
- [198] L. L. Cooper *vd.*, “Microvascular Function Contributes to the Relation Between Aortic Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study”, *Circ Cardiovasc Imaging*, c. 9, sy 12, Ara. 2016, doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004979.
- [199] K. Sutton-Tyrrell *vd.*, “Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults”, *Circulation*, c. 111, sy 25, ss. 3384-3390, Haz. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.483628.
- [200] S. Laurent *vd.*, “Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients”, *Hypertension*, c. 37, sy 5, ss. 1236-1241, May. 2001, doi: 10.1161/01.hyp.37.5.1236.
- [201] K. Cruickshank, L. Riste, S. G. Anderson, J. S. Wright, G. Dunn, ve R. G. Gosling, “Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function?”, *Circulation*, c. 106, sy 16, ss. 2085-2090, Eki. 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000033824.02722.f7.
- [202] J. A. Chirinos *vd.*, “Arterial stiffness, central pressures, and incident hospitalized heart failure in the chronic renal insufficiency cohort study”, *Circ Heart Fail*, c. 7, sy 5, ss. 709-716, Eyl. 2014, doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001041.
- [203] A. L. Pauca, M. F. O'Rourke, ve N. D. Kon, “Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform”, *Hypertension*, c. 38, sy 4, ss. 932-937, Eki. 2001, doi: 10.1161/hy1001.096106.

- [204] I. B. Wilkinson, S. S. Franklin, I. R. Hall, S. Tyrrell, ve J. R. Cockcroft, "Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects", *Hypertension*, c. 38, sy 6, ss. 1461-1466, Ara. 2001, doi: 10.1161/hy1201.097723.
- [205] I. B. Wilkinson, H. MacCallum, L. Flint, J. R. Cockcroft, D. E. Newby, ve D. J. Webb, "The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans", *J Physiol*, c. 525 Pt 1, ss. 263-270, May. 2000, doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00263.x.
- [206] Y. Matsui, K. Kario, J. Ishikawa, S. Hoshida, K. Eguchi, ve K. Shimada, "Smoking and antihypertensive medication: interaction between blood pressure reduction and arterial stiffness", *Hypertens Res*, c. 28, sy 8, ss. 631-638, Ağu. 2005, doi: 10.1291/hypres.28.631.
- [207] T. Weber *vd.*, "Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease", *Circulation*, c. 109, sy 2, ss. 184-189, Oca. 2004, doi: 10.1161/01.CIR.0000105767.94169.E3.
- [208] G. M. London, J. Blacher, B. Pannier, A. P. Guérin, S. J. Marchais, ve M. E. Safar, "Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure", *Hypertension*, c. 38, sy 3, ss. 434-438, Eyl. 2001, doi: 10.1161/01.hyp.38.3.434.
- [209] A. Sidibé *vd.*, "Reduction of Arterial Stiffness After Kidney Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis", *J Am Heart Assoc*, c. 6, sy 12, Ara. 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.007235.
- [210] Y. Shahin, J. A. Khan, ve I. Chetter, "Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials", *Atherosclerosis*, c. 221, sy 1, ss. 18-33, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
- [211] A. E. Raptis *vd.*, "Effect of aliskiren on circulating endothelial progenitor cells and vascular function in patients with type 2 diabetes and essential hypertension", *Am J Hypertens*, c. 28, sy 1, ss. 22-29, Oca. 2015, doi: 10.1093/ajh/hpu119.
- [212] J. A. Chirinos *vd.*, "Aldosterone, inactive matrix gla-protein, and large artery stiffness in hypertension", *J Am Soc Hypertens*, c. 12, sy 9, ss. 681-689, Eyl. 2018, doi: 10.1016/j.jash.2018.06.018.
- [213] N. C. Edwards, R. P. Steeds, P. M. Stewart, C. J. Ferro, ve J. N. Townend, "Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial", *J Am Coll Cardiol*, c. 54, sy 6, ss. 505-512, Ağu. 2009, doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.066.
- [214] A. Tahara *vd.*, "Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice", *Eur J Pharmacol*, c. 715, sy 1-3, ss. 246-255, Eyl. 2013, doi: 10.1016/j.ejphar.2013.05.014.
- [215] L. Zanoli *vd.*, "Inflammation and Aortic Pulse Wave Velocity: A Multicenter Longitudinal Study in Patients With Inflammatory Bowel Disease", *J Am Heart Assoc*, c. 8, sy 3, s. e010942, Şub. 2019, doi: 10.1161/JAHA.118.010942.
- [216] L. Zanoli, P. Boutouyrie, P. Lentini, S. Rastelli, ve P. Castellino, "Maintenance therapy with salicylates is associated with aortic stiffening in patients with inflammatory bowel disease", *J Hypertens*, c. 35, sy 4, ss. 898-899, Nis. 2017, doi: 10.1097/HJH.0000000000001235.
- [217] L. Ghiadoni *vd.*, "Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure", *J Nephrol*, c. 17, sy 4, ss. 512-519, Ağu. 2004.
- [218] N. Dhaun *vd.*, "Selective endothelin-A receptor antagonism reduces proteinuria, blood pressure, and arterial stiffness in chronic proteinuric kidney disease", *Hypertension*, c. 57, sy 4, ss. 772-779, Nis. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.167486.
- [219] S. Iimori *vd.*, "Effects of sevelamer hydrochloride on mortality, lipid abnormality and arterial stiffness in hemodialyzed patients: a propensity-matched observational study", *Clin Exp Nephrol*, c. 16, sy 6, ss. 930-937, Ara. 2012, doi: 10.1007/s10157-012-0640-4.
- [220] L. A. Beveridge *vd.*, "Effect of Vitamin D Supplementation on Markers of Vascular Function: A Systematic Review and Individual Participant Meta-Analysis", *J Am Heart Assoc*, c. 7, sy 11, May. 2018, doi: 10.1161/JAHA.117.008273.
- [221] M. Mazidi, E. Karimi, P. Rezaie, ve H. Vatanparast, "The impact of vitamin D supplement intake on vascular endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials", *Food Nutr Res*, c. 61, sy 1, s. 1273574, 2017, doi: 10.1080/16546628.2016.1273574.
- [222] R. Tabrizi *vd.*, "The Effects of Vitamin D Supplementation on Markers Related to Endothelial Function Among Patients with Metabolic Syndrome and Related Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials", *Horm Metab Res*, c. 50, sy 8, ss. 587-596, Ağu. 2018, doi: 10.1055/a-0651-4842.

- [223] W. Xin, S. Mi, ve Z. Lin, "Allopurinol therapy improves vascular endothelial function in subjects at risk for cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials", *Cardiovasc Ther*, c. 34, sy 6, ss. 441-449, Ara. 2016, doi: 10.1111/1755-5922.12215.
- [224] G. Deng, Z. Qiu, D. Li, Y. Fang, ve S. Zhang, "Effects of Allopurinol on Arterial Stiffness: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *Med Sci Monit*, c. 22, ss. 1389-1397, Nis. 2016, doi: 10.12659/msm.898370.
- [225] W. Martinet, H. De Loof, ve G. R. Y. De Meyer, "mTOR inhibition: a promising strategy for stabilization of atherosclerotic plaques", *Atherosclerosis*, c. 233, sy 2, ss. 601-607, Nis. 2014, doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.040.
- [226] S. T. Haller *vd.*, "Rapamycin Attenuates Cardiac Fibrosis in Experimental Uremic Cardiomyopathy by Reducing Marinobufagenin Levels and Inhibiting Downstream Pro-Fibrotic Signaling", *J Am Heart Assoc*, c. 5, sy 10, Eyl. 2016, doi: 10.1161/JAHA.116.004106.
- [227] J. B. Rouillet, H. Xue, D. A. McCarron, S. Holcomb, ve W. M. Bennett, "Vascular mechanisms of cyclosporin-induced hypertension in the rat", *J Clin Invest*, c. 93, sy 5, ss. 2244-2250, May. 1994, doi: 10.1172/JCI117222.
- [228] D. E. Sholter ve P. W. Armstrong, "Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system", *Can J Cardiol*, c. 16, sy 4, ss. 505-511, Nis. 2000.
- [229] H. Ro *vd.*, "Can Kidney Transplantation Improve Arterial Stiffness in End-Stage Renal Patients?", *Transplant Proc*, c. 48, sy 3, ss. 884-886, Nis. 2016, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.080.
- [230] S. A. Bahous, A. Stephan, J. Blacher, ve M. E. Safar, "Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation", *Hypertension*, c. 47, sy 2, ss. 216-221, Şub. 2006, doi: 10.1161/01.HYP.0000201234.35551.2e.
- [231] A. Kolonko, J. Chudek, M. Szotowska, P. Kuczera, ve A. Wiecek, "Cardiovascular Risk Factors and Markers of Atherosclerosis in Stable Kidney Transplant Recipients", *Transplant Proc*, c. 48, sy 5, ss. 1543-1550, Haz. 2016, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.12.134.
- [232] A. Kolonko *vd.*, "Arterial stiffness but not endothelial dysfunction is associated with multidrug antihypertensive therapy and nondipper blood pressure pattern in kidney transplant recipients", *Medicine (Baltimore)*, c. 97, sy 36, s. e11870, Eyl. 2018, doi: 10.1097/MD.00000000000011870.
- [233] S. Feng *vd.*, "Kidney transplantation improves arterial stiffness in patients with end-stage renal disease", *Int Urol Nephrol*, c. 52, sy 5, ss. 877-884, May. 2020, doi: 10.1007/s11255-020-02376-3.
- [234] M. Ayub, K. Ullah, I. Masroor, ve G. U. Butt, "Predictive factors for increased aortic pulse wave velocity in renal transplant recipients and its relation to graft outcome", *Saudi J Kidney Dis Transpl*, c. 26, sy 6, ss. 1130-1134, Kas. 2015, doi: 10.4103/1319-2442.168581.
- [235] D. O. Dahle *vd.*, "Aortic Stiffness in a Mortality Risk Calculator for Kidney Transplant Recipients", *Transplantation*, c. 99, sy 8, ss. 1730-1737, Ağu. 2015, doi: 10.1097/TP.0000000000000660.
- [236] L. Cheddani *vd.*, "From arterial stiffness to kidney graft microvasculature: Mortality and graft survival within a cohort of 220 kidney transplant recipients", *PLoS One*, c. 13, sy 5, s. e0195928, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0195928.
- [237] S. A. Bahous, A. Stephan, W. Barakat, J. Blacher, R. Asmar, ve M. E. Safar, "Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients", *Kidney Int*, c. 66, sy 4, ss. 1486-1492, Eki. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00912.x.
- [238] K. J. Claes *vd.*, "Aortic calcifications and arterial stiffness as predictors of cardiovascular events in incident renal transplant recipients", *Transpl Int*, c. 26, sy 10, ss. 973-981, Eki. 2013, doi: 10.1111/tri.12151.
- [239] K. Keven *vd.*, "Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index", *Clin Transplant*, c. 22, sy 3, ss. 360-365, Haz. 2008, doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00794.x.
- [240] S. Ignace *vd.*, "Age-related and blood pressure-independent reduction in aortic stiffness after kidney transplantation", *J Hypertens*, c. 29, sy 1, ss. 130-136, Oca. 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e32833f5e68.
- [241] K. Hotta *vd.*, "Successful kidney transplantation ameliorates arterial stiffness in end-stage renal disease patients", *Transplant Proc*, c. 44, sy 3, ss. 684-686, Nis. 2012, doi: 10.1016/j.transproceed.2011.11.016.
- [242] A. Karras *vd.*, "Reversal of Arterial Stiffness and Maladaptative Arterial Remodeling After Kidney Transplantation", *J Am Heart Assoc*, c. 6, sy 9, Eyl. 2017, doi: 10.1161/JAHA.117.006078.
- [243] D. W. Brown, W. H. Giles, ve J. B. Croft, "Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and the effect of hypertension", *Am Heart J*, c. 140, sy 6, ss. 848-856, Ara. 2000, doi: 10.1067/mhj.2000.111112.

- [244] P. G. Jørgensen, J. S. Jensen, J. L. Marott, G. B. Jensen, M. Appleyard, ve R. Mogelvang, "Electrocardiographic changes improve risk prediction in asymptomatic persons age 65 years or above without cardiovascular disease", *J Am Coll Cardiol*, c. 64, sy 9, ss. 898-906, Eyl. 2014, doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.050.
- [245] L. G. Ekelund, W. L. Haskell, J. L. Johnson, F. S. Whaley, M. H. Criqui, ve D. S. Sheps, "Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men. The Lipid Research Clinics Mortality Follow-up Study", *N Engl J Med*, c. 319, sy 21, ss. 1379-1384, Kas. 1988, doi: 10.1056/NEJM198811243192104.
- [246] A. Saxena vd., "Protective role of resting heart rate on all-cause and cardiovascular disease mortality", *Mayo Clin Proc*, c. 88, sy 12, ss. 1420-1426, Ara. 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.09.011.
- [247] M. O'Rourke ve E. D. Frohlich, "Pulse pressure: Is this a clinically useful risk factor?", *Hypertension*, c. 34, sy 3, ss. 372-374, Eyl. 1999, doi: 10.1161/01.hyp.34.3.372.
- [248] S. S. Franklin, S. A. Khan, N. D. Wong, M. G. Larson, ve D. Levy, "Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study", *Circulation*, c. 100, sy 4, ss. 354-360, Tem. 1999, doi: 10.1161/01.cir.100.4.354.
- [249] S. S. Franklin, "Ageing and hypertension: the assessment of blood pressure indices in predicting coronary heart disease", *J Hypertens Suppl*, c. 17, sy 5, ss. S29-36, Ara. 1999.
- [250] J. P. Piccini vd., "Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts", *Circulation*, c. 127, sy 2, ss. 224-232, Oca. 2013, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
- [251] Edgar V. Lerma, Mitchell H. Rosner, Mark A. Prazella(eds), Georges N. Nakhoul, Joseph V. Nally, "Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease", içinde *Current Diagnosis and Treatment Nephrology and Hypertension*, 2. bs, Chiago: McGraw-Hill Education, 2018, ss. 221-233.
- [252] C. A. Herzog vd., "Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)", *Kidney Int*, c. 80, sy 6, ss. 572-586, Eyl. 2011, doi: 10.1038/ki.2011.223.
- [253] A. Aggarwal, Y. Wang, J. S. Rumsfeld, J. P. Curtis, P. A. Heidenreich, ve National Cardiovascular Data Registry, "Clinical characteristics and in-hospital outcome of patients with end-stage renal disease on dialysis referred for implantable cardioverter-defibrillator implantation", *Heart Rhythm*, c. 6, sy 11, ss. 1565-1571, Kas. 2009, doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.006.
- [254] A. A. Awan vd., "Trends in the Causes of Death among Kidney Transplant Recipients in the United States (1996-2014)", *Am J Nephrol*, c. 48, sy 6, ss. 472-481, 2018, doi: 10.1159/000495081.
- [255] Bethesda MD., "US Renal Data System.USRDS 2008 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States.", National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases., 2008.
- [256] B. L. Kasiske, "Risk factors for accelerated atherosclerosis in renal transplant recipients", *Am J Med*, c. 84, sy 6, ss. 985-992, Haz. 1988, doi: 10.1016/0002-9343(88)90302-6.
- [257] K. L. Lentine vd., "De novo congestive heart failure after kidney transplantation: a common condition with poor prognostic implications", *Am J Kidney Dis*, c. 46, sy 4, ss. 720-733, Eki. 2005, doi: 10.1053/j.ajkd.2005.06.019.
- [258] A. Siedlecki vd., "The impact of left ventricular systolic dysfunction on survival after renal transplantation", *Transplantation*, c. 84, sy 12, ss. 1610-1617, Ara. 2007, doi: 10.1097/01.tp.0000295748.42884.97.
- [259] N. B. Cross, A. C. Webster, P. Masson, P. J. O'Connell, ve J. C. Craig, "Antihypertensive treatment for kidney transplant recipients", *Cochrane Database Syst Rev*, sy 3, s. CD003598, Tem. 2009, doi: 10.1002/14651858.CD003598.pub2.
- [260] K. M. Wissing, D. Abramowicz, N. Broeders, ve P. Vereerstraeten, "Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection", *Transplantation*, c. 70, sy 3, ss. 464-472, Ağu. 2000, doi: 10.1097/00007890-200008150-00012.
- [261] B. Kasiske vd., "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", *Am J Transplant*, c. 4 Suppl 7, ss. 13-53, 2004, doi: 10.1111/j.1600-6135.2004.0355.x.
- [262] T. Erturk, I. Berber, ve U. Cakir, "Effect of Obesity on Clinical Outcomes of Kidney Transplant Patients", *Transplant Proc*, c. 51, sy 4, ss. 1093-1095, May. 2019, doi: 10.1016/j.transproceed.2019.02.012.

- [263] A. P. J. de Vries *vd.*, “Metabolic syndrome is associated with impaired long-term renal allograft function; not all component criteria contribute equally”, *Am J Transplant*, c. 4, sy 10, ss. 1675-1683, Eki. 2004, doi: 10.1111/j.1600-6143.2004.00558.x.
- [264] K. C. Abbott, C. M. Yuan, A. J. Taylor, D. F. Cruess, ve L. Y. C. Agodoa, “Early renal insufficiency and hospitalized heart disease after renal transplantation in the era of modern immunosuppression”, *J Am Soc Nephrol*, c. 14, sy 9, ss. 2358-2365, Eyl. 2003, doi: 10.1097/01.asn.0000083008.25305.67.
- [265] D. E. Weiner *vd.*, “Albuminuria and Allograft Failure, Cardiovascular Disease Events, and All-Cause Death in Stable Kidney Transplant Recipients: A Cohort Analysis of the FAVORIT Trial”, *Am J Kidney Dis*, c. 73, sy 1, ss. 51-61, Oca. 2019, doi: 10.1053/j.ajkd.2018.05.015.
- [266] F. G. Cosio *vd.*, “Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking”, *Clin Transplant*, c. 13, sy 4, ss. 336-341, Ağu. 1999, doi: 10.1034/j.1399-0012.1999.130410.x.
- [267] K. L. Lentine *vd.*, “Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure”, *Clin J Am Soc Nephrol*, c. 3, sy 4, ss. 1090-1101, Tem. 2008, doi: 10.2215/CJN.03080707.
- [268] N. Duerinckx *vd.*, “Correlates and Outcomes of Posttransplant Smoking in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis”, *Transplantation*, c. 100, sy 11, ss. 2252-2263, Kas. 2016, doi: 10.1097/TP.0000000000001335.
- [269] M. Z. Molnar *vd.*, “Anemia is associated with mortality in kidney-transplanted patients--a prospective cohort study”, *Am J Transplant*, c. 7, sy 4, ss. 818-824, Nis. 2007, doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01727.x.
- [270] N. Kamar ve L. Rostaing, “Negative impact of one-year anemia on long-term patient and graft survival in kidney transplant patients receiving calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil”, *Transplantation*, c. 85, sy 8, ss. 1120-1124, Nis. 2008, doi: 10.1097/TP.0b013e31816a8a1f.
- [271] S. G. Chrysant ve G. S. Chrysant, “The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review”, *Expert Rev Cardiovasc Ther*, c. 16, sy 8, ss. 559-565, Ağu. 2018, doi: 10.1080/14779072.2018.1497974.
- [272] D. Ducloux, A. Kazory, ve J.-M. Chalopin, “Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: a prospective study”, *Kidney Int*, c. 66, sy 1, ss. 441-447, Tem. 2004, doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00751.x.
- [273] B. Merhi *vd.*, “Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVORIT Trial Cohort”, *Am J Kidney Dis*, c. 70, sy 3, ss. 377-385, Eyl. 2017, doi: 10.1053/j.ajkd.2017.04.014.
- [274] R. W. Major *vd.*, “Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis”, *PLoS One*, c. 13, sy 3, s. e0192895, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0192895.
- [275] “World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia”, <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>, Eki. 30, 2015.
- [276] Sebahat Dilek TORUN, Turhan ŞALVA, “Alzheimer Hastalığının Sosyoekonomik Yükü”, *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics.*, 2012.
- [277] A. L. Sosa-Ortiz, I. Acosta-Castillo, ve M. J. Prince, “Epidemiology of dementias and Alzheimer’s disease”, *Arch Med Res*, c. 43, sy 8, ss. 600-608, Kas. 2012, doi: 10.1016/j.arcmed.2012.11.003.
- [278] K. K. F. Tsoi, J. Y. C. Chan, H. W. Hirai, S. Y. S. Wong, ve T. C. Y. Kwok, “Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis”, *JAMA Intern Med*, c. 175, sy 9, ss. 1450-1458, Eyl. 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2152.
- [279] A. J. Mitchell, “A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment”, *J Psychiatr Res*, c. 43, sy 4, ss. 411-431, Oca. 2009, doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.04.014.
- [280] L. Han, M. Cole, F. Bellavance, J. McCusker, ve F. Primeau, “Tracking cognitive decline in Alzheimer’s disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis”, *Int Psychogeriatr*, c. 12, sy 2, ss. 231-247, Haz. 2000, doi: 10.1017/s1041610200006359.
- [281] T. W. Chow, L. S. Hynan, ve A. M. Lipton, “MMSE scores decline at a greater rate in frontotemporal degeneration than in AD”, *Dement Geriatr Cogn Disord*, c. 22, sy 3, ss. 194-199, 2006, doi: 10.1159/000094870.
- [282] N. Carson, L. Leach, ve K. J. Murphy, “A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores”, *Int J Geriatr Psychiatry*, c. 33, sy 2, ss. 379-388, Şub. 2018, doi: 10.1002/gps.4756.
- [283] A. S. Costa, A. Reich, B. Fimm, S. T. Ketteler, J. B. Schulz, ve K. Reetz, “Evidence of the sensitivity of the MoCA alternate forms in monitoring cognitive change in early Alzheimer’s disease”, *Dement Geriatr Cogn Disord*, c. 37, sy 1-2, ss. 95-103, 2014, doi: 10.1159/000351864.

- [284] A. K. S. Phua *vd.*, “Low Accuracy of Brief Cognitive Tests in Tracking Longitudinal Cognitive Decline in an Asian Elderly Cohort”, *J Alzheimers Dis*, c. 62, sy 1, ss. 409-416, 2018, doi: 10.3233/JAD-170831.
- [285] S. H. Tariq, N. Tumosa, J. T. Chibnall, M. H. Perry, ve J. E. Morley, “Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder—a pilot study”, *Am J Geriatr Psychiatry*, c. 14, sy 11, ss. 900-910, Kas. 2006, doi: 10.1097/01.JGP.0000221510.33817.86.
- [286] G. B. Frisoni, N. C. Fox, C. R. Jack, P. Scheltens, ve P. M. Thompson, “The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease”, *Nat Rev Neurol*, c. 6, sy 2, ss. 67-77, Şub. 2010, doi: 10.1038/nrneuro.2009.215.
- [287] J. L. Guo ve V. M.-Y. Lee, “Seeding of normal Tau by pathological Tau conformers drives pathogenesis of Alzheimer-like tangles”, *J Biol Chem*, c. 286, sy 17, ss. 15317-15331, Nis. 2011, doi: 10.1074/jbc.M110.209296.
- [288] E. P. Helzner, N. Scarmeas, S. Cosentino, M. X. Tang, N. Schupf, ve Y. Stern, “Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases”, *Neurology*, c. 71, sy 19, ss. 1489-1495, Kas. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000334278.11022.42.
- [289] G. M. McKhann *vd.*, “The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease”, *Alzheimers Dement*, c. 7, sy 3, ss. 263-269, May. 2011, doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- [290] C. L. Satizabal, A. S. Beiser, V. Chouraki, G. Chêne, C. Dufouil, ve S. Seshadri, “Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study”, *N Engl J Med*, c. 374, sy 6, ss. 523-532, Şub. 2016, doi: 10.1056/NEJMoa1504327.
- [291] G. Livingston *vd.*, “Dementia prevention, intervention, and care”, *Lancet*, c. 390, sy 10113, ss. 2673-2734, Ara. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- [292] H. Niu, I. Álvarez-Álvarez, F. Guillén-Grima, ve I. Aguinaga-Ontoso, “Prevalence and incidence of Alzheimer’s disease in Europe: A meta-analysis”, *Neurologia*, c. 32, sy 8, ss. 523-532, Eki. 2017, doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.016.
- [293] M. Carone, M. Asgharian, ve N. P. Jewell, “Estimating the lifetime risk of dementia in the Canadian elderly population using cross-sectional cohort survival data”, *J Am Stat Assoc*, c. 109, sy 505, ss. 24-35, 2014, doi: 10.1080/01621459.2013.859076.
- [294] S. T. Pendlebury ve P. M. Rothwell, “Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis”, *Lancet Neurol*, c. 8, sy 11, ss. 1006-1018, Kas. 2009, doi: 10.1016/S1474-4422(09)70236-4.
- [295] S. Moulin *vd.*, “Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study”, *Lancet Neurol*, c. 15, sy 8, ss. 820-829, Tem. 2016, doi: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7.
- [296] R. F. Gottesman *vd.*, “Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort”, *JAMA Neurol*, c. 74, sy 10, ss. 1246-1254, Eki. 2017, doi: 10.1001/jamaneurol.2017.1658.
- [297] P. K. Crane *vd.*, “Glucose levels and risk of dementia”, *N Engl J Med*, c. 369, sy 6, ss. 540-548, Ağu. 2013, doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
- [298] R. A. Whitmer, S. Sidney, J. Selby, S. C. Johnston, ve K. Yaffe, “Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life”, *Neurology*, c. 64, sy 2, ss. 277-281, Oca. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2.
- [299] Z. S. Tan *vd.*, “Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study”, *Arch Intern Med*, c. 163, sy 9, ss. 1053-1057, May. 2003, doi: 10.1001/archinte.163.9.1053.
- [300] M. M. Mielke *vd.*, “High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia”, *Neurology*, c. 64, sy 10, ss. 1689-1695, May. 2005, doi: 10.1212/01.WNL.0000161870.78572.A5.
- [301] K. Yaffe *vd.*, “The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline”, *JAMA*, c. 292, sy 18, ss. 2237-2242, Kas. 2004, doi: 10.1001/jama.292.18.2237.
- [302] J. A. Luchsinger, B. Patel, M.-X. Tang, N. Schupf, ve R. Mayeux, “Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons”, *Arch Neurol*, c. 64, sy 3, ss. 392-398, Mar. 2007, doi: 10.1001/archneur.64.3.392.
- [303] K. J. Anstey, C. von Sanden, A. Salim, ve R. O’Kearney, “Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies”, *Am J Epidemiol*, c. 166, sy 4, ss. 367-378, Ağu. 2007, doi: 10.1093/aje/kwm116.
- [304] R. Chen *vd.*, “Association between environmental tobacco smoke exposure and dementia syndromes”, *Occup Environ Med*, c. 70, sy 1, ss. 63-69, Oca. 2013, doi: 10.1136/oemed-2012-100785.

- [305] B. S. Diniz, M. A. Butters, S. M. Albert, M. A. Dew, ve C. F. Reynolds, "Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies", *Br J Psychiatry*, c. 202, sy 5, ss. 329-335, May. 2013, doi: 10.1192/bjp.bp.112.118307.
- [306] R. C. Petersen, G. E. Smith, S. C. Waring, R. J. Ivnik, E. G. Tangalos, ve E. Kokmen, "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome", *Arch Neurol*, c. 56, sy 3, ss. 303-308, Mar. 1999, doi: 10.1001/archneur.56.3.303.
- [307] R. C. Petersen vd., "Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology", *Neurology*, c. 90, sy 3, ss. 126-135, Oca. 2018, doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
- [308] R. O. Roberts vd., "The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: the Mayo Clinic Study of Aging", *Neurology*, c. 78, sy 5, ss. 342-351, Oca. 2012, doi: 10.1212/WNL.0b013e3182452862.
- [309] N. Ciesielska, R. Sokolowski, E. Mazur, M. Podhorecka, A. Polak-Szabela, ve K. Kędziora-Kornatowska, "Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test better suited than the Mini-Mental State Examination (MMSE) in mild cognitive impairment (MCI) detection among people aged over 60? Meta-analysis", *Psychiatr Pol*, c. 50, sy 5, ss. 1039-1052, Eki. 2016, doi: 10.12740/PP/45368.
- [310] M. S. Albert vd., "The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease", *Alzheimers Dement*, c. 7, sy 3, ss. 270-279, May. 2011, doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.008.
- [311] K. Yaffe vd., "Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study", *J Am Geriatr Soc*, c. 58, sy 2, ss. 338-345, Şub. 2010, doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02670.x.
- [312] P. Kalirao vd., "Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients", *Am J Kidney Dis*, c. 57, sy 4, ss. 612-620, Nis. 2011, doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.026.
- [313] M. Hannan, A. Steffen, L. Quinn, E. G. Collins, S. A. Phillips, ve U. G. Bronas, "The assessment of cognitive function in older adult patients with chronic kidney disease: an integrative review", *J Nephrol*, c. 32, sy 2, ss. 211-230, Nis. 2019, doi: 10.1007/s40620-018-0494-2.
- [314] T. M. Amatneeks ve A. C. Hamdan, "Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review", *J Bras Nefrol*, c. 41, sy 1, ss. 112-123, Mar. 2019, doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0086.
- [315] S. L. Seliger vd., "Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study", *J Am Soc Nephrol*, c. 15, sy 7, ss. 1904-1911, Tem. 2004, doi: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.fa.
- [316] B. N. Huisa, A. Caprihan, J. Thompson, J. Prestopnik, C. R. Qualls, ve G. A. Rosenberg, "Long-Term Blood-Brain Barrier Permeability Changes in Binswanger Disease", *Stroke*, c. 46, sy 9, ss. 2413-2418, Eyl. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009589.
- [317] A. Tasmoc, M.-D. Donciu, G. Veisa, I. Nistor, ve A. Covic, "Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients", *Hemodial Int*, c. 20, sy 3, ss. 463-472, Tem. 2016, doi: 10.1111/hdi.12406.
- [318] T. Mizumasa vd., "Dialysis-related hypotension as a cause of progressive frontal lobe atrophy in chronic hemodialysis patients: a 3-year prospective study", *Nephron Clin Pract*, c. 97, sy 1, ss. c23-30, 2004, doi: 10.1159/000077592.
- [319] C. W. McIntyre, "Recurrent circulatory stress: the dark side of dialysis", *Semin Dial*, c. 23, sy 5, ss. 449-451, Eki. 2010, doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00782.x.
- [320] A. Watanabe, "Cerebral microbleeds and intracerebral hemorrhages in patients on maintenance hemodialysis", *J Stroke Cerebrovasc Dis*, c. 16, sy 1, ss. 30-33, Şub. 2007, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.08.004.
- [321] L. Rodriguez vd., "Association of sleep disturbances with cognitive impairment and depression in maintenance hemodialysis patients", *J Nephrol*, c. 26, sy 1, ss. 101-110, Şub. 2013, doi: 10.5301/jn.5000131.
- [322] C. Meng, J.-C. Zhang, R.-L. Shi, S.-H. Zhang, ve S.-Y. Yuan, "Inhibition of interleukin-6 abolishes the promoting effects of pair housing on post-stroke neurogenesis", *Neuroscience*, c. 307, ss. 160-170, Eki. 2015, doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.08.055.
- [323] Z. Kokaia, G. Martino, M. Schwartz, ve O. Lindvall, "Cross-talk between neural stem cells and immune cells: the key to better brain repair?", *Nat Neurosci*, c. 15, sy 8, ss. 1078-1087, Tem. 2012, doi: 10.1038/nn.3163.
- [324] Q. Liu, N. Sanai, W.-N. Jin, A. La Cava, L. Van Kaer, ve F.-D. Shi, "Neural stem cells sustain natural killer cells that dictate recovery from brain inflammation", *Nat Neurosci*, c. 19, sy 2, ss. 243-252, Şub. 2016, doi: 10.1038/nm.4211.
- [325] J. I. Barzilay vd., "Albuminuria and decline in cognitive function: The ONTARGET/TRANSCEND studies", *Arch Intern Med*, c. 171, sy 2, ss. 142-150, Oca. 2011, doi: 10.1001/archinternmed.2010.502.

- [326] SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group *vd.*, “Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial”, *JAMA*, c. 321, sy 6, ss. 553-561, Şub. 2019, doi: 10.1001/jama.2018.21442.
- [327] D. M. Kelly, “The role of dialysis in the pathogenesis and treatment of dementia”, *Nephrol Dial Transplant*, c. 34, sy 7, ss. 1080-1083, Tem. 2019, doi: 10.1093/ndt/gfy359.
- [328] L. M. Giang *vd.*, “Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship”, *Am J Nephrol*, c. 33, sy 1, ss. 33-38, 2011, doi: 10.1159/000322611.
- [329] M. T. Eldehni, A. Odudu, ve C. W. McIntyre, “Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter”, *J Am Soc Nephrol*, c. 26, sy 4, ss. 957-965, Nis. 2015, doi: 10.1681/ASN.2013101086.
- [330] M. Boada *vd.*, “Plasma exchange for Alzheimer’s disease Management by Albumin Replacement (AMBAR) trial: Study design and progress”, *Alzheimers Dement (NY)*, c. 5, ss. 61-69, 2019, doi: 10.1016/j.trci.2019.01.001.
- [331] G. Vinothkumar, S. Krishnakumar, null Riya, ve P. Venkataraman, “Correlation between abnormal GSK3 β , β Amyloid, total Tau, p-Tau 181 levels and neuropsychological assessment total scores in CKD patients with cognitive dysfunction: Impact of rHuEPO therapy”, *J Clin Neurosci*, c. 69, ss. 38-42, Kas. 2019, doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.073.
- [332] H. J. Wallace, I. R. Wallace, ve P. McCaffrey, “Cognitive decline reversed by cinacalcet”, *QJM*, c. 108, sy 1, ss. 59-61, Oca. 2015, doi: 10.1093/qjmed/hcs081.
- [333] D. Viggiano *vd.*, “Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD”, *Nature Reviews Nephrology*, c. 16, sy 8, Art. sy 8, Ağu. 2020, doi: 10.1038/s41581-020-0266-9.
- [334] K. G. Yiannopoulou, A. I. Anastasiou, A. Kyroziş, ve I. P. Anastasiou, “Donepezil Treatment for Alzheimer’s Disease in Chronic Dialysis Patients”, *Case Rep Nephrol Dial*, c. 9, sy 3, ss. 126-136, Ara. 2019, doi: 10.1159/000502682.
- [335] M. Nöhre *vd.*, “Prevalence and Correlates of Cognitive Impairment in Kidney Transplant Patients Using the DemTect—Results of a KTx360 Substudy”, *Front Psychiatry*, c. 10, Eki. 2019, doi: 10.3389/fpsy.2019.00791.
- [336] A. Gupta *vd.*, “Prevalence and correlates of cognitive impairment in kidney transplant recipients”, *BMC Nephrol*, c. 18, sy 1, s. 158, May. 2017, doi: 10.1186/s12882-017-0570-1.
- [337] M. A. McAdams-DeMarco *vd.*, “Dementia and Alzheimer’s Disease among Older Kidney Transplant Recipients”, *J Am Soc Nephrol*, c. 28, sy 5, ss. 1575-1583, May. 2017, doi: 10.1681/ASN.2016080816.
- [338] B. Bermond *vd.*, “Memory functions in prednisone-treated kidney transplant patients”, *Clin Transplant*, c. 19, sy 4, ss. 512-517, Ağu. 2005, doi: 10.1111/j.1399-0012.2005.00376.x.
- [339] W. O. Bechstein, “Neurotoxicity of calcineurin inhibitors: impact and clinical management”, *Transpl Int*, c. 13, sy 5, ss. 313-326, 2000, doi: 10.1007/s001470050708.
- [340] A. Jurgensen, A. A. Qannus, ve A. Gupta, “Cognitive Function in Kidney Transplantation”, *Curr Transplant Rep*, c. 7, ss. 145-153, Eyl. 2020, doi: 10.1007/s40472-020-00284-0.
- [341] H. Ozcan *vd.*, “Kidney Transplantation Is Superior to Hemodialysis and Peritoneal Dialysis in Terms of Cognitive Function, Anxiety, and Depression Symptoms in Chronic Kidney Disease”, *Transplantation Proceedings*, c. 47, sy 5, ss. 1348-1351, Haz. 2015, doi: 10.1016/j.transproceed.2015.04.032.
- [342] D. M. Zelle *vd.*, “Impact of depression on long-term outcome after renal transplantation: a prospective cohort study”, *Transplantation*, c. 94, sy 10, ss. 1033-1040, Kas. 2012, doi: 10.1097/TP.0b013e31826bc3c8.
- [343] N. M. Chu *vd.*, “Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation”, *J Am Soc Nephrol*, c. 30, sy 2, ss. 336-345, Şub. 2019, doi: 10.1681/ASN.2018070726.
- [344] D. A. Brown *vd.*, “MIC-1 serum level and genotype: associations with progress and prognosis of colorectal carcinoma”, *Clin Cancer Res*, c. 9, sy 7, ss. 2642-2650, Tem. 2003.
- [345] S. Tong *vd.*, “Serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage”, *Lancet*, c. 363, sy 9403, ss. 129-130, Oca. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(03)15265-8.
- [346] S. Desmedt, V. Desmedt, L. D. Vos, J. R. Delanghe, R. Speeckaert, ve M. M. Speeckaert, “Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential”, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, c. 56, sy 5, ss. 333-350, Tem. 2019, doi: 10.1080/10408363.2019.1615034.
- [347] G. A. Bonaterra *vd.*, “Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury”, *J Am Heart Assoc*, c. 1, sy 6, s. e002550, Ara. 2012, doi: 10.1161/JAHA.112.002550.

- [348] A. Rohatgi *vd.*, “Association of growth differentiation factor-15 with coronary atherosclerosis and mortality in a young, multiethnic population: observations from the Dallas Heart Study”, *Clin Chem*, c. 58, sy 1, ss. 172-182, Oca. 2012, doi: 10.1373/clinchem.2011.171926.
- [349] N. Fluschnik *vd.*, “Predictive value of long-term changes of growth differentiation factor-15 over a 27-year-period for heart failure and death due to coronary heart disease”, *PLoS One*, c. 13, sy 5, s. e0197497, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0197497.
- [350] T. J. Wang *vd.*, “Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study”, *Circulation*, c. 126, sy 13, ss. 1596-1604, Eyl. 2012, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.129437.
- [351] J. Li *vd.*, “Additional Diagnostic Value of Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) to N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP) in Patients with Different Stages of Heart Failure”, *Med Sci Monit*, c. 24, ss. 4992-4999, Tem. 2018, doi: 10.12659/MSM.910671.
- [352] S. Zhang *vd.*, “Growth differentiation factor-15 predicts the prognoses of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis”, *BMC Cardiovasc Disord*, c. 16, s. 82, May. 2016, doi: 10.1186/s12872-016-0250-2.
- [353] A. Dieden *vd.*, “Exploring biomarkers associated with deteriorating vascular health using a targeted proteomics chip: The SABPA study”, *Medicine (Baltimore)*, c. 100, sy 20, s. e25936, May. 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000025936.
- [354] L. Wang *vd.*, “Elevated circulating growth differentiation factor 15 is related to decreased heart rate variability in chronic kidney disease patients”, *Ren Fail*, c. 43, sy 1, ss. 340-346, Ara. 2021, doi: 10.1080/0886022X.2021.1880938.
- [355] J. P. D. V. Huyen *vd.*, “GDF15 Triggers Homeostatic Proliferation of Acid-Secreting Collecting Duct Cells”, *JASN*, c. 19, sy 10, ss. 1965-1974, Eki. 2008, doi: 10.1681/ASN.2007070781.
- [356] C. Guenancia *vd.*, “Pre-operative growth differentiation factor 15 as a novel biomarker of acute kidney injury after cardiac bypass surgery”, *Int J Cardiol*, c. 197, ss. 66-71, Eki. 2015, doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.012.
- [357] L. Sun *vd.*, “Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced acute kidney injury in acute myocardial infarction patients treated invasively: A propensity-score match analysis”, *PLoS One*, c. 13, sy 3, s. e0194152, 2018, doi: 10.1371/journal.pone.0194152.
- [358] B. Roshanravan *vd.*, “Association between Physical Performance and All-Cause Mortality in CKD”, *JASN*, c. 24, sy 5, ss. 822-830, May. 2013, doi: 10.1681/ASN.2012070702.
- [359] N. Bansal *vd.*, “Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study”, *J Am Heart Assoc*, c. 8, sy 21, s. e012336, Kas. 2019, doi: 10.1161/JAHA.119.012336.
- [360] K. Wang *vd.*, “Cardiac Biomarkers and Risk of Mortality in CKD (the CRIC Study)”, *Kidney Int Rep*, c. 5, sy 11, ss. 2002-2012, Kas. 2020, doi: 10.1016/j.ekir.2020.08.028.
- [361] S. N. Breit *vd.*, “Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease”, *Nephrol Dial Transplant*, c. 27, sy 1, ss. 70-75, Oca. 2012, doi: 10.1093/ndt/gfr575.
- [362] H. Yilmaz *vd.*, “Increased serum levels of GDF-15 associated with mortality and subclinical atherosclerosis in patients on maintenance hemodialysis”, *Herz*, c. 40 Suppl 3, ss. 305-312, May. 2015, doi: 10.1007/s00059-014-4139-5.
- [363] M. E. Hellemons *vd.*, “Growth-differentiation factor 15 predicts worsening of albuminuria in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes Care*, c. 35, sy 11, ss. 2340-2346, Kas. 2012, doi: 10.2337/dc12-0180.
- [364] P. W. Connelly, A. T. Yan, M. M. Nash, C. E. Lok, L. Gunaratnam, ve G. V. R. Prasad, “Growth differentiation factor 15 is decreased by kidney transplantation”, *Clin Biochem*, c. 73, ss. 57-61, Kas. 2019, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2019.07.013.
- [365] M. de Cos Gomez *vd.*, “Growth Differentiation Factor 15: A Biomarker with High Clinical Potential in the Evaluation of Kidney Transplant Candidates”, *J Clin Med*, c. 9, sy 12, Ara. 2020, doi: 10.3390/jcm9124112.
- [366] Y. L. Chai *vd.*, “Growth differentiation factor-15 and white matter hyperintensities in cognitive impairment and dementia”, *Medicine (Baltimore)*, c. 95, sy 33, Ağu. 2016, doi: 10.1097/MD.0000000000004566.
- [367] T. Fuchs *vd.*, “Macrophage inhibitory cytokine-1 is associated with cognitive impairment and predicts cognitive decline – the Sydney Memory and Aging Study”, *Aging Cell*, c. 12, sy 5, ss. 882-889, 2013, doi: <https://doi.org/10.1111/acel.12116>.
- [368] J. Jiang *vd.*, “The relationship of serum macrophage inhibitory cytokine-1 levels with gray matter volumes in community-dwelling older individuals”, *PLoS One*, c. 10, sy 4, s. e0123399, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123399.
- [369] E. R. McGrath *vd.*, “Growth Differentiation Factor 15 and NT-proBNP as Blood-Based Markers of Vascular Brain Injury and Dementia”, *J Am Heart Assoc*, c. 9, sy 19, Eyl. 2020, doi: 10.1161/JAHA.119.014659.
- [370] C. Andersson *vd.*, “Associations of Circulating GDF-15 and ST2 concentrations with Subclinical Vascular Brain Injury and Incident Stroke”, *Stroke*, c. 46, sy 9, ss. 2568-2575, Eyl. 2015, doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009026.

