

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



UZMANLIK TEZİ

**ORTOTOPİK KALP TRANSPLANTASYONU SONRASI
İLERİ EVRE KRONİK BÖBREK HASTALIĞI**



DR. HALİT YEREBAKAN

**İSTANBUL
2012**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Halit Yerebakan

2012

ÖNSÖZ

Tıp fakültesinde eğitime başladığım daha ilk hafta da beni kutsal olan hekimlik mesleğine ve bu mesleğin icrasında üzerimize giyindiğimiz üniformamız olan beyaz önlüğümüze sadakat ile bağlanmayı tüm hücrelerime aşıl原因, zamanında tababet eğitimi aldığım fakültemin dekanı Prof.Dr Ahmet Sevim BÜYÜKDEVRİM 'e,

Uçsuz bucaksız olan hekimlik alanında -daha tıp fakültesi birinci sınıftayken- elimden tutarak beni kalp ve damar cerrahisine aşık eden, bu alanda eğitim almama karar vermeye vesile olan ve eğitimim için daha ilk günden beri hiçbir yardımını esirgemeyen Prof.Dr Bingür SÖNMEZ'e

Tıp fakültesi yıllarından itibaren kalp ve damar cerrahisi aşkı ile uzmanlığıma kadar ki süreç içerisinde hedeflerime ulaşabilmem için yardımlarını esirgemeyen,

Prof.Dr Mustafa ÖZ'e, Prof.Dr Cihat BAKAY'a, Prof.Dr Belhhan AKPINAR'a, Prof.Dr Harun ARBATLI'ya, Doç.Dr Mustafa GÜDEN'e, Doç.Dr Ertan SAĞBAŞ'a, Dr.Hugo VANERMEN'e, Prof.Dr.Afksendiyos KALANGOS'a,

Uzmanlık eğitimime başladığım yıllarda, bana inanan ve kalp yetersizliğinin cerrahi tedavisine odaklanmamı sağlayan, en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman hoşgörü ile sorunlarımı çözmeye çalışan ve her konuda bana yol gösteren, uzmanlık eğitimi dönemimin ilk üç yılında beraber çalıştığım değerli hocam Prof.Dr D.Süha KÜÇÜKAKSU'ya,

Tıp Fakültesi hayatımın ilk yıllarında tanıştığım, ameliyatlarını büyük bir heyecanla izlediğim ve yıllar sonra uzmanlık eğitimimde yollarımızın yeniden kesiştiği, bu dönemde klinik bilgi ve deneyimlerini en iyi şekilde yetişebilmem için bana aktaran, aşık olduğum kalp damar cerrahisi dünyasını öğrenebilmem ve kendimi çok daha iyi yetiştirebilmem için kolay kolay hiçbir asistan hekime nasip olmayacak yurt dışı görevlendirmem de benden hiçbir desteğini esirgemeyen ve her konuda bana yol gösteren değerli tez hocam Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilimdalı Başkanı Prof.Dr Ergun DEMİRSOY'a

Uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım Yrd.Doç.Dr Mehmet Ü. ERGENOĞLU'na, Yrd.Doç.Dr Erman PEKTOK'a ve Yrd. Doç.Dr Cenk E. YILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgilerinden yararlandığım desteklerini esirgemeyen ve katkıda bulunun en başta Doç.Dr. Sina ERCAN olmak üzere, tüm Kardiyoloji Anabilimdalı, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilimdalı, Dahiliye Anabilimdalı hocalarına,

Tezimin hazırlanması sırasında bana kapılarını açan hiçbir yardımı ve desteği esirgemeyen uzmanlık eğitimime katkıda bulunan Columbia Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Cerrahisi bölümünden en başta, bölüm başkanı Dr.Craig SMITH olmak üzere Dr.Emile BACHA 'ya, Dr.Michael ARGENZIANO'ya, Dr.Jan QUAGEBEUR'a, Dr.Alan STUART'a ve Dr.Yoshifumi NAKA'ya,

Columbia Üniversitesindeki mesai arkadaşım üniversite senato üyesi Dr.Faisal H. CHEEMA'ya, ve görevlendirme sürem boyunca bana asistanlık yapan Alexandra ROSS'a, Mengxi Ji'ye,

Eğitimim boyunca acı tatlı birçok anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma,

Berber hizmet verdiğim perfüzyonist, anestezi teknisyeni, servis hemşireleri, yoğun bakım hemşire ve personeli, ameliyathane hemşire ve personeli, poliklinik sekreterlerine,

Uzmanlık eğitimimdeki, yurt dışı görevlendirmem konusunda sadece benim geleceğimi düşünerek hareket eden ve ülkeme faydalı bir hekim olarak yetişebilmem için desteklerini esirgemeyen tıp fakültesi dekanımız Prof.Dr.Ayça VİTRİNEL'e, hastanemiz başhekimi Prof.Dr. Canan Aykut BİNGÖL'e, hastanemiz ve vakfımızın çok değerli yönetim kurulu başkanı Sn.Altay Burak DALAN'a,

On yıl önce verilmiş bir sözü unutmadan tüm eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu hissettiren, her zorlu dönemde yolumu aydınlatan, daima hoşgörü ve sevgiyle yaklaşan, bana hocadan çok ağabey gibi davranan değerli hocam Prof.Dr.Mehmet ÖZ'e,

Varlıklarıyla her zaman yanımda hissettiğim sevgisini, zamanını hoşgörüsünü ve sabrını benden esirgemeyen değerli eşim Esra'ya, hayatımın hiç

sönmesini istemediğim ışık kaynağı babam Prof.Dr.Metin YEREBAKAN'a, annem Fevziye YEREBAKAN'a, ablam Tuba TAKA'ya eşi Ahmet TAKA'ya ve düşündüğümde bile yüzümün gülmesine sebep olan sevgili yeğenim Osman TAKA'ya ,

Adını bu metinde zikretmediğim diğer tüm büyüklerim ve dostlarıma,

Sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

Dr. Halit YEREBAKAN

2012

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER/RESİMLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xvi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kalp Yetersizliği Tanımı	3
2.2 Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması	3
2.2.1 Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği	3
2.2.2 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği	4
2.2.3 Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği	4
2.2.4 Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği	4
2.2.5 NYHA Sınıflandırması	4
2.3 ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evrelendirmesi	5
2.3.1 Son Evre Kalp Yetersizliği	6
2.3.2 Son Evre Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Tedavi Modaliteleri	6
2.4 Ortotopik Kalp Transplantasyonu	8
2.4.1 Ortotopik Kalp Transplantasyonunun Tarihçesi	8
2.4.2 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Alıcı Kriterleri	8

2.4.3 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Operatif Teknik	10
2.4.3.1 Biatrrial Teknik	10
2.4.3.2 Bikaval Teknik	11
2.4.4 Transplantasyon Sonrası Dönem ve Komplikasyonlar	11
2.5 Kronik Böbrek Hastalığı	14
2.5.1 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi	14
2.5.2 Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi	15
2.5.3 Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı	16
2.5.3.1 CKD-EPI Formülü Kullanılarak GFR Hesaplanması	18
2.5.4 Kronik Böbrek Hastalığının Prognozu	19
2.6 Kalp Transplantasyonu Sonrası Kronik Böbrek Hastalığı	19
2.6.1 Kalp Transplantasyonu Sonrası KBH Epidemiyolojisi	20
2.6.2 Kalp Transplantasyonu Sonrası KBH İçin Risk Faktörleri	21
2.6.2.1 Transplantasyon Öncesi Böbrek Fonksiyonu	22
2.6.2.2 Demografik Faktörler	22
2.6.2.3 Peri-Operatif Böbrek Travmaları	23
2.6.2.4 Polyomavirüs BK Enfeksiyonu	23
2.6.2.5 Kalsinörin İnhibitörlerine (CNI) Bağlı Nefrotoksite	23
2.6.2.5.1 Böbrek Üzerine Akut Etkiler	24
2.6.2.5.2 Böbrek Üzerine Kronik Etkiler	24
2.6.3 Kalp Transplantasyonu Sonrası KBH İçin Tanı Ve Tedavi Yöntemleri	25
2.6.3.1 Glomerüler Filtrasyon Hızının Hesaplanması	25
2.6.3.2 RAAS Blokajı	25
2.6.3.3 MMF veya Sirolimus Sayesinde CNI-Tedbirli Kullanım Terapisi	26
2.6.3.4 Takip Eden Böbrek Transplantasyonu ve Diyaliz	26

2.6.3.5 Eş Zamanlı Böbrek Nakli	27
2.6.3.6 KBH İlaçları ve İmmünsüpresif Ajanların Etkileşimleri	27
2.6.3.7 Anemi Tedavisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Hasta Popülasyonu	28
3.2 Demografi ve Risk Faktörleri	28
3.3 İmmünsüpresif Tedavi Protokolü	29
3.4 Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızının (eGFR) Hesaplanması	29
3.5 İleri Evre Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı	30
3.6 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1 Hastalar	32
4.2 İleri Evre KBH İçin Risk Faktörleri	37
4.3 Post-operatif Komplikasyonlar	37
4.4 Çalışma Sonlanım Verileri	38
4.5 Ortotopik Kalp Transplantasyonu Sonrası İleri Evre KBH İnsidansı	40
4.6 İleri Evre KBH Gelişimi İçin Multivaryans Lojistik Regresyon Analizi	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. ACC/ AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

Tablo 2. Kalp yetersizliği ve mortalite

Tablo 3. Böbrek hastalıklarının tanısal sınıflandırılması

Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme – NKF Klavuzu

Tablo 5 . Tüm Hastaların Hruplarının Demografik Özellikleri

Tablo 6 . Pre-operatif Normal eGFR Grubundaki Hastaların Özellikleri

Tablo 7 . Pre-operatif Orta Derecede KBH Grubundaki Hastaların Özellikleri

Tablo 8. Ortotopik Kalp Transplantasyonu Sonrası İleri KBH İnsidansı

Tablo 9. İleri Evre KBH Gelişmesine Sebep Olan Faktörler: Univaryans Analiz

Tablo 10. İleri Evre KBH Gelişmesine Sebep Olan Faktörler:Multivaryans Analiz

ŞEKİLLER/RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1. Ortotopik kalp transplantasyonunda Bicaval(Sağ) ve Biatriyal(Shumway-Sol) teknikler

Şekil 2. Böbrek hastalıklarında anatomik değişiklikler; 1-Akut Böbrek Hasarı, 2-Normal Böbrek, 3- Kronik Böbrek Hastalığı

Şekil 3. MDRD (eGFR-MDRD) ve CKD-EPI (eGFR-CKD-EPI) denklemlerine dayalı GFR dağılımı

Şekil 4. Bland-Altman grafikleri ne göre kadınlar ve erkekler de MDRD ve CKD-EPI formüllerin karşılık ortalama farkı. Düz çizgiler ortalama farklılıklar ve noktalı çizgiler anlaşmanın % 95 limitlerini gösterir

Şekil 5. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta oranları.

Şekil 6. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve ortalama yaşları.

Şekil 7. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve her grubun koroner arter hastalığı öyküsü oranları.

Şekil 8. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta gruplarında görülen erken postoperatif komplikasyonlar.

Şekil 9. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta gruplarının hastane içi mortalite oranları.

Şekil 10. Pre-tx verilerine göre normal eGFR grubundaki hastaların hastanede yatış süreleri

Şekil 11. Pre-tx verilerine göre orta derece KBH grubundaki hastaların hastanede yatış süreleri

Şekil 12. Ortotopik kalp transpantasyonu sonrası ileri evre kronik böbrek hastalığı insidansı

KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetersizliği
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACC	: American College of Cardiology
AHA	: American Heart Association
BMI	: Beden Kitle Endeksi
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BUN	: Kan Üre Azotu
CAD	: Koroner Arter Hastalığı
CI	: Güven Aralığı
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CMV	: Sitomegalo Virüs
CNI	: Kalsinörin İnhibitörleri
CsA	: Cyclosporin A
DKY	: Diyastolik KY
DMSA	: Dimercaptosuccinic Acid Radyonükleotid Tarama
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyon
eGFR	: Hesaplanmış Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
Enf.	: Enfeksiyon
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Birliği
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HUS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IABP	: İntra-Aortik Balon Pompası
ISHLT	: Uluslararası Kalp-Akciğer Transplantasyonu Birliği
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetersizliği
KDOQI	: Kidney Disease Improving Global Outcome
KM	: Kardiyomiyopati
KY	: Kalp Yetersizliği
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MAG3	: Mercapto Acetyl Tri-Glycine Radyoizotop Renografi

MDRD	: Modification of Diet in Renal Disease Study
MMF	: Mycophenolate Mofetil
NKF	: National Kidney Foundation
NSAID	: Non-Steroidal Anti-enflamatuar İlaç
NYHA	: New York Heart Association
OHTx	: Ortotopik Kalp Transplantasyonu
Ort.Drc.KBH	: Orta Dereceli Kronik Böbrek Hastalığı
PD	: Periton Diyalizi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKBH	: Polikistik Böbrek Hastalığı
Post-Tx	: Transplantasyon Sonrası
Pre-Tx	: Transplantasyon Öncesi
PVD	: Periferik Vasküler Hastalık
RAAS	: Renin-anjiyotensin-aldosteron Sistemi
Std. hata	: Standart Hata
SVO	: Serebrovasküler Olay
TGF-B	: Transforming Growth Faktör Beta
Tx	: Transplantasyon
VAD	: Dolaşıma Yardımcı Mekanik Destek Sistemleri
VUR	: Vezikoüretal Reflü

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı(KBH), ortotopik kalp transplantasyonu sonrası multifaktoriyel risk etkenlerine bağlı gelişen bir komplikasyondur. İmmünsüpresif ilaçların dışındaki böbrek fonksiyonlarını etkileyen diğer faktörler yeterli ölçüde tarif edilmemiştir. Bu çalışmada, ortotopik kalp transplantasyonu sonrası ileri evre kronik böbrek hastalığı insidansı ve bununla ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kalp yetersizliği nedeniyle 1998-2010 yılları arasında ortotopik kalp nakli yapılan, birbirini takip eden 844 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma, bu hasta grubunda pre-transplantasyon hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı 30 üzeri olan ve beş yıllık takip dataları olan 680 hasta üzerinde yapıldı. Böbrek fonksiyonları Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı(eGFR - mL/min/1.73m²) değerlendirilerek ölçüldü. Hastalar pre-transplantasyon glomerüler filtrasyon hızı değerlerine göre: normal (>60 mL/min/1.73m²) ve orta dereceli KBH (30-60 mL/min/1.73m²) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İleri evre kronik böbrek hastalığı ortotopik kalp transplantasyonu sonrası hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının, post-transplantasyon iki ay ile beş yıl arasındaki dönemde 30 mL/min/1.73m² altına düşmesi olarak tanımlandı. İstatistiksel analizler için standart Kaplan-Meier, çok değişkenli Cox orantılı-risk testleri kullanıldı.

Hastaların ortalama yaşı, 51.9±13.2, %23.3'ü kadın ve %14.2'si Siyahi Amerikalı idi. Normal ve orta dereceli KBH hasta gruplarının ameliyat öncesi hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı sırasıyla 86.3±19.7 ve 45.6±8.5; beş yıllık ileri evre KBH insidansları sırasıyla %7.69 ve %15.27 idi. Orta dereceli KBH hastalarında tüm takip süresi boyunca insidans daha yüksek bulundu. Orta dereceli KBH hasta grubunda; yaş, CMV enfeksiyonu, diyabet, pre-transplantasyon LVEF ve Hepatit C ileri evre KBH gelişmesi için anlamlı prediktörler olduğu bulundu. Risk faktörlerine göre ayarlanan çok değişkenli analiz orta dereceli KBH hasta grubunda olmanın uzun-dönem mortalite için bağımsız etken olduğunu gösterdi (HAZARD RASYOSU: 2.92, p<0.001).

Ortotopik kalp transplantasyonu sonrası beş yıllık takip döneminde ileri evre KBH insidansı kayda değerdir. Pre-transplantasyon dönemindeki orta dereceli KBH'nin transplantasyon sonrası ileri evre KBH gelişmesi sebeplerinden biri olmakla beraber aynı zamanda uzun-dönem mortaliteyi etkileyen bağımsız bir faktördür. Böbrek fonksiyonuna immünsüpresif tedavi rejiminin etkisi göz önüne alınarak, ileri evre KBH gelişme riski taşıyan olgular titiz bir şekilde takip edilmeli ve olası bir durumda erken müdahale uygulanmalıdır

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a complication of orthotopic heart transplantation (OHTx) and factors that impact renal function other than exposure to immunosuppressive drugs are not well defined. We sought to investigate risk factors for development of severe-CKD following OHTx.

We retrospectively reviewed 844 consecutive patients who underwent OHTx from 1998-2010. Those with baseline eGFR>30 and a 5-year follow-up were included (n=680). CKD-EPI equation classified patients by pre-operative eGFR (mL/min/1.73m²): pre-normal (>60) and pre-moderate-CKD (30-60). Severe-CKD was defined as having post-OHTx eGFR<30 between 2 months and 5 years post-OHTx. Kaplan-Meier and multivariate Cox proportional-hazards testing were used for statistical analyses.

Patients were 51.9±13.2 years old and included 23.3% women and 14.2% African Americans. Pre-transplant eGFR was 86.3±19.7, and 45.6±8.5 and 5-year incidence 7.69% and 15.27% in pre-normal and pre-moderate-CKD groups, respectively. Pre-moderate-CKD had higher incidence of severe-CKD at all times during follow-up. Age, CMV, diabetes, LVEF, and Hepatitis C were significant predictors for development of CKD in the pre-moderate group. Multivariate analysis showed that pre-moderate-CKD (Hazard ratio: 2.92, p<0.001), was independently associated with long-term mortality after adjusting for risk factors.

Five-year incidence of severe CKD following OHTx is noteworthy. Pre-moderate-CKD does not only has a higher likelihood of development of severe CKD post-OHTx but it is also an independent predictor of long-term mortality. Given the impact of immunosuppressive regimen on renal function, a meticulous follow-up should be instituted to identify those at risk and to intervene at an early stage if severe-CKD were to develop.

1.GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı, aylar veya yıllar süren böbrek fonksiyonlarının progresif olarak azalmasıdır. Böbrek hastalığı, ortotopik kalp transplantasyonunun sık ve giderek artan bir komplikasyonu olarak bilinmektedir [1-7]. Akut ve kronik böbrek hastalığı, hasta bakımı kompleksitesini arttırmasıyla birlikte erken ve uzun dönem morbidite ve mortaliteyi de anlamlı bir şekilde etkilemektedir. Bu hasta grubunda kronik böbrek hastalığı transplantasyon sonrası mortalite riskini 4-5 kat arttırması ile ilişkilendirilmektedir [5]. Buna rağmen ortotopik kalp transplantasyonu sonrası kronik böbrek hastalığı ile ilgili kesin bir tanımlama bulunmamaktadır, yapılan çalışmalara göre prevalans oranı %10'dan %90'ların üzerine kadar gösterilmektedir [2, 4, 5, 8, 9].

Günümüzde böbrek fonksiyonlarının hesaplanması açısından yapılan en kapsamlı değerlendirmeye göre, ileri evre kronik böbrek hastalığı glomerüler filtrasyon hızının 30 mL/min/1.73m²'un altında olması ile tanımlanmaktadır [5]. Bu hasta grubunda kronik böbrek hastalığı gelişme riski, transplantasyon öncesi böbrek fonksiyonları, alıcının demografik bulguları, alıcının eşlik eden morbiditeleri, perioperatif dönemdeki akut böbrek hasarı ve uzun süreli Kalsinörin inhibitörüne maruz kalmak gibi multipl faktörlere bağlıdır [5]. Genellikle kalp transplantasyonu sonrası renal patofizyoloji ve tedavi şekilleri diğer kronik böbrek hasta gruplarıyla paralellik göstermektedir.

Kidney Disease Outcomes Quality Initiative klavuzları genel popülasyonda görülen kronik böbrek hastalıkları ışığında değerlendirilirse transplantasyon sonrası görülen renal yetersizlik daha ileri evre fonksiyon kaybı olarak belirtilebilir [1, 10]. Yapılan çalışmalara göre, bu kadar ileri evre böbrek hastalığı görülmeyen olgularda hafif dereceli kronik böbrek hastalığı önlenemez bir sonuç olarak belirtilmektedir.

Solid organ transplantasyonları sonuçlarında gelişme kaydedilmesiyle birlikte, bu hasta grubunda kronik böbrek hastalığı sayısal olarak rasyonel artış

göstermiştir. Organ transplantasyonu sonrası mortalite ile ilişkili olan immünsüpresif tedavideki, peri-operatif yönetimdeki, kardiyovasküler risk faktörlerine karşı dikkatteki ve enfeksiyon hastalıkları ile mücadeledeki ilerlemeler, kronik böbrek hastalığını yalnız bırakmıştır [1].

Böbrek fonksiyonlarındaki kayıp transplantasyon sonrası ilk altı ayda hızlı gelişip daha sonra yavaşlayarak devam etmektedir. Yaşam beklentileri zaten limitli olan kalp transplantasyonu hastalarında ortalama %3-%10 oranında son evre böbrek hastalığı hızlıca gelişmektedir [3, 6].

Gelecekte kalp nakli yapılan hastalardaki yaşam beklentisindeki artış ile birlikte, bu hastalarda son evre böbrek hastalığı gelişmesindeki artış muhtemel bir sonuçtur [7, 8].

2. Genel Bilgiler

2.1 Kalp Yetersizliği Tanımı

Son yüzyıl içerisinde kalp yetersizliği(KY) için farklı tanımlamalar yapılmıştır. İlk tanımlama Thomas Lewis tarafından “Kalbin içindeki kanın yeterince boşalamaması durumudur” şeklinde açıklanırken Paul Wood, “Kalbin vücudun ihtiyacı için gereken yeterli dolaşımı sağlayamaması durumudur” şeklinde yorumlamıştır [11]. İlk değerlendirmelerde daha çok sol ventrikülün pompalama açısından yetersizliği vurgulanmış, günümüzde ise KY'nin bir sendrom olduğu ve hastalığın semptomlarının fizik bulgularla desteklenerek tanımlanması gerektiği görüşü savunulmaktadır. Kalp yetersizliği ventrikülün doluş, veya ejeksiyon gücünü etkileyen, yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin neden olduğu kompleks bir klinik sendromdur [12].

2.2 Kalp Yetersizliğinin Sınıflandırılması

2.2.1 Sistolik ve Diyastolik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliği fonksiyon bozukluğunun tipine göre sınıflandırıldığında, sistolik ve diyastolik olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Diyastolik disfonksiyon, ventrikülün pasif olarak genişleyebilme özelliğinin, doluş relaksasyonun bozulmasını ifade eder. Diyastolik KY (DKY) veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları korunmuş KY için kalp yetersizliğinin semptomlarıyla birlikte diyagnostik objektif kanıtların beraberinde olması şarttır. Kesin bir ejeksiyon fraksiyonu (EF) sınırı olmamakla birlikte sol ventrikül fonksiyonları korunmuş (EF>%50) kalp yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla kalp yetersizliği olgularında sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu bir arada bulunmaktadır [12-15].

2.2.2 Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği

Kalp yetersizliğinin önemli sınıflamalarından biri de kalp yetersizliğinin klinik olarak ortaya çıkısına göre yapılarak akut veya kronik olarak ayrılır. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) “akut” kelimesini kimileri hastalığın ciddiyeti, kimileri ise dekompanse durum, hatta yeni başlayan kalp yetersizliği olarak değerdendiklerinden dolayı 2008 yılı kılavuzunda farklı bir sınıflandırmayı ön görmüştür. Yeni sınıflandırmaya göre, yeni başlayan KY ilk kalp yetersizliği atağını, geçici KY ise belli bir sürede semptomatik olan ve uzun dönem tedavinin gerekli olabileceği hastaları ifade etmektedir [12]. Akut tabloda ani başlayan istirahat ve/veya egzersizle birlikte nefes darlığı ön planda yer alırken, kronik durumda periferik ödem ve asit ön planda olabilmektedir.

2.2.3 Sol ve Sağ Kalp Yetersizliği

Kalp boşluklarına göre yapılan sınıflandırma özellikle pulmoner veya sistemik konjesyonu, sıvı birikimine bağlı pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi vurgulamak istendiğinde kullanılmaktadır. Sağ ventrikül yetersizliğinin en sık sebebi sol ventrikül yetersizliğin neden olduğu pulmoner arter basıncın yükselmesi, yetersiz böbrek perfüzyonu, su-tuz retansiyonu ve dolasımda sıvı birikmesidir [12].

2.2.4 Yüksek ve Düşük Debili Kalp Yetersizliği

Yüksek debili KY'nin en sık sebepleri anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, artriyoventrik şantlar olmaktadır. Yapısal kalp hasarı olmaksızın kalbin debisine bağlı olarak çıkan klinik tablolarda semptomlar sebebe yönelik tedaviyle tamamen düzelebilmektedir [12].

2.2.5 NYHA Sınıflandırması

Hastaların fonksiyonel durumuna göre klinik tablonun sınıflandırması (New York Heart Association, NYHA) ilk olarak 1928 yılında tanımlanmış ve son olarak

da 1994 yılında revize edilmiştir [16]. NHYA sınıflaması güçlü bir prognoz göstergesi ve risk belirleyicisi olmaktadır. I'den IV'e kadar hastalar fiziksel aktivitelerine göre sınıflandırılmaktadır:

- Sınıf I- Yüksek düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf II- Orta düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf III- Hafif düzeyde egzersizle semptomlar ortaya çıkmaktadır.
- Sınıf IV- İstirahatte semptomatiktir.

2.3 ACC/AHA Kalp Yetersizliği Evrelendirmesi

Önerilen evreleme sistemine göre kalp yetersizliği hastalarının gelişmesi ve progresyonu birlikte ele alınmaktadır(Tablo 1). Kalp yetersizliği hastaları 4 evrede incelenirken ilk 2 evre (A ve B) hastaları asemptomatik ve kalp yetersizliğinin gelişmesi için risk taşıyanlardan oluşurken C ve D evreleri semptomatik kalp yetersizliği hastalarını kapsamaktadır [17-19].

Tablo 1. ACC/ AHA Kalp yetersizliği sınıflandırma sistemi

Evre	Tarif	Örnek
A	Kalp yapılarında saptanan bir anormallik olmamasına rağmen kalp yetersizliği gelişimi için yüksek riskli olan hastalar	Sistemik hipertansiyon, kardiyotoksik ajan kullanımı, koroner arter hastalığı, alkol kullanımı
B	Kalp yetersizliği gelişimi için yüksek risk taşıyan yapısal anormallik gelişen ancak kalp yetersizliği semptom ve bulguları gelişmeyen hastalar	Asemptomatik kapak hastalığı, kardiyak hipertrofi-fibrozis, kardiyak dilatasyon ve hipokontraktilite, eski miyokard infarktüsü
C	Altta yatan yapısal kalp hastalığı ile beraber geçmişte veya o an kalp yetersizliği semptomları olan hastalar	Dispne veya egzersiz intoleransı olan hastalar, asemptomatik olup geçmiş semptomları için KY tedavisi alan hastalar
D	İleri yapısal kalp hastalığı olan ve maksimal medikal tedaviye rağmen istirahat hatta dahi KY semptomları olan hastalar	Sık-sık hastaneye yatan veya güvenli biçimde taburcu edilemeyen hastalar, transplantasyon adayları, yardımcı kalp cihazları olanlar

2.3.1 Son Evre Kalp Yetersizliği

Miyokart enfarktüsü sonrası sağkalım oranları arttıkça ve toplumun ortalama yaşı yükseldikçe kalp yetersizliğine ilişkin klinik tablo toplum içinde gün geçtikçe daha çok rastlanmaktadır [20]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D.) 2 milyondan fazla kalp yetersizliği nedeniyle izlenen hasta vardır ve her yıl 400,000 yeni olgu saptanmaktadır [21]. Bu klinik tabloda, morbidite ve mortalite oranları yüksektir. NYHA sınıflandırmasına göre Klas IV ve ACC/AHA sınıflamasına göre evre D olan "son evre kalp yetersizliği" sınıfına dahil edilen bir hastanın 1 yıllık sağkalım oranı %40'ın altında olarak bildirilmektedir. Bu prognostik durum, Evre I ya da II düzeyinde tanı konmuş olan birçok primer kanser hastasından daha kötüdür (Tablo 2). Son yıllarda medikal tedavi yöntemlerinde dramatik ilerlemeler sağlanabilmiştir, fakat son evre kalp yetersizliği olguları medikal tedaviye refrakter olup cerrahi tedavi alternatifleri ile sağkalım ve yaşam kalitesi arttırılmaya çalışılmaktadır [21].

Tablo 2. Kalp yetersizliği ve mortalite

Evre AHA/ACC	Evre NYHA	Yıllık Mortalite	Yıllık Hastaneye Yatış
A	I-II	%2-5	<0.25
B	II-III	%5-15	0.25-0.75
C	III-IV	%15-25	0.75-2
D	IV	>%25	>2

2.3.2 Son Evre Kalp Yetersizliğinde Cerrahi Tedavi Modaliteleri

Miyokardiyal, valvüler, perikardiyal ya da nonkardiyak patolojiler sonucu ortaya çıkabilen kalp yetersizliği, başta renal, pulmoner, endokrinolojik ve iskelet kası sistemlerine ait olmak üzere, birçok organ sisteminin patofizyolojisini değiştirir. Kalp yetersizliğinin patofizyolojisi ya da medikal tedavisi konusunda genel kabul görmüş birçok tedavi modalitesi vardır. Son evre kalp yetersizliği olgularında uygun medikal tedavi ve inotropik destek verilmesine rağmen ileri derecede hemodinamik bozukluk gösteren olgularda cerrahi alternatifleri ön plana çıkmaktadır. Son dönem kalp yetersizliği tanısı almış hastalarda uygulanabilecek

non-medikal tedavi yöntemleri sırasıyla;

- Genişletilmiş endikasyonlar ile koroner bypass operasyonu
- Genişletilmiş endikasyonlar ile diğer kardiyak operasyonlar
- Dinamik kardiyomiyoplasti operasyonları
- Ventriküler remodelling - Batista operasyonu
- Transmiyokardiyal Lazer Revaskülarizasyonu(TMR)
- Intra-Aortik Balon Pompası(IABP)
- Sol kalp bypass yöntemi
- Dolaşıma yardımcı mekanik destek sistemleri(VAD)
- Total Artificial Heart(TAH) - Yapay kalp
- Ortotopik Kalp Transplantasyonu

başlıkları altında gruplandırılabilirler.

2.4 Ortotopik Kalp Transplantasyonu

Günümüzde kalp yetersizliği hastalarında nakile alternatif olarak kullanılan yöntemler kalp nakli ile karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadırlar. Kalp nakli bu tekniklerin uygulanamadığı veya uygulandığı halde başarılı olunamayan durumlarda hasta sağkalımı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir [22]. Kalp nakli sonrasında 1 yıllık sağkalım oranı %85'in, 5 yıllık sağkalım oranı ise %70'in üstündedir [23].

2.4.1 Ortotopik Kalp Transplantasyonunun Tarihçesi

Alexis Carrel'in 20. Yüzyılın başında ilk heterotopik kalp nakli denemesini gerçekleştirmesinin ardından bu alanda çalışmalar hız kazanmış ve son dönemde kalp nakli kalp yetersizliğinin cerrahi tedavisinde altın standart olmuştur. Norman Shumway ve Richard Lower'ın ilk olarak 1960 yılında Stanford Üniversitesinde köpek üzerinde ortotopik kalp naklini uygulamışlardır. Daha sonra 1967'de Barnard tarafından 54 yaşındaki erkek hastada ortotopik kalp nakli gerçekleştirilmiştir [24] [25]. Stanford Üniversitesinde yapılan başarılı kalp nakli sonrası 1 yıllık sağkalım %60'ın üzerine çıkarılmıştır [26]. 1970'li yıllarda endomiyokardiyal biyopsi, rejeksiyonunun histolojik sınıflamasının geliştirilmesi ve 1980'li yıllarda Cyclosporin A'nın immünsüpresyon tedavi protokolüne sokulmasıyla kalp naklindeki gelişmeler hızlanmıştır [27]. Türkiye de 22 Kasım 1968 yılında Dr.Kemal BAYAZIT tarafından ilk kalp nakli yapılmıştır. Bu nakil aynı zamanda dünyada yapılan 86. kalp nakli olmuştur fakat hasta yaşamamıştır. Ülkemizde ilk klinik olarak başarılı kalp nakli Dr.Kemal BAYAZIT'ın talebesi Dr.Cevat YAKUT tarafından 1989 yılında gerçekleştirilmiştir[28]. Günümüzde Türkiye'de yılda ortalama 50 kalp nakli yapılmaktadır, 2011 yılında bu rakam 80'nin üzerine çıkmıştır.

2.4.2 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Alıcı Kriterleri

Kalp transplantasyonu için kılavuzlar eşliğinde hasta seçim kriterleri ve endikasyonlar oluşturulmuştur [29]. Bu endikasyonların başlıcaları;

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %25'in altında ve maksimal medikal tedaviye rağmen NYHA fonksiyonel kapasite III veya IV olması,
- Diğer medikal veya cerrahi tedavi uygulanmasına rağmen hemodinaminin bozuk olması
- Tüm girişimsel veya medikal tedaviye rağmen inatçı semptomatik ventriküler aritmi
- İntravenöz inotropiklere bağımlı olma
- Ventrikül destek cihazlarına veya mekanik vantilatöre bağımlı olma
- Akut kalp yetersizliği nedeniyle tekrarlayan hospitalizasyon,
- Metastaz yapmamış kardiyak tümör

olarak sıralanabilirler.

Maksimum oksijen tüketiminin 10-14 mL/kg/dk'nın altında, pulmoner kapiller saplama basıncının 25 mmHg'nin üzerinde, plazma norepinefrin düzeyinin 600 pg/mL'nin üzerinde, N-terminal proBNP düzeyinin 5000 pg/mL'nin üzerinde olması diğer endikasyonlar arasındadır [29].

Nakil öncesi çeşitli laboratuvar testleri (kan grubu, panel reaktif antikor, tam kan sayımı, kan biyokimyası, koagülasyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, serolojik testler), enfeksiyon taraması, ekokardiyografi, sağ ve sol kalp kateterizasyonu, miyokard perfüzyon ve viyabilite testleri (Thallium201, PET gibi), maksimal oksijen tüketimi (VO₂max) testi, göğüs hastalıkları, psikiyatri, diş hekimliği, kadın olgularda kadın hastalıkları ve doğum konsültasyonları tamamlanmalıdır [29].

Kalp naklinin kesin kontrendikasyonları arasında;

- Geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon (pulmoner vasküler rezistans >5 Wood, transpulmoner gradiyent >15 mmHg)
- Aktif enfeksiyon

- İleri dönem renal hastalık
- İleri dönem hepatik bozukluk
- İleri dönem primer akciğer hastalığı
- Deri kanseri hariç aktif malignite
- Semptomatik ileri periferik veya serebrovasküler hastalık,
- Amiloidoz
- Madde bağımlılığı
- Psikoz

sayılmaktadır [29].

Kısmen geri dönüşümlü pulmoner hipertansiyon (intravenöz vazodilatör ajanlar sonrasında pulmoner vasküler rezistansın 3-5 Wood Ünitesi olması), 65 yaşın üstü, renal disfonksiyon (kreatinin klirensi <50), KOAH, pulmoner emboli öyküsü, son organ hasarı (retinopati, nefropati, nöropati) olan diyabet, osteoporoz, eski malignite öyküsü, periferik vasküler veya serebrovasküler hastalık ve psikososyal destek eksikliği kalp naklinin rölatif kontrendikasyonlarının bazılarıdır [29].

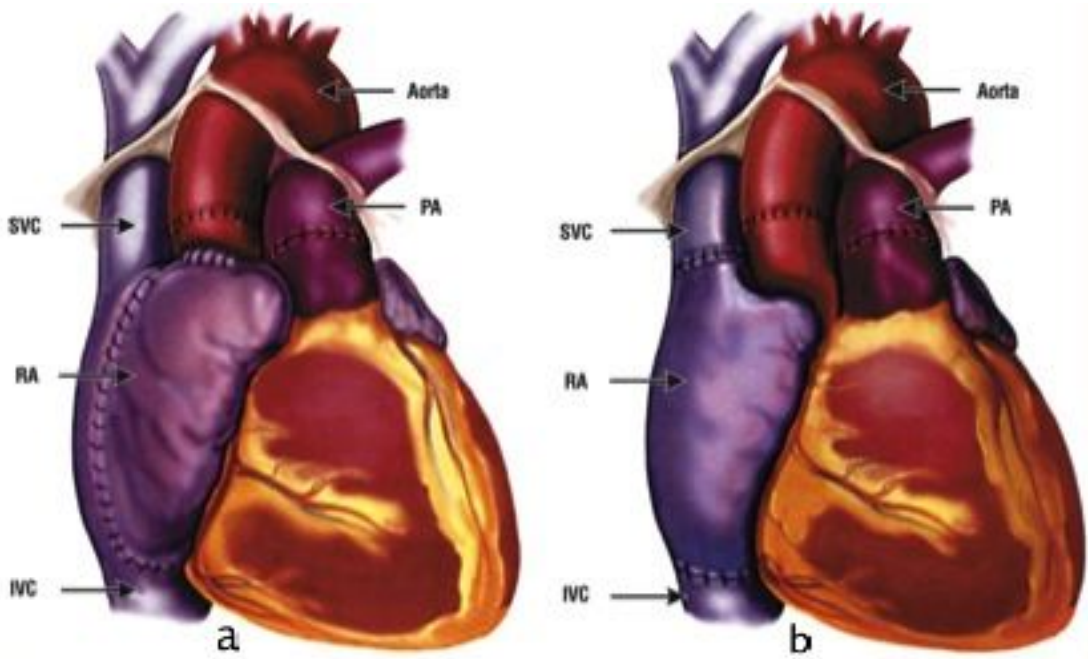
2.4.3 Ortotopik Kalp Transplantasyonunda Operatif Teknik

2.4.3.1 Biatrinal Teknik

Median sternotomi ve heparinizasyon sonrasında arter kanülasyonu sıklıkla asendan aortadan venöz kanülasyon ise sağ atriyumdan bikaval teknikle yapılır. Donör kalbi operasyon salonuna getirildikten sonra tekrar kontrol edilir ve sol atriyumdaki pulmoner ven girişleri birleştirilerek tek bir dikiş hattı oluşturulur. Alıcı kalbinin eksplantasyonu tamamlanınca donör kalbi operasyon sahasına getirilerek önce sol atriyum, ardından sağ atriyum anastomoz edilir. Atriyum anastomozları bittikten sonra, pulmoner arter ve aorta anastomozları tamamlanır(Şekil 1a). Kalp boşluklarından hava çıkarılmasını takiben pulmoner arter ve aorta anastomoz sütürleri bağlanarak kros klemp kaldırılır [30].

2.4.3.2 Bikaval Teknik

Bu teknikteki cerrahi yaklaşım ve aort kanülasyonu biatriyal teknikle benzerdir. Venöz kanülasyon ise direkt olarak vena kava süperiora ve sağ atriyumda vena kava inferiora yakın yapılır. Total kardiyopulmoner bypassa geçilip aorta kros klemp konulduktan sonra sağ atriyum, vena kava süperior ve vena kava inferior komşuluğundaki sağ atriyum dokusundan anastomozlar için doku kalacak şekilde eksize edilir. Bikaval teknikte de biatriyal teknikteki gibi ilk olarak donör ve alıcının sol atriyumları anastomoz edilir. Daha sonra sırasıyla inferior vena kava ve süperior vena kava anastomozları yapılır. Pulmoner arter ve aort anastomozları standart teknikle gerçekleştirilerek işlem tamamlanır (Şekil 1b) [30].



Şekil 1. Ortotopik kalp transplantasyonunda Biatriyal(a) ve Bikaval(b) teknikler [30].

2.4.4 Transplantasyon Sonrası Dönem ve Komplikasyonlar

Kalp transplantasyonu sonuçlarını belirlemede peri-operatif parametreler ve uzun süreli takip rol oynamaktadır. İmmünsüpresif ilaçların yan etkileri,

rejeksiyon, enfeksiyon ve koroner allogreft vaskülopatisi gibi transplantasyona spesifik komplikasyonlar ile mücadelenin başarısı hastanın sağ kalım şansını belirlemektedir.

Donör kalbinin maruz kaldığı soğuk iskemik periyod ve nakil sırasındaki yetersiz miyokard koruması, alıcıdaki yüksek pulmoner rezistans ve nakil öncesindeki uzamış düşük kardiyak debiye bağlı organ disfonksiyonları transplantasyon sonrası kardiyak performansı bozabilir. Donör kalbindeki denervasyon nedeniyle hipovolemi, hipoksi ve anemi gibi stresli durumlara yanıt verilebilmesi ancak dolaşımdaki katekolamin varlığına bağlıdır. Transplantasyon öncesindeki uzun süreli yüksek doz inotropik destek miyokardiyal katekolamin depolarını azaltması sebebi ile postoperatif dönemde inotropik destek gerekebilir [31-33].

Pre-operatif dönemde volüm fazlası olan olgularda sıvı kısıtlaması yapılmalıdır. Pre-operatif dönemde renal disfonksiyon oranı yüksek olan bu olgularda kalsinörin inhibitörü olan immunsüpresiflerin nefrotoksik etkileri nedeniyle akut böbrek yetersizliği riski yüksektir. Bu hastalarda perfüzyon basıncı yüksek tutulup renal perfüzyonu arttırmak için renal doz dopamin infüzyonu uygulanmalıdır [31-33].

Erken dönemde görülebilen allogreft yetmezliği ve sağ ventrikül yetersizliğine dikkat edilmelidir. Alıcıdaki pulmoner hipertansiyon, yüksek pulmoner vasküler rezistans ve yetersiz miyokard korunması sağ kalp yetersizliği gelişme riskini arttırır. Donör sağ ventrikülü özellikle uzun iskemik süre sonrasında yüksek pulmoner rezistansa adapte olamaz [34]. Bu olgularda sağ ventrikül ardyükünü düşürmek için nitrik oksit kullanılabilir [35]. Prostaglandin E₁ ve levosimendan kullanılacak diğer ajanlardır [36]. İzoproterenol kardiyak debiyi arttırırken pulmoner vasküler rezistansı da düşürür, bu nedenle tercih edilen inotropik ajandır. Dobutaminin de benzer etkileri vardır. Bu önlemler yetersiz kalırsa IABP, ECMO ve sağ ventrikül destek cihazları kullanılabilir [31-33].

Kardiyopulmoner bypas sonrasında yeterli kardiyak debi elde etmek için kalp hızının 100-110/dk arasında olması amaçlanır. Kan transfüzyonu ile

hemoglobin'in 10 gr/dL düzeyine çıkartılması sağlanabilir.

Erken dönemde görülen atriyoventriküler blok ve sinüzal bradikardi genellikle geçici olup özellikle biatriyal anastomoz uygulanan olgularda sık görülmektedir. Kalıcı pacemaker endikasyonu koymak için yaklaşık 2 hafta beklenmelidir.

Kalp transplantasyonu sonrasında gözlenen triküspit kapak yetersizliği nedenleri arasında alıcının pulmoner basıncının yüksek olması, sağ ventrikül yetersizliği, biatriyal teknikteki geniş sağ atriyal anastomozla bağlı olarak triküspit kapak ve sağ atriyum geometrisinin değişmesi ve endomiyokardiyal biyopsi sırasında oluşan kapak hasarı sayılabilir [37].

Siklosporin uzun süre kullanılan hastalarda geri dönüşümsüz progresif böbrek yetersizliğine neden olabilir. ISHLT verilerine göre 10 yılda nakil hastalarının %40'ında kreatinin düzeyi 2.5 mg/dL'nin üzerine çıkmakta ve renal replasman tedavisine ihtiyaç ortaya çıkmaktadır [23].

Hipertansiyon nakil sonrasında hastaların %50-90'nda gelişmektedir. Kortikosteroidlere bağlı sıvı retansiyonu, kalsinörin inhibitörlerine bağlı tübüler nefrotoksisite ile renal ve sistemik arteriollerde olan vazokonstriksiyon hipertansiyon gelişiminde etkilidir. Tacrolimus cyclosporine'e göre daha az hipertansiyon yapıcı bir etkiye sahiptir.

Nakil sonrası uzun süreli immünsüpresif tedavi malignite insidansını yaklaşık 100 kat arttırarak hastaların yaklaşık %4-18'ini etkilemektedir. Cilt kanserleri, nakil sonrası lenfoproliferatif hastalık ve akciğer maligniteleri en sık görülen malignitelerdir [23, 38].

Kalp naklinden sonra erken dönemde koroner arterlerde intimal proliferasyon ile başlayan patolojik süreç ileri dönemde diffüz yayılım gösteren konsantrik daralma, distal tıkanıklıklar ve kollateral azlığı ile karakterli bir görünüme kavuşur. Kardiyak allogreft vaskülopatisi uzun dönemde mortalitenin en önemli nedenidir. Kronik rejeksiyonun bir formu olarak değerlendirilmektedir.

Sitokinler, inflamatuvar mediatörler, kompleman aktivasyonu ve lökosit adezyon molekülleri immünolojik hasar ile vasküler proliferatif reaksiyona zemin hazırlarlar. Beş yıl sonunda hastaların yarısını etkileyen kardiyak allogreft vaskülopatisi, sürvisi 10 yıldan uzun olan hastaların çoğunda görülmektedir [39].

2.5 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı, dünyada ve ülkemizde epidemi halini almış önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kronik böbrek yetmezliği, çeşitli hastalıklara bağlı olarak gelişen kronik, progresif ve irreversible nefron kaybı ile karakterize olan bir nefrolojik sendromdur. KBH'nın tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation tarafından yayınlamıştır [10]. 2007 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome Tartışma Konferansı'nda modifiye edilmiştir [40]. KBH, temelde yatan böbrek hastalığının etiyolojisi ne olursa olsun en az 3 ay süren objektif böbrek hasarı ve/veya eGFR'nin 60 ml/dk/1,73 m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Böbrek hasarının en sık rastlanan ve kolayca saptanabilen göstergesi proteinürüdür [41]. KBH hesaplanan GFR'na göre evrelendirilmiştir [40] [10].

2.5.1 Kronik Böbrek Hastalığının Etiyolojisi

KBH'nin en sık etiyolojik nedenleri diyabet, hipertansiyon ve glomerulonefrit olarak bilinmektedir [42]. Erişkin olgularda bu etiyolojik faktörler hasta grubunun ortalama %75'ini etkilemektedirler. Tarihten beri böbrek hastalığı, anatomik olarak etkilenen bölgeye göre sınıflandırılmaktadır. Bunlar vasküler, glomerüler, tübülointersitisiyel ve obstüriktif lezyonlar olarak incelenmektedir. Böbrek hastalıklarının tanısal sınıflandırılması Tablo 3'de özetlenmiştir[40].

Tablo 3. Böbrek hastalıklarının tanısal sınıflandırılması

Patoloji	Etyoloji
Diabetik glomerüloskleroz	Diyabet
Glomerüler (Proliferatif-noninflamatuvar-herediter)	SLE, Vaskülit, Viral infeksiyon, Solid tümör, Alport Sendromu
Vasküler (Büyük-Orta-Küçük damarlar)	Renal arter stenozu Hipertansiyon, HÜS
Tübülointerstisyel (TIN, Noninflamatuvar)	İnfeksiyon, Nefrolitiasis, NSAID, VUR, Malignite, Multipl myelom
Kistik (PKBH; Tübero skleroz; Medüller kistik)	Otozomal dominant/resesif
Transplant böbrekte nefropati (Kronik rejeksiyon; Nüks; İlaç)	Siklosporin A; Tacrolimus Glomerüler hastalıklar

2.5.2 Kronik Böbrek Hastalığının Evrelendirilmesi

Glomerüler filtrasyon hızına bakılmaksızın böbrek hasarı olan herkes kronik böbrek hastası olarak adlandırılır. GFR'si 60 mL/min/1.73m² üstü olan insanların da bu sınıflandırmaya dahil edilmesi altta yatan böbrek hasarının ileride KBH gelişimine zemin oluşturması sebebiyledir [10]. İdrarda protein kaybı böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren tek başına anlamlı olan bir bulgudur. NKF tarafından yayınlanan KBH evrelemesi;

- **Evre 1:** Kısmi etkilenmiş böbrek fonksiyonu; normal GFR. Kan, idrar ve görüntüleme testleri ile tanı konmaktadır [10].
- **Evre 2:** Hafif azalmış GFR; Kan; idrar ve görüntüleme testleri ile tanı konmaktadır [10].
- **Evre 3:** Orta dereceli GFR azalması; Kan, idrar ve görüntüleme testleri ile tanı konmaktadır [10, 40, 41].
- **Evre 4:** Ciddi GFR azalması; renal replasman tedavisine hazırlık [10, 40].

- **Evre 5:** Böbrek yetmezliği; son dönem böbrek hastalığı hastalığı olarak adlandırılır. Kalıcı renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulur [40].

olarak kılavuzlarda belirtilmektedir [10].

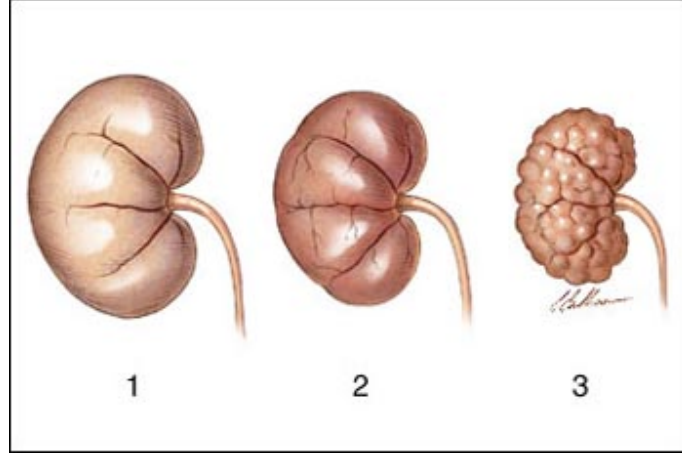
Tablo 4. Kronik Böbrek Hastalığında Evreleme - NKF Klavuzu

Evre	Tanım	GFR (mL/dk/1.73 m)
1	Böbrek hasarı-Normal veya artmış GFR	≥90
2	Hafif GFR azalması	60-89
3	Orta düzeyde GFR azalması	30-59
4	Ağır GFR azalması	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

2.5.3 Kronik Böbrek Hastalığının Tanısı

Birçok KBH hastasında altta yatan diğer hastalıklar veya öyküdeki temel böbrek hastalığı bilinmemektedir. Çok az sayıdaki hastada KBH'nin etkeni bilinmemektedir, bu grupta hastalar retrospektif olarak incelenerek tanı konulmaktadır.

KBH'yi akut böbrek yetersizliğinden ayırmak önemlidir, çünkü ABY reversibl bir durumdur. Kronik böbrek hastalığına yaklaşırken önemli olan tanısal yöntemler arasında proteinüri saptanması, idrar sedimenti incelenmesi, görüntüleme yöntemlerinin kullanımı ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR-mL/min/1.73m²) ölçümü yer alır.



Şekil 2. Böbrek hastalıklarında anatomik değişiklikler; 1-Akut Böbrek Hasarı, 2-Normal Böbrek, 3- Kronik Böbrek Hastalığı

Proteinüri varlığı ve derecesi kronik böbrek hastalığı için tanısallık, prognostik ve tedavi göstergesi olan bir parametredir. Bu sebeple tarama için spot idrarda standart dipstik test ile protein aranmalıdır [43] [44].

Laboratuvar bulgularında BUN ve kreatinin değerlerindeki yükseklik azalmış GFR'ye işaret etmektedir. Laboratuvar bulguları aynı zamanda hiponatremi, hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi, hipermagnezemi, hiperürisemi ve baz açığı artmış metabolik asidoz sonuçlarını gösterebilir [44].

Görüntüleme yöntemleri arasında sıklıkla batın ultrasonografisi yer alır ve bu yöntem sayesinde böbreklerin boyutları ölçülür [45]. KBH hastalarında böbrek boyutları normal hastalara oranla daha küçüktür, 9cm altındaki böbrek boyutu KBH açısından uyarıcı olmalıdır. Böbrek boyutu normal olup KBH bulguları veren hastalarda amiloidoz, polikistik böbrek ve diyabetes mellitus akla gelmelidir. İlave görüntüleme testleri olarak MAG3 ve DMSA nükleer tıp tanı yöntemleri kullanılmaktadır [45].

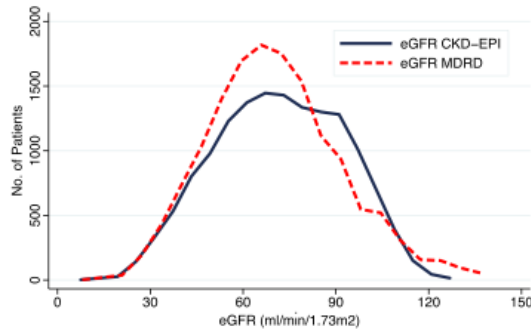
Hastalığın evrelendirilmesinde ön planda tutulan glomerüler filtrasyon hızı hesaplaması yapılır. Günümüzde kreatinin kleransına bağlı olarak eGFR hesaplaması yapılmaktadır. Kreatinin kleransına bağlı eGFR hesaplanmasını

sağlayan formüller, Cockcroft-Gaout, Modification of Diet in Renal Disease, CKD-EPI, Mayo Quadratic ve Schwartz Formülü olarak sayılabilir [46-48].

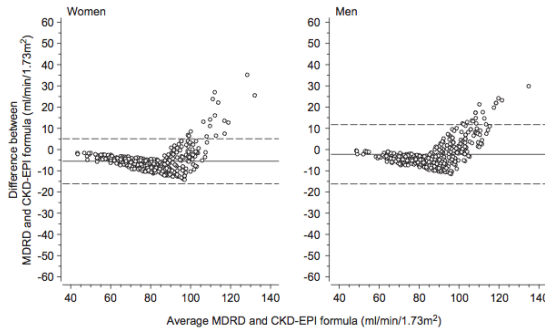
2.5.3.1 CKD-EPI Formülü Kullanılarak GFR Hesaplanması

Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formülü Mayıs 2009 yılında yayımlanmıştır. Bu formülün geliştirilmesindeki sebep, özellikle eGFR'si 60 ml/dk/1,73 m² üzeri olan hasta popülasyonunda MDRD formülüne oranla daha hassas bir hesaplama yapılmak istenmesidir [49, 50].

Daha önce yapılmış çalışmalardaki hasta verileri kaynak alınarak karşılaştırılmalı olarak analizi yapılmış ve yüksek eGFR'ye sahip hasta popülasyonunda MDRD formülüne oranla daha hassas ve tarafsız sonuç verdiği ortaya konulmuştur [49, 50] [51, 52].



Şekil 3. MDRD (eGFR-MDRD) ve CKD-EPI (eGFR-CKD-EPI) denklemlerine dayalı GFR dağılımı [51].



Şekil 4. Bland-Altman grafikleri ne göre kadınlar ve erkekler de MDRD ve CKD-EPI formüllerin karşılık ortalama farkı. Düz çizgiler ortalama farklılıklar ve noktalı çizgiler anlaşmanın % 95 limitlerini gösterir [52].

CKD-EPI formülünü tek bir satırda tanımlayacak olursak:

- **eGFR= 141 x min(SCr/k,1)^a x max (SCr/k1)^{-1.209} x 0.993^{Age} x [1.018 eğer- Kadın] x [1.159 eğer- Siyahi Irk],**

SCr serum kreatinini simgeler (Mg/DL), k kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9'dur, a kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411'dir. min SCr/k'nın en minimum değerini veya 1'i simgeler, max ise SCr/k'nın en maksimum değerini simgeler [49].

2.5.4 KBH'nin Prognuzu

Epidemiyolojik veriler incelendiğinde tüm zamanlarda ölüm oranı böbrek fonksiyonunun azalması ile artış göstermektedir. Kronik böbrek hastası olgularda Evre 5 böbrek yetersizliği bir faktör olarak sayılmaksızın tüm zamanlarda kardiyovasküler hastalık riski yüksek bulunmuştur [53-55].

Renal replasman tedavileri hastaları uzun süre koruyabilir, yaşam süresini uzatabilir fakat bununla birlikte ciddi şekilde yaşam kalitesini düşürür [56, 57]. Evre 5 KBH olgularına uygulanan böbrek transplantasyonu diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak sağkalımı arttırmaktadır [58, 59], fakat operasyona bağlı komplikasyonlar sebebiyle erken-dönem mortalite eş zamanlı artış göstermektedir. Sıklıkla hemodiyaliz veya periton diyalizi olan hastalara oranla evde uygulanan yoğun hemodiyaliz ve transplantasyon tedavisi sağkalım karşılaştırmasında üç kat daha iyi olduğu bazı çalışmalar neticesinde gösterilmiştir [56-60].

2.6 Kalp Transplantasyonu Sonrası Kronik Böbrek Hastalığı

Tarihsel olarak kronik böbrek hastalığı prevelansı böbrek dışı organ transplantasyonu hastalarında %10'dan %90'a varan oranlarda tanımlanmıştır [4, 5, 8, 61, 62]. Bu oranlar arasındaki ciddi farkın kronik böbrek hastalığı kriterleri açısından zamanında belli bir konsensüsün olmamasından ve

böbrek fonksiyonlarını hesaplayan formüllerin serum kreatinin değerine bağlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [63]. Transplantasyon adaylarının ve alıcılarının bu formüllerin geliştirildiği popülasyona oranla sıklıkla daha az kas kitlesi ve buna bağlı olarak daha az kreatinin üretimi olması bu formüllerin hassasiyeti açısından en önemli kısıtlayıcı faktördür [64, 65]. Böbrek fonksiyonlarını hesaplamada kullanılan formülleri değerlendiren ve karşılaştıran bir çok çalışma yapılmıştır. Yakın dönemde yapılan çalışmalarda özellikle kalp ve akciğer transplantasyonu olgularında bu formüllerin birbirine benzer sınırlayıcı özellikleri olduğu gösterilmiştir [63, 66, 67]. Kronik böbrek hastalığı kalp transplantasyonunda olduğu gibi tüm böbrek dışı solid organ transplantasyonlarının post-operatif takip döneminde sıklıkla karşılaşılan bir komplikasyondur [1-7].

2.6.1 Kalp Transplantasyonu Sonrası Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyolojisi

Ülkemizde yılda ortalama 50 kalp nakli yapılmaktadır. Bu sayı 2011 yılında 80 üzerine çıkmıştır. Organ bağışlarındaki artış ile birlikte bu sayının ilerleyen yıllarda daha da artacağı düşünülmektedir. 300 milyonun üzerinde nüfusu olan Amerika Birleşik Devletlerinde yıllık ortalama kalp nakli sayısı 2000 olarak gerçekleşmekte ve bunun ortalama 350'si pediatrik vakalarda yapılmaktadır [68]. 2006 yılında ISHLT tarafından yayınlanan rapora göre, transplantasyon sonrası beşinci yılda böbrek disfonksiyonu insidansı %10 olarak belirtilmiştir [69]. Sekiz yıllık takip sonrası yapılan incelemeye göre ise, renal disfonksiyon insidasyonunda bir artış gözlenmemesine rağmen hastaları %2'sine diyaliz tedavisi veya böbrek transplantasyonu yapılmıştır. Diğer bir çok tek merkezli hastanenin yapmış olduğu araştırmalara göre insidans oranı on yıllık takip döneminde bazılarında yüksek bulunmasına rağmen diyaliz veya böbrek transplantasyonu ihtiyacının az olduğu tespit edilmiştir [68, 70-72]. Bazı merkezlerin ve hatta bizim yaptığımız araştırmalara göre, transplantasyon sonrası ilk yılda böbrek fonksiyonlarında gelişme kaydedilirken takip eden yıllarda belli bir dengede ilerlediği gösterilmiştir [71]. Erişkin hasta serilerine

göre kronik böbrek hastalığı gelişmesi mortalite riskindeki artış ile ilişkilendirilmiştir [73, 74].

2.6.2 Kalp Transplantasyonu Sonrası Kronik Böbrek Hastalığı İçin Risk Faktörleri

Kalp transplantasyonu sonrası progresif böbrek disfonksiyonunun gelişmesine bir çok etken neden olmaktadır. Kalp transplantasyonuna elverişli olabilmek için diğer organ nakillerinde olduğu gibi, peri-operatif veya post-operatif dönemde renal replasman tedavisine ihtiyaç duymayacak kadar böbrek fonksiyonlarının yeterli düzeyde olması ve altta yatan böbrek fonksiyonunu etkileyebilecek yapısal böbrek hastalığının olmaması aranmaktadır. Erken post-operatif akut böbrek hasarı etkenleri genellikle transplant dışı operasyon geçiren hastalarla benzerdir. Karşımıza çıkan sebepler, agresif diürece bağlı volüm açığı, şok, nefrotoksik ajanlar, sepsise bağlı akut tübüler nekroz, akut intersitisyel nefrit ve ateroembolik hastalıklar olarak sıralanabilir [75-77].

Uzun dönem takiplerin yayınlandığı, tek merkez veri tabanı çalışmaları kalp transplantasyonu sonrası ilerleyici kronik böbrek hastalığı için risk oluşturan etkenleri tanımlamışlardır [5, 8, 66, 78, 79]. Belirlenen bu etkenler, altta yatan böbrek hastalığı olan diğer hastalar için de geçerli olan risk faktörleriyle benzerlikler taşımaktadır. Bu faktörler arasında transplantasyon öncesi böbrek fonksiyonu, ilerlemiş alıcı yaşı, kadın cinsiyet, öyküde diyabet ve hipertansiyon belirtilmektedir. Hipertansiyon bir çok kalp nakli hastasının öyküsünde olduğu gibi transplantasyon sonrası erken dönemde de karşımıza çıkmaktadır. Bugüne kadar ki çalışmalarda karaciğer nakli hastalarında Hepatit C virüsü kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiş fakat kalp transplantasyonu hastaları için yeterli kanıt bulunmamaktadır [5]. Kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı, özellikle siklosporin'in son dekadlardaki kullanım artışının görüldüğü yıllar karşılaştırıldığı önceki yıllara oranla kronik böbrek hastalığı prevelansında artış görülmüştür [61]. Kronik sol ventriküler disfonksiyon, diüretikler ve ACE inhibitörleri kalsinörin inhibitörlerinin kronik nefrotoksik etkilerini arttırabileceği gösterilmiştir. Bunlara ilave olarak,

operasyon sırasında yaşanan renal hipoperfizyonun sebep olduğu akut túbüler nekroz ilerleyen dönemde böbreklerde fibroza ve nefron kaybına yol açarak kronik böbrek hastalığına sebep olabilmektedir.

2.6.2.1 Transplantasyon Öncesi Böbrek Fonksiyonu

Transplantasyon öncesi dönemdeki böbrek fonksiyonlarının seviyesi transplantasyon sonrası KBH için önemli bir risk faktörüdür. Transplantasyon hastalarında özellikle besin eksikliği, düşük kas kitlesi, kilo kaybı ve ödem olanlarda sadece serum kreatinin değeri göz önünde bulundurularak hesaplanan böbrek fonksiyonları normalden iyi bulunabilmektedir [4, 80]. Özellikle kalp transplantasyonu bekleyen düşük kardiyak debiye sahip kalp yetersizliği hastalarında sıklıkla karşılaştığımız düşük dolaşım hacmi her zaman yerine konulamayabilir [1, 81]. Örnek olarak, bazı retrospektif çalışmalarda kronik böbrek hastalığının kalp transplantasyonu bekleyen hasta grubunun %30 civarında olduğu belirtilmiştir. Özellikle bu çalışmada pre-operatif böbrek hastalarının peri-operatif dönemde akut böbrek hasarı için önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [82]. Transplantasyon öncesi dönemde böbrek hastalığının tanısını koyabilmek için biyopsi yapılmamaktadır [83].

2.6.2.2 Demografik Faktörler

Hastaların pre-operatif demografik değerleri ve eşlik eden morbiditeleri organ transplantasyonu sonrası KBH riski ile ilişkilidir. Örnek olarak, alıcı yaşı ve kadın cinsiyet en çok karşımıza çıkan faktörlerdendir. Diyabet, hipertansiyon ve altta yatan böbrek hastalığı transplant alıcılarında kronik böbrek hastalığı insidansının artışı için risk faktörü kabul edilir [5]. Hepatit C virüsü karaciğer ve kalp transplantasyonu olguları için önemli bir risk faktörü olarak belirtilmektedir [5]. Bununla birlikte transplantasyon öncesi doğru hesaplanmayan böbrek fonksiyonu da transplantasyon sonrası azalmış sürvi beklentilerinden sayılmaktadır [64, 81, 84, 85].

2.6.2.3 Peri-Operatif Böbrek Travmaları

Transplantasyon esnasında karşılaşılabilecek akut böbrek hasarı transplantasyon sonrası dönemde KBH gelişmesi için artı bir risk oluşturur. Peri-operatif dönemde ABH gelişmesine sebep olan etkenler arasında hipotansiyon, hipoperfüzyon, nefrotoksik ajanların uygulanması, agresif diürez ve sepsis sayılabilir. Bu etkenlerle birlikte kalp transplantasyonu yapılan olgularda ABH aortik kros-klemp, ventriküler disfonksiyon veya ateroembolizm ABH gelişmesi için birer risk faktörü olarak tanımlanabilirler [1]. Daha önce yayınlanan çalışmalarda olduğu gibi transplante edilen organın disfonksiyonu renal dekompanseasyon ile ilişkilendirilebilir [85]. Bir günden fazla süren mekanik ventilasyon desteği ABH için altı kat fazla risk oluşturur. Kalp transplantasyonu sonrası efektif volüm kontraksiyonu olsa bile renal fonksiyonlarda bozulma gözlemlenmiştir, bunun çoğunlukla sebebi pre-transplant dönemdeki düşük debi ve bunun organ morfolojisi üzerindeki etkilerine bağlıdır [4, 83, 86].

2.6.2.4 Polyomavirüs BK Enfeksiyonu

Polyomavirüs nefropatisi böbrek transplantasyonu hastalarında böbrek hasarı için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte diğer organ transplantasyonlarındaki etkisi yeterli derecede araştırılmamıştır. Biyopsi ile kanıtlanmış polyomavirüs nefropatisi bazı kalp transplantasyonu hastalarında tanımlanmıştır [87, 88]. Fakat bu virüs ailesiyle ilgili böbrek dışı organ transplantasyonu olgularında daha geniş çaplı araştırmalar yapılmalıdır.

2.6.2.5 Kalsinörin İnhibitörlerine Bağlı Nefrotoksisite

Travmatik etkenlere ilave olarak CNI'lar renal vazokonstriksiyona yol açarak ABH gelişimine sebep olurlar. CNI nefrotoksisitesi ağırlıklı olarak CsA ile yapılan çalışmalarda detaylı olarak incelenmiş fakat genel etki mekanizmaları Tacrolimus'a da uyarlanabilir. CNI'ya bağlı nefrotoksite etkene maruz kalma süresiyle beraber artış gösterir fakat reversibilitate potansiyeli düşüktür.

2.6.2.5.1 Böbrek Üzerine Akut Etkiler

Akut olarak CNI'ler serum konsantrasyonunda tepe değere ulaştıktan birkaç saat sonra afferent ve efferent glomerüler arteriyollerde reversibl vazokonstriksiyona yol açarlar, serum konsantrasyonu dengeli seviyeye geldiğinde bu etkileri azalma gösterir. Bu akut değişikliklerin net etkileri reversibldır ve konsantrasyona bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalmaya yol açarlar. Vazokonstriksiyonun, artan Angiotensin II ve Tromboksan seviyelerindeki artış ve endotelin aktivasyonu sayesinde nitrik oksit inhibisyonu aracılığıyla gerçekleştiği tespit edilmiştir. Bu etkiler Renin-Angiotensin-Aldosteron-Sistemi (RAAS)'ni bloke edici ajanlar sayesinde potansiyelize edilebilir [76, 89-91].

2.6.2.5.2 Böbrek Üzerine Kronik Etkiler

Kronik CNI nefropatisi detaylı bir şekilde araştırılmış fakat hala yeteri kadar anlaşılammıştır. Klinik olarak bu nefropatinin özellikleri arasında ciddi bir semptomun olmayışı, renal fonksiyonlarda tedrici azalma ve sıradan sayılabilecek idrar sedimenti sayılabilir. Böbrek hariç KBH olan diğer solid organ transplantasyonlarında yapılan biyopsi çalışmaları CNI'ye bağlı nefropatinin sık olduğunu göstermişlerdir. Histopatolojik bulgular arasında intersitisyel fibrozis, nodüler arteriyoler hiyalinozis, glomerulosklerozis ve arteriyosklerozis sayılabilir. CNI'ye bağlı kronik renal hasarda direkt ve indirekt etkiler bulunmaktadır[61, 80]. Direkt etki CNI'lerin oksidatif stresi arttırarak sistemik enflamasyona yol açmaları neticesinde endotel fonksiyonlarındaki kayıptır. Nadir de olsa CNI'lar böbrek fonksiyonunu etkileyecek düzeyde trombotik mikroanjiopatiye yol açarlar[90, 92-95]. CNI'ların indirekt mekanizmaları arasında ise; CsA ya bağlı sodyum retansiyonu, hipertansiyon ve dislipidemi; Tacrolimus'a bağlı diyabet gelişimi sayılmaktadır [96-99].

2.6.3 Kalp Transplantasyonu Sonrası Kronik Böbrek Hastalığı İçin Tanı Ve Tedavi Yöntemleri

2.6.3.1 Glomerüler Filtrasyon Hızının Hesaplanması

Açıklamalarda daha önce belirtilen serum kreatinine bağlı formüllerin sınırlayıcı etkenlerinden ötürü organ transplantasyonu hastalarında MDRD veya CKD-EPI formüllerinin kullanılması tavsiye edilmektedir. Yapılan son kıyaslama çalışmaları glomerüler filtrasyon hızının yüksek olduğu hastalarda CKD-EPI formülünün glomerüler filtrasyon hızını hesaplamada daha hassas olabileceği belirtilmektedir. Bu formüllerle yapılan hesaplamalar transplantasyon sonrası dönemde de hassas oldukları için KBH'nı önceden tespit etmeye yarayabilirler [49, 50].

2.6.3.2 RAAS Blokajı

ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri ile ilgili transplantasyon dışı hasta grubunda yapılan KBH ve proteinüri çalışmaları bu ilaçların reno-protektif etkilerini ortaya koymaktadır. Bu ilaçların kalp transplantasyonu hastalarında hipertansiyonu kontrol altına almak için kullanılabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte böbrek nakli yapılan hastalarda bu ilaçların kullanılması kronik allograft nefropatisinin ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu ilaçlar kanda dolaşan TGF-B seviyelerini düşürürler, bilindiği üzere CNI'larla ilişkili renal fibrozisin mediatörü TGF-B dir. Bu sonuçlar eşliğinde CNI nefropatisi için fayda sağlayacağı düşünülen RAAS blokajı yapan ilaçları kullanan organ transplantasyonu hastalarında yapılan böbrek biyopsileri de bu bulguları desteklemiştir. RAAS blokajı Losartan ile yapılan kalp transplantasyonu hastalarında ayrıca ürikozüri indüksiyonu ve ürisemi redüksiyonu gibi potansiyel ek faydaları da bulunmuştur[100-105].

2.6.3.3 MMF veya Sirolimus Sayesinde CNI-Tedbirli Kullanım Terapisi

Son yıllarda böbrek dışı solid organ transplantasyonlarında karşılaşılan KBH inidansı sebebi ile, nefrologlar CNI dozlarınını efektif olan en minimum düzeye indirebilmek için harekete geçtiler. Tabi ki solid organ transplantasyonunda immünsüpresif tedavinin önemi sebebiyle doz değişiminin tüm transplantasyon ekibinin ortak kararıyla yapılması önerilmektedir. CNI'lara maruz bırakılmanın sınırlandırılması renal fonksiyonlarda fayda sağlamakla birlikte kan basıncının, glükoz regülasyonunun, volüm dengesinin ve dislipideminin dengelenmesinde de yararlı olduğu gösterilmiştir. CNI'ların tedbirli kullanımını ön gören tedavi modellerinde bu ilaçların dozları azaltılabildiği gibi hiç verilmeye de bilir. Bu tedavide destek alınan başlıca diğer immünsüpresif ajanlar Mycophenolate Mofetil veya Sirolimustur. Kalp transplantasyonu olguları üzerinde yapılan çalışmalar, tedavi rejimine MMF'in ilave edilerek CNI'ların dozu azaltıldığında serum kreatinin ve kan basıncı değerlerinde iyileşme göstermişlerdir. Yapılan son çalışmalar, Sirolimus'un nefrotoksik etkisinin olduğunu vurgulamakla kalmayıp CNI'lara ilave olarak verildiğinde nefrotoksik etkiyi potansiyalize ettiğini göstermiştir. Bu sebeple tedavi rejimine Sirolimus ilave edilirken dikkatli olunmalıdır. Halen yapılmakta olan çalışmalar ilerleyen dönemde Sirolimus'un kalp nakli tedavisindeki yerini daha net ortaya koyacaktır[106-113].

2.6.3.4 Takip Eden Böbrek Transplantasyonu ve Diyaliz

Kılavuzlara göre böbrek dışı organ transplantasyonu olgularında azalan böbrek fonksiyonları neticesinde renal replasman tedavisi uygulanmalıdır. Bu gruptaki son evre böbrek yetersizliği hastalarında ardışık böbrek transplantasyonu tedavi seçeneklerinden biri olmalıdır. Fakat bununla ilgili kalp transplantasyonu hasta grubunda yeterli veri bulunmamaktadır[5].

Diyaliz yüksek mortalite oranlarıyla birlikte hastalarda yaşam kalitesi üzerine ilave yükler getirmektedir. Renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulan solid organ transplantasyonu olgularında genellikle hemodiyaliz (HD) kullanılmaktadır, birkaç kalp ve kalp-akciğer nakli yapılan hastada periton

diyalizi (PD) kullanıldığı bildirilmiştir. Kalp cerrahisi hasta grubunda yapılan başka bir çalışmada HD ve PD kullanılmış, PD kullanılan olgularda mortalite oranı fazla bulunmuştur[114].

2.6.3.5 Eş Zamanlı Böbrek Nakli

Multiorgan transplantasyonunun 2800'ün üzerinde yapıldığı Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan serilerde az da olsa kalp-böbrek transplantasyonu yapıldığı gösterilmiştir.

2.6.3.6 KBH İlaçları ve İmmünsüpresif Ajanların Farmakokinetik Etkileşimleri

KBH tedavisinde kullanılan bazı ilaçların immünsüpresif tedavi ajanlarıyla etkileşimi söz konusu olup katastrofik sonuçlar doğurmaktadır. Örnekler arasında CNI'ların ve Sirolimus'un serum düzeylerini yükselten kalsiyum kanal blokörleri, MMF in etkisini azaltan Sevelamer, CsA'nın etkisini güçlendiren ve toksisitesini arttıran statinler yer almaktadır [115, 116].

2.6.3.7 Anemi Tedavisi

Böbrek fonksiyonları azaldıkça anemi daha sık karşımıza çıkmaktadır. Aneminin aynı zamanda altta yatan kalp hastalığı bulunan olgularda mortalite ve morbidite üzerine güçlü ve olumsuz etkileri bulunmaktadır. Kalp transplantasyonu sonrası anemi ve tedaviyle ilgili literatürde yeterli bulgu olmasa da kılavuzların ışığında hemoglobin düzeyi 11-12.5 mg/dl olarak hedeflenmelidir[40, 117].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Ocak 1998 ile Aralık 2010 tarihleri arasında Columbia Üniversitesi New York Presbyterian Hastanesi Kalp Cerrahisi Bölümünde ortotopik kalp transplantasyonu yapılan birbirini izleyen 844 hasta çalışmamıza alınmıştır. 46 hasta pre-transplant eGFR değeri 30'un altında olması ve geriye kalan hasta grubu içerisinde 118 olgunun beş yıllık post-transplant takip verilerinin tamamına ulaşamaması sebebi ile çalışmadan çıkarılmıştır. Geriye kalan 680 hastanın demografik ve klinik sonuçları elektronik veri bankasına girilerek hesaplama ve analizler yapılmıştır. Columbia Üniversitesi Etik Kurulu çalışmayla ilgili hazırlanan IRB-AAAJ 3850 numaralı protokolü inceleyerek onay vermiş ve geriye dönük bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış hasta onam formu kullanılmasına gerek görmemiştir.

Ortotopik kalp nakli yapılan 680 hastanın tamamı tanımlanmış, transplantasyon öncesi CKD-EPI formülüyle hesaplanan eGFR değerine göre NKF kılavuzları göz önünde bulundurularak iki gruba ayrılmıştır. Hasta grupları: normal böbrek fonksiyonu (eGFR>60, n=376, %55.30) ve orta dereceli KBH (eGFR=30-60, n=304, %44.70) olarak tanımlanmıştır. Pre-operatif ve operatif karakteristikler belirlenmiş ve hastaların post-operatif takipleri incelenmiştir. Çalışmamızda, ortotopik kalp transplantasyonu sonrası bu hasta grubunda KBH insidansı ve buna sebep olan risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

3.2 Demografi ve Risk Faktörleri

Demografi ve pre-transplantasyon değişkenleri arasında yaş, cinsiyet, ırk, beden kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon, viral hepatit öyküsü, böbrek yetersizliği, pre-transplant diyaliz öyküsü, hepatik yetmezlik, geçirilmiş miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı öyküsü, pre-transplant ejeksiyon fraksiyonu, periferik arter hastalığı öyküsü, geçirilmiş serebro vasküler olay öyküsü, pre-transplant ventriküler destek cihazı implantasyonu öyküsü ve serum albümin,

kreatinin, kan üre azotu, hemoglobin değerlerini içeren laboratuvar verileri analize dahil edilmiştir.

Post-operatif komplikasyonlar arasına ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, atriyal fibrilasyon, post-transplant ventrikül destek sistemi ihtiyacı, serebrovasküler olay, sepsis veya endokardit, sternal yara enfeksiyonu, kanamaya bağlı re-operasyon, solunum yetmezliği ve operatif mortalite açısından hastane içi mortalite gibi çeşitli major olaylar dahil edilmiştir.

Operatif detaylarda donör iskemi ve kardiyopulmoner bypas süreleri dahil edilmiştir. Donör demografik değişkenleri açısından yaş, cinsiyet, CMV enfeksiyonu, Toxoplazma enfeksiyonu ve alıcı ile cinsiyet uyumsuzluğu incelenmiştir.

3.3 İmmünsüpresif Tedavi Protokolü

Tüm ortotopik kalp transplantasyonu yapılan hastalara Siklosporin A, Mycophenolate Mofetil ve Prednizon ile standart immünsüpresif tedavi uygulanmıştır. Hastalara, pre-operatif olarak 4 mg/kg dozunda Azatioprin ve intraoperatif 500 mg Solumedrol (Prednizon) verilmiştir. Post-operatif Solumedrol (Prednizon) 125 mg'lık dozlarda günde üç defa olmak üzere her sekiz saatte bir verilmeye başlanmıştır. MMF dozu da günde iki sefer 1500 mg olarak ayarlanmıştır. Yüksek doz oral Prednizon 100 mg/gün dozunda başlanmış ve haftalar sürecektir olan doz azaltılması ile 30 mg/gün'e kadar düşürülmüştür. Aktif enfeksiyonu olan veya re-transplantasyon yapılan hastalar hariç tüm olgulara monoklonal antikorlar ile indüksiyon tedavisi verilmiştir.

3.4 Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızının (eGFR) Hesaplanması

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı 2009 yılında tanımlanan CKD-EPI formülü ile yapılmıştır.

CKD-EPI formülünü tek bir satırda tanımlayacak olursak:

- **eGFR= 141 x min(Scr/k,1)^a x max (Scr/k1)^{-1.209} x 0.993^{Age} x [1.018 eğer- Kadın] x [1.159 eğer- Siyahi Irk],**

Scr serum kreatinini simgeler (Mg/DL), k kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9'dur, a kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411'dir. min Scr/k'nın en minimum değerini veya 1'i simgeler, max ise Scr/k'nın en maksimum değerini simgeler.

CKD-EPI Formülü MDRD Formülüne oranla daha hassas ölçüm yapabilmesi için tasarlanmıştır. Özellikle eGFR'nin 60 mL/dak/1.73 m² üzerindeki olgularda daha hassas ve daha az bağımlı olduğu tespit edilmiştir. Bu arttırılmış hassasiyet MDRD formülünün kısıtlamalarının üstesinden gelmiştir. MDRD formülüne oranla bazı araştırmalarda, özellikle kardiyovasküler risklerin ön görüsündeki artmış fayda ve hassasiyet oranının yüksek olması sebebiyle çalışmamızda CKD-EPI formülü eGFR'nin hesaplanması için kullanılmıştır.

3.5 İleri Evre Kronik Böbrek Hastalığının Tanımı

National Kidney Foundation kılavuzlarına göre kronik böbrek hastalığı, beş evre olarak tanımlanmıştır. Yapılan son çalışmalara uygun olarak çalışmamızda NKF kılavuzlarında tanımlanan beş ayrı evre, 3 ana evre altında incelenmiştir. Hafif eGFR azalması ve normal eGFR'ye sahip hastalar normal böbrek fonksiyonu (eGFR>60 ml/dk/1,73 m²) adı altında gruplandırılmıştır. Çalışmamızda ki diğer hasta grubu, orta dereceli KBH (eGFR=30-60 ml/dk/1,73 m²) olarak tanımlanmıştır. Ağır eGFR azalması olan, eGFR'si 30'un altındaki ağır kronik böbrek hastaları ve istatistiksel açıdan tek başına anlamlı veri buldurmeyen eGFR'si 15 ml/dk/1,73 m²'in altında olan son evre kronik böbrek yetersizliği hastaları, analize beraber dahil edilerek, ileri derece kronik böbrek hastalığı ortak ismi altında çalışmanın bitiş noktası olarak tanımlanmıştır. Kalp transplantasyonu öncesi verilerine göre eGFR'si hesaplanarak çalışmamızda oluşturulan bu iki hasta grubunda beş yıllık takip süresinin herhangi bir

döneminde eGFR'nin 30 altına düşmesi çalışmamızın bitiş noktası olarak tanımlanan ileri evre kronik böbrek hastalığı olarak kabul edilmiş ve insidans analizi buna uygun olarak yapılmıştır.

3.6 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada grupların parametrik değişkenlerdeki grup farklılıklarının karşılaştırılması için bağımsız örnek t-testi, gruplardaki parametrik olmayan değişkenlerdeki grup farklılıklarının karşılaştırılması için Chi Square test ve Fisher's exact test (ki-kare test ve Fisher kesinlik testi) uygulanmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Multivaryans Cox Regresyon Orantılı Risk Analizi, ileri evre kronik böbrek hastalığının yaş, cinsiyet, ırk, pre-transplant viral hepatit varlığı, diyabet, hipertansiyon, pre-transplant böbrek fonksiyonu ve post-operatif ABY ile ilişkisini hesaplamak için yapıldı[118]. Tüm istatistiksel incelemelerde Stata/SE 10.0 (StataCorp; College Station, TX) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

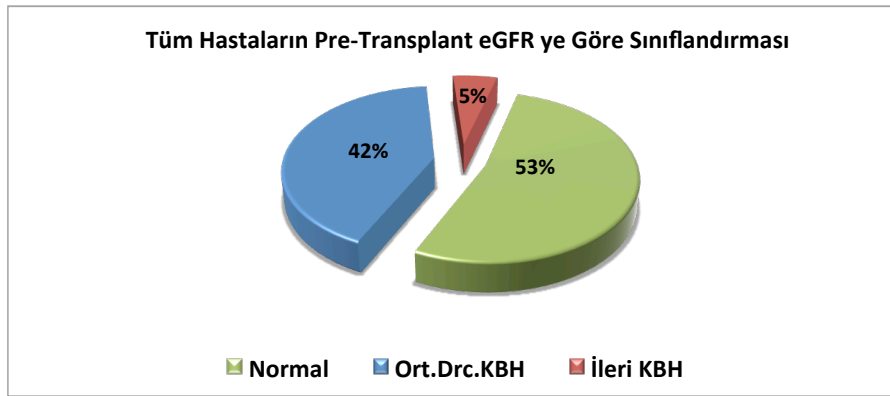
4.1 Hastalar

Columbia Üniversitesi New York Presbyterian Hastanesi Kalp Cerrahisi Bölümünde 1998-2010 tarihleri arasında ortotopik kalp transplantasyonu yapılan toplam hasta sayısı 844 tür. NKF klavuzuna göre tüm hasta popülasyonunun preoperatif klinik değerleri Tablo 5’de özetlenmiştir. Pre-transplant eGFR değeri 30 ml/dk/1,73 m²’un altında olan 46 hasta olması ve geriye kalan hasta grubu içerisinde beş yıllık post-transplant takip verilerinin tamamına ulaşamayan 118 olgu çalışmaya dahil edilmemiştir.

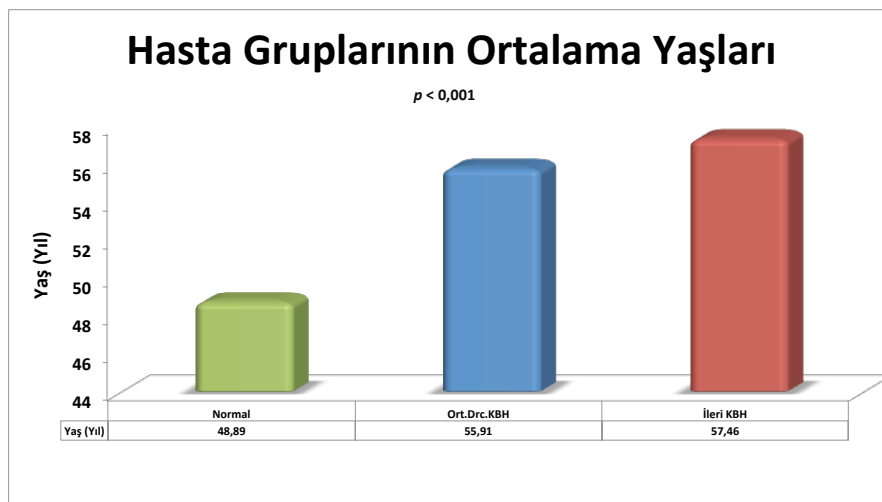
Tablo 5 . Tüm Hastaların Gruplarının Demografik Özellikleri

	Normal	Ort.Drc. KBH	İleri KBH	<i>p</i> -Value
Kohort Sayısı (%)	446(52,84%)	352(41,71%)	46 (5,45%)	
Yaş (yıl)	48,89±14,29	55,91±10,38	57,46±9,51	<0.001
Kadın Cinsiyet	22,65%	24,15%	34,78%	0,184
Irk				
-Beyaz	59,86%	67,33%	69,57%	0,149
-Siyahi Amerikalı	17,49%	9,94%	19,57%	0,149
-Hispanik	7,17%	10,79%	4,35%	0,149
-Diğer	15,48%	11,94%	6,51%	0,149
BMI (kg/m ²)	25,26±4,68	25,41±4,57	26,04±4,05	0,635
LVEF (%)	17,93±9,02%	18,96±9,39%	19,96±10,75%	0,296
VAD pre - tx	40,09%	21,65%	17,39%	<0.001
Sigara	33,56%	33,91%	41,3%	0,57
Diyabet	26,48%	30,64%	28,26%	0,44
Hipertansiyon	34,7%	37,75%	45,65%	0,286
CAD	37,9%	50,14%	41,3%	0,003
PVD	5,72%	5,19%	6,52%	0,907
SVO	12,1%	12,07%	19,57%	0,329

Çalışmanın yapıldığı 680 hastanın ortalama yaşı, 51.9 ± 13.2 , %23.3'ü kadın ve %14.2'si Siyahi Amerikalı idi. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonu pre-transplant eGFR değerine göre gruplandırılmıştır: normal böbrek fonksiyonu ($eGFR > 60$ ml/dk/1,73 m², n=376, %55.30) ve orta dereceli KBH ($eGFR = 30-60$ ml/dk/1,73 m², n=304, %44.70). Analizlerin hassasiyetini korumak için bu gruplar, risk faktörleri ve post-transplant klinik veriler açısından ayrı gruplar halinde analiz edilmiş, kendi içlerinde ileri evre KBH gelişen olgular ve normal seyreden olgular birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen bu iki grubun pre-operatif özellikleri Tablo 6 ve Tablo 7 de sunulmuştur.

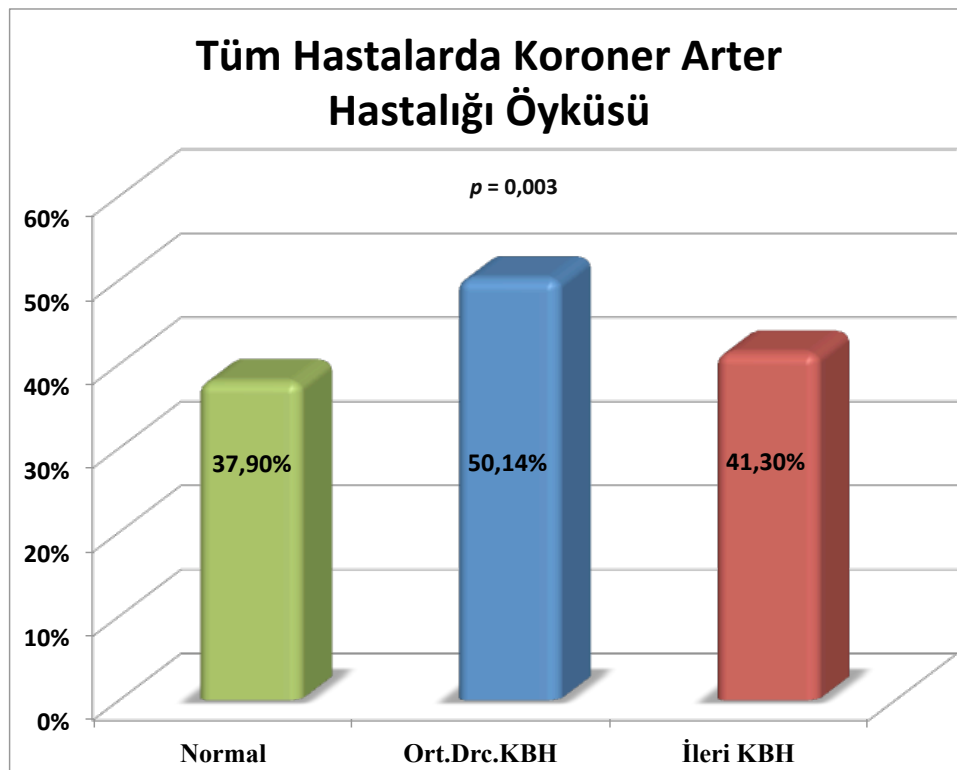


Şekil 5. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta oranları.



Şekil 6. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve ortalama yaşları.

Çalışmaya dahil edilen iki grup karşılaştırıldığında orta dereceli KBH olgularının, daha ileri yaşta ve kadın cinsiyet oranının yüksek olduğu görülmektedir. Orta evre KBH grubunda, diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı öyküsüne daha sık rastlandı. Gruplarda BMI ve pre-operatif LVEF'de farklılık gözlenmedi. Orta dereceli KBH olgularında pre-transplant dönemde diyaliz uygulanma oranı yüksek bulunurken normal gruptaki hastaların transplantasyon öncesi ventriküler destek sistemi tedavisi oranının daha fazla olması dikkat çeken özelliklerdi (Tablo 5). Biyokimyasal laboratuvar sonuçları arasından pre-transplant albumin ve hemoglobin düzeylerinde farklılık görülmedi.



Şekil 7. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve her grubun koroner arter hastalığı öyküsü oranları.

Tablo 6 . Pre-operatif Normal eGFR Grubundaki Hastaların Özellikleri

Demografi	eGFR>60 normal seyreden	eGFR >60 - yeni KBH	<i>p</i>
Kohort	337(89,63%)	39(10,37%)	
Yaş	47,92±14,24	54,44±10,94	0,006
Kadın Cinsiyet	105(37,37%)	11(37,93%)	0,952
BMI	25,47±4,76	25,48±4,48	0,993
CMV	170(58,82%)	18(52,94%)	0,511
İrk			
Beyaz	195(57,86%)	26(66,67%)	0,29
Siyahi Amerikalı	63(18,69%)	7(17,95%)	0,91
Hispanik	29(8,61%)	1(2,56%)	0,187
Diğer	50(14,84%)	5(12,82%)	0,736
VAD	131(39,34%)	17(43,59%)	0,608
Diyabet	86(25,83%)	14(35,9%)	0,18
Hipertansiyon	109(32,73%)	17(43,59%)	0,175
CAD	119(35,74%)	21(53,85%)	0,027
KBY	41(12,42%)	5(14,29%)	0,752
SVO	41(12,31%)	7(17,95%)	0,321
PVD	16(4,82%)	7(17,95%)	0,001
Re-transplant	12(3,61%)	1(2,56%)	0,736
Sigara	110(33,03%)	21(53,85%)	0,01
Hepatit B	83(29,96%)	8(22,86%)	0,383
Hepatit C	8(3,04%)	4(12,5%)	0,011
LVEF	17,05±7,96	22,52±10,95	0,002
Endikasyon			
Dilate KM	134(39,76%)	9(23,08%)	0,042
İskemik KM	98(29,08%)	15(38,46%)	0,226
Diğer	105(31,16%)	15(38,46%)	0,354

Tablo 7 . Pre-operatif Orta Derecede KBH Grubundaki Hastaların Özellikleri

Demografi	30<eGFR<60 normal seyreden	30<eGFR<60 - yeni KBH	<i>p</i>
Kohort	220(72.37%)	84(27.63%)	
Yaş	54.6±11.03	58.77±8.48	0.002
Kadın Cinsiyet	51(23.18%)	19(22.62%)	0.917
BMI	25,77±4,62	25±4.31	0.249
CMV	125(63.78%)	63(80.77%)	0.006
Irk			
Beyaz	144(65.45%)	60(71,43%)	0.322
Siyahi Amerikalı	23(10.45%)	8(9.52%)	0.81
Hispanik	26(11.82%)	8(9.52%)	0.57
Diğer	27(12.27%)	8(9.52%)	0.502
VAD	45(20.45%)	18(21.43%)	0.851
Diyabet	60(27.52%)	33(39.29%)	0.047
Hipertansiyon	75(34.4%)	38(45.24%)	0.081
CAD	104(47.71%)	45(53.57%)	0.361
KBY	36(16.74%)	14(16.67%)	0.987
SVO	25(11.42%)	7(8.33%)	0.435
PVD	10(4,59%)	6(7.14%)	0.374
Re-transplant	11(5.02%)	2(2.38%)	0.31
Sigara	73(33,64%)	35(41.67%)	0.193
Hepatit B	1(0.64%)	1(1.54%)	0.518
Hepatit C	0(0%)	3(4.69%)	0.005
LVEF	18.01±8.89	20.86±10.99	0.05
Endikasyon			
Dilate KM	64(29.09%)	24(28.57%)	0.929
İskemik KM	89(40.45%)	27(32.14%)	0.182
Diğer	67(30.45%)	33(39.29%)	0.143

4.2 İleri Evre KBH İçin Risk Faktörleri

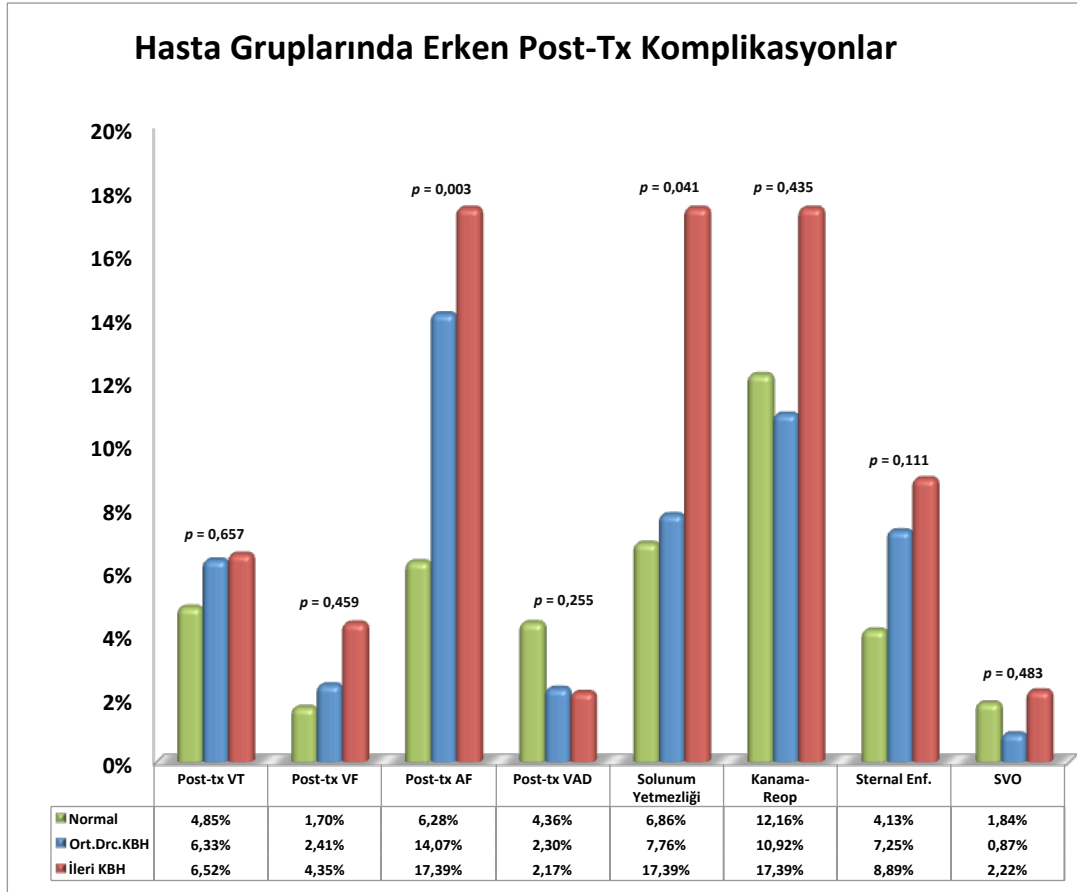
Pre-transplant eGFR>60 ml/dk/1,73m² olan normal gruptaki hastalar transplantasyon sonrası bu grup içindeki ileri evre KBH gelişen olgularla karşılaştırıldığında yaş, periferik arter hastalığı öyküsü, sigara kullanımı, Hepatit C enfeksiyonu, dilate kardiyomiyopati sebebiyle transplantasyona ihtiyaç duyulması ve transplantasyon esnasında kardiyopulmoner bypas süresinin uzun olması istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir(Tablo 6).

Pre-transplant eGFR=30-60 ml/dk/1,73m² olan orta dereceli KBH olguları transplantasyon sonrası bu grup içindeki ileri evre KBH gelişen olgularla karşılaştırıldığında yaş, CMV enfeksiyonu, diyabet ve Hepatit C enfeksiyonu istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermiştir(Tablo 7).

4.3 Post-operatif Komplikasyonlar

Tüm hastalar bir bütün olarak incelendiğinde post-transplant erken dönem komplikasyonlar açısından atriyal fibrilasyon ve solunum yetmezliği, pre-transplant böbrek fonksiyonlarının kötü olması ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05)(Şekil 8).

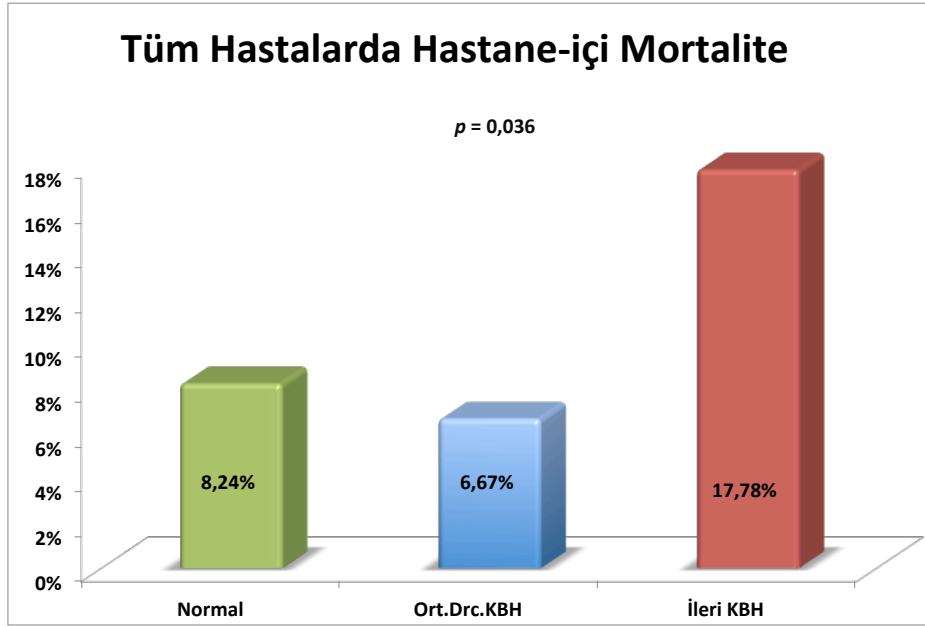
Normal gruptaki hastaların post-operatif döneminde ileri evre KBH gelişen veya normal seyretmeye devam eden olgular da post-operatif komplikasyonlar karşılaştırıldığında, sadece ventriküler fibrilasyon ve post-operatif erken dönem akut böbrek yetersizliği istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek oranda bulunmuştur. Orta dereceli KBH grubundaki hastaların post-operatif döneminde ileri evre KBH gelişen veya orta dereceli KBH/normal seyretmeye devam eden olguların post-operatif komplikasyonları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren hiçbir komplikasyon bulunmamıştır.



Şekil 8. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta gruplarında görülen erken postoperatif komplikasyonlar.

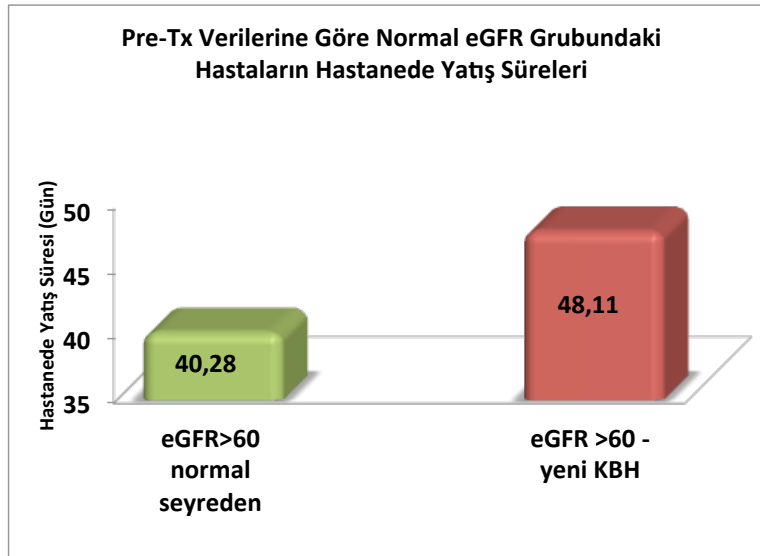
4.4 Çalışma Sonlanım Verileri

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde pre-transplant dönemde hesaplanan eGFR'nin düşük olması post-transplant hastane içi mortalitenin artmasını istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilemekte ve hastanede kalış süresini uzatmaktadır (Şekil 9).

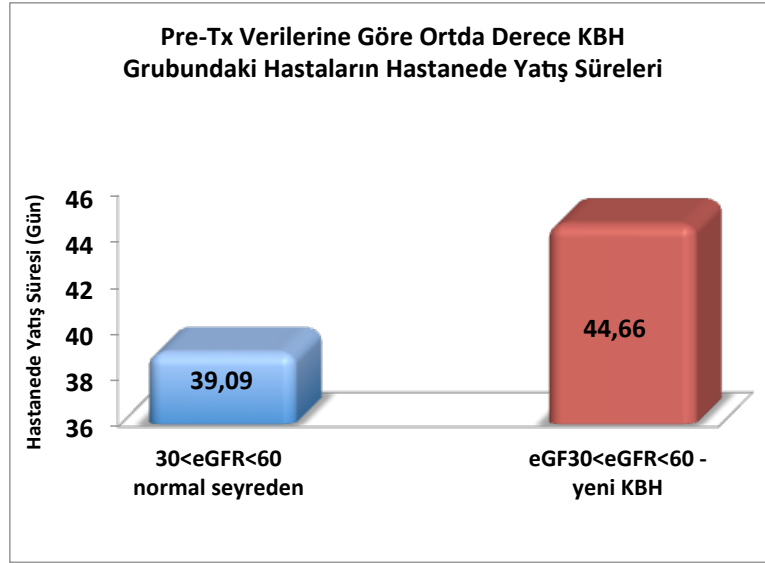


Şekil 9. Ortotopik kalp transplantasyonu yapılan tüm hastaların(n=844) pre-transplant eGFR değerine göre sınıflandırılması ve hasta gruplarının hastane içi mortalite oranları.

Çalışmaya dahil edilen iki hasta grubu; kendi içlerindeki ileri evre KBH gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında hastane içi mortalite ve hastanede kalış sürelerinde anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte, hastanede kalış süresinin eGFR'si düşük hastalarda uzadığı gözlemlenmiştir (Şekil 10 ve Şekil11).



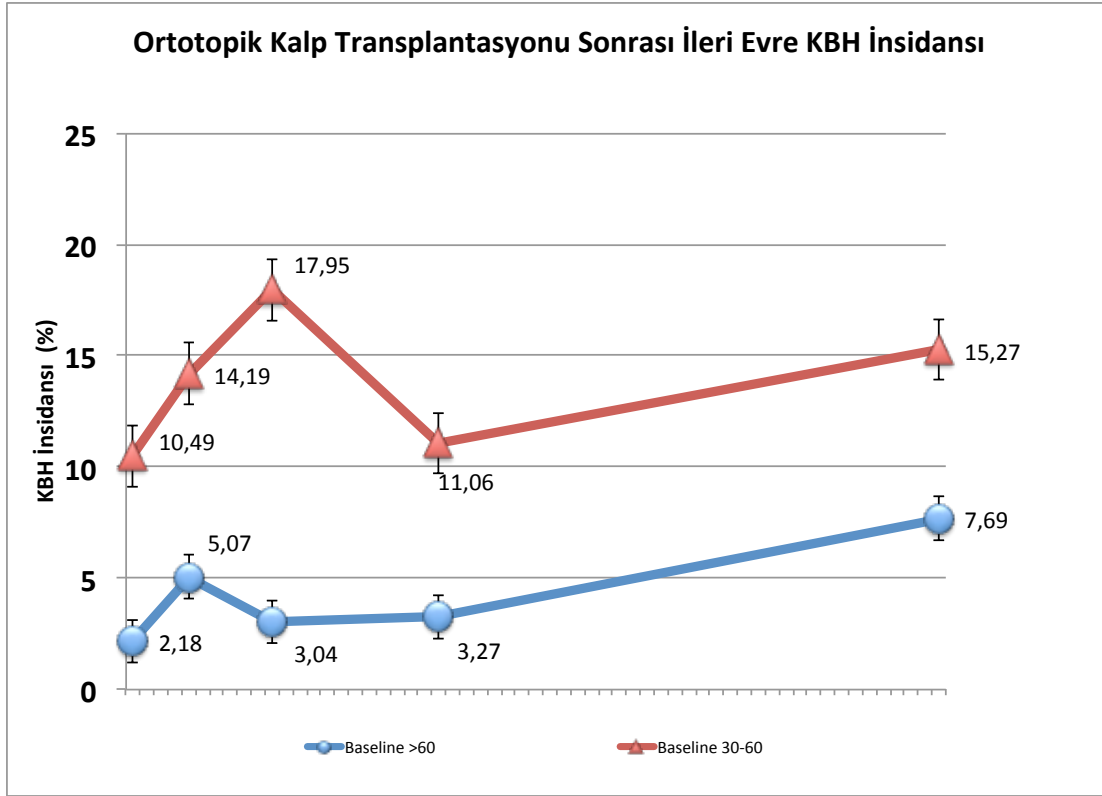
Şekil 10. Pre-tx verilerine göre normal eGFR grubundaki hastaların hastanede yatış süreleri



Şekil 11. Pre-tx verilerine göre orta derece KBH grubundaki hastaların hastanede yatış süreleri

4.5 Ortotropik Kalp Transplantasyonu Sonrası İleri Evre KBH İnsidansı

Normal ve orta dereceli KBH hasta gruplarının ameliyat öncesi hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı sırasıyla 86.3 ± 19.7 ve 45.6 ± 8.5 idi. Hasta serimizde yaptığımız önceki incelemelerde, orta dereceli hasta gruplarında eGFR'nin ilk altı ayda iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir. Buna rağmen ilk altı ay dahil olmak üzere tüm zamanlarda her iki hasta grubunda bir yıl içerisinde ileri evre KBH insidansı belli bir dengeye ulaşmış bir yıllık takip sonrası ileri evre KBH insidansında tedrici olarak artış gözlemlenmiştir. Normal ve orta dereceli KBH hasta gruplarının transplantasyon sonrası beşinci yıl ileri evre KBH insidansları sırasıyla %7.69 ve %15.27 idi (Şekil 12 ve Tablo 8).



Şekil 12. Ortotropik kalp transplantasyonu sonrası ileri evre kronik böbrek hastalığı insidansı

Tablo 8. Ortotropik Kalp Transplantasyonu Sonrası İleri KBH İnsidansı

	Pre-Tx eGFR >60			Pre-Tx eGFR 30-60		
	"n"	%	Total Takip "n"	"n"	%	Total Takip "n"
2ay	9	2,18	412	34	10,49	324
6ay	19	5,07	375	43	14,19	303
1yıl	10	3,04	329	49	17,95	273
2yıl	9	3,27	275	26	11,06	235
5yıl	10	7,69	130	20	15,27	131

4.6 İleri Evre KBH Gelişimi İçin Multivaryans Lojistik Regresyon Analizi

Her iki grup için yapılan ortak univaryans lojistik regresyon analiz sonuçları; pre-transplant eGFR'ye göre orta dereceli grupta yer almak, ileri yaşta olmak, Hepatit C enfeksiyonu varlığı, diyabet öyküsü, hipertansiyon öyküsü ve post-

operatif erken dönem ABY'nin ileri evre KBH gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermiştir(Tablo 9).

Tablo 9. İleri Evre KBH Gelişmesine Sebep Olan Faktörler: Univaryans Analiz

	Odds rasyosu	Std. hata	p	95% CI	
Pre-Tx eGFR'nin 30-60 olması	3,29	0,7	<0.001	2,18	5
Yaş	1,05	0,009	<0.001	1,03	1,07
Kadın Cinsiyet	1,103	0,238	0,649	0,722	1,68
Hepatit C	2,85	1,41	0,033	1,09	7,49
Diyabet	1,62	0,314	0,013	1,11	2,37
Hipertansiyon	1,56	0,291	0,017	1,08	2,25
Post-op ABY	1,67	0,49	0,081	0,94	2,95
Post-op Diyaliz	1,81	0,5	0,031	1,06	3,12

Yine her iki grup için yapılan ortak multivaryans lojistik regresyon analiz sonuçları; pre-transplant eGFR'ye göre orta dereceli grupta yer almak (HAZARD RATIO: 2.92, p<0.001), ileri yaşta olmak (HAZARD RATIO: 1.04, p<0.001) ve Hepatit C enfeksiyonu varlığı (HAZARD RATIO: 6.73, p=0.001), ileri evre KBH gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bağımsız birer risk faktörü olduklarını göstermiştir(Tablo 10).

Tablo 10. İleri Evre KBH Gelişmesine Sebep Olan Faktörler: Multivaryans Analiz

	Odds rasyosu	Std. hata	p	%95 CI	
Pre-Tx eGFR'nin 30-60 olması	2,92	0,66	<0.001	1,87	4,56
Yaş	1,04	0,011	<0.001	1,02	1,06
Hepatit C	6,73	3,77	0,001	2,25	20,17
Diyabet	1,37	0,311	0,168	0,876	2,14
Hipertansiyon	1,27	0,278	0,282	0,823	1,95
Post-op Diyaliz	1,66	0,534	0,117	0,881	3,12

5. TARTIŞMA

Bu çalışma, ortotopik kalp transplantasyonu sonrası ileri evre KBH insidansı ve bununla ilgili risk faktörlerini özetlemektedir. Bilindiği gibi kalp yetersizliği ile mücadele eden hastaların renal fonksiyonları, düşük kardiyak debiye bağlı olarak azalmaya yatkındırlar. Hasta serimizde gösterildiği gibi transplantasyon öncesi ileri evre KBH olguları %5.45 olmakla birlikte orta derecede KBH tanısı almış hastaların oranı %41.74'dür. Başarılı bir kalp transplantasyonu sonrası yeterli kardiyak debi sağlanmasına rağmen, bu hastalar birçok risk faktörü sebebiyle hala ileri evre KBH açısından risk altındadırlar. Transplantasyon öncesi farklı böbrek fonksiyonlarına sahip olguların uzun dönem bu fonksiyonlarının değişkenliğini etkileyecek faktörler arasında diğer çalışmalarda belirtildiği gibi toplam takip süresi, toplam maruz kaldıkları CsA dozu ve transplantasyon için seçim kriterleri sayılabilir[6, 8, 61, 119, 120].

Solid organ transplantasyonları sonrası rapor edilen ileri evre KBH insidansı çalışmalar ve transplante edilen organa göre farklılıklar göstermektedir. Yayımlanan araştırmalarda KBH'nin değerlendirilmesindeki kriterler değişkenlik göstermiştir. Değerlendirmeler serum kreatinin konsantrasyonu ve değişik kreatinin klerensine bağımlı eGFR hesaplaması kullanılarak yapılmıştır. Bu farklılıklar çalışmaların direkt karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda gösterildiği gibi ileri evre KBH, ortotopik kalp nakli olgularında oldukça sık karşılaşılan bir komplikasyondur, beş yıl süre zarfında hastaların %7-15'sini etkileyebilmektedir. Günümüzde transplantasyon yapılan hastaların sağkalım sürelerinin uzaması ileri evre KBH insidansını ve renal raplasman tedavisi ihtiyacını gelecekte arttıracığı düşünülmektedir. Günümüzde yayınlanan tek merkezli bir çok araştırma transplantasyon sonrası sağkalım sürelerinin, ileri evre KBH insidansı ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir[7, 121, 122] [123].

Lindelow ve arkadaşları kalp yetersizliği için etiyolojik faktör olan iskemik kalp hastalığı oranının, transplantasyon sonrası renal fonksiyonlar açısından anlamlı

olarak ters orantılı bir ilişkide olduğunu göstermişlerdir[124]. Biz de çalışmamızda bu bulguyu özellikle pre-transplant böbrek fonksiyonlarının normal olduğu hasta grubumuzda göstermiş olduk. Bu sonuçlar iskemik kalp hastalığı öyküsünün yüksek oranda olduğu, daha fazla olguyu sunan Rotterdam grubunun sonuçları ile ayrılmaktadır[3]. Rotterdam serisinde %45 oranında sunulmasına rağmen hastaların çoğunluğunda altta yatan öykü, iskemik kalp hastalığıydı. Çalışmalarında dikkat çeken diğer bir husus ise bu araştırmaya sadece son evre böbrek yetersizliği hastalarını dahil etmiş olmalarıdır, buna karşılık yaptığımız çalışmada, farklı böbrek fonksiyonlarına sahip hastalar ayrı ayrı değerlendirilmiştir. İskemik kalp hastalığının buradaki etkisi, altta yatan aterosklerozisin doğasındaki diffüz progresyon eğilimi sonucu renovasküler yapılara potansiyel katılımı ile böbreklerde iskemik nefropati gelişmesi açısından predispozan etken olma ihtimalidir. Detayda, aterosklerotik renovasküler hastalıklarının prevalansı koroner arter hastalığı olan olgularda yüksek bulunmuştur[125]. Fakat bazı araştırmalar, iskemik kalp hastalığının transplantasyon sonrası dönemde renal disfonksiyonun patogenezinde en önemli risk faktörü rolü olmadığını göstermiştir[119]. Bizim çalışmamız Ojo ve arkadaşlarının gösterdiği gibi ileri yaş, hipertansiyon, aterosklerotik koroner arter hastalığı, diyabet ve Hepatit C'nin ileri evre KBH için risk artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir[5, 126].

Nadir olarak diğer araştırmalarda gösterilse de çalışmamızda multivaryans lojistik regresyon modeli oluşturularak ileri evre KBH sebepleri araştırılmıştır. Multivaryans analizimize göre ileri evre KBH için risk faktörleri transplant öncesi böbrek fonksiyonunda orta dereceli bozulma, ileri yaş ve Hepatit C bulunmuştur. ISHLT veri tabanı raporuna ve diğer araştırmalara göre transplant öncesi ileri yaş transplantasyon sonrası ileri evre KBH için risk faktörü olduğu belirtilmiştir[23, 73, 124]. Çalışmamızdaki uzun dönem takipte göstermiş olduğumuz transplantasyon sonrası geçirilen zaman ile ileri evre KBH'nın bireysel ilişkisi diğer araştırmaların bu konudaki bulgularını onaylamaktadır[23, 73, 127, 128]. Çalışmamızda görüldüğü üzere, ikinci yılda ileri evre KBH insidansı transplantasyon öncesi normal böbrek fonksiyonu ve orta dereceli KBH'lı olgularda, sırasıyla %3.27 ve %11.06 iken beşinci yılda bu oranlar

sırasıyla %7.69 ve %15.27'ye yükselmiştir. Diğer araştırmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda hastalar, transplantasyon öncesi hesaplanan eGFR değerlerine göre gruplandırıldığı için diğer çalışmalara göre daha detaylı bilgi sunmaktadır.

Kalp transplantasyonu yapılan hastalarda özellikle normal böbrek fonksiyonuna sahip grupta daha belirgin olmakla beraber tüm grupların böbrek fonksiyonları ilk yılda hızlı bir düşüş göstermekte daha sonra ikinci yıla kadar belli bir seviyeye ulaşıp ilerleyen takip döneminde hafif dereceli düşüş göstermeye devam etmektedirler. Bu bifazik değişim paterninin mekanizması transplantasyona dokuların verdiği erken ve geç yanıt ile ilgili olduğu düşünülmektedir[3, 119, 129, 130]. Kalsinörin inhibitörlerinin etkilerine ilave olarak peri-operatif ve post-operatif bazı faktörlerin eGFR'nin ilk birkaç aydaki azalmasına sebep olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle genelleme yapılacak olunursa birinci yıldaki eGFR değeri hastaların renal fonksiyonel rezervini daha iyi yansıtacağı düşünülmektedir[73]. Bu dönemdeki rezerv aynı zamanda hastaların uzun dönem neticeleri ve mortalite ile ilgili ön görüyü yansıtabilir.

Çalışmamızın takip süresi boyunca, serum kreatinin ve eGFR değerleri biribiri ile uyumlu bulunmuştur. Transplantasyon öncesi hesaplanan eGFR'nin düşük olması, atriyal fibrilasyon, solunum yetmezliği ve hastane içi mortalite gibi erken transplantasyon sonrası komplikasyonlar ile anlamlı olarak ilişkilendirilmiştir ($p<0.05$). Bu komplikasyonlar, kalp cerrahisi uygulanan KBH'li hastalarda diğer çalışmaların göstermiş olduğu komplikasyonları onaylamaktadır[131].

Çalışmamızda, CsA düzeyleri ve böbrek fonksiyonunda azalmayı karşılaştıran daha önce yayınlanmış çalışmalardaki örnekler gibi bir analiz yapılmamıştır. Bazı çalışmalar, CsA dozu veya hedeflenen kan düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı bir korelasyon bulamamışlardır[124, 130, 132, 133]. Diğer taraftan bazı çalışmalar ise CsA dozu ve renal disfonksiyon arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır[134-136]. Biz, bu çelişkili sonuçların özellikle yüksek dozlarda verilen CsA'nın böbrek fonksiyonlarına potansiyel zararlı etkisini inkar edemeyeceğine inanıyoruz.

The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, MDRD formülünde yer alan değişkenlerin aynılarını kullanarak eGFR hesaplaması için yeni bir formül geliştirdi[49]. Matsushita ve arkadaşları bu iki formülü kullanarak son dönem böbrek yetmezliğinin, tüm sebeplere bağlı mortalitenin, koroner kalp hastalığının ve serebrovasküler olayının eGFR ile ilişkilerini gösteren karşılaştırma çalışması yayınladılar[50]. Serilerinde eGFR<60 olan hasta sayıları limitli olmasına rağmen eGFR<120 olan tüm hastalarda tekrar sınıflandırma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). CKD-EPI Formülü eGFR'yi MDRD Formülüne oranla daha hassas ölçebilmesine rağmen risk ön görüşünü geliştirebildiği kanıtlanmamıştır. Biz CKD-EPI Formülünü özellikle orta yaş grubu hastalardaki kanıtlanmış gelişmiş klinik yararlılığını göz önünde bulundurarak çalışmamızda kullandık[50].

Tek merkezli olup incelenen hasta sayısı dünyadaki birçok çalışmaya oranla çok daha yüksek olan bu araştırmamızda, pre-transplant hasta özelliklerine göre tanımlanmış böbrek fonksiyonu değerlendirmelerine ilave olarak risk faktörleri, morbidite ve erken dönem mortalite açısından değerlendirmede bulunmamıza rağmen çalışmamızın retrospektif doğası gereği belirli kısıtlamaları mevcuttur. Veri tabanımızda tanımlanan bitiş noktaları basitçe, hastane içi mortalite veya taburculuk olup, bunun ötesinde yeterli veriye her zaman ulaşamamıştır. Beş yıllık laboratuvar takip verileri, veri tabanımızda olmasına rağmen kişisel araştırma veri tabanımıza etik kurul onamından geçen protokol gereğince tekrar hospitalizasyon, son evre böbrek yetmezliği gelişimi, ilerleyen dönemde hemodiyaliz ihtiyacı, bilinmeyen nefrotoksik ilaç kullanımı ve immünsüpresyon tedavisindeki değişiklik verileri yer almamaktadır. Hastaların taburcu edildikleri tüm yerlerdeki morbidite ve mortalite bilgisi bizi takip dönemindeki renal fonksiyonlara bağlı komplikasyonlar, sağkalım ve kalp transplantasyonu sonrası yaşam kalitesi hakkında daha iyi bilgilendirebilir. Tüm bu kısıtlamalara rağmen tek merkez tecrübesine dayalı büyük kohort analizi ortotopik kalp nakli yapılan hasta grupları için güncel bilgiler sunmakta ve kalp transplantasyonu yapılacak olgular açısından KBH'nın daha detaylı incelenmesini sağlayacak yeni araştırmalara öncülük edeceğine inanıyoruz.

6. SONUÇ

Bu çalışma orta dereceli KBH olgularının ve normal böbrek fonksiyonuna sahip olguların ortotopik kalp nakli sonrası benzer sonuçları olduğunu göstermektedir. Risk faktörlerine göre ayarlanarak yapılan multivaryans analiz pre-transplant böbrek fonksiyonlarının düşük olması ileri yaş ve Hepatit C enfeksiyonunun ileri evre KBH açısından istatistiksel anlamlı bağımsız risk faktörü olarak göstermiştir. Böbrek fonksiyonları transplantasyon sonrası ilk iki yıl bifazik değişiklik göstermesine rağmen genel tabloda zaman geçtikçe ileri evre KBH insidansında artış göstermiştir. Post-transplant beşinci yılda ileri evre KBH insidansı hasta seçim kriterlerine göre, %7 ile %15 oranında bulunmuştur. Orta dereceli KBH olgularında ileri evre KBH insidansı yüksek olmasına rağmen bu hasta popülasyonu için ortotopik kalp transplantasyonu seçeneği göz ardı edilmemelidir. ISHLT kılavuzlarında belirtilen eGFR<40'ın relatif kontraindikasyon olması, bu çalışma ve gelecekte yapılacak olan çalışmalar göz önünde bulundurularak tekrar değerlendirilmelidir. Çalışmanın iç dinamiklerindeki kısıtlamalar sonucu bu ayrımı tam olarak belirleyemedik. Ortotopik kalp nakli olgularında kronik böbrek yetersizliğini daha iyi anlayabilmek için hastalarda immünosüpresif ilaçların böbrek fonksiyonu üzerine uzun dönem etkileri, altta yatan böbrek hastalıkları ve modifiye edilebilir risk faktörleri daha detaylı incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bloom, R.D. and A.M. Doyle, *Kidney disease after heart and lung transplantation*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2006. **6**(4): p. 671-9.
2. Broekroelofs, J., et al., *Prevention of renal function loss after non-renal solid organ transplantation--how can nephrologists help to keep the kidneys out of the line of fire?* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 1999. **14**(8): p. 1841-3.
3. Greenberg, A., et al., *Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients--a seven-year follow-up*. Transplantation, 1990. **50**(4): p. 589-93.
4. Ishani, A., et al., *Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation*. Kidney international, 2002. **61**(6): p. 2228-34.
5. Ojo, A.O., et al., *Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ*. The New England journal of medicine, 2003. **349**(10): p. 931-40.
6. Pattison, J.M., et al., *The incidence of renal failure in one hundred consecutive heart-lung transplant recipients*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 1995. **26**(4): p. 643-8.
7. Wilkinson, A.H. and D.J. Cohen, *Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 1999. **10**(5): p. 1136-44.
8. Goldstein, D.J., et al., *Cyclosporine-associated end-stage nephropathy after cardiac transplantation: incidence and progression*. Transplantation, 1997. **63**(5): p. 664-8.
9. Myers, B.D., et al., *Cyclosporine-associated chronic nephropathy*. The New England journal of medicine, 1984. **311**(11): p. 699-705.
10. Goolsby, M.J., *National Kidney Foundation Guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Journal of the American Academy of Nurse Practitioners, 2002. **14**(6): p. 238-42.
11. Davis, R.C., F.D. Hobbs, and G.Y. Lip, *ABC of heart failure. History and epidemiology*. BMJ, 2000. **320**(7226): p. 39-42.

12. Dickstein, K., et al., *ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. European journal of heart failure, 2008. **10**(10): p. 933-89.
13. Chatterjee, K. and B. Massie, *Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities*. Journal of cardiac failure, 2007. **13**(7): p. 569-76.
14. De Keulenaer, G.W. and D.L. Brutsaert, *Systolic and diastolic heart failure: different phenotypes of the same disease?* European journal of heart failure, 2007. **9**(2): p. 136-43.
15. Lam, C.S., et al., *Alternate circulating pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide forms in the general population*. Journal of the American College of Cardiology, 2007. **49**(11): p. 1193-202.
16. Association, T.C.C.o.t.N.Y.H., *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co, 1994. **1994:253-256**.
17. Bettencourt, P., et al., *Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure*. Journal of cardiac failure, 2000. **6**(4): p. 306-13.
18. Raphael, C., et al., *Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure*. Heart, 2007. **93**(4): p. 476-82.
19. Villacastin, J., et al., *[Risk stratification and prevention of sudden death in patients with heart failure]*. Revista espanola de cardiologia, 2004. **57**(8): p. 768-82.
20. McMurray, J. and M. Francis, *Problems solved and lives saved? Chronic heart failure*. The British journal of clinical practice, 1994. **48**(1): p. 29-36.
21. Parmley, W.W., *Cost-effective management of heart failure*. Clinical cardiology, 1996. **19**(3): p. 240-2.
22. Copeland, J.G., *Advanced medical therapy does not render heart transplantation obsolete for ambulatory end-stage heart failure patients: a debate*. The Journal of heart and lung transplantation : the official

- publication of the International Society for Heart Transplantation, 2001. **20**(7): p. 725-8.
23. Taylor, D.O., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report--2008*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2008. **27**(9): p. 943-56.
 24. Barnard, C.N., *The operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town*. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde, 1967. **41**(48): p. 1271-4.
 25. Barnard, C.N., et al., *The present status of heterotopic cardiac transplantation*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1981. **81**(3): p. 433-9.
 26. Griep, R.B., *A decade of human heart transplantation*. Transplantation proceedings, 1979. **11**(1): p. 285-92.
 27. Reitz, B.A., et al., *Orthotopic heart and combined heart and lung transplantation with cyclosporin-A immune suppression*. Transplantation proceedings, 1981. **13**(1 Pt 1): p. 393-6.
 28. Bayezid Ö, B.M., Yakut C., *The first successful heart transplantation in Turkey*. Kosuyolu Heart J, 1989. **1**:3.
 29. Mehra, M.R., et al., *Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates--2006*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2006. **25**(9): p. 1024-42.
 30. Chen RH, K.A., Adams DH., *Surgical techniques in heart transplantation*. Graft, 1999. **2**:119-122.
 31. Brann, W.M., et al., *Morbidity, functional status, and immunosuppressive therapy after heart transplantation: an analysis of the joint International Society for Heart and Lung Transplantation/United Network for Organ Sharing Thoracic Registry*. The Journal of heart and lung transplantation :

- the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 1998. **17**(4): p. 374-82.
32. DiNella, J.V. and J. Bowman, *Heart transplantation*. Critical care nursing clinics of North America, 2011. **23**(3): p. 471-9.
 33. Everly, M.J., *Cardiac transplantation in the United States: an analysis of the UNOS registry*. Clinical transplants, 2008: p. 35-43.
 34. Stobierska-Dzierzek, B., H. Awad, and R.E. Michler, *The evolving management of acute right-sided heart failure in cardiac transplant recipients*. Journal of the American College of Cardiology, 2001. **38**(4): p. 923-31.
 35. Ardehali, A., et al., *Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation*. Transplantation, 2001. **72**(4): p. 638-41.
 36. Petaja, L.M., et al., *Levosimendan reversing low output syndrome after heart transplantation*. The Annals of thoracic surgery, 2006. **82**(4): p. 1529-31.
 37. Chan, M.C., et al., *Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2001. **20**(7): p. 709-17.
 38. Yagdi, T., et al., *Malignancy after heart transplantation: analysis of 24-year experience at a single center*. Journal of cardiac surgery, 2009. **24**(5): p. 572-9.
 39. Kirklin, J.K., et al., *Strategies for minimizing hyperlipidemia after cardiac transplantation*. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions, 2002. **2**(6): p. 377-87.
 40. *KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2007. **49**(2 Suppl 2): p. S12-154.
 41. Agrawal, V., et al., *Awareness and knowledge of clinical practice guidelines for CKD among internal medicine residents: a national online survey*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2008. **52**(6): p. 1061-9.

42. Rocco, M.V., et al., *Baseline characteristics of participants in the Frequent Hemodialysis Network (FHN) daily and nocturnal trials*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2011. **57**(1): p. 90-100.
43. Johnson, D., *Chapter 4: CKD Screening and Management: Overview*. In Daugirdas, John. Handbook of Chronic Kidney Disease Management., 2011. **pp. 32-43**. (ISBN 1582558930.): p. Lippincott Williams and Wilkins.
44. Stevens, L.A., et al., *Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate*. The New England journal of medicine, 2006. **354**(23): p. 2473-83.
45. Herget-Rosenthal, S., *Imaging techniques in the management of chronic kidney disease: current developments and future perspectives*. Seminars in nephrology, 2011. **31**(3): p. 283-90.
46. Burden, R. and C. Tomson, *Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines*. Clinical medicine, 2005. **5**(6): p. 635-42.
47. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron, 1976. **16**(1): p. 31-41.
48. Uhlig, K., et al., *KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2010. **55**(5): p. 773-99.
49. Levey, A.S., et al., *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Annals of internal medicine, 2009. **150**(9): p. 604-12.
50. Matsushita, K., et al., *Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2010. **55**(4): p. 648-59.
51. Skali, H., et al., *Prognostic assessment of estimated glomerular filtration rate by the new Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

- equation in comparison with the Modification of Diet in Renal Disease Study equation.* American heart journal, 2011. **162**(3): p. 548-54.
52. Korhonen, P.E., et al., *Estimating glomerular filtration rate in hypertensive subjects: Comparison of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations.* Annals of medicine, 2011.
 53. Sarnak, M.J., et al., *Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention.* Circulation, 2003. **108**(17): p. 2154-69.
 54. Tonelli, M., et al., *Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review.* Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2006. **17**(7): p. 2034-47.
 55. Lindsay, R.M., et al., *Minutes to recovery after a hemodialysis session: a simple health-related quality of life question that is reliable, valid, and sensitive to change.* Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN, 2006. **1**(5): p. 952-9.
 56. de Francisco, A.L. and C. Pinera, *Challenges and future of renal replacement therapy.* Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis, 2006. **10 Suppl 1**: p. S19-23.
 57. Heidenheim, A.P., M.P. Kooistra, and R.M. Lindsay, *Quality of life.* Contributions to nephrology, 2004. **145**: p. 99-105.
 58. Groothoff, J.W., *Long-term outcomes of children with end-stage renal disease.* Pediatric nephrology, 2005. **20**(7): p. 849-53.
 59. Giri, M., *Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease.* EDTNA/ERCA journal, 2004. **30**(3): p. 138-42.
 60. Pierratos, A., P. McFarlane, and C.T. Chan, *Quotidian dialysis--update 2005.* Current opinion in nephrology and hypertension, 2005. **14**(2): p. 119-24.
 61. Myers BD, N.L., et al, *J Am Soc Nephrol* 2(suppl), 1991. **S45**.
 62. O'Riordan, A., et al., *Chronic kidney disease post-liver transplantation.* Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European

- Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2006. **21**(9): p. 2630-6.
63. Gonwa, T.A., et al., *Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations*. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2004. **10**(2): p. 301-9.
 64. Nair, S., S. Verma, and P.J. Thuluvath, *Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1179-85.
 65. Borrows, R. and P. Cockwell, *Measuring renal function in solid organ transplant recipients*. Transplantation, 2007. **83**(5): p. 529-31.
 66. Broekroelofs, J., et al., *Creatinine-based estimation of rate of long term renal function loss in lung transplant recipients. Which method is preferable?* The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2000. **19**(3): p. 256-62.
 67. Delanaye, P., et al., *Creatinine-based formulae for the estimation of glomerular filtration rate in heart transplant recipients*. Clinical transplantation, 2006. **20**(5): p. 596-603.
 68. Ross, M., et al., *Ten- and 20-year survivors of pediatric orthotopic heart transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2006. **25**(3): p. 261-70.
 69. Boucek, M.M., et al., *Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official pediatric heart transplantation report-2006*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2006. **25**(8): p. 893-903.
 70. Smith, R.R., et al., *Ten year survival after paediatric heart transplantation: a single centre experience*. European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery, 2005. **27**(5): p. 790-4.

71. Phan, V., et al., *Renal complications following heart transplantation in children: a single-center study*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2003. **3**(2): p. 214-8.
72. Sigfusson, G., et al., *Long-term survivors of pediatric heart transplantation: a multicenter report of sixty-eight children who have survived longer than five years*. The Journal of pediatrics, 1997. **130**(6): p. 862-71.
73. Al Aly, Z., et al., *The natural history of renal function following orthotopic heart transplant*. Clinical transplantation, 2005. **19**(5): p. 683-9.
74. Veillon, S., et al., *Chronic renal failure after cardiac transplantation: predictive factors and influence on mortality-results of a monocenter study in 141 patients*. Transplantation proceedings, 2002. **34**(7): p. 2819-20.
75. Lanese, D.M. and J.D. Conger, *Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles*. The Journal of clinical investigation, 1993. **91**(5): p. 2144-9.
76. Ruggenenti, P., et al., *Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion*. Kidney international, 1993. **43**(3): p. 706-11.
77. Scherrer, U., et al., *Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation*. The New England journal of medicine, 1990. **323**(11): p. 693-9.
78. Sehgal, V., et al., *Progressive renal insufficiency following cardiac transplantation: cyclosporine, lipids, and hypertension*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 1995. **26**(1): p. 193-201.
79. Zaltzman, J.S., et al., *Cyclosporine nephrotoxicity in lung transplant recipients*. Transplantation, 1992. **54**(5): p. 875-8.
80. Pillebout, E., et al., *Renal histopathological lesions after orthotopic liver transplantation (OLT)*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2005. **5**(5): p. 1120-9.
81. Rubel, J.R., et al., *Renal insufficiency and end-stage renal disease in the heart transplant population*. The Journal of heart and lung transplantation

- : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2004. **23**(3): p. 289-300.
82. Boyle, J.M., et al., *Risks and outcomes of acute kidney injury requiring dialysis after cardiac transplantation*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2006. **48**(5): p. 787-96.
83. Davis, C.L., *Impact of pretransplant renal failure: when is listing for kidney-liver indicated?* Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2005(11 Suppl 2): p. S35-44.
84. Alam, A., et al., *The outcome of heart transplant recipients following the development of end-stage renal disease: analysis of the Canadian Organ Replacement Register (CORR)*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2007. **7**(2): p. 461-5.
85. Rocha, P.N., et al., *Acute renal failure after lung transplantation: incidence, predictors and impact on perioperative morbidity and mortality*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2005. **5**(6): p. 1469-76.
86. Israni, A., et al., *Conversion to tacrolimus for the treatment of cyclosporine-associated nephrotoxicity in heart transplant recipients*. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation, 2002. **39**(3): p. E16.
87. Schmid, H., et al., *BK virus associated nephropathy in native kidneys of a heart allograft recipient*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2005. **5**(6): p. 1562-8.
88. Limaye, A.P., et al., *Polyomavirus nephropathy in native kidneys of non-renal transplant recipients*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2005. **5**(3): p. 614-20.

89. Ramzy, D., et al., *Role of endothelin-1 and nitric oxide bioavailability in transplant-related vascular injury: comparative effects of rapamycin and cyclosporine*. *Circulation*, 2006. **114**(1 Suppl): p. I214-9.
90. Fellstrom, B., *Cyclosporine nephrotoxicity*. *Transplantation proceedings*, 2004. **36**(2 Suppl): p. 220S-223S.
91. Binet, I., et al., *Renal hemodynamics and pharmacokinetics of bosentan with and without cyclosporine A*. *Kidney international*, 2000. **57**(1): p. 224-31.
92. Bertani, T., et al., *Nature and extent of glomerular injury induced by cyclosporine in heart transplant patients*. *Kidney international*, 1991. **40**(2): p. 243-50.
93. Sis, B., et al., *Reproducibility studies on arteriolar hyaline thickening scoring in calcineurin inhibitor-treated renal allograft recipients*. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2006. **6**(6): p. 1444-50.
94. Moreno, J.M., et al., *Modulation factors of oxidative status in stable renal transplantation*. *Transplantation proceedings*, 2005. **37**(3): p. 1428-30.
95. Ovuworie, C.A., et al., *Vascular endothelial function in cyclosporine and tacrolimus treated renal transplant recipients*. *Transplantation*, 2001. **72**(8): p. 1385-8.
96. Margreiter, R., *Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation: a randomised multicentre study*. *Lancet*, 2002. **359**(9308): p. 741-6.
97. Heisel, O., et al., *New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis*. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2004. **4**(4): p. 583-95.
98. Tamura, K., et al., *Transcriptional inhibition of insulin by FK506 and possible involvement of FK506 binding protein-12 in pancreatic beta-cell*. *Transplantation*, 1995. **59**(11): p. 1606-13.

99. Varghese, Z., et al., *Oxidizability of low-density lipoproteins from Neoral and tacrolimus-treated renal transplant patients*. Transplantation proceedings, 1998. **30**(5): p. 2043-6.
100. Brenner, B.M., et al., *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. The New England journal of medicine, 2001. **345**(12): p. 861-9.
101. Wright, J.T., Jr., et al., *Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2002. **288**(19): p. 2421-31.
102. Brozena, S.C., et al., *Effectiveness and safety of diltiazem or lisinopril in treatment of hypertension after heart transplantation. Results of a prospective, randomized multicenter trail*. Journal of the American College of Cardiology, 1996. **27**(7): p. 1707-12.
103. Lin, J., et al., *Angiotensin converting enzyme inhibition in chronic allograft nephropathy*. Transplantation, 2002. **73**(5): p. 783-8.
104. Artz, M.A., et al., *Blockade of the renin-angiotensin system increases graft survival in patients with chronic allograft nephropathy*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2004. **19**(11): p. 2852-7.
105. Minghelli, G., et al., *Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist losartan in heart transplant recipients*. Transplantation, 1998. **66**(2): p. 268-71.
106. Socal, P.M., et al., *Improvement of drug-induced chronic renal failure in lung transplantation*. Transplantation, 1999. **68**(1): p. 164-5.
107. Boyer, O., et al., *Improvement of renal function in pediatric heart transplant recipients treated with low-dose calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil*. Transplantation, 2005. **79**(10): p. 1405-10.
108. Barkmann, A., et al., *Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil*. Transplantation, 2000. **69**(9): p. 1886-90.

109. Orlando, G., et al., *Switch to 1.5 grams MMF monotherapy for CNI-related toxicity in liver transplantation is safe and improves renal function, dyslipidemia, and hypertension*. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2007. **13**(1): p. 46-54.
110. Podder, H., et al., *Pharmacokinetic interactions augment toxicities of sirolimus/cyclosporine combinations*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2001. **12**(5): p. 1059-71.
111. Kahan, B.D., *Efficacy of sirolimus compared with azathioprine for reduction of acute renal allograft rejection: a randomised multicentre study*. The Rapamune US Study Group. Lancet, 2000. **356**(9225): p. 194-202.
112. Oberbauer, R., et al., *Long-term improvement in renal function with sirolimus after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients: 2-year results of the Rapamune Maintenance Regimen Study*. Transplantation, 2003. **76**(2): p. 364-70.
113. Kobashigawa, J.A., et al., *Tacrolimus with mycophenolate mofetil (MMF) or sirolimus vs. cyclosporine with MMF in cardiac transplant patients: 1-year report*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2006. **6**(6): p. 1377-86.
114. Jayasena, S.D., et al., *Outcome in patients with end-stage renal disease following heart or heart--lung transplantation receiving peritoneal dialysis*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2001. **16**(8): p. 1681-5.
115. Pieper, A.K., et al., *The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2004. **19**(10): p. 2630-3.
116. Lemahieu, W.P., et al., *Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus*. American journal of transplantation : official journal of the American Society of

- Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2005. **5(9)**: p. 2236-43.
117. Anand, I.S., et al., *Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT*. *Circulation*, 2005. **112(8)**: p. 1121-7.
 118. Cox, D., *Regression models and life tables*. *J R Stat Soc* 1972. **34:187-220**.
 119. El Kossi, M.M., et al., *Impact of cardiac transplantation on kidney function: a single-center experience*. *Transplantation proceedings*, 2003. **35(4)**: p. 1527-31.
 120. Parameshawer J, S.P., Large S, *Br Heart J*, 1995. **74:341**.
 121. Brown, R.S., Jr., M. Lombardero, and J.R. Lake, *Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation*. *Transplantation*, 1996. **62(12)**: p. 1788-93.
 122. Fisher, N.C., et al., *Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis*. *Transplantation*, 1998. **66(1)**: p. 59-66.
 123. Satchithananda, D.K., et al., *The incidence of end-stage renal failure in 17 years of heart transplantation: a single center experience*. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 2002. **21(6)**: p. 651-7.
 124. Lindelow, B., et al., *Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation*. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 2000. **11(5)**: p. 951-7.
 125. Uzu, T., et al., *Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction*. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 1997. **29(5)**: p. 733-8.
 126. Abraham, K.A., et al., *The effect of pre-existing ischaemic heart disease on renal dysfunction in cardiac transplant recipients*. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 2002. **2(4)**: p. 355-9.
 127. Hamour, I.M., et al., *Chronic kidney disease after heart transplantation*. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European*

- Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2009. **24**(5): p. 1655-62.
128. Lubitz, S.A., et al., *Statin therapy associated with a reduced risk of chronic renal failure after cardiac transplantation*. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2007. **26**(3): p. 264-72.
129. Herlitz, H. and B. Lindelow, *Renal failure following cardiac transplantation*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2000. **15**(3): p. 311-4.
130. van Gelder, T., et al., *Renal insufficiency after heart transplantation: a case-control study*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 1998. **13**(9): p. 2322-6.
131. Villar, E., et al., *Poor prognosis of heart transplant patients with end-stage renal failure*. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, 2007. **22**(5): p. 1383-9.
132. Olyaei, A.J., A.M. de Mattos, and W.M. Bennett, *Immunosuppressant-induced nephropathy: pathophysiology, incidence and management*. Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience, 1999. **21**(6): p. 471-88.
133. Zietse, R., et al., *Time course of the decline in renal function in cyclosporine-treated heart transplant recipients*. American journal of nephrology, 1994. **14**(1): p. 1-5.
134. Cantarovich, D., et al., *Incidence and impact of acute rejection episodes on short- and long-term graft survival in recipients of simultaneous pancreas-kidney transplantation*. Transplantation proceedings, 1995. **27**(1): p. 1319.
135. Esposito, C., et al., *Risk factors for chronic renal dysfunction in cardiac allograft recipients*. Nephron, 2000. **84**(1): p. 21-8.
136. Goral, S., et al., *Long-term renal function in heart transplant recipients receiving cyclosporine therapy*. The Journal of heart and lung

transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 1997. **16**(11): p. 1106-12.