

Canlıdan Renal Transplantasyon Yapılan Olgularda Arteriyel Sertliği Etkileyen Faktörler

Affecting Factors of Arterial Stiffness in Living Related Kidney Transplant Recipients

ÖZ

Renal transplant (RTx) sonrasında arteriyel sertlikte gözlenen değişiklikler alıcı özellikleri olduğu kadar verici özellikleri ile de ilişkili olabilir. Bu çalışmada canlıdan RTx yapılan hastalarda arteriyel sertlikte gözlenen değişiklikler ve ilişkili olabilecek faktörlerin analizi amaçlanmıştır.

Çalışmaya merkezimizde canlıdan böbrek nakli yapılan hastalar alındı. Hastalarda nakil öncesi ve sonrası arteriyel sertlik ölçümleri nabız dalga hızı (NDH) ile yapıldı. Alıcıların ve vericilerin demografik özellikleri yanı sıra arteriyel sertlik, alıcı iliak arter örneği ve verici renal arter örneklerinden histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Toplam 47 hasta analize alındı. Hastaların post-transplant izlem süreleri ortalama 18,5±5,7 ay idi. Tüm olguların RTx öncesinde ortalama NDH 8,1±1,4 m/sn iken, sonrasında 7,5±2,0 m/sn olarak ölçümlendi (p=0,014). Hastalar NDH azalan ve (30 hasta) ve azalmayan olarak (17 hasta) 2 gruba ayrıldığında alıcı yaş, cinsiyet, CRP, PTH, lipid düzeyleri, ve kan basınçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. NDH düşmeyen olgularda alıcı vücut kitle indeksi daha yüksekti. Verici yaş, cinsiyet ve NDH anlamlı farklılık göstermiyordu. Nakil sonrasında ise kan basınçları ve LDL düzeyleri NDH düşen grupta anlamlı yüksekti.

Sonuçta RTx sonrasında NDH'da düşme gözlenirken bu tüm olguları kapsamamaktadır. RTx öncesi BKİ, RTx sonrası kan basınçları ve LDL kolesterol düzeyi NDH düşüşü için anlamlı bulunurken verici kaynaklı faktörlerin bu olayda belirgin bir rol oynadığı mevcut çalışma ile desteklenmemiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Renal transplantasyon, Arteriyel sertlik, Nabız dalga hızı, Kardiyovasküler risk

ABSTRACT

Arterial stiffness might be affected by several factors including recipient as well as donors. In this study, we aimed to evaluate arterial stiffness in living related kidney transplant recipients before and after transplantation.

We enrolled 47 living related kidney recipients and pulse wave velocity (PWV) was determined before and after transplantation. Donor renal arterial biopsy, recipient iliac artery samples were taken during the operation and PWV was also determined for the donors.

Forty-seven patients completed the study. Post-transplantation follow-up duration was 18.5±5.7 months. Before transplantation, the mean PWV 8.1±1.4 m/sec and it was 7.5±2.0 m/sec after the transplantation (p=0.014). The patients were divided into two groups as with (30 patients) and without (17 patients) a PWV decrease. Recipient age, gender, CRP, PTH, lipids, and blood pressures were not significantly different between the groups. The recipient body mass index was higher in patients with a PWV decrease. Donor-related factors were not different between the groups. We found that blood pressure and LDL cholesterol levels in recipients were associated with a decrease in PWV after the transplantation.

In conclusion, donor-related factors do not seem to have an impact on arterial stiffness in recipients. Pretransplant BMI and posttransplant blood pressure and LDL cholesterol levels were associated with a decrease in PWV.

KEY WORDS: Renal transplantation, Arterial stiffness, Pulse wave velocity, Cardiovascular risk factors

Serpil Ergülü EŞMEN¹

Müge ÖZCAN¹

Şule ŞENGÜL¹

Acar TÜZÜNER²

Selçuk HAZİNEDAROĞLU²

Arzu ENSARİ³

Gökhan NERGİZOĞLU¹

Kenan KEVEN¹

1 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı,
Ankara, Türkiye

2 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

3 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 08.02.2011

Kabul Tarihi: 08.03.2011

Yazışma Adresi:

Kenan KEVEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gsm : 0 533 420 75 00

E-posta : keven@medicine.ankara.edu.tr

GİRİŞ

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

Aterosklerozun derecesi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski arasında pozitif bir ilişki vardır. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler olayların ve mortalitenin bağımsız bir göstergesidir. Aterosklerozun erken belirleyicisi olan ve kardiyovasküler risk faktörleri ile sıkı korelasyon gösteren aortik arteriyel sertlik, nabız dalga hızı (NDH) ile değerlendirilebilmektedir. Bu yöntem büyük arterlerin yapısal özelliklerinin ve işlevlerinin non-invaziv olarak değerlendirilmesini sağlayabilmektedir (6). Daha önceki sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda erken dönemde (3 ay) arteriyel sertliğin renal transplantasyon sonrasında düzeldiği belirtilse de (7), kadavradan yapılan renal transplantasyondan 1 yıl sonra değişiklik görülmediği saptanmıştır (8).

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

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

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya, merkezimizde izlenen, canlıdan böbrek transplantasyonu yapılan, transplantasyon sırasında arter örnekleri alınan 47 hasta ve verici alındı. Kadavra vericili nakiller, greft işlevi bozuk hastalar (kreatinin >2,0 mg/dl), çalışmaya dahil olmayı istemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya dahil olan transplantasyon hastaları immün supresif tedavi protokolü olarak kalsinörin inhibitörü takrolimus, mikofenolat mofetil ve steroid içeren klasik üçlü protokol almaktaydı.

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

$eGFR (mL/dk/1,73 m^2) = 186 \times [Serum \text{ Kreatinin } (\mu mol/L) \times 0,0113]^{-1,154} \times Yaş (yıl)^{-0,203} (x0,742 \text{ kadınlarda})$

Renal transplant alıcılarının transplantasyon öncesi ve sonrası karotiko-femoral NDH ölçümü ile arteriyel sertlik değerlendirildi. Ölçüm diyaliz dışı hafta içi bir günde ve renal transplant öncesindeki 1 hafta içinde gerçekleştirildi. Transplantasyon sonrası ölçümler ise transplantasyondan 18,5±5,7 ay sonra yapılmıştı (minimum-maksimum: 12-24 ay). Transplantasyon sırasında alınan vericilerin renal arter ve alıcıların iliak arter örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü'nce değerlendirildi.

Değerlendirme sırasında kullanılan parametreler;

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

Patoloji Preparatlarında Ateroskleroz Değerlendirilmesi

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

Hematoksilin-Eozinle boyalı preparatlarda aterosklerotik değişiklikler Amerikan Kalp Vakfı gruplamasına göre değerlendirildi:

1. Tip 1 lezyon [başlangıç]: İzole makrofajlar, köpük hücreler
2. Tip 2 lezyon [yağ çizgileri]: Ağırlıklı olarak intrasellüler lipid birikimi
3. Tip 3 lezyon [intermediyet]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstrasellüler lipid birikimi
4. Tip 4 lezyon [aterom]: Tip 2 değişikliklere ek olarak ekstrasellüler lipid çekirdek
5. Tip 5 lezyon [fibroaterom]: Lipid çekirdek ve fibrotik yüzey, veya multiple lipid çekirdekler ve fibrotik yüzeyler, veya ağırlıklı kalsifiye plak veya ağırlıklı fibrotik plak
6. Tip 6 lezyon [komplikasyonlu]: Yüzey defekti, hematoma-hemoraji, trombus

Karotiko-Femoral Nabız Dalga Hızı Ölçümü

Nabız dalga hızı ölçümleri; Nefroloji Bilim Dalı'nda hastaların klinik ve laboratuvar verilerini bilmeyen, aynı tekniker tarafından SphygmoCor® Pulse Wave Velocity System cihazı kullanılarak yapıldı. Hastaların boy, vücut ağırlığı ve arteriyel kan basıncı bilgileri sisteme girildikten sonra, sakın bir ortamda sırt üstü uzanmış olan hastalarda suprasternal çentik ile femoral nabız arası ve suprasternal çentik ile karotis nabız arası uzunluklar ölçüldü. Daha sonra cihaza bağlı olan üç elektrokardiyogram elektrodu hastanın gövdesine yapıştırıldı ve nabız dalga hızı kaydı yapıldı. Nabız dalga hızı ölçümleri cihazın yazılım programı tarafından analiz edilerek, sonuçlar m/sn \pm standart sapma şeklinde sunuldu. NDH düşen olgular transplantasyon sonrasında önceki değere göre daha düşük NDH'na sahip olgular. Diğer olgular ise NDH değişmeyen grup olarak değerlendirildi.

İstatiksel Yöntem

İstatiksel analizler, *Statistical Package for Social Sciences for Windows Version 16.0* (SPSS Inc; Chicago USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bağımsız grup ortalamaları Student T testi ile karşılaştırıldı. Sayısal olmayan değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırıldı. NDH'da transplantasyon öncesi ve sonrası değişiklik çoklu regresyon analizi ile incelendi. P \leq 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

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

BULGULAR

Çalışmaya canlı vericisi olan ve içlerinde 16 olguya preemtif böbrek nakli yapılan, 33 (%70) erkek, 14 (%30) kadın olmak üzere toplam 47 renal transplant hastası alındı. Hastaların transplantasyon öncesi ve sonrası NDH ölçüldü. Transplantasyon sonrası NDH'da anlamlı düşme görülür iken ($8,1 \pm 1,4$ m/sn ve $7,5 \pm 2,0$ m/sn, $p=0,014$) bu düşmenin tüm olguları kapsamadığı saptandı. Bunun üzerine olguları NDH düşen (30 hasta) ve değişmeyen (17 hasta) olarak 2 gruba ayırdık. Tablo I'de tüm olgulara ve bu iki gruba ait demografik ve klinik veriler verilmiştir.

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

Çalışmaya alınan tüm hastalara, NDH düşen ve değişmeyen gruplara ait laboratuvar verileri Tablo II'de verildi.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 7 (%14,9)'sinde diyabetes mellitus vardı. Yedi hastanın 5'i nabız dalga hızı düşen grupta idi ($p=0,65$). Tüm olguların 34 (%72)'ü hipertansif tespit edildi. Hipertansiyonu olan olguların 19 (%63)'ü nabız dalga hızı düşen grupta idi ($p=0,09$). Hipertansiyon ve diyabet varlığı ile NDH'daki düşme arasında ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen olgular arasında aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü ve ek hastalık öyküsü mevcut değildi.

Çalışmaya alınan 47 renal transplant alıcısının vericilerine ait klinik, demografik ve laboratuvar verileri transplantasyon öncesi alındı. Vericilerin tüm hastalar, NDH düşen ve değişmeyen gruba ait demografik ve klinik verileri Tablo III'te, laboratuvar verileri Tablo IV'de verildi. Çalışmaya alınan hastaların vericilerine ait demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin NDH ile ilişkili olmadığı görüldü. NDH düşen grup ile düşmeyen grup arasında takrolimus dozları arasında anlamlı farklılık yoktu ($3,9 \pm 1,3$ ve $4,0 \pm 1,4$ mg/gün).

Çalışmaya alınan 47 vericinin kan basınçları ile alıcıda NDH arasında belirgin bir ilişki gözlenmedi ancak NDH'ı değişmeyen grubun vericilerinde LDL kolesterol düzeyi daha yüksek olarak saptandı. Çalışmaya alınan vericilerin hiç birinde aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü yoktu.

Transplantasyon sonrası nabız dalga hızı ölçüldüğünde alıcıların klinik ve laboratuvar verileri tekrar değerlendirildi. Veriler Tablo V'de özetlendi. Transplantasyon sonrası NDH düşen grupta yer alan olguların sistolik (120 ± 14 mmHg, $p=0,02$) ve diyastolik (76 ± 9 mmHg, $p=0,046$) kan basıncının daha düşük olduğu görüldü. LDL kolesterol düzeyi (94 ± 33 mg/dl, $p=0,028$) benzer şekilde NDH düşen grupta daha düşük idi. NDH ile kan basıncı ve LDL kolesterol düzeyi arasında anlamlı ilişki saptandı.

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

	Tüm Hastalar	NDH düşenler	NDH değişmeyenler	p
Hasta sayısı (%)	47	30 (%63,8)	17 (%36,2)	
Cinsiyet (%)				
Erkek	33(%70,2)	21 (%70)	0,96	
Kadın	14 (%29,8)	9 (%30)	12 (%70,6)	
Yaş (yıl)	33 ± 38	32 ± 9	34 ± 11	0,45
BKİ (kg/m ²)	23 ± 4	22 ± 3	24 ± 5	0,039
SKB (mmHg)	132 ± 14	131 ± 15	135 ± 12	0,35
DKB (mmHg)	83 ± 10	83 ± 11	84 ± 9	0,93
Diyaliz süresi (ay)	22 ± 24	21 ± 25	22 ± 23	0,96
Preemptif (%)	16 (%34)	10 (%33,3)	6 (%35,3)	0,89
Diyaliz tipi (%)				
HD	23	17	0,41	
CAPD	4	2	6	
HD+CAPD	4	1	2	
Sigara (%)	17 (%36,2)	10 (%33,3)	7 (%41,2)	0,59

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

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

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

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Kreatinin (mg/dl)	9,4 ± 3,2	8,9 ± 2,9	10,3 ± 3,6	0,16
Kalsiyum (mg/dl)	9,4 ± 0,7	9,5 ± 0,8	9,3 ± 0,6	0,41
Albumin (g/dl)	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,2 ± 0,6	0,68
Fosfor (mg/dl)	5,6 ± 1,7	5,3 ± 1,5	6,0 ± 2,1	0,20
CRP (mg/dl)	5,6 ± 8,3	5,5 ± 9,2	5,9 ± 6,9	0,88
Trigliserid (mg/dl)	146 ± 64	154 ± 70	132 ± 51	0,26
LDL (mg/dl)	97 ± 36	97 ± 40	97 ± 30	0,96
HDL (mg/dl)	42 ± 13	43 ± 11	41 ± 16	0,58
Parathormon (mg/dl)	265 ± 242	241 ± 239	308 ± 247	0,36
GFR 6, ay (ml/min/1,73m ²)	71 ± 21	70 ± 17	71 ± 27	0,87
GFR 12, ay (ml/min/1,73m ²)	70 ± 19	70 ± 19	68 ± 19	0,75
GFR NDH (ml/min/1,73m ²)	65 ± 17	65 ± 13	66 ± 22	0,84
Framingham risk Skoru	3 ± 5	2 ± 5	3 ± 6	0,51
PreTx NDH (m/sn)	8,1 ± 1,4	8,0 ± 1,4	8,2 ± 1,5	0,60
PostTx NDH (m/sn)	7,5 ± 2,0	6,6 ± 1,2	9,2 ± 2,1	<0,0001
Nakil sonrası nabız dalga hızı ölçüm tarihi (ay)	18,5 ± 5,7	19,0 ± 5,0	17,6 ± 6,9	0,43
İntima media kalınlığı (µm)	712 ± 281	698 ± 286	734 ± 282	0,70

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

Transplantasyon sonrası bakılan kardiyovasküler risk faktörlerinden post-transplant diyabet 12 (%25,5) olguda görüldü. NDH düşen olguların 6 (%20)'sında transplantasyon sonrası diyabet görülürken, düşmeyen grupta 6 (%35) olguda diyabet görüldü (p=0,24). Çalışmaya alınan olguların 29 (%62)'u transplantasyon sonrası hipertansifti. Bu olguların 18 (%60)'i NDH düşen grupta, 11 (%65)'i değişmeyen grupta yer almaktaydı (p=0,75). Transplantasyon sonrası olguların 9 (%19)'u hiperlipidemi nedeniyle tedavi almaktaydı. NDH düşen grupta 6 (%20) olgu hiperlipidemi tedavisi alırken, değişmeyen grupta 3 (%18) olgunun tedavi aldığı görüldü (p=0,84).

Çalışmaya alınan olguların 7 (%15)'sinde transplantasyon sonrası akut rejeksiyon görüldü. Rejeksiyon görülen olguların 4 (%13)'ü nabız dalga hızı düşen grupta yer alırken, 3 (%18)'ü değişmeyen grupta idi (p=0,69). Transplantasyon sonrası olguların 19 (%40)'unda CMV enfeksiyonu görüldü. Her iki grupta CMV enfeksiyon sıklığı benzer idi. CMV enfeksiyonu NDH düşen grupta 12 (%40) olguda görülür iken, değişmeyen grupta 7 (%41) olguda görüldü (p=0,93) Transplantasyon sonrası görülen akut rejeksiyon ve CMV enfeksiyonu ile NDH arasında ilişki görülmedi.

Son dönem böbrek yetmezliği etiyojisine baktığımızda bulgular Tablo VI'da özetlendi. Etiyolojik faktörler ile NDH arasında anlamlı ilişki görülmedi (p=0,66)

Çalışmaya alınan olgulardan alıcı grubunun histopatolojik değerlendirmesinde 21 (%45) olguda herhangi bir aterosklerotik değişiklik izlenmedi. 16 olguda (%34) tip 1 değişiklik izlenirken, 4 olgunun damar incelemesinde (%8,5) tip 2 değişiklik vardı. Birer olguda tip 4, tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenirken, olguların hiç birinde tip 3 değişiklik izlenmedi. NDH düşen olguların 15 (%50)'inde aterosklerotik değişiklik izlenmezken, 7 (%23,3) olguda tip 1 değişiklik, 4 (%13,3) olguda tip 2 değişiklik, 1 (%3,3) olguda tip 4 değişiklik izlendi. NDH düşen olgularda tip 3, tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenmedi. NDH değişmeyen olguların

6 (%35)'sında aterosklerotik değişiklik izlenmezken 9 (%53) olguda tip 1 değişiklik, 1'er (%6) olguda tip 5 ve tip 6 değişiklik izlendi (p=0,07).

Vericilerin histopatolojik değerlendirmesine bakıldığında 22 (%51) olguda aterosklerotik değişiklik saptanmadı. Olguların 9 (%21)'unda tip 1, 7 (%16)'sinde tip 2, 3 (%7)'ünde tip 3, 2 (%5)'sinde tip 4 değişiklik görüldü. NDH düşen grupta vericilerin 12 (%46)'sinde değişiklik görülmezken 8 (%31)'inde tip 1, 4 (%15,4)'ünde tip 2, birer hastada da tip 3 ve tip 4 değişiklik görüldü (p=0,35). Vericilerin hiçbirinde tip 5 ve tip 6 değişiklik izlenmedi. Çalışmamızda alıcı ve vericilerde histopatolojik olarak değerlendirilen ateroskleroz ile NDH arasında ilişki saptanmadı.

Çalışmaya alınan olgulardan 12 (%75)'si erkek, 4 (%25)'ü kadın olmak üzere toplam 16'sına preemtif nakil yapıldığı görüldü. Preemtif grup ile diğer grup arasında yaş, cinsiyet, kan basınçları, lipid düzeyleri, beden kitle indeksi, diyabetes, sigara kullanımı, Framingham risk skoru, CRP, intima media kalınlığı, albumin, kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeyleri arasında anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmaya alınan preemtif olguların laboratuvar verilerine bakıldığında transplantasyon öncesi kreatinin değerinin anlamlı olarak düşük olduğunu gördük (7,9±2,5 mg/dl, ve 10,2± 3,2, p=0,016). Ayrıca preemtif olguların transplantasyon öncesi nabız dalga hızı daha düşük idi (7,5±1,1 m/sn ve 8,3±1,5, p=0,06). Nakil sonrasında ise preemtif nakil yapılanlar ile yapılmayanlar arasında NDH yönünden anlamlı farklılık yoktu (preemtif NDH: 7,1±2,2, Preemtif olmayan grup NDH: 7,7±1,8, p=0,29). Diğer laboratuvar verilerine bakıldığında preemtif nakil yapılanlarla yapılmayanlar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Çalışmaya alınan preemtif olguların transplantasyon sonrası klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildiğinde iki grup arasında transplantasyon sonrası bakılan değişkenlerde anlamlı farklılık izlenmedi.

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

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Cinsiyet (%)			0,96	
Erkek	14 (%30)	9 (%30)	5 (%29)	
Kadın	33 (%70)	21 (%70)	12 (%70)	
Yaş (yıl)	46 ± 11	44 ± 10	48 ± 12	0,28
BKİ (kg/m²)	26 ± 4	25 ± 4	26 ± 3	0,44
SKB (mmHg)	116 ± 11	115 ± 10	117 ± 14	0,67
DKB (mmHg)	74 ± 7	74 ± 7	75 ± 7	0,72
Sigara (%)	15 (%32)	11 (%37)	4 (%24)	0,35

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

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

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

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	p
Kreatinin (mg/dl)	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,91
LDL (mg/dl)	105 ± 34	97 ± 34	118 ± 32	0,049
HDL (mg/dl)	47 ± 11	43 ± 11	41 ± 16	0,58
eGFR (ml/dk/1,73m ²)	100 ± 23	101 ± 25	98 ± 20	0,64
NDH(m/sn)	7,4 ± 1,3	7,3 ± 1,3	7,7 ± 1,3	0,30
İntima media kalınlığı (µm)	438 ± 181	452 ± 192	416 ± 167	0,55

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

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

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler	P
BKI (kg/m ²)	24 ± 3	24 ± 3	25 ± 3	0,23
SKB (mmHg)	124 ± 17	120 ± 14	133 ± 19	0,02
DKB (mmHg)	79 ± 11	76 ± 9	83 ± 12	0,046
LDL (mg/dl)	103 ± 34	94 ± 33	117 ± 32	0,028
HDL (mg/dl)	50 ± 13	50 ± 13	51 ± 14	0,84
Trigliserid (mg/dl)	137 ± 69	129 ± 58	152 ± 86	0,28
Total Kolesterol	182 ± 45	173 ± 46	198 ± 38	0,065
CRP (mg/dl)	6,5 ± 12,2	3,5 ± 3,8	3,4 ± 3,0	0,97

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

Tablo VI: Çalışma hastalarına ait etiyolojik faktörler.

	Tüm Hastalar	NDH Düşenler	NDH Değişmeyenler
Hipertansiyon	12	8	4
Kronik TİN	11	7	4
Kronik GN	8	5	3
Diabetes mellitus	4	3	1
Amiloidozis	2	2	
Bilinmeyen	10	5	5

Kronik TİN: Kronik Tubulointerstitiyel Nefrit
Kronik GN: Kronik Glomerülonefrit

TARTIŞMA

Renal transplant hastalarında kardiyak hastalıklar; koroner arter hastalığı (iskemik kalp hastalığı) ya da kardiyomiyopati (asemptomatik sol ventriküler hipertrofi ya da konjestif kalp yetmezliği tablosu ile kendini gösteren ventriküler yapı ve işlev değişikliği) nedeniyle olmaktadır (11). Genel popülasyonda perfüzyon bozuklukları ve kardiyomiyopati ortak risk faktörlerine sahiptir ve genellikle eş zamanlı olarak görülür. Böbrek hastalıkları ise ventriküler yeniden yapılanmayı hızlandıran özgün risk faktörlerine (örneğin anemi, hipertansiyon ve volüm yükü) sahiptirler. Bu nedenle sol ventriküler bozukluklar genellikle bariz iskemik kalp hastalığı tablosu klinikte görülmeden önce izlenmektedir. Vasküler kalsifikasyon ve arteriyel sertlik kardiyovasküler hastalık riskinin bağımsız belirleyicileridir. Arteriyel sertliğin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntem NDH ölçümüdür. Renal hastalığı olan

ve olmayan populasyonda NDH, arteriyel sertlik ile orantılı olarak artmaktadır ve mortaliteyi belirlemektedir. NDH ölçümü bölgesel arteriyel sertliği basit, tekrarlanabilir, direkt bir yöntemle değerlendirmektedir. NDH, yaş ve kan basıncı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Fakat SDBY’de NDH bu faktörlerden bağımsız olarak mortaliteyi etkilemektedir. NDH’ında 1 m/sn artış kardiyovasküler mortalitede ve total mortalitede %14 artışa neden olmaktadır (12). SDBY’nin en seçkin tedavisi olan renal transplantasyon sonrası arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH ölçümünde azalma olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak karotiko-femoral NDH ölçümünü ve histopatolojik olarak arter örneklerinde ateroskleroz değerlendirmesini kullandık.

Çalışmamıza alınan 33 erkek, 14 kadın toplam 47 canlı vericili renal transplantasyon hastasının nakil sonrası ortalama $18,5 \pm 5,7$ ayda nabız dalga hızını ölçtük ve transplantasyon öncesi değerleri ile karşılaştırdığımızda anlamlı gerileme olduğunu gördük (transplantasyon öncesi ortalama NDH $8,1 \pm 1,4$ cm/s iken sonrası $7,5 \pm 2,0$ cm/sn, $p=0,014$). Bu çalışmaya dayanarak renal transplantasyon ile kardiyovasküler risk faktörlerinden arteriyel sertliğin gerileyeceğini öne sürebiliriz. Benzer sonuçlar daha önce kliniğimizde yürütülen ve renal transplantasyonun arteriyel sertlik üzerindeki etkisini değerlendirilen ileriye dönük ve kontrollü çalışmada alınmıştır. Calayoğlu ve ark.nın yürüttüğü çalışmada transplantasyon öncesi ve transplantasyon sonrası 1. yılda NDH ölçülmüş, sağlıklı kontrol grubu ve diyaliz hastalarından oluşan iki grup ile karşılaştırıldığında 1. yılda NDH’da anlamlı düşme görülmüş (diyaliz grubu $7,7$ m/sn- $7,64$ m/sn $p=0,795$, transplantasyon grubu $8,01$ m/sn- $6,02$ m/s $p<0,0001$). Çalışmada transplantasyonun 1. yılında hemoglobinin düzeyi ve HDL düzeyinde anlamlı artış görülür iken (Hb 0. ayda $11,18$ g/dl, on ikinci ayda $13,63$ g/dl $p<0,0001$, HDL 0. ayda 41 mg/dl, 12. ayda 54 mg/dl $p<0,0001$) fosfor düzeyinde anlamlı azalma görülmüş. Takipte 1. yılın sonunda sol ventrikül kitle indeksinde bir miktar gerileme görülür iken bu gerileme anlamlı bulunmamış (0. ayda 121 g/m², on ikinci ayda 112 g/m², $p=0,145$) (13). Bu çalışmamızda transplantasyon sonrasında tüm hastalara ideal olarak aynı zamanda NDH ölçümü yapılmamış ve minimum ve maksimum 12-24 ay aralığında ölçümler yapılmıştır. Bu durum uzun dönemde kalsinörin inhibitörleri ile ortaya çıkabilecek arteriyel sertliğe yönelik olumsuzluklara neden olabilir. Ancak NDH düşen ve düşmeyen olgular arasında transplantasyon süresi açısından belirgin bir farklılık yoktur.

Çalışmamızda, transplantasyon sonrası NDH’ında düşme görülür iken bu düşmenin tüm olguları kapsamadığı görüldü. Nabız dalga hızı 30 (%64) olguda düşerken 17 (%36) olguda ise değişiklik görülmedi. Olguları NDH’ı düşen ve düşmeyen olarak iki gruba ayırdığımızda düşen grupta yer alan olguların transplantasyon öncesi beden kitle indeksi anlamlı olarak düşük idi (22 ± 3 , $p=0,039$) ancak hiçbirisi obezite sınırında değildi. Metabolik sendromun önemli bir komponenti olan obezite kardiyovasküler hastalıklar için değiştirilebilir

edilebilir bir risk faktörüdür. SDBY hastaları immünespresif tedavilerinde katkısı ile renal transplantasyon sonrası kilo alımına eğilimlidir. Çalışmamıza benzer şekilde, Sengstock ve arkadaşları, glomerüler filtrasyon hızı ve NDH arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, NDH ile yaş, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve kilo alımı arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (14).

Kan basıncı kontrolü kardiyovasküler olay sıklığının azaltılmasında genel populasyon için önemli olduğu kadar renal transplant hastaları için de önemlidir. United States National Data System verilerinde post-transplant hipertansiyon sıklığı %90’a yakın verilmekte ve bu hastaların kan basıncı kontrolünün oldukça kötü olduğu belirtilmektedir (3). Başka bir yayında ise daha olumlu olarak hipertansiyon sıklığı %50-60 olarak verilmiştir. Montanaro ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise böbrek transplantasyonu alıcılarında sol ventriküler hipertrofi prevalansı 2 yıllık takip sonrasında %78’den %44’e ($p<0,03$) gerilemiş ve bu gerileme ile en önemli korelasyonun 24 saat ayaktan kan basıncı değerlendirmesi olduğu ortaya konmuştur (15). Aoki ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise sistolik kan basıncı arttıkça NDH’nın arttığı gösterilmiştir (16). Çalışmamızda, transplantasyon sonrası NDH düşen grubun kan basıncı kontrolünün daha iyi olduğunu gördük. Düşen gruptaki olguların transplantasyon sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı daha düşük izlendi. Bu durum transplantasyon sonrasında kan basıncı kontrolünün arteriyel sertlik üzerine olumlu etkiye sahip olacağını göstermektedir.

Renal transplant hastaları ile yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü ALERT çalışmasında, 5,1 yıllık takipte fluvastatin verilen olgularda LDL kolesterol düzeyinde %32’lik azalma sağlanmıştır. Fluvastatin tedavisi ile kardiyak ölüm ve myokardiyal enfarkt riskinin %35 azaldığı görülmüştür (17). ATP III’e göre renal transplant hastaları yüksek riskli grup kabul edilmekte ve National Kidney Foundation Group tarafından yüksek riskli hastalarda LDL kolesterol düzeyinin 100 mg/dl’nin altında tutulması önerilmektedir. Çalışmamızda, renal transplantasyon sonrası NDH düşen olgularda LDL kolesterol düzeyi daha düşük idi. Kolesterol düzeyi kontrolünün daha iyi sağlanması, kardiyovasküler hastalık patogenezinde belirgin rolü olan aterosklerozun gerilemesine ve arteriyel sertliğin göstergesi olan NDH’nın düşmesine yardımcı olacaktır.

Son yıllarda uzun dönem kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı ile hem greft üzerinde olumsuz etki hem de kardiyovasküler komplikasyonlarda artış bildirilirken, alternatif olarak sirolimus ve everolimus (mTOR inhibitörleri) kullanımının risk grubunda öncelikli tercih edilmesi öne sürülmektedir (18). Ancak çalışmamızda mTOR inhibitörü kullanan hasta olmadığından, bu ilaçların kalsinörin inhibitörleri ile karşılaştırılması mümkün olmamıştır. Kalsinörin inhibitörü olarak tüm olgular takrolimus kullanılmaktaydı ve NDH düşen grup ile düşmeyen grup arasında takrolimus dozları açısından belirgin bir farklılık yoktu.

Çalışmamızda, hemodiyaliz süresi ile NDH arasında ilişki bulunamamıştır. Aoki ve ark.nın yaptığı çalışmada diyaliz süresi ile NDH'ında artış görülmüştür (16). Fakat çalışmalarında ortalama diyaliz süresi 5,6 ± 3,0 yıl iken, bizim çalışmamızda ortalama süre 22 ± 24 ay, ortanca değer 16 (minimum 0 - maksimum 160 ay) aydır. Hastaların diyaliz süreleri kısa olduğu için olguların çoğunda damar duvarlarında kalsifikasyon izlenmemiş olabilir. Ancak transplantasyon alıcılarının vericilere göre ortalama 13 yaş daha genç olduğu göz önüne alındığında alıcılarda %45 ve vericilerde %51 oranında arter biyopsilerinde aterosklerotik değişiklik gözlenmemesi anlamlı olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda, olguların transplantasyon öncesi Framingham risk skorlaması hesaplandı fakat NDH üzerinde alıcı ve verici risk değerlerinin etkili olmadığını gördük. Genel populasyonda kardiyovasküler mortalite riski hesaplamasında kullanılan Framingham risk skorlaması transplant hastaları için yetersiz kalmakta ve son yıllarda transplantasyon alıcılarında da değerlendirmeye alınması, buna göre risk grubu oluşturularak hastaların etkin tedavi edilmesi gerekliliği belirtilmektedir (19).

Aterosklerotik sürecin göstergesi olan vasküler kalsifikasyon patogeneziye yönelik olarak en çok mineral metabolizmasıyla ilgili çalışma vardır. Singrist ve arkadaşları, vasküler kalsifikasyon ilerleme hızını inceledikleri bir çalışmada vasküler kalsifikasyon ve PTH arasında ilişki bulunamamışlardır (20). Sumida ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada karotis arterlerinde izlenen plakların erkek cinsiyet, diyabet varlığı, PTH ve vasküler kalsifikasyonla anlamlı derecede korele olduğunu göstermişlerdir. Vasküler kalsifikasyonu ise kalsiyum-fosfor çarpımıyla ilişkili bulmuşlardır (21). Bizim çalışmamızda da Singrist ve ark.ninkine benzer olarak NDH ve mineral metabolizması arasında ilişki bulunamamıştır.

Kardiyovasküler mortalite değerlendirmesinde alıcının risk faktörlerini ortaya koyan çalışmalar bulunmasına karşın verici özelliklerini inceleyen çalışma sayısı azdır. Delahousse ve arkadaşları verici yaşının alıcının özelliklerinden (yaş, cinsiyet, ortalama kan basıncı) ve allograft işlevinden bağımsız olarak, transplant sonrası 12. ayda arter sertliği ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada transplant sonrası 1. yıl tahmini nabız dalga hızı donör yaşı yüksek olan alıcılarda >1 m/s yüksek bulunmuştur (9). Bu artış, vericinin yaş ile birlikte artan aterosklerotik değişikliklerinin renin-anjiyotensin sistemi üzerine etkisi ile ilişkili olabileceği gibi yaşlı böbreğin endokrin ve metabolik özellikleri ve erken immün yanıtı neden olması ile de ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda verici özellikleri ile nabız dalga hızı arasında ilişki görülmemiştir. Kneifel ve ark.nın 48 renal transplant alıcısında arteriyel sertliği değerlendirdikleri çalışmada da erkek cinsiyet, azalmış glomerüler filtrasyon hızı ve donör yaşı arteriyel sertliğin bağımsız belirleyicisi olarak bulunmuştur (22). Çalışmamız verici özelliklerinin etkisini araştıran ender çalışmalardan biri, verici aterosklerozunu histopatolojik olarak değerlendiren ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda verici özellikleri ile NDH arasında ilişki ortaya konulamamıştır.

Olgularımız arasında 16 olguya preemtif nakil yapıldığını gördük ve bu olguların NDH değerlendirildiğinde, diyaliz uygulanmış gruptan belirgin daha düşük idi (7,5 ± 1,1 ve 8,3 ± 1,5 cm/sn, p=0,049). Otuz yaşından önce hemodiyaliz tedavisine başlayan genç hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında koroner arter hastalığı riskinin diyaliz süresi uzadıkça arttığı gösterilmiştir (23). Shorff ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada damar duvarında kalsiyumun diyaliz öncesi dönemde birikmeye başladığını ve diyalize başladıktan sonra vasküler kalsifikasyonun arttığını göstermişlerdir (24). NDH transplantasyon sonrasında preemtif olgularla preemtif olmayan gruplar arasında farklılık göstermiyordu ancak nakil öncesi preemtif olgularda NDH'nın daha düşük olması diğer grup ile farklılığın ortaya çıkmaması için bir faktör olabilir. Sonuçta preemtif olgularda transplantasyon öncesi NDH'nın daha düşük olması bu olgularda nakil öncesi belirgin arteriyel sertlik olmaması ve transplantasyon sonrasında ciddi düşme gözlenmemesi için bir neden olabilir.

Çalışmamızda, alıcı ve verici toplam 37 (%44) olguda aterosklerotik değişiklik izlenmedi. Tip 5 ve tip 6 değişiklik alıcılarda birer olguda izlendi. Schwarz ve ark.nın çalışmasında da benzer şekilde olguların %54'ünde değişiklik izlenmemiş ve tip 5 değişiklik 1 olguda izlenirken tip 6 değişiklik izlenmemiştir. Aterosklerotik değişiklikler çalışmaya alınan hastaların genç olması, diyaliz sürelerinin kısa olması nedeniyle izlenmemiş olabilir. Aterosklerotik değişiklikler ile NDH arasında çalışmamızda ilişki görülmemiştir (25).

Sonuç olarak renal transplantasyon sonrası olguların %64'ünde NDH'ında düzelme görülmektedir. Olguların %36'sında ise NDH'da belirgin bir düzelme görülmemektedir. Bunun nedeni ve NDH'ında düzelme gözlenmeyen hastaların uzun dönem prognozu çok önemli klinik bilgiler verecektir. Bu çalışmada NDH'ında düşme gözlenen hastalarda lipid düzeyinin, kan basıncının ve beden kitle indeksinin düşme gözlenmeyenlere göre daha düşük olması klasik KVH risk faktörlerinin önemini vurgularken, bu farklılıkta etkisi olabilecek başka faktörlerinde ortaya konulması gelecek araştırmaların konusu olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 112-119
2. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK: Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341(23): 1725-1730
3. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas T, Reed A, Kaplan B: Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant* 2004; 4(10): 1662-1668

4. Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 2006; 82(5): 603-611
5. Ducloux D, Kazory A, Chalopin JM: Predicting coronary heart disease in renal transplant recipients: A prospective study. *Kidney Int* 2004; 66(1): 441-447
6. Blacher J, Safar ME, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, London GM: Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11(6): 629-634
7. Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, Buhaescu I, Covic M: Successful renal transplantation decreases aortic stiffness and increases vascular reactivity in dialysis patients. *Transplantation* 2003; 76(11): 1573-1577
8. Zoungas S, Kerr PG, Chadban S, Muske C, Ristevski S, Atkins RC, McNeil JJ, McGrath BP: Arterial function after successful renal transplantation. *Kidney Int* 2004; 65(5): 1882-1889
9. Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, Boutouyrie P, Safar ME, Lebre T, Pastural-Thaunat M, Tricot L, Kolko-Labadens A, Karras A, Haymann JP: Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(4): 798-805
10. Reutzel-Selke A, Jurisch A, Denecke C, Pascher A, Martins P N, Kessler H, Tamura A, Utku N, Pratschke J, Neuhaus P, Tullius SG: Donor age intensifies the early immune response after transplantation. *Kidney Int* 2007; 71(7): 629-636
11. Rigatto C, Parfrey P: Therapy insight: Management of cardiovascular disease in the renal transplant recipient. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(9): 514-526
12. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ: Arterial stiffness in renal patients: An update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(6): 965-977
13. Keven K, Calayoglu R, Sengul S, Dincer I, Kutlay S, Erturk S, Erbay B, Nergizoglu G: Comparative effects of renal transplantation and maintenance dialysis on arterial stiffness and left ventricular mass index. *Clin Transplant* 2008; 22(3): 360-365
14. Sengstock D, Sands RL, Gillespie B W, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R: Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(3):853-861
15. Montanaro D, Gropuzzo M, Tulissi P, Vallone C, Boscutti G, Mioni R, Risaliti A, Baccarani U, Adani GL, Sainz M, Lorenzin D, Bresadola F, Mioni G: Effects of successful renal transplantation on left ventricular mass. *Transplant Proc* 2005; 37(6): 2485-2487
16. Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K: Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic hemodialysis patients. *Geriatr Gerontol Int* 2009; 9(3): 246-252
17. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2024-20231
18. Andres V, Castro C, Campistol JM: Potential role of proliferation signal inhibitors on atherosclerosis in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 14-17
19. Israni AK, Snyder J J, Skeans MA, Peng Y, Maclean JR, Weinhandl ED, Kasiske BL: Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study. *Am J Transplant* 2010; 10(2): 338-353
20. Sigrist K, Taal MW, Bungay P, McIntyre CWM: Progressive vascular calcification over 2 years is associated with arterial stiffening and increased mortality in patients with stages 4 and 5 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(6): 1241-1248
21. Sumida Y, Nakayama M, Nagata M, Nakashita S, Suehiro T, Kaizu Y, Ikeda H, Izumaru K: Carotid artery calcification and atherosclerosis at the initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2010; 73(5): 360-369
22. Kneifel M, Scholze A, Burkert A, Offermann G, Rothermund L, Zidek W, Tepel M: Impaired renal allograft function is associated with increased arterial stiffness in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6(7): 1624-1630
23. Bhan I, Thadhani R: Vascular calcification and ESRD: A hard target. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 102-105
24. Shroff RC, McNair R, Figg N, Skepper JN, Schurgers L, Gupta A, Hiorns M, Donald A E, Deanfield J, Rees L, Shanahan CM: Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation* 2008; 118(17): 1748-1757
25. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, Mall G, Amann K: Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(2): 218-223