

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİYABETİK OLMAYAN KRONİK BÖBREK
HASTALARINDA SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ
İLE 24 SAATLİK KAN BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR. YASEMİN KARAKURT GÖDEK

**İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİHAL AYDEMİR**

**ÇORUM
2023**

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin sürecinde bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında mesleki bilgi ve manevi desteğini esirgemeyen, bana yol gösteren, meslek hayatımda rol model alacağım danışman hocam Prof. Dr. Nihal AYDEMİR'e en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimiz boyunca birlikte çalıştığımız, güzel anılar biriktirdiğimiz, sevgili asistan ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Elbette, bana “iyi insan” olmayı öğreten, her koşulda yanımda olup bana güç veren ve beni destekleyen annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Hem meslektaşım hem eşim olan Dr. Cem Ali GÖDEK'e tez yazım ve hazırlık sürecinde yardımlarından ve manevi desteğinden dolayı teşekkür ederim.

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından E 40600303-604.02.02 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VII
V. KISALTMALAR.....	IX
VI. TABLO LİSTESİ	XII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım ve Evreleme	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etyoloji	6
2.1.4. Risk Faktörleri	8
2.1.5. Semptom ve Bulgular	9
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Gelişen Komplikasyonlar	11
2.1.6.1. Anemi	11
2.1.6.2. Metabolik Asidoz.....	11
2.1.6.3. Hipervolemi	11
2.1.6.4. Hiperkalemi	12
2.1.6.5. Kalsiyum/ Fosfor Metabolizması	12
2.1.6.6. Renal Osteodistrofi	12
2.1.6.7. Hipertansiyon.....	13
2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Hedefleri.....	13
2.2. Hipertansiyon.....	14

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma	14
2.2.2. Primer Hipertansiyon ve Risk Faktörleri	15
2.2.3. Sekonder Hipertansiyon.....	16
2.2.4. Epidemiyoloji	16
2.2.5. Hipertansiyonda Tanısal Değerlendirme	16
2.2.6. Komplikasyonlar.....	18
2.2.7. Tedavi	18
2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	19
2.2.7.2. Farmakolojik Tedavisi	20
2.3. Kan Basıncı Değişkenliği	22
2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma	22
2.3.2. Patofizyoloji.....	22
2.3.3. Ölçüm Yöntemleri	23
2.3.4. Kan Basıncı Değişkenliğinin Önemi	27
2.3.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Antihipertansif İlaçlar	27
2.4. Ürik Asit	28
2.4.1. Ürik Asit Metabolizması.....	28
2.4.2. Ürik Asitin Antioksidan ve Prooksidan Etkileri.....	30
2.4.3. Hiperürisemi	30
2.4.4. Hiperürisemi ve İlişkili Olduğu Düşünülen Hastalıklar	31
2.4.4.1. Ürik Asit ve Böbrek.....	31
2.4.4.2. Ürik Asit, DM ve Metabolik Sendrom	32
2.4.4.3. Ürik Asit ve Kardiyovasküler Hastalıklar	33
2.4.4.4. Ürik Asit ve Hipertansiyon	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma grubu	34
3.2. Etik Konular ve Bütçe.....	37
3.3. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	57

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65



III. ÖZET

Amaç: Hipertansif hastalarda kan basıncı değişkenliğinin kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak hedef organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Hiperüriseminin, hipertansiyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte kan basıncı değişkenliği üzerine etkisi henüz netleştirilememiştir. Bu nedenle kronik böbrek hastalarında ürik asit düzeyinin kan basıncı değişkenliği üzerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya yerel etik kurul onayı (tarih ve no: 07.07.2021-482) alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya evre 2- 4 kronik böbrek hastalığı olan 90 hasta dahil edildi. Serum ürik asit düzeyi kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Hastalara AKBÖ cihazı takılarak 24 saat boyunca gündüz 15 dakika, gece 30 dakika aralıklarla kan basıncı ölçümleri alındı. 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinden matematiksel ölçümlerle kan basıncı değişkenliğini gösteren ortalama gerçek değişkenlik (ARV) (sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı) değeri elde edildi. Serum ürik asit düzeyi ile ARV arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Bulgular: Serum ürik asit düzeyi ile 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 saatlik ortalama arter basıncı ARV değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,012$, $p=0,041$, $p=0,044$). Kronik böbrek hastalığı evrelerine göre serum ürik asit düzeyi ile kan basıncı değişkenliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yaş ile 24 saatlik ortalama arter basıncı ARV, gece ortalama arter basıncı ARV ve gece sistolik ARV değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,030$, $p=0,001$, $p=0,003$). 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik gece ortalama arter basıncı ARV ve gece sistolik ARV değerleri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırasıyla $p=0,032$, $p=0,045$, $p=0,014$). Hipertansiyon süresi ile tüm ARV değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ($p<0,001$).

Sonuç: Serum ürik asit düzeyi ile 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 saatlik ortalama arter basıncı ARV değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptandı.

Bu sonuçlar eşliğinde, ürik asit yüksekliğinin kronik böbrek hastalığı olanlarda kan basıncı değişkenliğinde bir artışa katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Kan Basıncı Değişkenliği, Kronik Böbrek Hastalığı, Serum Ürik Asit



IV. ABSTRACT

Aim: It is known that blood pressure variability is associated with target organ damage and cardiovascular mortality independent of blood pressure level in hypertensive patients. Although hyperuricemia is known as an independent risk factor for the development of hypertension, its effect on blood pressure variability has not yet been clarified. Therefore, the effect of serum uric acid levels on blood pressure variability was investigated in patients with chronic kidney disease.

Materials and Methods: The study started after obtaining local ethics committee approval (date and no: 07.07.2021-482). Ninety patients with stage 2-4 chronic kidney disease were included in the study. Serum uric acid level was measured by the colorimetric method. Blood pressure measurements were taken every 15 minutes during the day and every 30 minutes during the night using an ambulatory blood pressure monitoring device attached to the patients. The average real variability value, which shows the blood pressure variability using mathematical measurements, was obtained from 24-hour blood pressure measurements (systolic, diastolic, and mean arterial pressure). The correlation between serum uric acid levels and average real variability was evaluated.

Results: A positive correlation was found between serum uric acid level and 24-hour systolic average real variability, 24-hour diastolic average real variability, and 24-hour mean arterial pressure average real variability values ($p= 0.012$, $p= 0.041$, $p= 0.044$, respectively). No significant difference was found between serum uric acid levels and blood pressure variability according to chronic kidney disease stages. A positive correlation was found between age and 24-hour mean arterial pressure average real variability, night mean arterial pressure average real variability, and night systolic average real variability values ($p= 0.030$, $p= 0.001$, $p= 0.003$, respectively). A positive correlation was found between 24-hour systolic average real variability, 24-hour night mean arterial pressure average real variability, and night systolic average real variability values and body mass index ($p= 0.032$, $p= 0.045$, $p= 0.014$, respectively). A positive

correlation was found between hypertension duration and all average real variability values ($p < 0.001$).

Conclusion: A positive correlation was found between serum uric acid levels and 24-hour systolic average real variability, 24-hour diastolic average real variability, and 24-hour mean arterial pressure average real variability values. In light of these results, it was considered that hyperuricemia may contribute to an increase in blood pressure variability in those with chronic kidney disease.

Keywords: Hypertension, Blood Pressure Variability, Chronic Kidney Disease, Serum Uric Acid



V. KISALTMALAR

AAH	Albumin Atılım Hızı
ABH	Akut Böbrek Hasarı
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACEİ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
AKBÖ	Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
ARV	Ortalama Gerçek Değişkenlik
ATP	Adenozin Trifosfat
BFT	Böbrek Fonksiyon Testleri
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
CO ₂	Karbondioksit
CREDIT	Chronic Renal Disease In Turkey
CRP	C- Reaktif Protein
DM	Diabetes Mellitus
EPO	Eritropoetin
ESH/ESC	Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği
EKBÖ	Evde Kan Basıncı Ölçümü
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
GLUT9	Glukoz Transporter 9
Hb	Hemoglobin
HD	Hemodiyaliz
HDL	High Density Lipoprotein
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
HGPRT	Hipoksantin Guanin Fosforibosiltransferaz
HT	Hipertansiyon

JNC	American Joint National Committee
K	Potasyum
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBD	Kan Basıncı Değişkenliği
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKB	Kronik Böbrek Hastalığı – Mineral ve Kemik Bozukluğu
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
LDL	Low Density Lipoprotein
MUO	Karışık Üremik Osteodistrofi
Na	Sodyum
NHANES	Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışmasında
NKF K/DOQI	National Kidney Foundation Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative
NO	Nitrik Oksit
OAB	Ortalama Arter Basıncı
OAT	Organik Anyon Transporter
P	Fosfor
PD	Periton Diyaliz
PO ₄	Fosfat
PRPP	Fosforibosilpirofosfat
PTH	Parathormon
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SD	Standart Deviasyon
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SS	Standart Sapma
TG	Trigliserit
TND	Türk Nefroloji Derneği

TSH	Tiroid Stimulan Hormon
URAT1	Ürat Transporter 1
VIM	Ortalamadan Bağımsız Değişkenlik
VK	Varyasyon Katsayısı
VKİ	Vücut Kitle İndeksi



VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	3
Tablo 2. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri (NFK, 2002).....	4
Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (KDIGO 2012 sınıflaması)	5
Tablo 4. HD hastalarının SDBH etiyojisine göre dağılımı (TND 2021)	7
Tablo 5. PD hastalarının SDBH etiyojisine göre dağılımı (TND 2021)	8
Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri.....	9
Tablo 7. KBH'nın klinik özellikleri (27)	10
Tablo 8. Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (ESH / ESC Kılavuzu 2018) (51)	14
Tablo 9. JNC VIII Kılavuzu 2014 hipertansiyon sınıflaması	15
Tablo 10. Ölçüm yöntemlerine göre HT tanısı (ESC/ESH 2013) (66)	18
Tablo 11. 2013 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi	19
Tablo 12. Eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri (78).....	20
Tablo 13. KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri.....	25
Tablo 14. Kan basıncı değişkenliği ölçüm metotları, prognostik önemi, önerilen metotlar*	26
Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	39
Tablo 16. Hastaların antihipertansif ilaç kullanım özellikleri.....	40
Tablo 17. Hastaların laboratuvar özellikleri-I.....	41
Tablo 18. Hastaların laboratuvar özellikleri-II.....	42
Tablo 19. Hastaların 24 saatlik AKBÖ sonuçları.....	43
Tablo 20. Hastaların 24 saatlik AKBÖ ölçümlerinden elde edilen ARV değerleri	44
Tablo 21. Kronik böbrek hastalığı evresine göre hasta özelliklerinin değerlendirilmesi	45
Tablo 22. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi I	46
Tablo 23. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi II.....	47

Tablo 24. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların AKBÖ sonuçlarının değerlendirilmesi	48
Tablo 25. Hastaların 24 saatlik ARV değerleri ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi	49
Tablo 26. Hastaların Gece ARV değerleri ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi	50



VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması).....	6
Şekil 2. Pürin metabolizması ve ürik asit oluşumu	28
Şekil 3. ARV formülü.....	36
Şekil 4. Serum ürik asit düzeyi ve 24 saatlik sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği	51
Şekil 5. Serum Ürik asit düzeyi ve 24 saatlik diyastolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği	51
Şekil 6. Serum Ürik asit düzeyi ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği	52
Şekil 7. Yaş ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	52
Şekil 8. Yaş ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	53
Şekil 9. Yaş ve gece OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	53
Şekil 10. VKİ ve 24 saatlik sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	54
Şekil 11. VKİ ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	54
Şekil 12. VKİ ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği.....	55
Şekil 13. HT süresi ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği	55
Şekil 14. HT süresi ve gece diyastolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği ...	56
Şekil 15. HT süresi ve gece OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği	56

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) tüm dünyada morbidite ve mortaliteye neden olan yaygın bir sağlık sorunudur. Hipertansif hastalarda gelişen komplikasyonlar öncelikli olarak kan basıncı düzeyindeki yükseklik ile ilişkili olmakla birlikte, bu hasta grubunda kan basıncı değişkenliğinin (KBD) de kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak hedef organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

Kan basıncı düzeyleri gün içerisinde sirkadiyen bir ritim ile değişiklik göstermektedir. Kan basıncı sağlıklı kişilerde sabah en yüksek değerdedir ve gün içerisinde yavaş bir şekilde azalarak gece en düşük düzeye iner (2). KBD günlük veya kısa dönem değişkenlik olarak ölçülebilir. KBD'nin etyopatogenezi karmaşıktır ve çevresel, davranışsal, duygusal, sinirsel ve humoral faktörlerin (anjiotensin II, bradikinin, endotelin-1, insülin, nitrik oksit (NO) etkileşimi patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte KBD'nin kesin mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir (3,4).

Pürin metaboliti olan ürik asitin kandaki düzeyinin yüksekliğinin (hiperürisemi); KBH, HT, metabolik sendrom, gut ve iskemik kalp hastalığı gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Deneysel modellerde hiperürisemiye bağlı olarak nitrik oksit (NO) üretiminin azaldığı, renin anjiotensin aldosteron sisteminin (RAAS) aktive olduğu, vasküler düz kas proliferasyonunda artış ile renal arterioller hipertrofi ve renal perfüzyonun azaldığı gösterilmiştir (5). Ürik asit yüksekliği HT ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından modifiye edilebilir bir risk faktörüdür (6). Yapılan çalışmalarda hiperüriseminin koroner arter hastalığı, iskemik serebrovasküler olay, periferik arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi çeşitli kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı da gösterilmiştir (7).

KBH ilerleyici nefron kaybı ile giden ve HT ile birlikteliği sık olan kronik bir hastalıktır. Hiperürisemi yavaş ilerleyici KBH gelişimine de neden olabilir. KBH hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (GFH) azaldıkça ürik asit atılımı azalır, hiperürisemi afferent arteriolde vasküler düz kas proliferasyonuna yol açar ve renal perfüzyon azalır, böylece KBH progresyonuna olumsuz etki eder (8).

KBH olan veya olmayan hipertansif hastalarda yapılan çok sayıda çalışmada serum ürik asit yüksekliğinin kan basıncı düzeylerinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hipertansif KBH hastalarında serum ürik asit düzeyinin KBD üzerindeki etkisi henüz aydınlatılmamış bir konudur. Bu çalışmada diyabeti olmayan KBH hastalarında serum ürik asit düzeyi ile 24 saatlik KBD arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım ve Evreleme

KBH, böbreğin primer hastalıklarına veya sekonder nedenlere bağlı olarak gelişen kronik, ilerleyici ve geri dönüşümsüz nefron kaybı ve bunun sonucunda GFH'da azalma ile karakterize olan bir hastalıktır (9).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal böbrek vakfı NKF K/DOQI (National Kidney Foundation kidney/dialysis outcome quality initiative) 2012 yılı kılavuzunda KBH tanımı; GFH'nın 3 ay veya daha uzun bir sürede 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması veya GFH'da azalma olsun veya olmasın; 3 ay veya daha uzun süren böbrekte yapısal veya işlevsel bozukluklar ile görülen idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması şeklinde yapılmıştır (9) (Tablo1).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

KBH Kriterleri (en az birisi 3 aydan uzun süredir var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albuminüri (idrarla albumin atılımı ≥ 30 mg/24 saat idrar albumin/kreatinin oranı ≥ 30 mg/gr) İdrar sediment anormallikleri Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler Histolojik olarak saptanmış anormallikler Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikleri Böbrek nakli hikayesi
GFH azalması	GFH < 60 ml/dk/1,73 m ² (G3a-5)

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, KBH: Kronik böbrek hastalığı

KBH, GFH düzeylerine göre evrelere ayrılmaktadır. 2002 yılında National Kidney Foundation K/DOQI kılavuzunda KBH, GFH düzeylerine göre 5 evrede sınıflandırılmıştır (10) (Tablo2).

Tablo 2. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri (NFK, 2002).

Evre	Tanım	GFH (ml/dk/1,73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥ 90
2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	Orta düzeyde GFH azalması	30-59
4	Şiddetli GFH azalması	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	< 15

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, K/DOQI: Kidney/dialysis outcome quality initiative, NFK: National Kidney Foundation

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 sınıflamasında ise, KBH evrelemesine albuminüri düzeyi de eklenerek 3 kategoride sınıflama yapılmıştır (11). Ayrıca bu kılavuzda National Kidney Foundation K/DOQI kılavuzundaki GFH evrelemesine ek olarak, KBH evre 3, evre 3a ve 3b şeklinde iki alt gruba ayrılmıştır. (Tablo 3).

Tablo 3. Kronik böbrek hastalığı evrelemesi (KDIGO 2012 sınıflaması)

GFH Evresi	GFH (ml/dk/1,73m ²)	Tanımlama
G1	< 90	Normal veya yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-Orta azalmış
G3b	30-44	Orta-Ciddi azalmış
G4	15-29	Ciddi azalmış
G5	< 15	Son Dönem Böbrek Yetmezliği (Diyaliz tedavisi alıyor ise G5d olarak değerlendirilir.)
Albuminüri evresi	AAH (mg/gün)	Tanımlama
A1	< 30	Normal-Hafif artmış
A2	30-300	Orta artmış
A3	> 300	Ciddi artmış

AAH: Albumin atılım hızı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı,
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

Genellikle hastalık evre 1 ve 2 de asemptomatik seyrederken; evre 3 ve 4 de komplikasyonlar oluşmaya başlamaktadır. Evre 5 de ise üremik semptomlar gözlenir ve renal replasman tedavisi (RRT) planlanmalıdır (12).

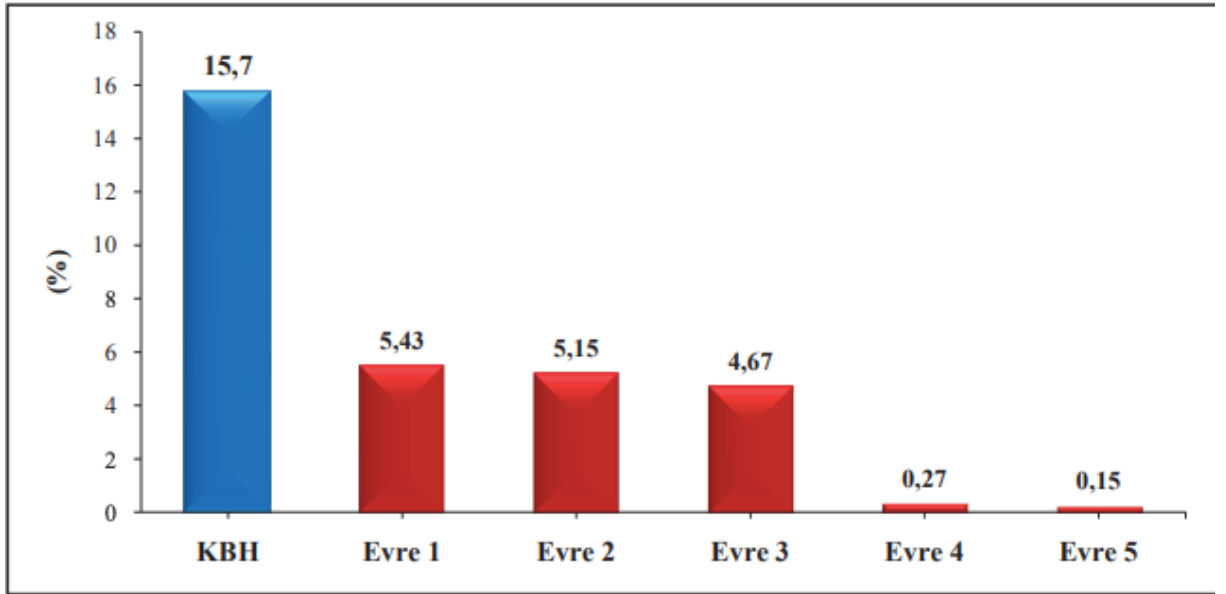
2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya’da KBH yaygınlığı ‘Global Burden of Disease 2017’ çalışmasına göre genel popülasyonda %9,1 (697,5 milyon) oranında saptanmıştır (13). 2018 yılı Birleşik Devletler Renal Veri Sistemine göre Birleşik Devletler’de KBH prevelansı %14,9 saptanmıştır (14). Amerika’da 15626 kişide yapılan NHANES III kesitsel çalışmasında KBH oranı %11, Norveç’te 65181 kişiden oluşan çalışmada ve Avustralya’da 11247 kişiden yapılan çalışmada %10 oranında KBH saptanmıştır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışma sonuçları benzer saptanmıştır (15,16). Bu durumda dünyada KBH oranı %10-16 arasında değişmektedir (17).

Türkiye’de 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan KBH Prevelansı (Chronic Renal Disease In Turkey, CREDIT) çalışmasında KBH yaygınlığı genel popülasyonda %15,7 (kadınlarda %18,4, erkeklerde %12,8) oranında saptanmıştır (Şekil 1). Riskin

kırsal kesimlerde yaşayanlarda, yaşla birlikte arttığı ve Marmara ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaşayanlarda riskin daha fazla olduğu bildirilmiştir (18).

GFH düşük ($< 60 \text{ ml/dk/1,73m}^2$) olan hasta oranı ise %5,1 olup, her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğunu göstermektedir. Bu oranlara göre, KBH'nın ülkemizde yaklaşık 9 milyon erişkini etkilediğini ve bunlardan 3 milyonunun 60 ml/dk/1,73m^2 'nin altında GFH'ya (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir.



Şekil 1. Türkiye’de erişkin popülasyonda kronik böbrek hastalığı prevalansı ve evrelere göre dağılımı (CREDIT çalışması)

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey, KBH: Kronik böbrek hastalığı

Türk Nefroloji Derneği (TND)’nin 2021 kayıt raporuna göre RRT alan kişilerin genel insidansı 149,5/milyon nüfus başına, prevalansı 993,5/milyon nüfus başına olarak saptanmıştır. 84.128 son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastasından %70,06’sı (58.944 hasta) merkez hemodiyaliz (HD), %4,06’sı (3.417 hasta) periton diyalizi (PD) almaktadır (19). Prevelansta uzun dönem bir artış trendi olmakla birlikte 2020 ve 2021 yılında prevelansta bir azalma saptanmıştır.

2.1.3. Etyoloji

KBH'nın sebebi ırka, yaşa ve ülkelere göre değişiklik göstermekle birlikte etyolojisinde en sık diabetes mellitus (DM), HT ve glomerulonefritler yer almaktadır. Bunlar dışında tübülointerstisyel hastalıklar (reflü nefropatisi, obstruktif nefropati,

miyelom böbreği vb.), vasküler hastalıklar (skleroderma, vaskülit, renovasküler renal yetmezlik vb.) ve kistik hastalıklar yer alır ancak bazı hastalarda etyoloji saptanamamıştır (20,21).

TND 2021 yılı kayıt raporuna göre yıl sonunda, HD tedavisi alan SDBH'nın etyolojik nedenlerine göre dağılımı Tablo 4'de ve PD tedavisi alan SDBH'nın etyolojik nedenlerine göre dağılımı ise Tablo 5'de verilmiştir (19).

Tablo 4. HD hastalarının SDBH etiyolojisine göre dağılımı (TND 2021)

	n	%
Diabetes mellitus	5.473	35,66
Tip 1 Diabetes mellitus	717	4,67
Tip 2 Diabetes mellitus	4.756	30,99
Hipertansiyon	4.702	30,64
Glomerülonefrit	759	4,95
Polikistik böbrek hastalıkları	628	4,09
Amiloidoz	198	1,29
Obstrüktif nefropati	162	1,06
Tübülointerstisyel nefrit	126	0,82
Renal vasküler hastalık	102	0,66
Diğer	1.063	6,93
Etyolojisi bilinmeyen	2.134	13,90
Toplam	15.364	100,00

HD: Hemodiyaliz, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, TND: Türk Nefroloji Derneği

Tablo 5. PD hastalarının SDBH etiyolojisine göre dağılımı (TND 2021)

	n	%
Hipertansiyon	498	31,42
Diabetes mellitus	344	21,70
Tip 1 Diabetes mellitus	68	4,29
Tip 2 Diabetes mellitus	276	17,41
Glomerülonefrit	131	8,27
Polikistik böbrek hastalıkları	80	5,05
Obstrüktif nefropati	35	2,21
Amiloidoz	33	2,08
Renal vasküler hastalık	27	1,70
Tübülointerstisyel nefrit	23	1,45
Diğer	190	11,99
Etyolojisi bilinmeyen	224	14,13
Toplam	1585	100,0

PD: Periton diyalizi, SDBH: Son dönem böbrek hastalığı, TND: Türk Nefroloji Derneği

2.1.4. Risk Faktörleri

CREDIT çalışmasında ülkemizde KBH açısından risk oluşturan komorbid durumlar; HT %32,7, DM %12,7, obezite %20,1, abdominal obezite %32,1, metabolik sendrom %31,3, dislipidemi %76,3 ve aktif sigara kullanımı %35,2 oranında saptanmıştır. Komorbid hastalığı olanlarda olmayanlara göre KBH görülme sıklığı artmıştır (18).

KBH'nın gelişimi ve progresyonu açısından risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir. Risk grubunda yer alan bireylerde yapılacak tarama testleri ile hastalığın erken evrelerinde saptanması ve ilerlemesinin engellenmesi sağlanabilir. KBH gelişimi ve progresyonu açısından olgular arasında ve hatta aynı olguda değişik zamanlardaki değişkenlikten Tablo 6'da belirtilen risk faktörlerinin farklılığı sorumludur (9,10,22,23).

Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı risk faktörleri

Duyarlılık Faktörleri	Başlatıcı Faktörler	Progresyon Faktörleri
İleri yaş	Diabetes Mellitus	Kontrolsüz hipertansiyon
Ailede KBH öyküsü	Hipertansiyon	Proteinüri
Böbrek kitlesinde azalma	Otoimmün hastalıklar	Kötü glisemik kontrol
Düşük doğum ağırlığı	Sistemik enfeksiyonlar	Hiperürisemi
İrk	Üriner enfeksiyonlar	Dislipidemi
Düşük sosyoekonomik durum	Üriner sistem taşları	Sigara içme
Düşük eğitim düzeyi	Üriner sistem obstrüksiyonu	Obezite
	İlaç toksisitesi	
	Hiperürisemi	

KBH: Kronik böbrek hastalığı

2.1.5. Semptom ve Bulgular

KBH’da semptom ve bulgular hastalığın derecesi ile ilişkilidir. Hafif- orta derece KBH hastaları genellikle asemptomatik seyirlidir (24). Böbrek fonksiyonu azaldıkça üremik toksinlerin vücutta birikmesiyle semptom ve bulgular ortaya çıkmaya başlar (25). Üremik sendrom durumunun gelişmesinde sadece renal atılımın bozulması sorumlu değildir, aynı zamanda hormonal ve metabolik fonksiyonlar da bozulmaktadır. Üremik semptomlar GFH 20-25 ml/dk/1,73m² altına düşmeye başladığında görülür. Hastalarda genellikle ilk semptom anemiye bağlı halsizlik ve noktüridir. Son dönem böbrek yetmezliği, GFH 10-15 ml/dk/1,73m² olduğunda hastalara HD, PD veya renal transplantasyon gibi RRT’lerinden biri planlanmalıdır (26). SDBH’de her organ sisteminde semptom ve bulgular ortaya çıkar. Tablo 7’de KBH’nın klinik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 7. KBH'nın klinik özellikleri (27)

Cilt Kaşıntı, hiperpigmentasyon, solukluk, gecikmiş yara iyileşmesi, tırnak atrofisi, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
Metabolik-Endokrin Sistem Glukoz intoleransı, büyüme geriliği, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, hipogonadizm, libido azalması, impotans, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
Kardiyovasküler Sistem Hipertansiyon, ödem, hızlanmış ateroskleroz, perikardit, kardiyomyopati, aritmi, kapak hastalığı
Pulmoner Sistem Plevral sıvı, pulmoner ödem, üremik akciğer
Sinir Sistemi Konuşma bozuklukları, stupor, koma, baş ağrısı, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, irritabilite, kramp, tremor, myoklonus, tik, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
Gastrointestinal Sistem Bulantı, kusma, hıçkırık, gastrit, özafajit (kandida, herpes...), iştahsızlık, stomatit, pankreatit, parotit, ülser, perforasyon, gastrointestinal kanama, asit, kronik hepatit, motilite bozuklukları, intestinal obstrüksiyon
Hematoloji-İmmünoloji Normokrom normositer anemi, eritrosit fragilitesinde artış, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, kanama, kanser, immün hastalıkların yatışması, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma, aşıyla sağlanan immünitede azalma
Sıvı-Elektrolit Bozuklukları Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hipermagnezemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz
Kemik D vitamini metabolizması bozuklukları, üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, artrit
Diğer Susuzluk, üremik ağız kokusu, kilo kaybı, noktüri, hipotermi, yumuşak doku kalsifikasyonu, miyopati, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu

KBH: Kronik böbrek hastalığı

2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Gelişen Komplikasyonlar

Böbreklerin endokrin ve ekzokrin fonksiyonunun azalmasına bağlı olarak KBH evresi ilerledikçe komplikasyonlar görülmeye başlar. Bu komplikasyonların gelişimi morbidite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır. Böbrekler, kemik mineral dengesi, kan homeostazı, asit-baz dengesi, elektrolit seviyeleri ve kan basıncının regülasyonunda görev almaktadır. Böbrek fonksiyonları azaldıkça hastalarda anemi, metabolik asidoz, HT, hiperparatiroidizm, D vitamini eksikliği, hiperkalemi ve hiperfosfatemi ile ilişkili kemik ve mineral bozuklukları, hiperürisemi ve etkili kan dolaşım hacminin genişlemesi gibi tüm sistemleri etkileyen komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlardan, kardiyovasküler hastalıklar KBH’da dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerindendir.

2.1.6.1 Anemi

Temelde eritropoetin (EPO) yetersizliğine ve eritrosit ömrünün azalmasına bağlı olarak gelişen normokrom normositer bir anemi görülür (28). 2012 KDIGO kılavuzunda KBH hastalarında anemi, kadınlarda Hb < 12 g/dl ve erkeklerde < 13 g/dl olarak tanımlanır (9). Anemi, GFH 60 ml/dk/1,73m² altında olduğunda yaygınlaşır ve evre 5 KBH hastalarında yaklaşık %90 oranında görülür. Anemi tedavi edilmediğinde sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi sonuçlar ortaya çıkabilir (29,30).

2.1.6.2 Metabolik Asidoz

Böbrekler asit baz dengesinde önemli bir role sahiptir. Kronik metabolik asidozun en sık sebebi KBH’dır (31). Metabolik asidoz, KBH progresyonu, kemik hastalığı gelişimi, inflamasyon artışı, kas kaybı, kemik hastalığı gelişimi, hipoalbuminemi, protein malnutrisyonu, insülin, leptin ve büyüme hormonunda değişiklikler ve mortalite artışı ile ilişkilidir (32).

2.1.6.3. Hipervolemi

Böbrekler sodyum ve su atılımının düzenlenmesinde görevlidir. GFH 30 ml/dk/1,73 m²’nin altına düşmeye başladığında böbreklerin bu fonksiyonu bozulmaya

başlar ve sonunda serum sodyum değişiklikleri ve hücre dışı volüm artışı meydana gelir. Bu durumda hastalarda periferik ödem, dispne, asit, egzersiz intoleransı ve HT gibi semptom ve bulgular görülebilir (33).

2.1.6.4 . Hiperkalemi

Hiperkalemi, potasyumdan zengin diyet alımı, DM gibi hipoaldosteronizm yapan durumlar ve GFH'nın 10-15 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğü durumunda gelişebilir. KBH hastalarında ileri evrelerde metabolik asidoza bağlı hücre içine potasyum geçişinin bozulması da hiperkalemi gelişmesine katkı sağlamaktadır (34).

2.1.6.5. Kalsiyum/ Fosfor Metabolizması

KBH'da hiperfosfatemi genellikle evre 4 ve 5'de ortaya çıkar (35). Bu süreçten sonra kompanse edilebilir olarak fibroblast growth faktör 23 (FGF23) ve paratiroid hormon (PTH) artarak böbrek fosfor atılımını artırır ve hiperfosfatemi gelişimi önlenmeye çalışılır (36). Hiperfosfatemi geliştiğinde iyonize kalsiyum azalarak PTH sentezlenmesini uyarır. PTH artışına bağlı olarak fosfor atılımı artar ve D vitamini sentezi azalması, metabolik asidoz gelişimine bağlı olarak kemik sorunları oluşur. Kalsiyum- fosfor çarpımı (CaxP) evre 3-5 KBH hastalarında tedavi düzenlenmesi açısından önemlidir (37).

2.1.6.6. Renal Osteodistrofi

Renal osteodistrofi, KBH'da kemik morfolojisindeki spesifik değişiklikleri ifade eder. KDIGO 2006 yılında bu durumu sadece kemik patolojilerinin olmadığı, sistemik bir bozukluk olan Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozukluğu (KBH-MKB) olarak tanımlanmıştır (38). KBH-MKB'nin diğer bileşenleri arasında laboratuvar anormallikleri (kalsiyum, fosfor, FGF23, D vitamini ve PTH) ve iskelet dışı kalsifikasyonlar bulunur. Renal osteodistrofinin osteitis fibroza sistika, dinamik kemik hastalığı, osteomalazi, karışık üremik osteodistrofi (MUO) olmak üzere 4 alt tipi vardır. Kesin tanısı kemik biyopsisi olsa da non invaziv yöntem olarak serum kalsiyum, fosfor, PTH ve alkalen fosfataz seviyeleri kullanılır (39). PTH en iyi non invaziv yöntem olarak KBH-MKB alt tiplerinin tayini için de kullanılır (40,41). PTH 100 pg/ml altında ise

adinamik kemik hastalığı ve düşük risk osteitis fibroza sistika veya MUO, PTH 450 pg/ml üzerinde ise osteitis fibroza sistika veya MUO olabilir ancak 100-450 pg/ml arasında alt tipi belirlemede yararlı değildir (41).

2.1.6.7. Hipertansiyon

KBH hastalarının %80-85'inde HT görülmektedir (42). KBH evresi ilerledikçe HT sıklığı da artmaktadır. Yapılan Böbrek Hastalığında Diyet Değişikliği Çalışmasında GFH 85 ml/dk/1,73m²'den 15 ml/dk/1,73m²'ye düştükçe HT prevalansının %65'ten %95'e yükseldiği tespit edilmiştir (43).

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Hedefleri

KBH tanısı alan hastalarda tedavi hedefimiz hastalığın semptomlarını ve komplikasyonlarını azaltmak ve KBH progresyonunu yavaşlatmaktır. Tedavi hastanın yaşı, eşlik eden hastalıkları ve etyolojiye ve KBH'nın ilerleme riskine göre bireyselleştirilmelidir. KBH tedavisinde ilk basamak predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasıdır. Bu faktörler başlıca nefrotoksik ajanlar, sıvı elektrolit bozuklukları, enfeksiyon, anemi, hipo/hipertansiyon ve üriner sistem obstrüksiyolarıdır. Predispozan faktörler erken dönemde saptanarak ortadan kaldırılması progresyonun önlenmesinde önemlidir. HT'nin tedavisinde kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)'ler KBH hastalarında proteinüriyi azaltarak progresyonu yavaşlatır (44). Anemi hem hastalığın seyrinde görülüp hem de progresyonu artıran faktörlerdendir. Tedavide EPO ve demir replasman tedavisi verilir. İleri evre KBH hastalarında demir Emilimi bozulduğundan intravenöz demir tedavisi verilerek depolar doldurulur ve demir depoları dolduktan sonra EPO tedavisi verilir (45). DM hastalarında kan şekeri regülasyonu yapılması progresyonu azaltacaktır. Ayrıca bu hastalarda mikralbuminüri saptandığında ACEİ veya ARB grubu ilaçlardan biri başlanabilir. Üremik kemik hastalığının tedavisinde primer neden olarak fosfat birikiminin önlenmesi önemlidir. Bu duruma yönelik öncelik olarak diyetle fosfor alımı kısıtlanır. Ayrıca tedaviye kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, sevalemer, lantanyum karbonat gibi fosfor bağlayıcı ajanlar eklenebilir. Yüksek PTH düzeyini baskılamak amaçlı kalsitriol veya sinakalset tedavisi başlanabilir (45). SDBH geliştiğinde diyet ve

ilaç tedavisi yeterli olmayacağı için RRT planlanmalıdır. RRT yöntemleri arasında HD, PD veya böbrek nakli yer almaktadır. Hastanın yaşı, sağlık durumu, komorbid hastalıkları, damar yapısı ve hastanın sosyal koşulları değerlendirilerek hasta ile birlikte karar verilmelidir (46).

2.2. Hipertansiyon

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma

Arteriyel kan basıncının normal sınırların üstünde kalıcı olarak seyretmesi HT olarak adlandırılır. 1999 Dünya Sağlık Örgütü kılavuzuna göre antihipertansif ilaç kullanmayan bireylerde kan basıncı düzeyinin sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg veya üzerinde olması HT olarak tanımlanmaktadır (47). Tanı için tekrarlayan kan basıncı ölçümleri gerekmektedir. HT sınıflandırılmasında sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncının (DKB) en yüksek değerine göre sınıflandırma yapılır. Ancak SKB ve DKB farklı kategoride ise hasta yüksek olan değere ait olan sınıfa dahil edilir (48). Genel popülasyonda klinik kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma kılavuzlara göre farklılık göstermekle birlikte en sık kullanılan sınıflandırmalardan biri “American Joint National Committee” (JNC) sınıflaması (Tablo 9) ve bir diğeri ise güncel kılavuz “Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği” (ESH/ESC) kılavuzudur (Tablo 8) (49,50).

Tablo 8. Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (ESH / ESC Kılavuzu 2018) (51)

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Optimal	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	Ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İSH	≥ 140	ve	< 90

ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği, HT: Hipertansiyon, İSH: İzole sistolik hipertansiyon

Tablo 9. JNC VIII Kılavuzu 2014 hipertansiyon sınıflaması

Kan basıncı sınıflaması	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Normal	< 120	ve	< 80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	ve	≥ 100

HT: Hipertansiyon, JNC: American Joint National Committee

Ülkemizde de 2015 yılında yayınlanan Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporunda da hipertansiyon sınıflamasında JNC VIII kılavuzundaki gibi HT evre 1 HT ve evre 2 HT olarak sınıflandırılması önerilmiştir.

HT etyolojiye göre primer (esansiyel, idiyopatik) ve sekonder HT olarak iki sınıfa ayrılır. Primer HT’de organik bir neden yoktur. HT’nin %90-95’i primer HT’dir. Genellikle orta yaş döneminde ve ailesel yatkınlıkla ortaya çıkar (50-53).

2.2.2. Primer Hipertansiyon ve Risk Faktörleri

Kan basıncı, organ perfüzyonunu korumak için önemlidir. Sempatik sinir sistemi, RAAS ve plazma hacmi kan basıncını belirler. Patogenez tam olarak anlaşılamamakla birlikte renal ve kardiyovasküler yapı ve fonksiyon üzerinde çoklu bileşik etkileri olan sayısız genetik ve çevresel faktörün sonucudur.

Primer HT’nin etyolojisi kesin olarak bilinmese de gelişimine neden olabilecek risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri arasında yaş, obezite, aile öyküsü, ırk, azalmış nefron sayısı, hiperürisemi, yüksek miktarda sodyum tüketimi, aşırı alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik yer almaktadır. Yaşlanma ve obezite birlikte sıkça görülen kan basıncı artışının belirleyicileridir (54,55). Ayrıca hipertansif ebeveyni olan kişilerde hipertansiyon riski iki kat artmış olarak saptanmıştır. Çoklu epidemiyolojik çalışmalar genetik faktörlerin popülasyondaki kan basıncını %30 oranında etkilediğini göstermektedir (56,57).

2.2.3. Sekonder Hipertansiyon

Bazı yaygın veya nadir görülen durumlar kan basıncı yüksekliğine neden olabilir ve yeterli kan basıncı kontrolü yapılmasına engel olabilir. Bu durumlar sekonder HT olarak değerlendirilir. Sekonder HT’de altta yatan bir neden vardır ve bu en sık neden renal nedenlere bağlıdır. Hastaların yaklaşık %5-10’unda görülür ve daha çok genç yaşta ortaya çıkar. Sekonder HT nedenleri arasında en sık renovasküler hastalıklar, endokrin nedenler ve ilaçlar yer almaktadır.

2.2.4. Epidemiyoloji

HT prevalansı genel toplumda %30-45 aralığında olup; hastanın yaşı, ırksal yapısı ve diyet alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermektedir (58,59). Artmış kan basıncı sıklığı, Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 18 yaş ve üzeri kadınlarda yaklaşık %20, erkeklerde %24 civarındadır (60). 2012 yılında yapılan PatenT2 çalışmasına göre Türkiye’de HT prevelansı genel popülasyonda %30,3’dür ve bu oran kadınlarda (%32,3), erkeklerde (%28,4) oranında saptanmıştır (61,62). HT prevalansı yaşla birlikte belirgin olarak artar. Patent T2 çalışmasında 65 yaş üstü bireylerde HT prevalansı %75,1 olarak bulunmuştur.

2.2.5. Hipertansiyonda Tanısal Değerlendirme

Kan basıncı yüksekliği genelde asemptomatik kişilerde tarama esnasında saptanır. HT’nin erken tanı ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından ‘‘Periyodik Sağlık Muayenesi ve Tarama Testleri Kılavuzu’’na göre 18 yaşından büyük yetişkinlerde yılda en az bir defa kan basıncı ölçümü önerilmektedir (63). Tanısal değerlendirme; kan basıncı düzeylerinin saptanması, anamnez, laboratuvar testleri, fizik muayene ve bunların sonucunda şüpheleniliyorsa HT’nin sekonder nedenlerinin araştırılması ek olarak kardiovasküler risk faktörleri ve hedef organ hasarının değerlendirilmesini içerir.

Anamnez alınırken hastanın tanı aldığı tarih, kullandığı antihipertansif ilaçlar ve diğer kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, gebelik durumu, sigara kullanımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak kan basıncı ölçümü, nabız palpasyonu, renal arter ve kalp oskultasyonu yapılmalıdır. Laboratuvar

incelemelerinde hemoglobin, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri (BFT), total kolesterol, trigliserit, düşük ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, ürik asit, idrarda protein ve mikroalbuminüri, elektrokardiyografi tetkikleri yapılmalıdır. Hastada HT'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar araştırılmalı ve eşlik eden durumlar belirlenmelidir.

Uygun kan basıncı ölçümü yapılabilmesi için dikkat edilmesi gereken durumlar vardır ve bu durumlar aşağıda özetlenmektedir (64,65).

- Ölçümden 30 dakika öncesine kadar çay, kahve ve sigara içilmemiş, mümkünse yemek yenmemiş olmalıdır.
- Sessiz bir odada en az 5 dakika dinlendikten sonra ölçüm yapılmalıdır.
- Her iki koldan en az iki ölçüm yapılarak ortalaması alınmalıdır.
- Tansiyon aleti manşonunun kese bölümü erişkinlerde eni 12 cm, boyu 35 cm boyutunda olmalıdır.
- Kol çevresi kaslı kişilerin ve obezlerin ise kesenin eni 20 cm, boyu 40 cm boyutunda olmalıdır.
- Manşon kolun çevresini %80 oranında sarmalıdır.

İki koldan ölçülen kan basınçları arasında 20 mmHg'dan fazla SKB farkı olması ya da DKB için 10 mmHg'den daha fazla fark saptanması durumunda vasküler anormallikler araştırılmalıdır.

Kan basıncı ölçüm yöntemi olarak ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ), evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) ve ofis kan basıncı ölçümü kullanılır. HT tanısında ölçüm yöntemlerine göre eşik kan basıncı değerleri de farklılık göstermektedir. Bu yöntemler ve kan basıncı eşik değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir (66). Ölçüm yöntemlerinden AKBÖ gündüz ve gece 24 saat kan basıncı ölçümü yaptığı için altın standart olarak kabul edilmektedir (66). Normalde gece ölçülen kan basıncı değerleri gündüz ölçülen kan basıncı değerlerine göre %10 daha düşüktür. Bu durum dipper olarak adlandırılır. Dipper görülmemesi yaşlılık, KBH, uyku apnesi sendromu, fazla kilo, fazla tuz tüketimi, diyabetik nöropati, uyku bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, otonom işlevlerde bozukluk gibi durumların bulgusu olarak ortaya çıkabilir ve kardiyovasküler hastalıklar açısından kötü prognozu gösterir (48,66).

Tablo 10. Ölçüm yöntemlerine göre HT tanısı (ESC/ESH 2013) (66)

Kategori	SKB (mmHg)	ve/veya	DKB (mmHg)
Ofis	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ev	≥ 135	ve/veya	≥ 85
Ambulatuvar kan basıncı			
24 saatlik ortalama	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Gündüz ortalaması	≥ 135	ve/veya	≥ 85

DKB: Diyastolik kan basıncı, ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı

2.2.6. Komplikasyonlar

HT'ye bağlı böbrek ve kardiyovasküler komplikasyonlar gelişebilir. HT erken kardiyovasküler komplikasyonlar açısından en sık ve değiştirilebilir bir risk faktörüdür. HT, genellikle kardiyovasküler hastalıklar açısından diğer risk faktörleri (obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel hareketsizlik) ile birlikte bulunur (67). Bu nedenle olumsuz kardiyovasküler olay riskini artırır (68). HT'ye bağlı gelişen komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

- Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) (69,70)
- Kalp yetersizliği, hem azalmış ejeksiyon fraksiyonu (sistolik) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (diyastolik) (71)
- İskemik inme (72)
- İntraserebral kanama (72,73)
- Miyokard enfarktüsü ve koroner girişimler dahil iskemik kalp hastalığı (67,72)
- KBH ve SDBH

2.2.7. Tedavi

HT'ye bağlı gelişebilecek organ hasarını önlemek amaçlı tedavide kan basıncını kontrol altına almak, yaşam tarzı değişikliği, değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele ve farmakolojik tedavi kullanılmaktadır.

Tedavide hedeflediğimiz SKB değeri 140 mmHg'nın, DKB değeri 90 mmHg'nın altıdır, ancak 60 yaşın üstündeki hipertansif hastalarda hedef SKB 150 mmHg'nın altı, DKB 90 mmHg'nın altıdır (50). 2013 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi tablo 11'de verilmiştir (51).

Tablo 11. 2013 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi

Yüksek-normal kan basıncı	Evre 1 HT	Evre 2 HT	Evre 3 HT
Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri
Koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık olan çok yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi düşün	Kardiyovasküler hastalık, renal hastalık veya hedef organ hasarı olan yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda acil ilaç tedavisi	Tüm hastalarda acil ilaç tedavisi	Tüm hastalarda acil ilaç tedavisi
	Kardiyovasküler hastalık, renal hastalık veya hedef organ hasarı olmayan düşük orta riskli hastalarda 3-6 ay yaşam tarzı değişikliği sonrası kan basıncı kontrol altında değilse ilaç tedavisi	Hedef 3 ayda kan basıncı kontrolü sağlamak	Hedef 3 ayda kan basıncı kontrolü sağlamak

ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardioloji Derneği, HT: Hipertansiyon

2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Tüm hipertansif hastalarda evresine bakılmaksızın yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir ancak kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli olan hastalara medikal tedavi başlanmasında gecikilmemelidir (66). Yapılan çalışmalarda kan basıncı düşürülmesinde etkili olan yaşam tarzı değişikliklerinde hastalara sigara kullanımının

bırakılması, tuz tüketiminin kısıtlanması, alkol tüketimin sınırlandırılması, kilo kaybının sağlanması, düzenli beslenme ve fiziksel aktivite önerilmelidir (66).

2.2.7.2. Farmakolojik Tedavisi

Hipertansif hastalarda ilaç seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, kan basıncı değeri, gebelik durumu sorgulanarak monoterapi ya da kombinasyon tedavileri başlanabilir. Yapılan bazı çalışmalarda kan basıncı kontrolünde monoterapi olarak kullanılan ilaç dozu artırılması yerine kombinasyon tedavisi başlanması daha etkili bulunmuştur (74). Çoğu kılavuzda farmakolojik tedavide 4 ilaç grubu önerilir. Bunlar; tiazid veya tiazid benzeri diüretikler, ACEİ, ARB, kalsiyum kanal blokörü (KKB)'dür. Kardiyovasküler mortalite açısından bu ilaç grupları arasında yapılan çalışmalarda fark gösterilmemiştir (75). Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği veya iskemik kalp hastalığı olmadığı sürece beta blokerler başlangıç tedavide artık önerilmemektedir (76). Hastanın SKB değeri hedefin 20 mmHg, DKB 10 mmHg'nin üstünde saptanması durumunda direk kombinasyon tedavisi tercih edilebilir. ACEİ ve ARB'lerin birlikte kullanımı kontraendikedir (77). Tedavide daha az olmakla birlikte alfa blokerler, santral etkili ajanlar ve minerelokortikoid reseptör antagonistleri de kullanılmaktadır. Türk Hipertansiyon Uzlaş Raporu'nun eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri Tablo 12'de gösterilmiştir

Tablo 12. Eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri (78).

Yaş Grubu (Yıl)	Eşik Kan Basıncı (mmHg)	Hedef Kan Basıncı (mmHg)
18-64	$\geq 140/90$	120-130/70-80
65-79	$\geq 140/90$	130-140/70-80
≥ 80	≥ 150	130-140/70-80

Gebelerde HT tedavisinde metildopa, labetalol, KKB tercih edilmesi önerilen ilaçlardır (77).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ACEİ'leri renin-anjiyotensin sistemi bloke ederek, NO salınımını artırarak ve bradikininin parçalanmasını önleyerek tansiyonu düşürür (53,79). ACEİ'nin yan etkileri; öksürük, anjioödem, hiponatremi, hipotansiyon, böbrek perfüzyonunda bozulma ve hiperkalemidir. ACEİ'ler glomerül basıncını düşürerek GFH'da azalma yaparak serum kreatinini geri dönüşümlü %30 artırabilir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

ACEİ gibi bu ajanlar da RAAS'ı bloke ederler ve benzer etki ve yan etkileri vardır. Genellikle öksürük yapmazlar ve anjioödem riski daha düşüktür.

Diüretikler

Diüretikler sodyumun geri emilimini engelleyerek su atılımını artırır. Bu sayede kardiyak debi ve plazma hacmi azalır. Ayrıca periferik vasküler dirençte azalmaya neden olarak antihipertansif etki sağlarlar. ACEİ'leri veya ARB'ler ile kombine edilerek kullanılmaları yan etkilerini azaltır. Diüretiklerin yan etkileri arasında poliüri, hipotansiyon, baş dönmesi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperürisemi görülebilir (53,77).

Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKB'ler; damar üzerine gevşetici etkileri daha belirgin olan dihidropiridin grubu ve kardiyak etkileri (kalp hızı, kasılması) daha belirgin olan nondihidropiridin grubu ilaçlardan oluşmaktadır (53,80,81). Dihidropiridin grubu ilaçlar arasında amlodipin, nifedipin, nikardipin, nondihidropiridin grubu ilaçlar arasında ise verapamil, diltizem gibi ilaçlar bulunmaktadır. KKB'ler arteriyel düz kas hücrelerinde L kanallarından kalsiyum iyonlarının içe doğru akışı bloke ederek antihipertansif etki etmektedirler. En önemli yan etkisi periferik ödemdir. Nondihidropiridin KKB'leri kalp yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir.

Beta Blokerler

Beta blokerler böbrekten renin salınımını ve kalp debisini azaltarak antihipertansif etki gösterir. Yan etkileri; yorgunluk, glukoz intoleransı, egzersiz toleransında azalma ve libido kaybıdır (53,82). Kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü, anjina pectoris tedavisinde güçlü klinik faydalara sahiptirler.

Diğer Antihipertansif İlaçlar

Alfa reseptör blokerleri ve santral etkili ajanlar da etkili antihipertansiflerdendir. Santral etkili antihipertansif ilaçlar arasında klonidin ve alfa metildopa yer almaktadır. Bu ilaçlar merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışı azaltarak etki gösterirler, ancak daha az sıklıkta kullanılmaktadırlar (77). Alfa reseptör blokerleri prostat hipertrofisi olan yaşlı erkeklerde antihipertansif tedavinin değerli bir parçasıdır (53). Ayrıca dirençli hipertansiyon tedavisinde de kullanılabilirler.

2.3. Kan Basıncı Değişkenliği

2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma

KBD, kan basıncı düzeyindeki dalgalanmaları ifade eder. Kan basıncı düzeylerinde gün içerisinde veya vizitten vizite çeşitli düzeylerde değişkenlik görülebilir (83). KBD farklı kan basıncı aralıklarında sınıflandırılır. Çok kısa dönem KBD, atımdan atıma olan değişkenliktir. Kısa dönem KBD, 24 saat içinde dakikadan dakikaya, saatten saate ve günden geceye olan değişkenliktir. Orta dönem KBD, günden güne olan değişkenliği ifade eder. Uzun dönem KBD ise haftalar, aylar veya yıllar boyunca olan vizitten vizite değişkenliktir (83,84).

2.3.2. Patofizyoloji

KBD intrinsik mekanizmalar ve ekstrinsik faktörlerden etkilenir. Bu mekanizmalar ile sürekli ve yeterli organ perfüzyonu sağlanması hedeflenir. KBD'yi etkileyen faktörler arasında artmış sempatik aktivite, azalmış kardiyovasküler refleksler,

humoral faktörler (anjiotensin II, bradikinin, endotelin-1, insülin, NO), azalmış arteriyel kompliyans, kan viskozitesinde meydana gelen değişimler, fiziksel aktivite ve emosyonel stres bulunmaktadır (3,4,85-88). DM ve HT birlikteliğinde nokturnal kan basıncı düşüşü daha az ve KBD'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (89). Artmış KBD'nin, hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede artışa neden olduğu bilinmektedir.

2.3.3. Ölçüm Yöntemleri

Hem kan basıncı seviyeleri hem de KBD, ölçüm yapılan arteriyel bölge ve ölçüm zamanıyla bağlantılıdır (90). Kan basıncı seviyesi ve KBD ölçümü için kullanılan invaziv ve non invaziv yöntemler vardır.

İnvaziv olarak intra arteriyel bir kateterin kullanılması ile kan basıncı ve KBD ölçümü yapılır (90). Non invaziv olarak manşon tabanlı ölçüm yöntemleri kullanılır ve kan basıncı ölçümlerinin ortalama hesaplaması alınır. Non invaziv yöntemlerin kolay uygulanabilirliği ve kullanım kolaylığı açısından avantajları olsada, manşon tabanlı ölçümler kol pozisyonu, manşon boyutu ve hasta hareketi gibi faktörlerden etkilenebilir. Günümüzde non invaziv üst kol manşonu kullanılarak yapılan kan basıncı ölçümleri, intra arteriyel kan basıncı ölçümü ile aynı değerleri sağlamlasada, HT teşhis ve yönetimi açısından referans yöntem olarak kabul edilmektedir (91).

Non invaziv ölçüm yöntemlerinde ofis, ev ve 24 saatlik kan basıncı ölçümü vardır. Bunlardan en sık kullanılan yöntem ofis kan basıncı ölçümüdür. Ofis kan basıncı ölçümü, HT tedavisi alan hastalarda uzun dönem KBD (vizitten vizite) ve kan basıncı kontrolünü değerlendirmek için kullanılır. Ofis kan basıncı ölçümü, hastanın ziyaret sıklığı ve hatalı antihipertansif ilaç kullanımından etkilenir (83,84). Yalnızca tek bir ölçüm yapmanın en büyük kısıtlaması, bu ölçümlerin kan basıncı düzeylerindeki dinamik dalgalanmaları gösterememesidir.

Kan basıncı seviyelerinin evde izlenmesi birden fazla kan basıncı ölçüm değeri olmasını sağlar, beyaz önlük ve maskelenmiş HT fenomenini önler. EKBÖ cihazları kullanıcıların eğitimini gerektirir ve tıbbi gözetim altında kullanılır. En az 3 gün ve 12 kan basıncı ölçümü alınması gerekir. Bu yöntemle sadece anlık sabit pozisyonda ölçümler yapıldığından uykuda, rutin günlük aktivite veya iş yerinde ölçüm yapılamaz. EKBÖ ile

ofis kan basıncı ölçümüne göre daha fazla kan basıncı değeri alındığı için daha doğru KBD ölçümü yapılabilir. Yine bu yöntemde de benzer kısıtlayıcı durumlar mevcuttur.

HT tanısı için altın standart yöntem, 24 saatlik AKBÖ'dür (77,92,93). 24 saatlik kan basıncı dalgalanmalarını değerlendirmek için kullanılan non invaziv en iyi yöntemdir. AKBÖ ile uykuda dahil olmak üzere 15-30 dakika aralıklarla çok sayıda kan basıncı ölçümü alınır. Bu sayede beyaz önlük ve maskeli HT fenomeni de değerlendirilmiş olur. Günlük aktivitelerde ve uykuda kan basıncı ölçümü yapıldığı için kısa dönem KBD değerlendirmede daha uygundur. Bu yöntem ile bireyin değişken günlük aktiviteleri nedeniyle kan basıncı düzeyleri ve KBD hakkında yanıltıcı sonuçlar elde edilebilir. Bu nedenle AKBÖ ile 48 saat boyunca ve sık kan basıncı ölçümü (15 dakikada bir) yapılarak KBD'de daha güvenilir sonuçlar elde etmek mümkündür (94,95).

Hem AKBÖ hem de EKBÖ ile günlük aktivitelerde dahil olmak üzere birden fazla kan basıncı ölçümü alınır. Anlık ofis ölçümlerinden daha kapsamlı kan basıncı profili elde edilir. Bu iki yöntem tercih edilen yöntemlerden ziyade tamamlayıcı yöntemler olarak kullanılabilir.

Manşonsuz giyilebilir kan basıncı cihazları hızla gelişen yeni bir teknolojidir. Bu cihazlarla kan basıncı seviyelerini değerlendirmek için nabız geçiş süresi, nabız dalga analizi, fotopletismografi ve aplanasyon totometri dahil birkaç farklı parametre ve teknik kullanılır (96,97). Giyilebilir cihazlara ve akıllı telefonlara yerleştirilen manşonsuz kan basıncı ölçüm teknolojileri ile ölçüm yapılır. Rutin aktiviteler sırasında manşonun sıkışması gibi sorunlar olmadan günler, haftalar veya aylar boyunca çoklu ve sürekli ölçümler elde edilebilir. Bu nedenle gerçek kan basıncı profili ve tüm KBD türleri (kısa ve uzun KBD dahil) hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir.

Ortalama kan basıncı ve KBD arasında doğrusal bir ilişki vardır (98). KBD'nin değerlendirilmesi ve ölçülmesi için çok sayıda endeks önerilmiştir. KBD endeksleri genel değişkenliği ölçmeyi, kan basıncı ölçümlerinin dağılımını ve sırasını, gece kan basıncı düşüşü, gece gündüz kan basıncı seviyelerinin oranı ve sabah kan basıncı dalgalanması gibi spesifik KBD modellerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (83,84).

Standart sapma (SD), kan basıncı değerlerinin dağılımını tahmin ettiği ve hesaplaması kolay olduğu için en sık kullanılan yöntemdir. SD, büyük ölçüde kan basıncı seviyelerinin ortalama değerine bağlıdır (83,84). Varyasyon katsayısı (VK), SD'nin

ortalama kan basıncına bölünmesi ile bulunur. KBD'nin hesaplanmasında yaygın olarak kullanılan diğer bir parametredir (83,84).

Ortalama gerçek değişkenlik (ARV), 24 saatlik süre içerisinde ardışık kan basıncı düzeyleri arasındaki mutlak farkların ortalaması alınarak hesaplanır. Tüm ölçüm yöntemleri değerlendirildiğinde ARV ve SD, KBD'yi göstermede daha üstün bulunmuştur (99). ARV'nin SD'ye göre hipertansif hastalarda kardiyovasküler riski öngörmede daha güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır (100).

Ortalamadan bağımsız değişkenlik (VIM), doğrusal olmayan regresyon analizi ile belirlenir. Belirli popülasyon için denklem katsayılarının önceden türetilmesi gerektiğinden bireysel düzeyde kullanım açısından pratik değildir. KBD'nin değerlendirilmesinde kullanılan hesaplamalar tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri

KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri
ARV ₂₄ : Ardışık ölçümler arası farkın mutlak değerinin ortalamaları ile hesaplanır (99).
SD _{dn} : Gece ve gündüz sürelerine göre ağırlıklı SD ortalaması (101).
SD ₂₄ : 24 saatlik ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (99).
SD _n : Gece ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (99).
SD _d : Gündüz ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (99).
VK: SD'nin ortalama kan basıncına bölünmesi ile bulunur.
VIM: Doğrusal olmayan regresyon analizinden türetilen ortalamadan bağımsız değişkenlik

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, KBD: Kan basıncı değişkenliği, SD: Standart sapma, VIM: Ortalamadan bağımsız değişkenlik, VK: Varyasyon katsayısı

KBD farklı kan basıncı aralıklarında sınıflandırılır ve ölçülür. Çok kısa vadeli (atımdan atıma), kısa vadeli (24 saat içinde, dakikadan dakikaya, saatten saate ve günden geceye), orta vadeli (günden güne) ve uzun vadeli (haftalar, aylar ve yıllar boyunca vizitten vizite) olmak üzere dört grupta incelenir (83,84). KBD ölçüm metotları, prognostik önemi ve önerilen metotlar Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. Kan basıncı değışkenliği ölçüm metotları, prognostik önemi, önerilen metotlar*

Karakteristik	Çok kısa dönem KBD (atımdan atıma)	Kısa dönem KBD (24 saat)	Uzun dönem KBD (günden güne)	Uzun dönem KBD (vizitten vizite)
Ölçüm metodu	Sürekli kan basıncı kaydı	Sürekli kan basıncı kaydı	≥ 48 saat AKBÖ EKBÖ	AKBÖ EKBÖ Ofis kan basıncı ölçümü
Ölçüm aralığı	Atımdan atıma (1 dk- 24 saat)	15-30 dk arayla 24 saat	Günbegün, günler, haftalar, aylar	Muayene sıklığında (hafta, ay, yıl)
Avantajlar	Otonomik kardiyovasküler modülasyon tayini	24 saat kan basıncı profili Sirkadyen kan basıncı varyasyonunun tanımlanması	Uzun dönem monitörizasyona uygun	Uzun dönem monitörizasyona uygun
Dezavantaj	Ölçümler laboratuvar dışında stabil olmayabilir	Sık tekrarlanamaz	EKBÖ için hasta eğitimi ≥ 48 saat AKBÖ tolerasyonu düşük ve kabul edilmeyebilir	Ofis kan basıncı ölçümü ve EKBÖ kan basıncı profili hakkında limitli bilgi verir
KBD belirteci	SD Otonomik modülasyonun spektral analizi	24 saat gündüz ve gece SD ve VK 24 saat ağırlıklı SD Gündüz-gece kan basıncı değışimi	SD VK	SD VK
Öngörülen mekanizmalar	Santral sempatik aktivite artış Arteriyel/kardiyo pulmoner reflekste azalma Humoral/reolojik faktörler Davranışsal/duygusal faktörler Aktivite/uyku Ventilasyon	Santral sempatik aktivitede artış Arteriyel ve kardiyopulmoner reflekste azalma Humoral/reolojik faktörler Davranışsal/duygusal faktörler Aktivite/uyku Arteriyel kompliyansa azalma Hatalı/değişen antihipertansif ilaç dozu	Arteriyel kompliyansa azalma Hatalı/değişen antihipertansif ilaç dozu İlaç uyumsuzluğu kan basıncı ölçüm hataları	Hatalı/değişen antihipertansif ilaç dozu İlaç uyumsuzluğu kan basıncı ölçüm hataları Mevsimsel değışiklik

AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü, KBD: Kan basıncı değışkenliği, SD: Standart sapma, VK: Varyasyon katsayısı, *Parati ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır (83).

2.3.4. Kan Basıncı Değişkenliğinin Önemi

HT'ye bağlı kardiyovasküler olayların ortalama kan basıncı düzeyi ile ilişkisi bilinmektedir. Buna ek olarak ortalama kan basıncından bağımsız olarak KBD'nin de kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (83). Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre artmış sistolik ve diyastolik KBD'nin ölçüm yöntemlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortaliteyi önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (99,102). Artmış KBD'nin artmış hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir. Prognostik önemi bilinen KBD de tedavi için yeni HT tedavi stratejileri geliştirilmesi önemlidir. Ancak prognostik önem kanıtlanmasına rağmen klinik uygulamalarda henüz rutin kullanılmamaktadır.

Artmış KBD'nin kardiyovasküler olayların yanı sıra bilişsel bozukluk, inme, demans, intraserebral kanamayı da içeren nörolojik olaylarla ilişkisi gösterilmiştir (103-105). Ayrıca HT olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada, artmış KBD'nin optik sinirin hipoperfüzyonu nedeniyle glokomatöz optik nöropati ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (106). Bunlara ek olarak güncel bir çalışmada ise COVID-19 nedeniyle hastaneye yatmış, 79 hipertansif hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Günden güne KBD SD, VK ve VIM yöntemleriyle ölçülmüş. Hastaların benzer antihipertansif ilaç kullanımı ve benzer kan basıncı ortalaması olmasına rağmen, sistolik ve diyastolik KBD'nin taburcu olan hastalara göre yoğun bakım ünitesinde yatan veya mortal seyreden kritik hastalarda daha yüksek olduğu saptanmış (107).

2.3.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Antihipertansif İlaçlar

Antihipertansif ilaçların kan basıncı düzeyleri üzerine benzer etkileri olmasına rağmen KBD üzerindeki etkileri farklıdır. KBD artmış mortalite, kardiyovasküler olaylar ve hedef organ hasarı ile ilişkili olduğundan KBD'yi azaltmak için ilaçların bölünmüş dozlarda veya kombine kullanılması ve KBD üzerinde daha çok etkisi olan antihipertansif ilaçların tercih edilmesi önerilir (3). Antihipertansif ilaçların çoğu KBD'yi azaltmada etkili olsada kalsiyum kanal blokerleri KBD'yi daha çok azalttığı görülmüştür (108).

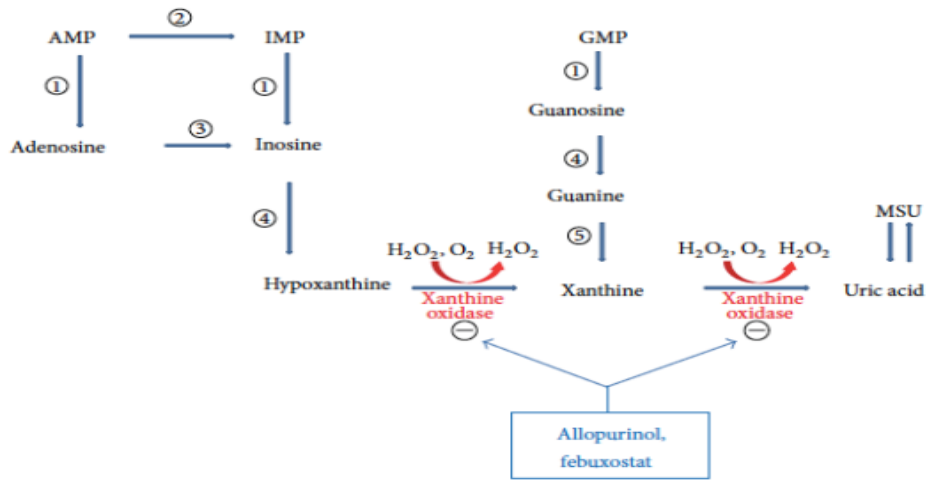
HT ve kardiyovasküler risk faktörleri olan 19.257 hastada KKB grubundan amlodipin ve beta bloker ilaç grubundan atenolölü karşılaştıran ASCOT çalışmasında

amlodipinin atenolole kıyasla KBD'yi daha fazla azalttığı görülmüş (109). Diğer çalışmalarda KKB ve diüretiklerin KBD'yi azaltmada diğer antihipertansif ilaçlara kıyasla daha etkili olduğu doğrulanmıştır (110-114).

2.4. Ürik Asit

2.4.1. Ürik Asit Metabolizması

Ürik asit, pürin katabolizmasının son oksidasyon ürünüdür. Ürik asit üretimi, pürin mononükleotidleri, guanilik asit, inosinik asit, adenik asit ve en sonunda pürin bazları guanin ve hipoksantin parçalanmasından oluşur. Ksantin oksidaz, hipoksantin ve ksantini okside ederek ürik asit oluşturur. Ürat oksidaz (ürikaz) ise ürik asiti daha çözünebilir form olan allantoinine dönüştürür. İnsanlarda ürikaz enzimi bulunmadığından ürik asit, pürin metabolizmasının son ürünüdür (Şekil 1).



Şekil 2. Pürin metabolizması ve ürik asit oluşumu

Ürik asit endojen ve eksojen kaynaklar sonucunda oluşturulur. Diyet ile eksojen pürin alımı (başlıca hayvansal proteinlerden) ve çoğunlukla karaciğerde olmakla birlikte, bağırsaklar, kaslar, böbrekler ve endotel gibi dokularda endojen üretimle oluşur (115,116). Serum ürik asit seviyesi yaş ve cinsiyete göre değişmektedir. En yüksek doygunluğa 6,4-6,8 mg/dl konsantrasyonlarında ulaşmaktadır. Çözünebilmenin en üst sınırı 7,0 mg/dl olup bu değerleri aştığında çökmeye başlar. Erkeklerde serum ürik asit düzeyinin 7,0 mg/dl, kadınlarda 6,0 mg/dl'nin üzerinde olması hiperürisemi olarak

tanımlanmaktadır (117,118). Cinsiyetler arasında görülen bu fark östrojenin ürikozürik etkilerine bağlı olduğunu düşündürmektedir (119).

Ürik asit metabolizması ve düzeyi, hepatik üretimi düzenleyen çeşitli faktörlerin yanı sıra böbrek (2/3) ve bağırsaktan (1/3) atılımı ile düzenlenmektedir.

Gastrointestinal atılım; bağırsak lümenine ürik asit taşıyıcıları aracılık eder. Bunlardan en iyi bilineni adenosin trifosfat (ATP) bağımlı kaset proteini ailesinden ABCG2'dir (120). Bağırsaktaki bakteriler üratın indirgenmesine neden olur. Bu durum ekstrarenal yolla yıkımın neredeyse tamamını oluşturmaktadır (121). Üriner atılım; plazmada ürik asit Na-ürat şeklinde bulunur ve glomerüllerde serbestçe filtre edilerek kolaylaştırılmış difüzyon ile proksimal tübül membranından geçer. Ürik asit sırasıyla glomeruler filtrasyon, tübüler reabsorbsiyon, sekresyon ve post sekretuar reabsorbsiyona uğrar. Metabolizmasında glukoz transporter 9 (GLUT9), ürat anyon transporter 1 (URAT1), organik anyon transporter gibi farklı taşıma kanallarının kullanıldığı bilinmektedir. Ürik asitin %10'luk bir kısmı renal yol ile atılabilmekte, geri kalan kısmı ise tübüllerde absorbe olmaktadır (120). Proksimal tübüldeki birkaç apikal ve bazolateral taşıyıcı ile ürik asit reabsorbsiyonu gerçekleşir. Ürik asidin proksimal tübüler geri Emilimi URAT1 ve organik anyon transporter (OAT10) tarafından kontrol edilir. Bu taşıyıcılar, organik asitler (laktat ve asetoasetat ve beta-hidroksibutirat), ilaçlar (niasin, pirazinamid, etambutol, siklosporin ve kemoterapi) ve hücre dışı sıvı hacminin azalmasıyla uyarılarak hiperürisemi ile sonuçlanabilir (122-124). Bu duruma örnek verilecek olursa diyabetik ketoasidozda beta-hidroksibutirat ve asetoasetattaki artış nedeniyle serum ürik asit seviyesi artar veya alkol intoksikasyonunda laktik asidoza bağlı ürik asidin reabsorbsiyonu azalarak hiperürisemi görülebilir. Bazı ilaçların ürikozürik etkileri vardır. Bunlar URAT1 i inhibe eder (losartan, fenofibrat) veya URAT1 için substrat (allopurinol) olduğundan serum ürik asit seviyesini düşürürler (125,126). Glukoz taşıyıcı ailesinin bir üyesi olan SLC2A9 geniyle kodlanan GLUT9 ürik asit metabolizmasının majör regülatörü sayılabilir. GLUT9 ürik asitin dışında aynı zamanda fruktoz da taşır (123,127). SLC2A9 gen polimorfizminde; gut, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü ile ilişki saptanmıştır (115). Sekresyon sonrası reabsorbsiyon ise proksimal tübülün distalinde meydana gelir ve filtre edilen ürik asidin %10'u idrarda görülür (115,116). Hiperürisemi varlığında; eklemler ve böbreklerde ürik asit kristalleri birikimi gerçekleşir.

2.4.2. Ürik Asitin Antioksidan ve Prooksidan Etkileri

Ürik asitin kanın antioksidan kapasitesinin yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ürik asit, hidroksil, singlet oksijen, süperoksit, peroksinitrit anyonu, peroksinitrik asiti etkisizleştirir, geçiş metallerini şelatlar ve lipit peroksidasyonu engelleyerek koruyucu olarak görev yapmaktadır (128).

Yukarıda ürik asit metabolizmasında bahsettiğimiz ürik asit, hipoksantinden ksantin oksidaz enzimi ile oluşuyordu. Bu basamakta reaktif oksijen türleri (ROS) de üretilmektedir. Ksantin oksidaz enzimi daha çok karaciğer ve ince barsaktan kaynak almakla birlikte, endotel ve miyokard tarafından da üretilmektedir (129).

Endotel; vasküler hasar ve aterosklerozda önemli rol oynamaktadır. Endotel hücrelerinden vazodilatör (NO) ve vazokonstriktör (anjiotensin ve endotelin) maddeler salgılanır. Bu sayede hemostaz ve tromboz dengelenerek aterosklerozdan korunulur. Endotelde süperoksit anyonu ve NO oranı dengeli bulunur ancak oksidatif stres varlığında süperoksit anyonu arttığından NO miktarı azalır. Sonuç olarak adezyon moleküllerinin ekspresyonuna ve lökosit adezyonuna neden olarak enflamatuvar süreç ve aterosklerozun başlamasına neden olur (130).

Ürik asit, serbest radikallerin %60'ının temizlenmesinden sorumludur (131). Ürik asit, aterosklerozda erken safhada antioksidan gibi davranarak geç dönemlerde, yani ürik asit seviyesi erkeklerde 6,5-7 mg/dl, kadınlarda 6 mg/dl üzerinde antioksidan durum prooksidan hale dönmektedir. Bu durum antioksidanların belirli durumlarda prooksidan olabileceğini göstermektedir (132).

2.4.3. Hiperürisemi

Erkeklerde serum ürik asit düzeyinin 7,0 mg/dl, kadınlarda 6,0 mg/dl'nin üzerinde olması hiperürisemi olarak tanımlanır. Amerika Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Çalışmasında (NHANES) yetişkin erkeklerde %20,2'sinde, kadınlarda %20 hiperürisemi saptanmıştır (133). Hiperürisemi patogeneğinde asıl iki ana mekanizma mevcuttur. Bunlar urat üretiminin artması veya daha önemli olan urat atılımının azalmasıdır.

Üretimin artmasına neden olan durumlar;

- Pürin aşırı üretimine yol açan kalıtsal enzim bozuklukları; Hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz (HGPRT) eksikliği, Fosforibosilpirofosfat (PRPP) sentetaz aşırı aktivitesi, Glikoz-6-fosfataz (glikojen depo hastalığı, tip I) eksikliği

- Pürin ve/veya ürat aşırı üretimine yol açan klinik bozukluklar: Miyeloproliferatif/Lenfoproliferatif hastalıklar, glikojen depo hastalıkları (tip III, V, VII), maligniteler, hemolitik bozukluklar, psöriazis, obezite, doku hipoksisi, Down sendromu

- İlaç, diyet veya toksine bağlı pürin ve/veya ürat aşırı üretimi: Etanol, pürinden zengin diyet, fruktozdan zengin diyet, sitotoksik ilaçlar sayılabilir

Atılımın azalmasına bağlı durumlar;

- Ürik asit klerensini düzenleyen taşıyıcıları kodlayan genlerdeki varyantlar: SLC2A9, ABCG2, SLC17A1, SLC22A11, PDZK1, SLC16A9, SLC2A12

-İlaçlar ve diyet: Diüretikler (tiyazid ve loop diüretikleri), siklosporin ve takrolimus, düşük doz salisilat, etambutol, pirazinamid, etanol, levodopa, laksatif kötüye kullanımı (alkaloz), tuz kısıtlaması

-Klinik hastalıklar: KBH, kurşun nefropatisi, ciddi volüm kaybı, diyabetik veya açlık ketoasidozu, laktik asidoz, preeklampsi, obezite, hiperparatiroidizm, hipotiroidizm, sarkoidoz neden olabilmektedir.

2.4.4. Hiperürisemi ve İlişkili Olduğu Düşünülen Hastalıklar

Ürik asit antioksidan ve prooksidan özelliklere sahip olup antioksidan özelliklerinden dolayı birçok faydası gösterilmiştir. Bunun yanında prooksidan özellikler nedeniyle birçok hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (134). Bunlara HT, böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, DM, gut, metabolik sendrom örnek verilebilir (135).

2.4.4.1. Ürik Asit ve Böbrek

Ürik asit veya ürat kristallerinin birikimi nedeniyle oluşan böbrek hastalıkları, ürik asit nefropatisi, kronik ürat nefropatisi ve ürik asit nefrolitiazisidir (136). Ürik asit kristallerinin tübüllerde birikimi ve depolanması sonucu akut ürik asit nefropatisi

gelişebilir. Patogeneizde kristal depolanması dışında renal vazokonstriksiyon, mikrovasküler hasar, proinflamatuvar hücre aktivasyonu ve renal otoregülasyonda değişimler rol alır (137). Bu durum genellikle lenfoma, lösemi, miyeloproliferatif hastalıklarda meydana gelen tümör lizis sendromlarında hızlı hücre turnoverına bağlı gelişebilir. Daha az sıklıkta HGPRT eksikliği (Lesh-Nyan sendromu), akut fanconi-like sendromunda proksimal tübülde ürat geri emiliminin azalmasına bağlı hiperürikozüride, URAT1 de kalıtsal bir defekte bağlı görülebilir (136,138).

Ürik asit kristalleri, renal epitel hücrelerinin yüzeyine yapışma özelliğine sahiptir (139). Bu yapışma nedeniyle böbrek taşı oluşumu riski artar ve GFH azalır. Hiperürisemi de renal vasküler direnç artar ve renal kan akımı azalarak hem sistolik hem de glomeruler HT gelişebilir (115).

KBH'da ürik asit seviyesinde yükselme sık görülen bir bulgudur. KBH'a bağlı olarak ürik asit seviyesinin artmasının yanında, ürik asit seviyesinin böbrek hasarı oluşmasında ve ilerlemesinde rolü olduğu düşünülmektedir. (140). Yapılan bir çalışmada KBH hastalarında, hiperürisemi tedavisi ile GFH'nın arttığını, proteinüride azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (141).

2.4.4.2. Ürik Asit, DM ve Metabolik Sendrom

Yapılan çalışmalarda, hiperüriseminin insülin direnci ve tip 2 DM gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (142). Bir çalışmada, fruktoz ile beslenen ve ürik asit düzeyleri yüksek olan ratlarda kontrol gruplarına göre insülin duyarlılığının azaldığı gösterilmiş, allopürinol tedavisi verildiğinde insülin duyarlılığında artış izlenmiştir (143). Hiperürisemi de NO seviyesinin azalmasına bağlı olarak bu durumun oluştuğu düşünülmektedir. Çünkü NO, iskelet kas dokusunda, glukozun hücre içine girmesiyle doğrudan ilişkili olduğundan NO seviyesinde azalmaya bağlı kas hücrelerine glukoz girişi azalarak insülin direnci ve DM gelişimine yol açtığı düşünülmektedir (144,145).

Serum ürik asit yüksekliği, obezitesi olmayan fazla kilolu hastalarda da görülebilir. Yapılan bir çalışmada serum ürik asit seviyesi 6 mg/dl'den düşük ve VKİ normal olan hastalarda %5,9 oranında metabolik sendroma saptanmış, serum ürik asit seviyesi 10 mg/dl'den daha yüksek olan ve normal VKİ olan hastalarda bu oran %59 olarak saptanmıştır (146).

2.4.4.3. Ürik Asit ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Bu zamana kadar yapılmış çalışmalarda hiperürisemi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gözlemlenmiş olsa da Framingham Kalp Çalışması grubundaki bazı uzmanlar ürik asidin kardiyovasküler hastalıklar yönünden risk oluşturmadığını savunmuşlardır (146). Son çalışmalar bu ilişkiyi her ne kadar desteklese de asemptomatik hiperürisemide riski azaltmak için tedavi önerilmemektedir.

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ürik asit seviyesinin artmasının nedenleri arasında glomerüler filtrasyon hızının azalması, hiperinsülinemi, oksidatif stres, diüretik kullanımı, doku iskemisi ve alkol alımı gibi faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Bundan dolayı ürik asitin tek başına kardiyovasküler bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi şüpheler mevcuttur (148-149).

2.4.4.4. Ürik Asit ve Hipertansiyon

Hiperürisemi ilişkili hastalıklarda en fazla incelenen hastalıklardan biri de HT'dir. Hiperürisemi tedavi edilmemiş hipertansif hastaların %25-40'ında, malign hipertansif hastaların ise %75'inde bulunmaktadır.

Ürik asit seviyesinde artışın, RAAS sistem aktivasyonu, endotel hasarı, renal fonksiyonlarda azalma ve NO seviyesini azaltması nedeniyle HT'ye neden olduğu gösterilmiştir (132,144,150,151). Prehipertansif hastalarda mikroalbuminuri varlığında hiperürisemi sıklığı artmıştır (152). Bu durum hiperüriseminin sadece HT'nin sonucu olmadığını, hipertansiyon gelişiminden öncesinde de varlığını gösterir.

Yapılan bir hayvan deneyinde ratlara ürikaz inhibitörü verilmiş ve ratlarda hiperürisemi geliştikten birkaç hafta sonra HT geliştiği saptanmış olup ksantin oksidaz inhibitörü veya ürikozürik bir ajanla kan basınçlarının gerilediği görülmüştür. Hiperürisemik ratlarda renin artışı ve NO sentezinde azalma saptanmış (153). İnsanlarda da hiperürisemiye bağlı HT'nin gelişmesi plazma renin aktivasyonu ve endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubu

Bu çalışma kesitsel tipte bir araştırma olarak planlanmış olup, hastalar 15.09.2021-15.05.2022 tarihleri arasında Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji polikliniğine başvuran ve DM tanısı olmayan Evre 2- 4 KBH hastaları dahil edilmiştir.

Çalışmaya toplam 90 KBH hastası dahil edildi. Hastalar KBH evrelerine göre, “Kidney Disease Improving Global Outcomes 2012” kriterlerine göre 3 gruba ayrıldı. Grup 1; evre 2 KBH (GFH 60-89 ml/dk/1,73 m²) hastaları (toplam 17 hasta), Grup 2; evre 3 KBH (GFH 30-59 ml/dk/1,73 m²) hastaları (toplam 47 hasta) ve Grup 3; evre 4 KBH (GFH 15-29 ml/dk/1,73 m²) hastaları (toplam 28 hasta) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Hastalar rutin poliklinik kontrolüne gelen gönüllüler arasından seçildi. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı, Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan hastaların tümüne yapılacak testler, bu testlerde kullanılacak yöntemler hakkında bilgi verildi. Hastalara rutin bakılan tetkikler dışında ek tetkik istenmedi. Rutin tetkikler; tam kan sayımı, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, GFH, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin Aminotransferaz), PTH, ferritin, C-reaktif protein (CRP), total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), tam idrar tetkiki (TİT), spot idrar protein ve kreatinin, 24 saat idrar protein atılımı tetkiklerini içermektedir.

Nefroloji Polikliniğinde Rutin Çalışılan Kan ve İdrar Tahlili Parametreleri:

- Tam kan sayımı
- Biyokimya parametreleri (glukoz, BUN, kreatinin, GFH, total protein, albumin, kalsiyum, fosfor, ürik asit, AST, ALT)
- Lipid profili (Total kolesterol, HDL, LDL, Trigliserid)
- CRP
- TİT

- PTH, ferritin
- 24 saatlik idrarda protein ölçümü
- Spot idrar protein
- Spot idrar kreatinin

Araştırmanın yapılacağı gün sabah, 8 saatlik açlık sonrasında hastaların ayakkabısız olarak boy (metre cinsinden) ve ağırlıkları (kg cinsinden) ölçülerek kaydedildi. Kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek VKİ hesaplandı. Araştırmaya katılan hastalardan testlerin uygulanabilmesi, fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı onam belgesi alındı. Tüm hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi.

Ürik asit ölçümü

Günümüzde ürik asit miktarını tayini için geleneksel yöntemler olan spektrofotometrik, kolorimetrik ve kromatografik yöntemler kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyi enzimatik kolorimetrik yöntemle ölçüldü. Bu yöntem, ürikaz enzim reaksiyonunun öncesinde ve sonrasında iyot ile kolorimetrik titrasyon sonucu oluşan toplam indirgenmiş maddelerin ölçümü esasına dayanır. İki ölçüm arasındaki fark ürik asit miktarı ile ilgilidir.

24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü

Nefroloji kliniğine ait olan AKBÖ cihazları hastanın vizite geldiği ve kanlarının alındığı gün takıldı.

24 saatlik kan basıncı ölçümü ile gündüz 15 dakika aralarla, gece 30 dakika aralarla kan basıncı kayıtları alındı. 24 saatlik ölçümlerle, %80 üzerinde geçerli kayıt alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yatış ve uyanış saatleri not edildi. Uyku süresi boyunca kan basıncında gündüz ölçümlerine göre %10'dan fazla azalma görülmeyen hastalar non dipper kabul edildi.

24 saatlik kan basıncı ölçümlerinden (sistolik, diyastolik, OAB) matematiksel formülle ARV değerleri hesaplandı. KBD'yi gösteren ARV değerleri ile serum ürik asit düzeyi arasındaki korelasyon değerlendirildi. ARV formülü Şekil 3' de verilmiştir.

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

Şekil 3. ARV formülü

Formülde;

ARV= Ortalama gerçek değişkenlik

n = BP okumalarının sayısı

BP = Kan basıncı (Blood pressure)

k = Aralıklar 1'den n-1'e kadar

w = BP_k ile BP_{k+1} arasındaki zaman intervali

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

18-75 yaş aralığında olmak, HT hastası olmak, evre 2-4 KBH hastası olmak

Çalışmaya Dahil Edilmeme/Dışlama Kriterleri:

- DM hastası olması
- Kollajen doku hastalığı olması
- Malignitesi olması
- Alkol bağımlılığı olması
- Aktif enfeksiyonu olması
- Diüretik kullanmak (tiazid kullanımı hariç) veya hipervolemik hasta olması
- Losartan ve fenofibrat kullanan hastalar
- İntravenöz ilaç kötüye kullanımı olması
- Gebe olması
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı olması
- Hipotiroidi veya hipertiroidi hastalığı olması
- Serebrovasküler hastalık geçirmiş olması
- Koroner arter bypass greft operasyonu geçirmiş ve/veya pacemakerı olması

- Ürik asit düşürücü ilaç kullanımı olması
- VKİ 30 kg/m² üzerinde olan hastalar

3.2. Etik Konular ve Bütçe

Çalışma için Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 482 karar numaralı onay alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların tümü aydınlatılmış onam formu imzalamıştır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü için CONTEC™ marka ABPM50 model cihaz kullanılmış, cihazın kullanımı için Hastane yönetiminden gerekli izinler alınmıştır; kullanım sırasında gereken sarf giderleri araştırmacı tarafından karşılanmış, tetkikler Sosyal Güvenlik Kurumu'na fatura edilmemiştir. Araştırma bütçesi için herhangi bir destek alınmamış, araştırmanın tüm giderleri araştırmacı tarafından karşılanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler; kategorik değişkenler için, sayı ve yüzde ile normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler içinse ortanca ve IQR değerleri (interquartile range: çeyrekler arası aralık) kullanılarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arası karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve daha fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması ki kare ve Fisher testleri ile değerlendirildi. İki sürekli değişken arasındaki olası ilişkiler korelasyon analizleri ile araştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 90 KBH hastası dahil edildi. Hastaların %58,9'u (n=53) erkek, %41,1'i (n=37) kadın idi. Tüm hastaların yaş ortalaması $55,4 \pm 12,8$ yıl idi. KBH evrelerine göre dağılımları değerlendirildiğinde, hastaların %18,9'u (n=17) evre 2, %52,2'si (n=47) evre 3 ve %28,9'u (n=26) evre 4 KBH hastası idi. KBH etyolojisi incelendiğinde; HT %64,4 (n=58), nefrolitiazis %8,9 (n=8), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) %8,9 (n=8), glomerulonefrit %5,6 (n=5) ve diğer nedenler %12,2 (n=11) olarak tespit edildi. Hastaların VKİ ortalaması $26,4 \pm 3,2$ kg/m² idi. Hastalar eşlik eden kronik hastalıklar açısından incelendiğinde hastaların %4,4'ünde (n=4) koroner arter hastalığı ve %6,7'sinde (n=6) kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu. Sigara kullanımı açısından değerlendirilen hastaların %13,3'ü (n=12) aktif sigara kullanmakta iken %25,6'sı (n=23) sigara kullanmayı bırakmış olduğu görüldü. Sigara kullanımı olan ve sigara kullanmayı bırakan hastaların sigara tüketimi ortalama $10 \pm 15,8$ paket/yıl olarak tespit edildi. Hastalara ait demografik ve klinik özellikleri Tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

n=90	
Cinsiyet, n (%) *	
Kadın	37 (41,1)
Erkek	53 (58,9)
Yaş (yıl)	
Ortalama $\pm$ SS	55,4 $\pm$ 12,8
HT süresi (yıl)	
Ortalama $\pm$ SS	12,9 $\pm$ 5,1
VKİ (kg/m²)	
Ortalama $\pm$ SS	26,4 $\pm$ 3,2
Sigara Kullanımı, n (%)	
Evet	12 (13,3)
Hayır	55 (61,1)
Bırakmış	23 (25,6)
Sigara (paket yılı)	
Ortalama $\pm$ SS	10 $\pm$ 15,8
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	
Evet	4 (4,4)
Hayır	86 (95,6)
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, n (%)	
Evet	6 (6,7)
Hayır	84 (93,3)
Kronik Böbrek Hastalığı Evresi, n (%)	
Evre 2	17 (18,9)
Evre 3	47 (52,2)
Evre 4	26 (28,9)
Etyoloji, n (%)	
Hipertansiyon	58 (64,4)
Glomerülonefrit	5 (5,6)
Nefrolitiazis	8 (8,9)
Polikistik Böbrek Hastalığı	8 (8,9)
Diğer	11 (12,2)
*Sütun Yüzdesi, SS: Standart Sapma	
HT: Hipertansiyon, VKİ: Vücut kitle indeksi	

Hastaların tümü antihipertansif ilaç kullanmakta olup; %28,9'u (n=26) ACEİ veya ARB, %23,4'ü (n=21) KKB, %18,8'i (n=17) KKB ve beta bloker ve %8,8'i (n=8) KKB ve alfa bloker kullanmaktaydı. Hastaların antihipertansif ilaç kullanım özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların antihipertansif ilaç kullanım özellikleri

n=90	
Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)*	21 (23,4)
ACEİ veya ARB, n (%)	26 (28,9)
ACEİ veya ARB + Tiyazid, n (%)	15 (16,8)
Kalsiyum Kanal Blokerleri + Beta Bloker, n (%)	17 (18,8)
Kalsiyum Kanal Blokerleri + Alfa Bloker, n (%)	8 (8,8)
ACEİ veya ARB + Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)	3 (3,3)
*Sütun Yüzdesi	
ACEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri, ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri	

Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 17 ve Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 17. Hastaların laboratuvar özellikleri-I

n=90	
Glukoz (mg/dl) Ortanca (IQR)	92,0 (11,0)
Üre (mg/dl) Ortanca (IQR)	56,5 (30,0)
Kreatinin (mg/dl) Ortanca (IQR)	1,6 (0,9)
GFH (mL/dk/1,73m²) Ortanca (IQR)	40,5 (27,0)
Ürik Asit (mg/dl) Ortanca (IQR)	7,2 (2,1)
Sodyum (mmol/l) Ortanca (IQR)	140,0 (3,0)
Potasyum (mmol/l) Ortanca (IQR)	4,7 (0,6)
Kalsiyum (mg/dl) Ortanca (IQR)	9,6 (0,7)
Fosfor (mg/dl) Ortanca (IQR)	3,4 (0,7)
Total Protein (g/l) Ortanca (IQR)	72,5 (7,0)
Albumin (g/l) Ortanca (IQR)	41,0 (4,0)
Total Kolesterol (mg/dl) Ortanca (IQR)	208,5 (80,0)
LDL (mg/dl) Ortanca (IQR)	125,5 (62,0)
HDL (mg/dl) Ortanca (IQR)	50,5 (14,0)
Trigliserit (mg/dl) Ortanca (IQR)	130,5 (80,0)
CRP (mg/l) Ortanca (IQR)	3,3 (2,3)
TSH (IU/ml) Ortanca (IQR)	1,5 (1,1)
PTH (pg/ml) Ortanca (IQR)	72,8 (54,8)
IQR: Çeyrekler arası aralık, CRP: C- reaktif protein, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: High density lipoprotein, LDL: Low density lipoprotein, PTH: Parathormon, TSH: Tiroid stimulan hormon	

Tablo 18. Hastaların laboratuvar özellikleri-II

n=90	
Hemoglobin (g/dl) Ortanca (IQR)	13,9 (2,8)
Trombosit (10⁹/l) Ortanca (IQR)	245,0 (69,3)
Nötrofil (10⁹/l) Ortanca (IQR)	4.345,0 (1.687,5)
Lenfosit (10⁹/l) Ortanca (IQR)	1.925,0 (755,0)
Ferritin (ng/ml) Ortanca (IQR)	80,0 (84,5)
24 saat idrar protein (mg/gün) Ortanca (IQR)	426,0 (1.177,0)
IQR: Çeyrekler arası aralık	

AKBÖ sonuçlarına göre hastaların %61,1'i (n=55) dipper, %38,9'u (n=35) ise nondipper olarak saptandı. AKBÖ ölçümlerinde; 24 saatlik SKB'ı ortalama $128,3 \pm 15,3$ mmHg, DKB'ı ortalama $78,9 \pm 10,9$ mmHg, gündüz ortalama SKB $130,6 \pm 15,1$ mmHg, DKB'ı ortalama $81,2 \pm 11,2$ mmHg, gece SKB'ı ortalama $120,7 \pm 18,3$ mmHg ve DKB'ı ortalama $71,1 \pm 11,7$ mmHg idi.

Hastaların 24 saatlik ortalama sistolik ARV'si $11,6 \pm 3,0$, diyastolik ARV'si $8,7 \pm 2,4$ idi. Hastaların ortalama gece sistolik ARV'si $18,3 \pm 4,2$, gece diyastolik ARV'si $12,6 \pm 2,8$ idi. Hastaların ortalama 24 saatlik OAB ARV'si $9,9 \pm 2,4$, gece OAB ARV'si ise $13,2 \pm 3,1$ olarak saptandı. Hastaların AKBÖ ve ofis kan basıncı özellikleri Tablo 19, AKBÖ ölçümlerinden elde edilen ARV değerleri Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. Hastaların 24 saatlik AKBÖ sonuçları

n=90		
24 saatlik SKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		128,3 $\pm$ 15,3
24 saatlik DKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		78,9 $\pm$ 10,9
Gece SKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		120,7 $\pm$ 18,3
Gece DKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		71,1 $\pm$ 11,7
Gündüz SKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		130,6 $\pm$ 15,1
Gündüz DKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		81,2 $\pm$ 11,2
24 saatlik OAB ortalaması (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		95,4 $\pm$ 11,9
Gece OAB ortalaması (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		88,9 $\pm$ 12,9
Ofis ölçümü, SKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		140,6 $\pm$ 22,8
Ofis ölçümü, DKB (mmHg)		
Ortalama $\pm$ SS		91,5 $\pm$ 20,7
Kan Basıncı, n (%)*		
Dipper		55 (61,1)
Nondipper		35 (38,9)
*Sütun Yüzdesi, SS: Standart Sapma, AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı		

Tablo 20. Hastaların 24 saatlik AKBÖ ölçümlerinden elde edilen ARV değerleri

n=90	
24 saatlik sistolik ARV	
Ortalama $\pm$ SS	11,6 $\pm$ 3,0
24 saatlik diastolik ARV	
Ortalama $\pm$ SS	8,7 $\pm$ 2,4
Gece sistolik ARV	
Ortalama $\pm$ SS	18,3 $\pm$ 4,2
Gece diastolik ARV	
Ortalama $\pm$ SS	12,6 $\pm$ 2,8
24 saatlik OAB ARV	
Ortalama $\pm$ SS	9,9 $\pm$ 2,4
Gece OAB ARV	
Ortalama $\pm$ SS	14,6 $\pm$ 3,5
Kan Basıncı, n (%) *	
Dipper	55 (61,1)
Nondipper	35 (38,9)
*Sütun Yüzdesi, SS: Standart Sapma AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı	

Hastaların KBH evresine göre, demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 21’de gösterilmiştir. Böbrek hastalığı evreleri ile hasta yaşı karşılaştırıldığında evreler ve hasta yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Yaştaki farklılık evre 2 KBH hastaları ile evre 3 KBH hastaları arasında idi ve evre 3 hastaların yaşı, evre 2 hastalara göre daha yüksek idi.

Tablo 21. Kronik böbrek hastalığı evresine göre hasta özelliklerinin değerlendirilmesi

	Tanı			
n=90	Evre 2 (n=17, %18,9)	Evre 3 (n=47, %52,2)	Evre 4 (n=26, %28,9)	p değeri
Cinsiyet, n (%)*				
Kadın	9 (52,9)	16 (34,0)	12 (46,2)	0,329 ¹
Erkek	8 (47,1)	31 (66,0)	14 (53,8)	
Yaş (yıl)				
Ortalama ± SS	49,7 ± 9,5	58,6 ± 11,2	53,3 ± 15,7	0,015²
Etyoloji, n (%)*				
Hipertansiyon	8 (47,1)	35 (74,5)	15 (57,7)	0,155 ³
Glomerülonefrit	-	2 (4,3)	3 (11,5)	
Nefrolitiazis	3 (17,6)	4 (8,5)	1 (3,8)	
Polikistik Böbrek Hastalığı	3 (17,6)	3 (6,4)	2 (7,7)	
Diğer	3 (17,6)	3 (6,4)	5 (19,2)	
*SütunYüzdesi, SS: Standart Sapma				
¹ ki kare testi				
² Kruskal Wallis analizi				
³ Fisher testi				

Hasta grupları biyokimyasal olarak karşılaştırıldığında evre 4 hastalarda kalsiyum, fosfor, albumin, PTH ve 24 saatlik idrarda protein atılımı değerleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı. Evre 4 hastaların kalsiyum ve albumin değerleri, evre 2 ve evre 3 hastalara göre daha düşükken, fosfor, PTH ve 24 saatlik idrar protein atılımı değerleri ise daha yüksekti ($p < 0,05$). Total protein değerleri için saptanan istatistiksel anlamlı fark; evre 3 ve evre 4 hastaların karşılaştırmasından kaynaklanmaktaydı ve evre 4 hastaların değerleri evre 3 hastalara kıyasla daha düşüktü (Tablo 22).

Tablo 22. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi I

	Tanı			
n=90	Evre 2 (n=17, %18,9)	Evre 3 (n=47, %52,2)	Evre 4 (n:26, %28,9)	p değeri
Glukoz				
Ortanca (IQR)	89,0 (15,0)	94,0 (11,0)	92,0 (11,0)	0,649 ¹
Üre				
Ortanca (IQR)	40,0 (17,0)	51,0 (20,0)	82,5 (27,0)	< 0,001 ¹
Kreatinin				
Ortanca (IQR)	1,1 (0,2)	1,6 (0,4)	2,7 (0,8)	< 0,001 ¹
GFH				
Ortanca (IQR)	70,0 (15,0)	44,0 (16,0)	24,0 (7,0)	< 0,001 ¹
Ürik Asit				
Ortanca (IQR)	6,4 (1,8)	7,5 (1,8)	7,2 (2,7)	0,084 ¹
Sodyum				
Ortanca (IQR)	140,0 (3,0)	140,0 (4,0)	140,0 (3,0)	0,569 ¹
Potasyum				
Ortanca (IQR)	4,7 (0,5)	4,6 (0,6)	4,8 (0,6)	0,251 ¹
Kalsiyum				
Ortanca (IQR)	9,9 (0,7)	9,7 (0,5)	9,3 (0,7)	0,002 ¹
Fosfor				
Ortanca (IQR)	3,1 (0,8)	3,3 (0,6)	3,7 (0,9)	0,004 ¹
Protein				
Ortanca (IQR)	72,0 (6,0)	74,0 (8,0)	70,0 (8,0)	0,026 ¹
Albumin				
Ortanca (IQR)	43,0 (5,0)	42,0 (3,0)	40,0 (4,0)	0,001 ¹
Total Kolesterol				
Ortanca (IQR)	193,0 (67,0)	222,0 (87,0)	212,0 (64,0)	0,729 ¹
LDL				
Ortanca (IQR)	117,0 (49,0)	131,0 (79,0)	130,5 (54,0)	0,695 ¹
HDL				
Ortanca (IQR)	52,0 (14,0)	49,0 (14,0)	50,0 (14,0)	0,422 ¹
Trigliserit				
Ortanca (IQR)	129,0 (96,0)	142,0 (147,0)	117,5 (67,0)	0,262 ¹
CRP				
Ortanca (IQR)	3,3 (0,9)	3,3 (3,6)	3,3 (1,7)	0,396 ¹
TSH				
Ortanca (IQR)	1,5 (1,6)	1,5 (1,1)	1,6 (1,2)	0,754 ¹
PTH				
Ortanca (IQR)	76,1 (63,3)	63,0 (31,0)	96,5 (92,3)	< 0,001 ¹
24 saatlik idrar protein				
Ortanca (IQR)	160,0 (181,5)	259,0 (974,8)	1.233,3 (3.518,7)	< 0,001 ¹
IQR: Çeyrekler arası aralık, CRP: C- reaktif protein, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, HDL: High density lipoprotein LDL: Low density lipoprotein, PTH: Parathormon, TSH: Tiroid stimulan hormone ¹ Kruskal Wallis analizi				

Hastalar hemogram parametreleri açısından kıyaslandığında evre 4 KBH hastalarının hemoglobin düzeyleri diğer guruplara göre daha düşük saptanırken, evre 2 ve evre 3 KBH hastaları arasında hemoglobin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi II

	Tam			
n=90	Evre 2 (n=17, %18,9)	Evre 3 (n=47, %52,2)	Evre 4 (n:26, %28,9)	p değeri
Hemoglobin				
Ortanca (IQR)	14,2 (1,7)	14,2 (2,7)	12,4 (2,3)	0,002¹
Trombosit				
Ortanca (IQR)	226,0 (54,0)	247,0 (64,0)	247,0 (79,8)	0,471 ¹
Nötrofil				
Ortanca (IQR)	3.790,0 (1.155,0)	4.410,0 (1.620,0)	4.510,0 (2.712,5)	0,352 ¹
Lenfosit				
Ortanca (IQR)	2.190,0 (780,0)	2.080,0 (790,0)	1.740,0 (810,0)	0,185 ¹
Ferritin				
Ortanca (IQR)	65,0 (102,5)	83,0 (72,0)	73,5 (105,0)	0,853 ¹
IQR: Çeyrekler arası aralık				
¹ Kruskal Wallis analizi				

24 saatlik AKBÖ ile elde edilen ARV değerleri ve hastaların kullandığı antihipertansif ilaçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Hastaların 24 saatlik AKBÖ takiplerinden elde edilen ARV verileri KBH evresine göre karşılaştırıldığında evreler arasında ARV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Böbrek hastalığı evresine göre hastaların AKBÖ sonuçlarının değerlendirilmesi

	Tam			
n=90	Evre 2 (n=17, %18,9)	Evre 3 (n=47, %52,2)	Evre 4 (n:26, %28,9)	p değeri
24 saatlik OAB ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	10,4 ± 2,6	9,7 ± 2,2	10,9 ± 2,5	0,498 ¹
Gece OAB ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	14,4 ± 2,7	14,8 ± 3,8	14,3 ± 3,6	0,931 ¹
24 saatlik sistolik ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	11,8 ± 2,6	11,4 ± 2,6	11,7 ± 3,8	0,550 ¹
24 saatlik diastolik ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	9,2 ± 2,2	8,3 ± 2,1	8,9 ± 2,9	0,285 ¹
Gece sistolik ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	17,6 ± 3,7	18,4 ± 4,0	18,4 ± 4,8	0,856 ¹
Gece diastolik ARV				
Ortalama ± Standart Sapma	12,6 ± 2,3	12,6 ± 2,7	12,7 ± 3,4	0,846 ¹
24 saatlik sistolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	127,6 ± 12,2	126,9 ± 15,1	131,3 ± 17,4	0,560 ¹
24 saatlik diastolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	80,1 ± 8,5	77,1 ± 9,2	81,4 ± 14,4	0,278 ¹
Gündüz sistolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	129,8 ± 11,8	129,0 ± 14,6	133,8 ± 17,7	0,500 ¹
Gündüz diastolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	82,8 ± 8,5	79,2 ± 9,3	83,8 ± 15,1	0,296 ¹
Gece sistolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	118,6 ± 16,7	119,7 ± 18,5	123,9 ± 19,3	0,518 ¹
Gece diastolik OKB				
Ortalama ± Standart Sapma	69,5 ± 11,2	70,0 ± 10,0	74,2 ± 14,3	0,197 ¹
24 saatlik OAB ortalaması				
Ortalama ± Standart Sapma	95,3 ± 9,8	93,7 ± 10,3	98,4 ± 15,2	0,290 ¹
Gece OAB ortalaması				
Ortalama ± Standart Sapma	87,7 ± 11,5	88,0 ± 12,1	91,2 ± 15,1	0,451 ¹
Ofis SKB ölçümü				
Ortalama ± Standart Sapma	136,4 ± 20,8	140,4 ± 19,7	143,6 ± 29,0	0,826 ¹
Ofis DKB ölçümü				
Ortalama ± Standart Sapma	95,6 ± 14,3	88,3 ± 14,7	94,4 ± 21,1	0,133 ¹
Kan Basıncı, n (%) *				
Dipper	12 (70,6)	28 (59,6)	15 (57,7)	0,665 ²
Nondipper	5 (29,4)	19 (40,4)	11 (42,3)	
*SütunYüzdesi, IQR: Çeyrekler arası aralık				
AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı				
¹ Kruskal Wallis analizi				
² ki kare testi				

Tüm hastalarda serum ürik asit düzeyi ve tüm ARV değerleri arasındaki korelasyon incelendiğinde serum ürik asit düzeyleri ile 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik

diyastolik ARV ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (*sırasıyla* $P= 0,012$, $P= 0,041$, $P= 0,044$)

24 saatlik ARV değerleri ve diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta yaşı ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasında pozitif yönlü ve zayıf bir korelasyon saptandı ($P= 0,030$). 24 saatlik sistolik ARV değerleri ve 24 saatlik OAB ARV değerleri ile VKİ değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu (*sırasıyla* $P= 0,032$, $P= 0,045$). HT süresi ile karşılaştırıldığında 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 saatlik OAB ARV ve HT süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (*sırasıyla* $P= 0,001$, $P= 0,001$, $P= 0,001$) (Tablo 25).

Tablo 25. Hastaların 24 saatlik ARV değerleri ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi

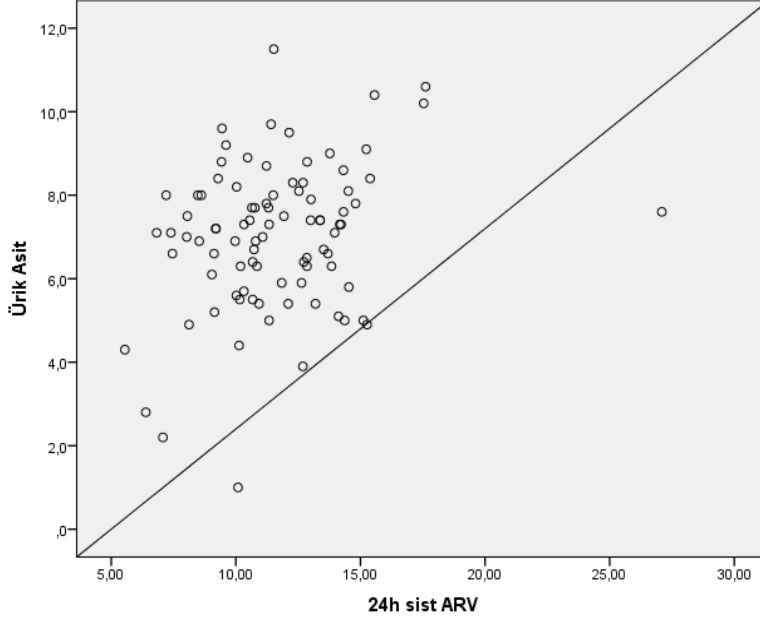
	ARV					
	24 saatlik Sistolik ARV		24 saatlik Diyastolik ARV		24 saatlik OAB ARV	
n=90	Korelasyon Katsayısı	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p değeri
Ürik Asit	0,264	0,012¹	0,215	0,041¹	0,213	0,044¹
Yaş	0,068	0,524 ¹	-0,201	0,057 ¹	0,230	0,030¹
VKİ (kg/m ²)	0,226	0,032¹	0,046	0,667 ¹	0,212	0,045¹
Kreatinin	-0,188	0,076 ¹	-0,013	0,900 ¹	-0,099	0,355 ¹
GFH	0,176	0,097 ¹	0,066	0,538 ¹	0,103	0,336 ¹
Albumin	0,035	0,741 ¹	0,071	0,504 ¹	-0,032	0,767 ¹
Total kolesterol	0,064	0,548 ¹	-0,061	0,565 ¹	0,087	0,417 ¹
LDL	0,144	0,176 ¹	0,025	0,812 ¹	0,089	0,402 ¹
Trigliserit	0,089	0,402 ¹	0,064	0,552 ¹	0,053	0,619 ¹
Hemoglobin	0,085	0,428 ¹	0,113	0,291 ¹	0,049	0,645 ¹
HT süresi	0,655	< 0,001¹	0,367	< 0,001¹	0,569	< 0,001¹
ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HT: Hipertansiyon, LDL: Low density lipoprotein, OAB: Ortalama arter basıncı, VKİ: vücut kitle indeksi						
¹ Pearson Korelasyon Analizi						

Gece ARV değerleri ve diğer parametreler arasındaki ilişki incelendiğinde; hasta yaşı ile gece OAB ARV ve gece sistolik ARV değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (*sırasıyla* $P= 0,003$, $P= 0,001$). Gece sistolik ARV değerleri ile VKİ değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu ($P= 0,014$). HT süresi ve gece ARV'leri karşılaştırıldığında; HT süresi ve gece sistolik ARV, gece diyastolik ARV ve gece OAB ARV arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (*sırasıyla* $P= 0,001$, $P= 0,001$, $P= 0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. Hastaların Gece ARV değerleri ile ilişkili parametrelerin değerlendirilmesi

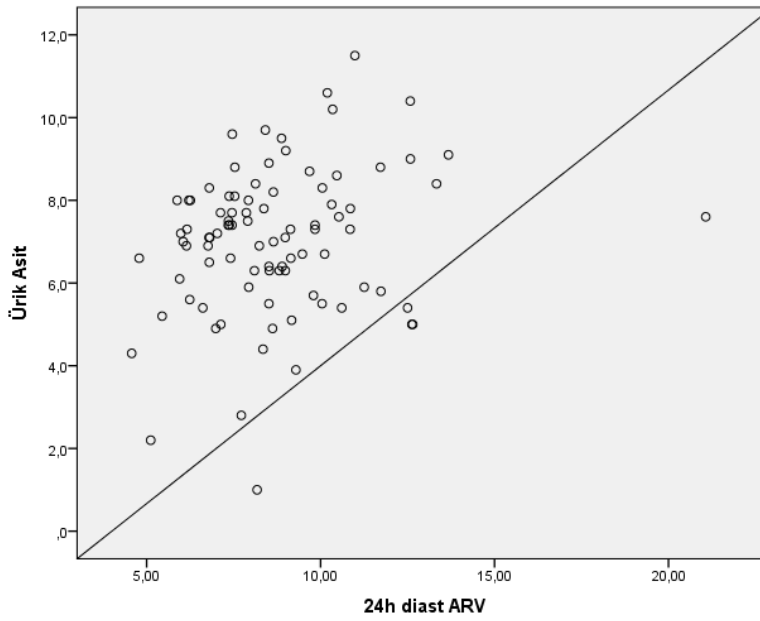
	ARV					
	Gece Sistolik ARV		Gece Diyastolik ARV		Gece OAB ARV	
n=90	Korelasyon Katsayısı	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p değeri	Korelasyon Katsayısı	p değeri
Ürik Asit	0,028	0,796 ¹	0,089	0,406 ¹	0,087	0,414 ¹
Yaş	0,352	0,001¹	0,091	0,395 ¹	0,315	0,003¹
VKİ (kg/m ²)	0,259	0,014¹	0,173	0,103 ¹	0,192	0,069 ¹
Kreatinin	-0,036	0,737 ¹	0,015	0,892 ¹	-0,005	0,960 ¹
GFH	-0,007	0,950 ¹	0,038	0,720 ¹	0,019	0,861 ¹
Albumin	-0,125	0,239 ¹	-0,013	0,903 ¹	-0,045	0,676 ¹
Total kolesterol	0,110	0,302 ¹	-0,028	0,791 ¹	-0,103	0,336 ¹
LDL	0,079	0,458 ¹	-0,072	0,499 ¹	-0,147	0,167 ¹
Trigliserit	0,066	0,535 ¹	0,040	0,705 ¹	0,017	0,872 ¹
Hemoglobin	0,037	0,729 ¹	0,230	0,029¹	0,118	0,268 ¹
HT süresi	0,493	< 0,001¹	0,309	< 0,001¹	0,462	< 0,001¹
ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HT: Hipertansiyon, LDL: Low density lipoprotein, OAB: Ortalama arter basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi						
¹ Pearson Korelasyon Analizi						

Hastaların serum ürik asit düzeyi, VKİ, yaş, HT süresi ile ARV değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon grafikleri aşağıdaki şekillerde verilmiştir (Şekil 4 - Şekil 15)



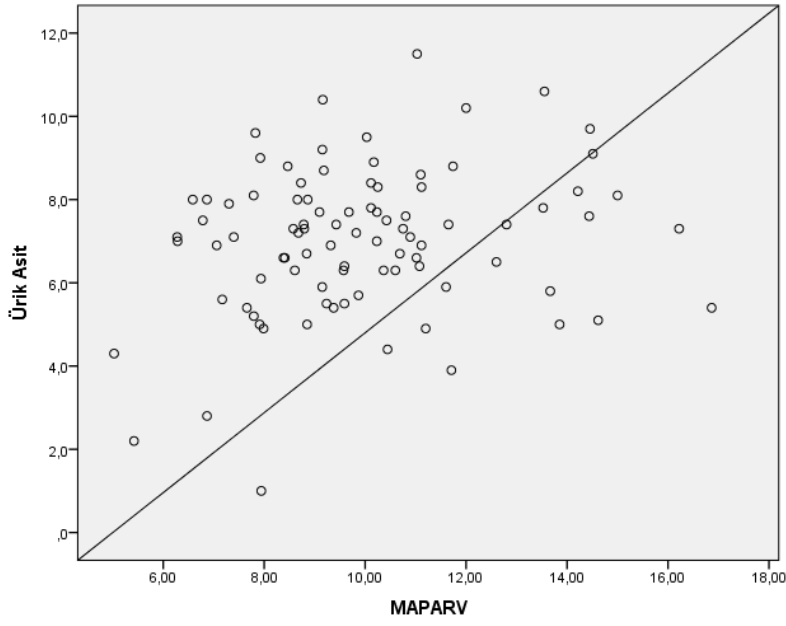
Şekil 4. Serum ürik asit düzeyi ve 24 saatlik sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik

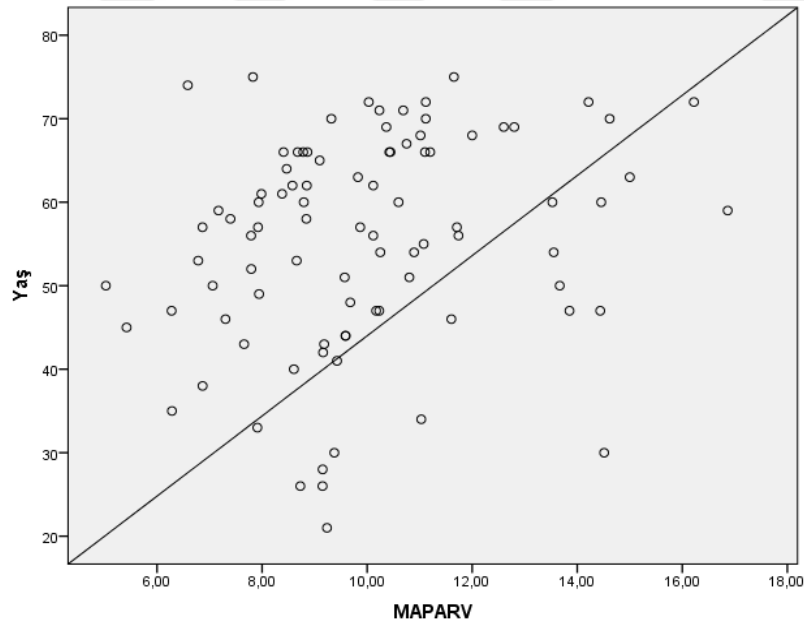


Şekil 5. Serum Ürik asit düzeyi ve 24 saatlik diyastolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

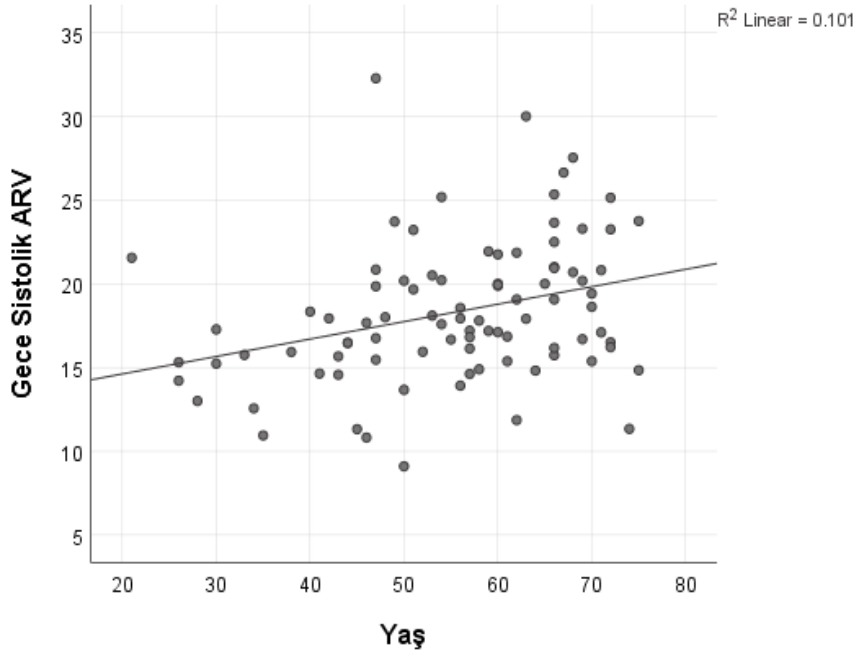
ARV: Ortalama gerçek değişkenlik



Şekil 6. Serum Ürik asit düzeyi ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği
ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı

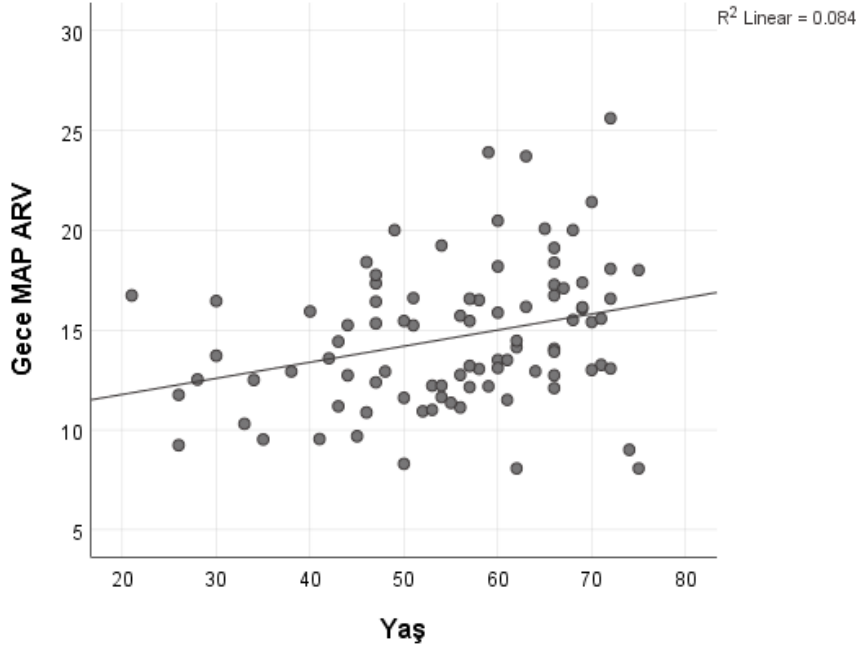


Şekil 7. Yaş ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği
ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı



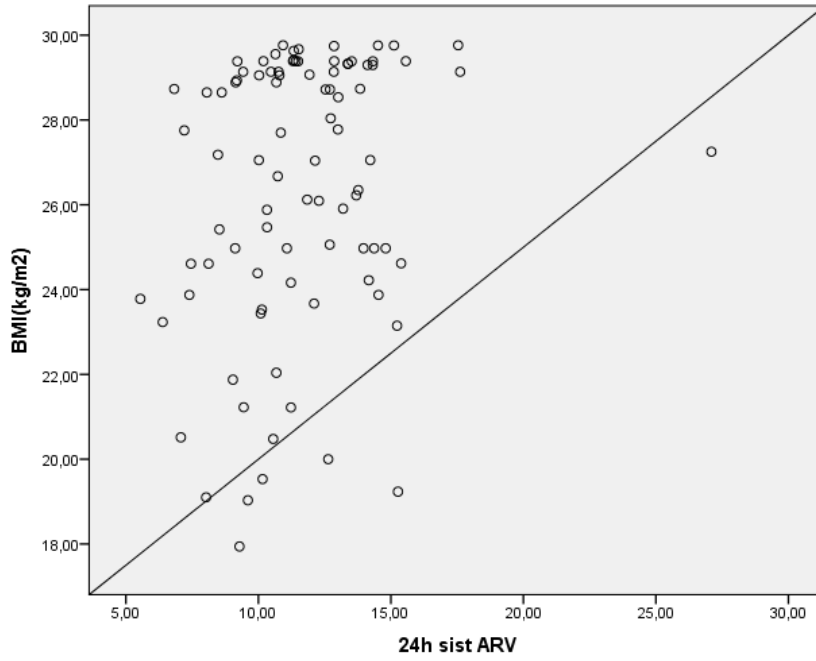
Şekil 8. Yaş ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik



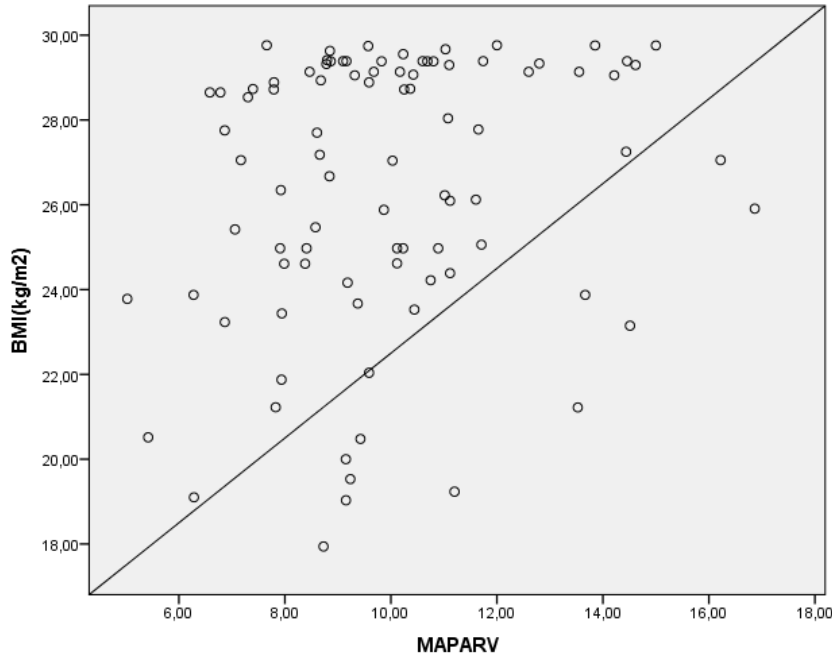
Şekil 9. Yaş ve gece OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı



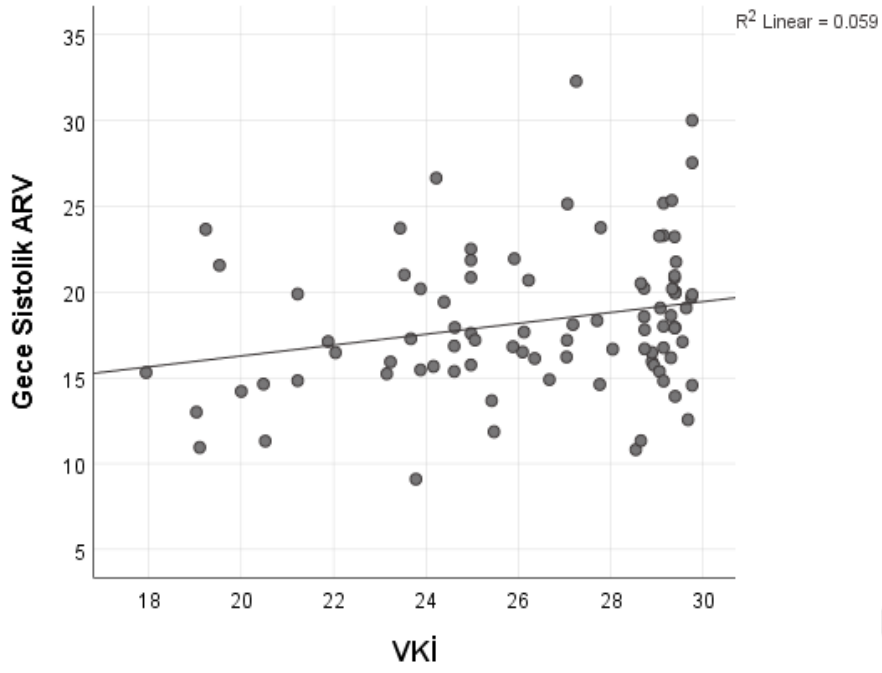
Şekil 10. VKİ ve 24 saatlik sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, VKİ: Vücut kitle indeksi



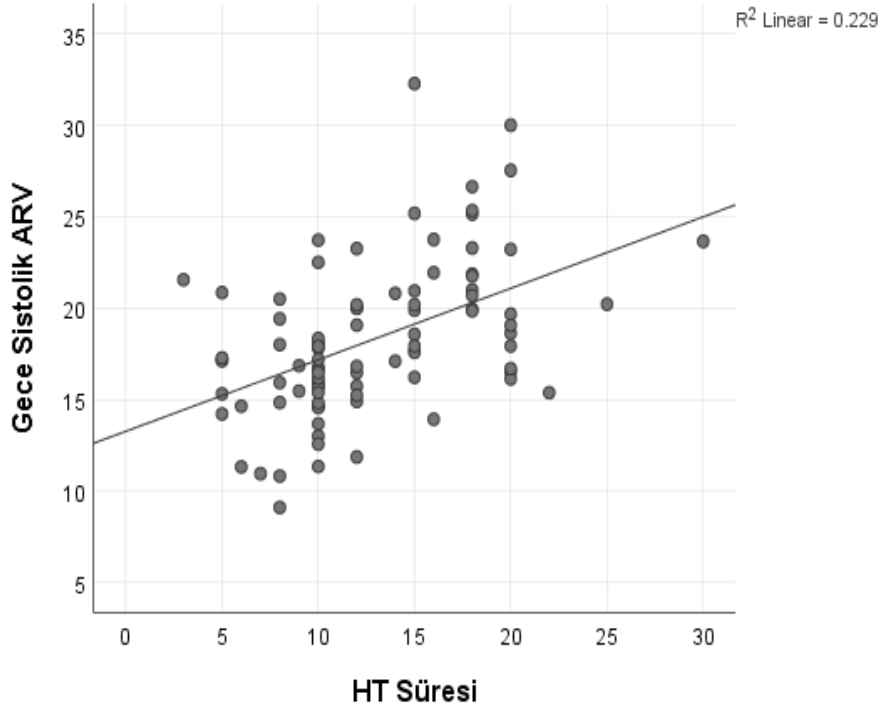
Şekil 11. VKİ ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi



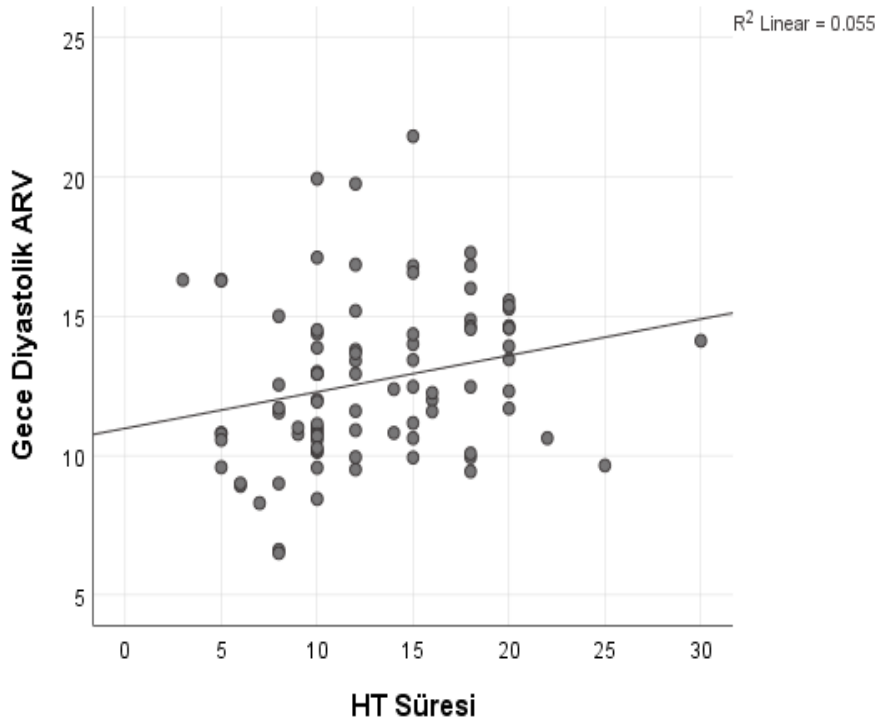
Şekil 12. VKİ ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, VKİ: Vücut kitle indeksi



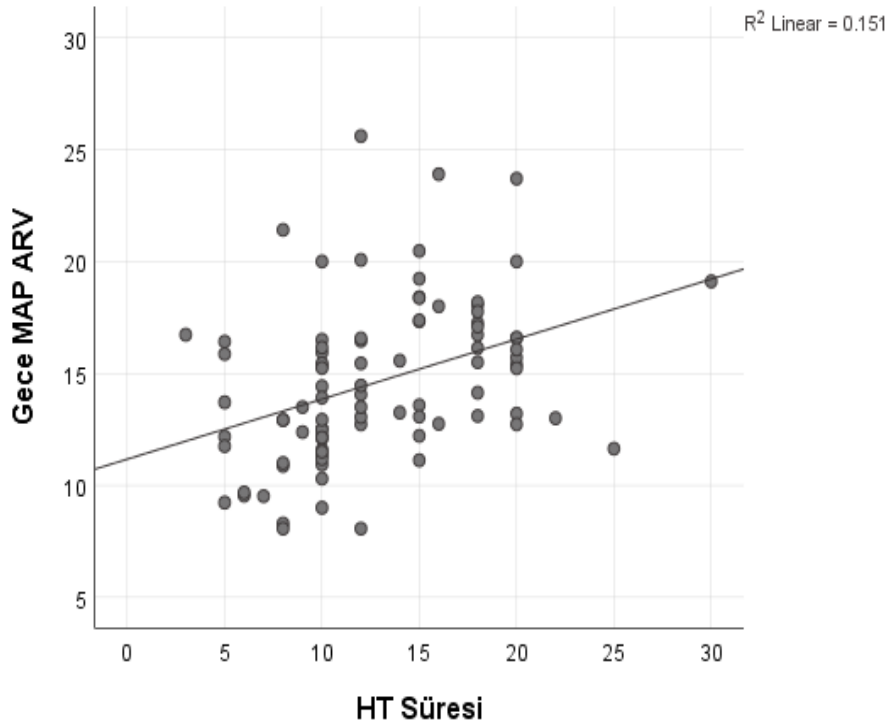
Şekil 13. HT süresi ve gece sistolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, HT: Hipertansiyon



Şekil 14. HT süresi ve gece diyastolik ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, HT: Hipertansiyon



Şekil 15. HT süresi ve gece OAB ARV değerleri arasındaki korelasyon grafiği

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, HT: Hipertansiyon, OAB: Ortalama arter basıncı

5. TARTIŞMA

KBH dünyada ve ülkemizde prevalansı yüksek bir sağlık sorunudur. HT ve KBH birlikteliğine bakıldığında, HT hem KBH etyolojisinde hem de KBH'ya eşlik eden komorbid bir hastalık olarak oldukça sık görülmektedir. Ülkemizde KBH hastalarında yapılan CREDIT çalışmasında da HT prevalansı %32,7 olarak yüksek bir oranda saptanmıştır (18). Bizim çalışmamızda KBH hastaları hipertansif gruptan seçilmişti ve hastalar KBH etyolojisi açısından incelendiğinde; HT'nin %64,4 (n=58) oranında olduğu tespit edildi. DM, KBH etyolojisinde HT'ye nazaran daha sık olmakla birlikte DM hastaları çalışmamıza dahil edilmediği için KBH etyolojisinde HT sıklığı görece artmış olarak saptandı.

HT'de kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmış olduğu bilinmektedir. HT'de kan basıncı düzeylerindeki yüksekliğin yanı sıra KBD'nin de kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). KBD'nin etyopatogenezi karmaşık ve kesin bir mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Çevresel, davranışsal, sinirsel ve humoral faktörlerin etkileşimi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (3,4). KBD günlük ve kısa dönem (saatlik ve dakikalık) olarak ölçülebilir. Sağlıklı kişilerde KBD, sabah en yüksek değere ulaşırken, gün içinde yavaş bir azalış gösterir ve gece en düşük değerlerdedir (2).

Hiperürisemi, HT gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür ve buna ek olarak hiperürisemi KBH progresyonu, gut, metabolik sendrom ve iskemik kalp hastalığı ile de ilişkilidir (6). Serum ürik asit seviyesinde artmaya bağlı olarak RAAS aktivasyonu, endotel hasarı, renal fonksiyonlarda azalma ve NO seviyesinde azalma nedeniyle hiperüriseminin HT gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (132,144,150,151).

Gündüz KBD, günlük yaşamın fiziksel, zihinsel ve duygusal stres faktörlerine ve ayrıca çevresel faktörlere açıktır. Deneysel çalışmalar ürik asitin oksidatif stresin indüklenmesi, endotel disfonksiyon ve RAAS aktivasyonu yoluyla artan kan basıncı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5,155-159).

Bizim çalışmamızda serum ürik asit düzeyleri ile kısa dönem KBD'yi gösteren 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve OAB ARV değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptanmıştır. Serum ürik asit düzeylerindeki artış ile ARV değerlerindeki artışın korele olarak saptanması, bize serum ürik asit yüksekliğinin KBD'ye katkıda bulunan bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda hiperüriseminin böbrek hastalığı oluşumuna katkıda bulunmada ve KBH progresyonu artırmada bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş (160,161). Böbrek fonksiyonu bozulmamış 13.338 kişinin dahil edildiği ve 8,5 yıl takip süreli bir çalışmada, serum ürik asit seviyesi ve azalmış böbrek fonksiyonu arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastaların 712'sinde evre 3 ve evre 4 KBH, 302'sinde ise erkeklerde serum kreatinin > 1,4 mg/dl, kadınlarda kreatinin > 1,2 mg/dl şeklinde tanımlanan böbrek hastalığı saptanmış ve serum ürik asit düzeyi yüksekliği ile böbrek hastalığı gelişimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (161).

KBD, HT olan bireylerde belirli bir zaman aralığında gözlenen kan basıncındaki dalgalanmayı tanımlayan fizyolojik özelliğidir (162). Genetik, stres, fiziksel aktivite, uyku/uyanıklık durumu, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik ve endokrinolojik bozukluklar KBD'yi etkileyen başlıca faktörlerdir (163). Bir metaanaliz çalışmasında, OAB değerlerinden bağımsız olarak, SKB'deki uzun dönem KBD'nin yüksek olması tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek ve orta vadeli SKB değişkenliğinde inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış gösterilmiştir (105). Bizim çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışma olup KBD'nin KBH popülasyonunda serum ürik asit düzeyi ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle KBD'nin hedef organ hasarı ile ilişkisine bakılmamıştır.

KBD yakın okumalar arasındaki kesin farkların ortalaması (average real variability, ARV), zaman periyodu içindeki toplam değişkenlik (SD), zaman içinde OKB'deki değişim eğilimi (rezidü SD) ve varyasyon katsayısı (CV) gibi yöntemlerle değerlendirilmektedir. ARV'nin diğer yöntemlerle kıyaslandığında, art arda kan basıncı değerleri arasındaki fark baz alınarak hesaplanması nedeniyle kardiyovasküler stresin en iyi belirteci olabileceği kabul edilmeye başlanmıştır (164,165). SD ve CV hesaplaması daha kolay ve diğer hesaplama yöntemlerine göre daha pratik olduğu için en sık kullanılan

yöntemlerdir. Yapılan birçok çalışmada kısa dönem KBD'yi göstermek için 24 saatlik AKBÖ cihaz sonuçlarından direk elde edilen SD hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Biz ise çalışmamızda, KBD'yi ölçmede SD ye üstünlüğü gösterilmiş olan ARV hesaplama yöntemini kullandık.

Mena ve ark. (166) yaptığı bir derleme çalışmasında, 19 çalışmadan 17'sinde subklinik organ hasarı varlığı ve ilerlemesi ve kardiyovasküler olaylar ile yüksek ARV değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu derlemenin 8 tanesinde hipertansif hastalar değerlendirilmiş olup bunların 3 tanesinde DM veya KBH hastaları da dahil edilmiştir.

Li ve ark. (167) yaptığı 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde, sistolik KBD'si daha yüksek olanlarda KBH gelişme riski daha yüksek saptanmış. Yine bu çalışmada diyastolik KBD ile KBH gelişimi riskinde artış saptanmış. Çalışmamıza KBH hastaları dahil edilmiş olup kontrol grubu olmadığı ve kesitsel bir çalışma olduğundan hastaları takip süresi olmadığı için yüksek serum ürik asit seviyesinin KBH gelişimine katkıda bulunabileceği değerlendirilememiştir

Literatürde serum ürik asit seviyesi ve KBD hakkında birçok çalışma olsa da KBH popülasyonunda ürik asit seviyesi ile KBD arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi açısından yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Shin ve ark.'nın (168) yaptığı 5488 hastanın dahil edildiği bir çalışmada KBD ve özellikle de sistolik KBD'nin kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük GFH, yüksek glukoz düzeyleri ve lipit profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da 24 saatlik ve gece OAB ARV değerleri ve yaş arasında pozitif yönlü ilişki saptanmış olmakla birlikte lipit profili, cinsiyet ve GFH ile anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hipertansif hastalarda artmış gece ve gündüz SKB ve gündüz SKB değişkenliği serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (169-171). Yamaguchi ve ark. (172) hipertansif hastaları 4 yıllık takibe alarak, KBD'nin serebral küçük damar hastalığı ile bağımsız ilişkisini değerlendirmişlerdir ve yüksek diyastolik ve sistolik ARV'nin serebral küçük damar hastalığı riskinde artışa neden olabileceğini göstermişlerdir.

Palatini ve ark. (173) tarafından yapılan çalışmada ortalama 52 ± 15 yaş aralığında, 7112 hipertansif tedavi edilmemiş hasta 5,5 yıl takip edilmiş. Hastalarda KBD, SD yöntemiyle hesaplanmış ve gece KBD'nin kardiyovasküler komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Turak ve ark.'nın (174) yaptığı bir çalışmada, yeni tanı almış 112 esansiyel HT hastasında serum ürik asit değerinin non dipper sirkadiyen patern ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiş. Çalışmamızda dipper patern %61,1, nondipper patern ise %38,9 oranında saptandı. Nondipper patern ile KBD ve serum ürik asit seviyesi arasında ilişki bulunamadı. Kan basıncı, evre 4 uykunun baskın olduğu uykunun ilk birkaç saatinde daha düşüktür, bu da uykunun, derinliğinin ve kalitesinin, kan basıncındaki gece düşüşünü (dipping) etkileyebileceğini gösterir (175). Bu duruma hastaların uyku bozukluklarını değerlendirilmemiş olması neden olabilir. Uyku apnesine bağlı nondipper paternde artma ve KBD'de artma görülebilir.

Çağlı ve ark. (176) tarafından yapılan çalışmaya yeni tanı almış 300 HT hastası dahil edilmiş. Bu hastalarda KBD SD yöntemiyle hesaplanarak serum ürik asit seviyesinin 24 saatlik sistolik KBD ve gece sistolik ve diyastolik KBD ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetik hastalar ve diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diyabeti olan hastalarda ürik asit düzeylerinin 24 saatlik sistolik, diyastolik ve gece diyastolik KBD ile ilişkisi saptanmış olup, diyabeti olmayan hastalarda da 24 saatlik sistolik ve gece sistolik ve diyastolik KBD ile ilişkisi saptanmıştır. DM olan hastalarda DM olmayan hastalara göre artmış açlık glukozu, arteriyel sertlik veya sempatik aşırı aktivite ve azalmış barorefleks sensitivitesinin bir sonucu olarak artmış KBD ile ilişkili olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise bu değişkenler göz önünde bulundurularak KBD'nin ürik asit seviyesi dışında diğer değişkenlerden etkilenmemesi açısından DM hastaları çalışmaya dahil edilmemiştir.

HT'si olan yaşlı hastalara AKBÖ cihazı takılarak yapılan bir prospektif çalışmada, hastalar kardiyoloji kliniğinde 4 yıl izlenmiş ve yemek öncesi daha yüksek SKB'si olanlarda, daha yüksek postprandiyal SKB düşüşü (yemekten sonraki takip eden 2 saat içinde SKB'de 20 mmHg'dan fazla düşüş) görülmüş. Postprandiyal SKB düşüşü daha fazla olan hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinde artış görülmüş (177).

94 hasta ile yapılan bir prospektif çalışmada, hastalar 36 ay takip edilmiş ve 30 hastada postprandiyal hipotansiyon ile ilişkilendirilen kardiyovasküler hastalıkların geliştiği görülmüş (178). Glisemik değişkenliklerde de görülen, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonun gibi patofizyolojik değişiklikler KBD’de görülen patofizyolojik değişiklikler ile benzer olduğu düşünülmektedir (177). Bu nedenle DM hastalarında görülen glisemik değişkenlik KBD’yi etkileyeceği için bu hasta grubu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Yaşlanmanın, nörokardiyovasküler regülatuar mekanizmalardaki değişikliklerle alakalı fizyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir (179). Yaş, KBD ile bağımsız olarak ilişkilidir. Yaşlanma ve KBD altında yatan patofizyolojik değişiklikler benzerdir. Hemodinamik instabilite, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu gibi altta yatan nedenlerin çoğu yaşlanma ile ilişkilidir (180). Zhou ve ark.’nın (181) yaptığı çalışmada yüksek KBD olanlarda karotis intima kalınlığı artmış olarak saptanmış ve bu durum yaşlanmayla ilişkili aterosklerozun belirteci olarak düşünülmüştür. KBD, yaşlı hastalarda yaygın aterosklerotik süreci yansıtabilir. Bizim yaptığımız çalışmada yaş ile KBD arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda özellikle yaş ile 24 saatlik OAB ARV, gece OAB ARV ve gece sistolik ARV arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu görüldü ve yaş ile KBD artışı olduğu saptandı.

Yaşlı hastalarda veya uzun süreli HT’si olan hastalarda, vasküler yatağın esnekliğinin azalmasına bağlı kan basıncı dalgalanmalarını büyütebilir. Yaptığımız çalışmadaki verilere göre HT süresi ve tüm ARV değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Yaş ve HT süresi ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyonda artışa bağlı olarak KBD’de artabilir.

Antihipertansif ilaçların çoğu KBD’yi azaltmada etkilidir. Ancak KKB’lerinin monoterapide veya diüretiklerle kombine kullanılması KBD’yi azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür (108). KKB’ler arterler üzerindeki vazodilatör etkilerinden dolayı kombinasyon halinde veya monoterapi olarak kullanılan KBD üzerinde en etkili ilaç grubudur. Levi-Marpillat ve ark. (182) tarafından 2780 hipertansif hastada yapılan çalışmada KBD, SD yöntemiyle değerlendirilmiş olup KKB ve diüretiklerin 24 saatlik sistolik ve diyastolik KBD’yi önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Rothwell ve ark. (109) yaptığı çalışmada ise, beta blokerlerin KBD düşürmede daha az etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda antihipertansif ilaçların kullanım şekli, sayısı ve

kombinasyon tedavileri ile KBD arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu durum hastalarımızın çoğunluğunun monoterapi yerine kombine antihipertansif ilaç rejimi kullanıyor olmasına bağlı olabilir.

Tadic ve ark. (183) yaptığı çalışmada 144 tedavi edilmemiş hipertansif hastada KBD, SD yöntemiyle hesaplanmış ve obez hastalarda, obez olmayan hastalara göre KBD daha yüksek saptanmış. Li ve ark. (184) tarafından yapılan çalışmada 344 Avrupa-Amerikalı ve 297 Afro-Amerikalı hasta 15 yıl takip edilmiş. Hastaların KBD SD yöntemi ile hesaplandığında yaş ile sistolik ve diyastolik KBD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmış. Afro-Amerikanlarda KBD daha yüksek saptanmış. Ayrıca bel çevresi ve VKİ ile sistolik ve diyastolik KBD arasındaki ilişki gösterilmiştir. Faramawi ve ark. (185) tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 14.998 hasta izlenmiş ve geniş bel çevresi ile sistolik KBD arasında ilişki saptanmış. Bu etkenler göz önüne alındığında obez hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olmakla birlikte çalışmaya dahil edilen hastalarda VKİ ile 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasında korelasyon saptandı. Obezite, artmış sempatik sinir aktivitesi, RAAS aktivasyonu, endotelial disfonksiyonu, inflamasyon ve insülin direnci gibi çeşitli mekanizmalarla KBD'yi artırabilir. Bu nedenle artmış VKİ, kan basıncı düzeylerine ve KBD'ye katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız tek merkezli, görece az sayıda katılımcı ile yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu nedenle, bulgularımız üzerinden neden sonuç ilişkisini yorumlar iken dikkati olunmalıdır. Çalışmamızda KBH hastası olmayan hastaların alınması ile daha kapsamlı bir sonuç elde edilebilirdi.

Sonuç olarak, KBH olan hastalarda ürik asit seviyesi ve KBD arasındaki ilişkiyi irdeleyen bu ilk çalışmada, KBH olan hastalarda yüksek ürik asit seviyesi ile KBD arasında pozitif ilişkili bulundu ki, bu durum KBH olan popülasyonunda HT tedavisinin yanında ürik asit seviyesinin de sıkı kontrol altında tutulması gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Diyabetik olmayan hastalarda KBH etyolojisi incelendiğinde; HT %64,4, nefrolitiazis %8,9, PKBH %8,9, glomerulonefrit %5,6 ve diğer nedenler %12,2 oranında olduğu tespit edildi.
2. 24 saatlik AKBÖ sonuçlarına göre hastaların %61,1'i dipper, %38,9'u nondipper idi.
3. Evre 4 hastaların kalsiyum ve albumin değerleri, evre 2 ve evre 3 hastalara göre daha düşükken, fosfor ve PTH değerleri ise daha yüksek saptandı.
4. Evre 4 hastalarda total protein değerleri evre 3 hastalara kıyasla daha düşük saptandı.
5. Evre 4 KBH hastalarının hemoglobin değeri daha düşük olmakla birlikte evre 2 ve evre 3 KBH hastaları arasında fark izlenmedi.
6. Hastaların 24 saatlik AKBÖ takiplerinden elde edilen ARV verileri ile KBH evreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.
7. Serum ürik asit düzeyi ile 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 saatlik OAB ARV arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı.
8. Yaş ve 24 saatlik OAB ARV değerleri arasında pozitif yönlü ve zayıf bir korelasyon saptandı.
9. 24 saatlik sistolik ARV değerleri ve 24 saatlik OAB ARV değerleri ile VKİ değerleri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı.
10. HT süresi ve ARV incelendiğinde 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV ve 24 sa. OAB ARV ile HT süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı.

11. HT süresi ve ARV incelendiğinde, gece sistolik ARV, gece diyastolik ARV ve gece OAB ARV ile HT süresi arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptandı.
12. Yaş ile gece OAB ARV ve gece sistolik ARV değerleri arasında pozitif yönlü bir ilişki saptandı.
13. Gece sistolik ARV değerleri ile VKİ değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.



7. KAYNAKLAR

1. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure means and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens* 1987; 5:93–98.
2. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis.* 1999;33: 29-35.
3. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006;8: 199–204.
4. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986;8: 147–153.
5. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, Nyby MD, Makino H, Tuck ML. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens.* 2008;26: 269–275.
6. Feig, DI, Kang DH, Johnson, RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *New England journal of medicine*, 2008;359(17): 1811-1821.
7. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Chiou MJ, Luo SF. Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality, *Rheumatology (Oxford)*, 2013;52 (1): 127-134.
8. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(5): 796-803.
9. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1): 1-150.

10. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2): S1-266.
11. Yavuz YC, Sevinç C, Koçyiğit İ. Kronik Böbrek Yetmezliği. *Böbrek Fizyopatolojisi: Türk Nefroloji Derneği*. 2017: 199-207.
12. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2013(17): 1761–71.
13. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2020;395(10225):709-33.
14. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Bragg-Gresham J, Balkrishnan R, et al. US Renal Data System 2018 Annual Data Report: 59 Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):A7-A8.
15. Bello A, Kavar B, El Kossi M, El Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2010;4: 907-18.
16. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *Journal of the American Society of Nephrology JASN*. 2006;17(8): 2275-84.
17. Arınsoy T. Kronik Böbrek Hastalığı. In: Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M, editors. *Temel Nefroloji*. 1st ed. Ankara: Güneş; 2019. pp 285-303.
18. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, Ecder T et al. A Population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey-the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011;26(6): 1862-1871.
19. Seyahi N, Koçyiğit İ, Ateş K. National Nephrology, Dialysis and Transplantation Registry Report of Turkey. 2021; 1-88.

20. Mitch WE. Chronic Kidney Disease. In: Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. 2012; 810–8.
21. Sezer M. Kronik Böbrek Hastalığı Olan Hasta. In: Süleymanlar G, editor. Nefroloji El Kitabı. 5th ed. Ankara; 2000. pp. 155–67.
22. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet. 2012; 379: 165-80.
23. Lederer E, Ouseph R. Chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2007; 49: 162-71.
24. Razmaria AA. Chronic kidney disease. JAMA- J Am Med Assoc. 2016;315(20):2248.
25. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017;389(10075):1238–52.
26. Meyer TW, Hostetter TH. Approaches to uremia. Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology. 2014;25: 2151–8.
27. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Nefroloji El Kitabı. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. pp. 1-21.
28. Pinevich AJ, Petersen J. Conferences and Reviews Erythropoietin Therapy in Patients With Chronic Renal Failure. West J Med. 1992;157(2): 154-7.
29. Hsu C-Y, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of Anemia Associated with Chronic Renal Insufficiency among Adults in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. J Am Soc Nephrol. 2002;13(2): 504-510.
30. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic Kidney Disease and Its Complications. Prim Care. 2008;35(2): 329-44.
31. Goraya N, Wesson DE. Management of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5): 298–304.
32. Kraut JA, Madias NE. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24(5): 289–97.

33. Khan S, Floris M, Pani A, Rosner MH. Sodium and Volume Disorders in Advanced Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(4): 240–6.
34. Gennari FJ, Segal AS. Hyperkalemia: An adaptive response in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2002;62(1): 1–9.
35. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(5): 1060–1072.
36. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int.* 2010;78: 947–9.
37. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis.* 2017;70(6):737–51.
38. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International.* 2006;69: 1945–53.
39. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, Mccann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1): 26-36.
40. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V, Carvalho AB, Malluche HH, Ferreira A, et al. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(4): 559–66.
41. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2004;24(3):209–16.
42. Stefanski A, Schmidt KG, Waldherr R, Ritz E, Endokrynologii PAM K. Early increase in blood pressure and diastolic left ventricular malfunction in patients with glomerulonephritis. *Kidney International.* 1996;50(4):1321-6.

43. Buckalew VM, Berg RL, Wang S, Porush JG, Rauch S, Schulman G, et al. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. 1996;28(6):811–21.
44. Nakayama Y, Nonoguchi H, Kiyama S, Kohda Y, Inoue T, Tomita K. Long-term renoprotective effect of combination therapy with prostaglandin E1 and angiotensin converting enzyme inhibitor in patients with chronic renal failure. Hypertens Res. 2005;28: 733–9.
45. Tolkoff-Rubin N. Treatment of Irreversible Renal Failure. In: Goldman’s Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition. 2012. p. 818–26.
46. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis: Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2007. p. 395–396.
47. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-83.
48. Pala E, Palanduz A. Hipertansiyon Hastalarının Hastalıkları İle İlgili Farkındalık Düzeyleri Ve Tedavi Bilinçlerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2017.
49. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Blood pressure. 2013;22(4):193-278.
50. Bell K, Twiggs J, Olin BR, Date IR. Hypertension: The silent killer: updated JNC-8 guideline recommendations. Alabama Pharmacy Association. 2015:1-8.
51. Zanchetti A, Dominiczak A, Coca A, Tsioufis C, Clement DL, Agabiti Rosei E, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39(33):3021-104.

52. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes care*. 2002;25(7):1135-41.
53. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *The journal of clinical hypertension*. 2014;16(1): 14-26.
54. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA* 2009;302: 401.
55. Sonne-Holm S, Sørensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ* 1989; 299: 767. 61.
56. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003;361: 1629.
57. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Fort DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 2008;168(6): 643.
58. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3): 305-13.
59. Stamler J, Elliott P, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Commentary. *BMJ: British Medical Journal*. 1996;312(7041):1285.
60. World Health Organisation. Cardiovascular diseases, [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2018.
61. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10): 1817-23.

62. Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, et al. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney international supplements*. 2013;3(4): 326-31.
63. Sağlık AHUÖP. Muayeneleri ve Tarama Testleri.TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, yayın. 2015(991).
64. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2004;32(8): 533-41.
65. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2–therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010;26(5): 249-58.
66. ESH AHD, Kardiyoloji A. 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. 2012.
67. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7: 7-12.
68. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6): 13-115.
69. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation* 2000;102: 470.
70. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141: 334.
71. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275: 1557.

72. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med* 2019;381: 243-251.
73. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke* 1996;27: 2020.
74. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine*. 2009;122(3): 290-300.
75. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6): 116–135.
76. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA- J Am Med Assoc*. 2014;311(5): 507–20.
77. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018;36: 1953–2041.
78. Aydoğdu S. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern Arsivi-Archives Turkish Soc Cardiol*. 2019;47(6):535–46.
79. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
80. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022): 957-67.

81. Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338: b1665.
82. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newlytreated patients: a population-based study in Italy. *Journal of hypertension*. 2008;26(4): 819-24.
83. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013;10: 143–155.
84. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens. Res*. 2020;43: 609–620.
85. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *Journal of hypertension*, 1984;2(2): 203-208.
86. Parati G, Saul JP, Rienzo MD, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. *Hypertension*, 1995; 25(6): 1276-1286.
87. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos S, Miyakis S et al. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: The early vascular ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA– ARIS Study). *Atherosclerosis*, 2011;219(1): 194-199.
88. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertension Research*, 2013; 36(3): 219-225.
89. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patient. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;6;16(1):3.
90. Stergiou GS, Kollias A, Protogerou AD. Evidence on blood pressure measurement methodology and clinical implementation: research agenda for the 21st century. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70: 587–589.

91. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA et al. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017;70: 572–586.
92. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75: 1334–1357.
93. Stergiou GS, Patatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J. Hypertens.* 2021;39: 1293–1302.
94. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension.* 1983;5: 264–269.
95. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am. J. Hypertens.* 2014;27: 46–55.
96. Mukkamala R, Yavarimanesh M, Natarajan K, Hahn JO, Kyriakoulis KG, Avolio AP et al. Evaluation of the accuracy of cuffless blood pressure measurement devices: challenges and proposals. *Hypertension.* 2021;78: 1161–1167.
97. Mukkamala R, Stergiou GS, Avolio AP. Cuffless blood pressure measurement. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2022;24: 203-230.
98. Mancia G, Ferrari A, Gregorini G, Pamidossi G, Bertinieri G, Grassi G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation research*, 1983. 53(1): 96-104.
99. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Bogiia J, Kikuya M, Björklund-Bodegard K. et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 h in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension.* 2010;55: 1049–1057.

100. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizp'urua JA, Maestre G, Sulbar'an T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability *Journal of Hypertension*. 2005;23(3): 505–511.
101. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *Journal of hypertension*, 2007;25(10): 2058-2066.
102. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K et al. Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability. *Hypertension*. 2017;69: 599–607.
103. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13: 364–373.
104. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJL, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ et al. Association between blood pressure variability with dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;78: 1478–1489.
105. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354: i4098.
106. Melgarejo JD, Maestre GE, Mena LJ, Lee JH, Petitto M, Chávez CA et al. Normal-tension glaucomatous optic neuropathy is related to blood pressure variability in the Maracaibo Aging Study. *Hypertens. Res*. 2021;44: 1105–1112.
107. Li FK, An DW, Guo QH, Zhang YQ, Qian JY, Hu WG et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. *J. Clin. Hypertens*. 2021;23: 1675–1680.
108. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood pressure variability and therapeutic implications in hypertension and cardiovascular diseases. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2019; 26(5): p. 353-359.

109. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9: 469–480.
110. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, Cheung AK, Cushman WC, Kostis WJ et al. Visit-to-visit office blood pressure variability and cardiovascular outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) *Hypertension.* 2017;70: 751–758.
111. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension.* 2011;58: 155–160.
112. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2010;375: 906–915.
113. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *JASH.* 2014;8: 340–349.
114. Kollias A, Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Parati G. Treating visit-to-visit blood pressure variability to improve prognosis: is amlodipine the drug of choice? *Hypertension.* 2017;70: 862–866.
115. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International journal of cardiology.* 2016;213: 8-14.
116. Chaudhary K, Malhotra K, Sowers J, Aroor A. Uric Acid-key ingredient in the recipe for cardiorenal metabolic syndrome. *Cardiorenal medicine.* 2013;3(3): 208-20.
117. De Giorgi A. Uric acid: friend or foe? Uric acid and cognitive function “Gout kills more wise men than simple.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(4): 640–6.
118. Ayyıldız SN. Analysis of Uric Acid Elevation. *JAREM* 2016;6: 74-7.

119. Mumford SL, Dasharathy SS, Pollack AZ, Perkins NJ, Mattison DR, Cole SR, et al. Serum uric acid in relation to endogenous reproductive hormones during the menstrual cycle: findings from the BioCycle study. *Human Reproduction*. 2013;28(7): 1853-62.
120. Mandal AK, Mount DB. The molecular physiology of uric acid homeostasis. *Annu Rev Physiol*. 2015; 77: 323-45.
121. Sorensen LB. The Elimination of Uric Acid in Man. *Scand J Clin & Lab Invest*. 1960;12(54).
122. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, Shigeta Y, Jutabha P, Cha SH et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature*. 2002;417(6887): 447-52.
123. Mandal AK, Mercado A, Foster A, Zandi-Nejad K, Mount DB. Uricosuric targets of tranilast. *Pharmacol Res Perspect*. 2017;5(2): e00291.
124. Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, Kalaitzidis R, Liamis G. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals. *Curr Med Res Opin*. 2018 Jul;34(7): 1193-1199.
125. Iwanaga T, Sato M, Maeda T, Ogihara T, Tamai I. Concentration-dependent mode of interaction of angiotensin II receptor blockers with uric acid transporter. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(1): 211-7.
126. Uetake D, Ohno I, Ichida K, Yamaguchi Y, Saikawa H, Endou H, et al. Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med*. 2010;49(2): 89-94.
127. Anzai N, Ichida K, Jutabha P, Kimura T, Babu E, Jin CJ, et al. Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J Biol Chem*. 2008;283(40): 26834-8.
128. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of Concepts and Controversies of Uric Acid as Antioxidant and Pro-Oxidant. *Archives Medical Review Journal*. 2015; 24(1): 19-40.

129. Iliesiu A, Campeanu A, Duseac D. Serum uric acid and cardiovascular disease. *Maedica J Clin Med*. 2010; 5(3): 186-192.
130. Dzau VJ. Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. *Hypertension* 2001; 37:1047.
131. Maxwell SR, Thomason H, Sandler D, LeGuen Baxter MA, Thorpe GH et al. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 484-490.
132. Patterson RA, Horsley ET, Leake DS. Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003;44(3): 512-521.
133. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, Pillinger MH, Choi HK. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6): 991-9.
134. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1791-9.
135. Kutzinger MK, Firestein BL. Altered uric acid levels and disease states. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1): 1-7.
136. Rose BD. *Pathophysiology of Renal Disease*, 2nd ed, McGraw-Hill, New York 1987;418.
137. Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin YY, Henderson G et al. Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2: 16–21.
138. Hricik DE, Goldsmith GH. Uric acid nephrolithiasis and acute renal failure secondary to streptozotocin nephrotoxicity. *Am J Med* 1988; 84:153.
139. Bianchi V, Pontis E, Reichard P. Interrelations between substrate cycles and de novo synthesis of pyrimidine deoxyribonucleoside triphosphates in 3T6 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986; 83: 986-90.

140. Borges RL, Ribeiro AB, Zanella MT, Batista MC. Uric acid as a factor in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2010;12: 113-119.
141. Cortés A, Gracia E, Moreno E, Mallol J, Lluís C, Canela EI, et al. Moonlighting adenosine deaminase: a target protein for drug development. *Medicinal research reviews*. 2015;35(1): 85-125.
142. Lv Q, Meng X-F, He F-F, Chen S, Su H, Xiong J, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS one*. 2013;8(2): e56864.
143. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, Tuttle KR, Short RA, Glushakova O, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;290(3): F625-F31.
144. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, Nakagawa T, Roncal C, Mu W, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney international*. 2005;67(5):1739-42.
145. Butler R, Morris AD, Belch JJ, Hill A, Struthers AD. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3): 746-51.
146. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5): 442-7.
147. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999;131(1): 7-13.
148. Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995;268(1): 1-5.
149. Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinara E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *Jama*. 1993;270(3): 354-9.

150. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang D-H, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2013;99(11): 759-66.
151. Cigolini M, Targher G, Tonoli M, Manara F, Muggeo M, De GS. Hyperuricaemia: relationships to body fat distribution and other components of the insulin resistance syndrome in 38-year-old healthy men and women. *International journal 38 of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1995;19(2): 92-6.
152. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens*. 2007;25(8): 1583-9.
153. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5): 1101-6.
154. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebocontrolled studies. *Circulation*. 2002;105(22): 2619-24.
155. Sanchez-Lozada LG, Soto V, Tapia E, Avila-Casado C, Sautin YY, Nakagawa T et al. Role of oxidative stress in the renal abnormalities induced by experimental hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295: 1134–1141.
156. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, Kang DH, Li P, Nakagawa T et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hyper- tension*. 2003;41: 1287–1293.
157. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16: 3553–3562.

158. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. *J Biol Chem*. 1991;266: 8604–8608.
159. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int*. 2005;67: 237–247.
160. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2008;19(12): 2407-13.
161. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS. Uric acid and incident kidney disease in the community. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2008;19(6): 1204-11.
162. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension* 2012;60: 512–517.
163. Abitbol G, Reinberg A, Mechkouri M. Variability in the period of the blood pressure circadian rhythm in human beings. *Chronobiol Int* 1997;14: 307–317.
164. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D et al., Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 2009;22(8): 842-847.
165. Parati G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al., Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension. *Artery Research*. 2012; 4(6): 149.
166. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*, 2017; 6(10): p. e006895.
167. Li H, Xue J, Dai W, Chen Y, Zhou Q, Chen W. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta- analyses. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233233.

168. Shin JH, Shin J, Kim BK, Lim YH, Park HC, Choi SI et al., Within-visit blood pressure variability: relevant factors in the general population. *Journal of human hypertension*, 2013; 27(5): 328.
169. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24-h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *Journal of hypertension*, 2004; 22(9): 1691-1697.
170. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, Di Carlo S, Esposito AL, Di Mascio R et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 2006;19(10): 991-997.
171. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M et al., Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*, 2000; 36(5): 901-906.
172. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y et al., Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *American journal of hypertension*, 2014;27(10): 1257-1267.
173. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y et al. Added predictive value of night- time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure International Study. *Hypertension*. 2014;64: 487–493.
174. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15: 7–13.
175. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: World Health Organization, 2011.
176. Çağlı K, Turak O, Canpolat U, Özcan F, Tok D, Mendi MA et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(12): 929-35.

177. Zanasi A, Tincani E, Evandri V, Giovanardi P, Bertolotti M, Rioli G. Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients: preliminary results. *J Hypertens* 2012;30: 2125–2132.
178. Jang A. Postprandial Hypotension as a Risk Factor for the Development of New Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study with 36 Month Follow-Up in Community-Dwelling Elderly People. *Journal of Clinical Medicine* 2020; 9(2):345.
179. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Karemaker JM, Van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension* 1994;24: 120–130.
180. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ. Res.* 2018; 123: 825–848.
181. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, Van Sloten TT, Reesink KD, Kroon A A. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling the Maastricht study. *Hypertension* 2018;72: 1002–1010.
182. Levi-Marpillat N, MacQuin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens. Res.* 2014; 37: 585–590.
183. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Andric A, Pavlovic SU, Iracek O et al., The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: findings from the hypertensive population. *Journal of hypertension*, 2016. 34(4): p. 772-780.
184. Li Z, Snieder H, Su S, Harshfield GA, Treiber FA, Wang X. A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth. *J Hypertens* 2010; 28:715–722.
185. Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R, et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J Public Health (Oxf)*. 2014;pii: fdu098.