



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**24 SAATLİK AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ
ÖZELLİKLERİ İLE RENAL VE KARDİYOVASKÜLER
SONLANIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Alp SEVEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Gizem KUMRU**

**ANKARA
2025**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**24 SAATLİK AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ
ÖZELLİKLERİ İLE RENAL VE KARDİYOVASKÜLER
SONLANIM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Alp SEVEN

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Gizem KUMRU**

**ANKARA
2025**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Özellikleri İle Renal ve Kardiyovasküler Sonlanım Üzerine Etkileri” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 13.05.2024 tarihinde, İ04-335-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Alp SEVEN

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Özellikleri İle Renal ve Kardiyovasküler Sonlanım Üzerine Etkileri

ORIJINALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **6**

YAYINLAR

% **5**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

Gönderim Tarihi: 08-May-2025 06:19PM (UTC+0300)

Gönderim Numarası: 2670276519

Dosya adı: Alp_SEVEN-Tez_Çalışması.docx (982.85K)

Kelime sayısı: 15914

Karakter sayısı: 100874

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Alp SEVEN	Sınav tarihi: 07 / 05 / 2025
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Gizem KUMRU	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: 24 Saatlik Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Özellikleri ile Renal ve Kardiyovasküler Sonlanım Üzerine Etkileri
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Prof. Dr. Sim KUTLAY
Jüri Başkanı
Nefroloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Şule ŞENGÜL
Jüri Üyesi
Nefroloji Bilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gizem KUMRU
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Nefroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimleri ile beni yönlendiren, hoşgörüsü ve sabrı ile bu sürecin her aşamasına dahil olan, uzmanlık eğitimim süresince de mesleki tecrübe ve bilgisi ile desteğini hissettiren tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Gizem KUMRU'ya en derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimi sürecime destek olan, bu süreci öğrenerek ve keyif alarak tamamlamamı sağlayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Önce tecrübelerini, sonrasında dostluklarını esirgemeyen değerli kıdemlilerim Uzm. Dr. Şeyda YİĞİTBAŞI, Uzm. Dr. Tuğba Kübra YÜCEDAĞ ve Uzm. Dr. Uğur ÇALIŞ'a;

Uzmanlık eğitimi sürecini beraber geçirdiğimiz, başta Uzm. Dr. Buse ARITÜRK ve Uzm. Dr. Emel ÖZAY olmak üzere tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman sevgi ve desteklerini hissettiren değerli aileme, bana verdikleri emekler için teşekkürü borç bilirim.

Dr. Alp SEVEN

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xi
Tablolar Dizini	xii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Hipertansiyon	6
4.1.1. Hipertansiyon Tanımı	6
4.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	6
4.1.3. Hipertansiyon Sınıflaması	7
4.1.3.1. Kan Basıncına Göre Sınıflama	7
4.1.3.2. Etiyolojiye Göre Sınıflama	8
4.1.3.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu	9
4.1.3.4. Maskeli Hipertansiyon	10
4.1.3.5. Devamlı Hipertansiyon	10
4.1.3.6. İzole Sistolik Hipertansiyon	10
4.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	10
4.1.4.1. Genetik	11
4.1.4.2. Sempatik Sinir Sistem Aktivitesinde Artış	11
4.1.4.3. Böbrek İlişkili Mekanizmalar	12
4.1.4.4. Vasküler Mekanizmalar	12
4.1.4.5. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)	12
4.1.4.6. Obezite	13
4.1.4.7. Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)	13
4.1.4.8. İnsülin Direnci	13
4.1.4.9. Ürik Asit Artışı	13
4.1.4.10. Cinsiyet Farklılığı	14

4.1.4.11. Vitamin D eksikliği	14
4.1.5. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı	14
4.1.5.1. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Sistem	14
4.1.5.2. Hipertansiyon ve Böbrek	15
4.1.5.3. Hipertansiyon ve Göz	16
4.1.5.4. Hipertansiyon ve Beyin	16
4.2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri	17
4.2.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü	17
4.2.2. Ev Kan Basıncı Ölçümü	17
4.2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	18
4.3. Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkili Özellikler	18
4.3.1. <i>Dipping</i> Paterni	18
4.3.2. Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkili Diğer Parametreler	20
5. GEREÇ VE YÖNTEM	21
5.1. Araştırma Tasarımı	21
5.2. Hasta ve Hasta Özellikleri ile İlgili Belirlenen Tanımlar	23
5.2.1. tGFH	23
5.2.2. KBH ve Albüminüri Evresi	23
5.2.3. Kardiyovasküler Olay	23
5.2.4. Serebrovasküler Olay	23
5.2.5. Sol Ventrikül Hipertrofisi	23
5.2.6. Kontrol Grubu	24
5.2.7. Hipertansiyon Grubu	24
5.2.8. Delta tGFH	24
5.2.9. Primer Sonlanım Noktası	24
5.2.10. Sekonder Sonlanım Noktası	24
5.2.11. Birleşik Sonlanım Noktası	25
5.2.12. CV ve VİM Hesaplanması	25
5.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler	25
6. BULGULAR	27
6.1. Tüm Hastalarda Demografik Verilerin, Ambulatuvar ve Laboratuvar Ölçüm Parametrelerinin Dağılımı	27
6.2. <i>Dipping</i> Patern Değerlendirmeleri	33
6.3. Ambulatuvar Grup Değerlendirmeleri	38
6.4. Kısa Dönem Kan Basıncı Değişkenliği Değerlendirmeleri	42

6.5. Sonlanım Noktası Değerlendirmeleri	44
7. TARTIŞMA	56
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
9. KAYNAKLAR	67



SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA/ACC	: American College of Cardiology / American Heart Association
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Alb	: Albümin
ARV	: Ortalama Gerçek Varyasyon (<i>Average Real Variability</i>)
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
CRP	: C-Reaktif Protein
CV	: Varyasyon Katsayısı (<i>Coefficient of Variation</i>)
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	: Hemoglobin
Hba1c	: Glikozile Hemoglobin
HD	: Hemodiyaliz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu (<i>High Density</i>) Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IVS	: İnterventriküler Septum
K	: Potasyum
KB	: Kan Basıncı
KBD	: Kan Basıncı Değişkenliği
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KRT	: Böbrek Yerine Koyma Tedavisi
KVO	: Kardiyovasküler Olay
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Yoğunluklu (<i>Low Density</i>) Lipoprotein
MI	: Miyokard İnfarktüs
Na	: Sodyum

OAB	: Ortalama Arteriyel Basınç
OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
RAAS	: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
SD	: Standard Sapma
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDdn	: Gündüz/gece (<i>day/night</i>) Ağırlıklandırılmış Standart Sapma
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
SVKO	: Serebrokardiyovasküler Olay
SVO	: Serebrovasküler Olay
tGFH	: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı
TTE	: Transtorasik Ekokardiyografi
VİM	: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon (<i>Variation Independent of Mean</i>)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmanın hasta popülasyonu	22
Şekil 2. Primer sonlanım noktası varlığına göre <i>Dipper</i> patern dağılımı	35
Şekil 3. Sekonder sonlanım noktası varlığına göre <i>Dipper</i> patern dağılımı	35
Şekil 4. Toplam sonlanım noktası varlığına göre <i>Dipper</i> patern dağılımı.....	36
Şekil 5. Sekonder sonlanım noktasına ulaşma durumuna göre SDdn ortalamaları	51
Şekil 6. Sekonder sonlanım noktasına ulaşma durumuna göre VİM Ortalamaları	51



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ESC 2024 kılavuzu kan basıncı sınıflaması.....	7
Tablo 2. ESH 2023 kılavuzu kan basıncı sınıflaması.....	8
Tablo 3. AHA/ACC 2017 ortak kılavuzu kan basıncı sınıflaması.....	8
Tablo 4. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu 2019 kan basıncı sınıflaması	8
Tablo 5. Sekonder hipertansiyon nedenleri.....	9
Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	16
Tablo 7. KBH evrelemesi (tGFH'ye göre).....	16
Tablo 8. Albüminüri evrelemesi.....	16
Tablo 9. Gece ölçümlerinde kan basıncı düşüş yüzdesine göre <i>Dipping</i> patern sınıflaması	19
Tablo 10. Dahil edilme kriterleri	22
Tablo 11. Dışlama kriterleri.....	22
Tablo 12. Demografik özelliklerin dağılımı	27
Tablo 13. Ambulatuvar kan basınç ölçüm fenotiplerinin dağılımı.....	28
Tablo 14. Başlangıç ve final dönemlerinde KBH ve albüminüri dağılımları.....	29
Tablo 15. Belirlenen klinik özelliklerin dağılımı	30
Tablo 16. Sol ventrikül hipertrofisi dağılımı	31
Tablo 17. Kan basınç değışkenliği parametrelerinin dağılımı.....	31
Tablo 18. Sonlanım noktalarına ulaşma durumuna göre hastaların dağılımı	32
Tablo 19. Belirlenen demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin başlangıç zamanındaki betimsel istatistikleri	32
Tablo 20. Ambulatuvar ve ofis ölçümlerinden elde edilen parametrelerin betimsel istatistikleri	33
Tablo 21. Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin <i>Dipping</i> paterne göre değerlendirilmesi	34
Tablo 22. Laboratuvar ve ambulatuvar ölçüm parametrelerinin <i>Dipping</i> patern dağılımına göre değerlendirilmesi.....	37
Tablo 23. Reverse <i>Dipper</i> paterni etkileyen faktörler	38
Tablo 24. Ambulatuvar grupların belirlenen demografik ve klinik özelliklere göre değerlendirilmesi	39
Tablo 25. Belirlenen parametreler ve sonlanım noktalarının ambulatuvar gruplara göre değerlendirilmesi.....	40

Tablo 26. Belirlenen ölçümlerin ambulatuar gruplara göre değerlendirilmesi	41
Tablo 27. Belirlenen klinik özelliklerin SDDn düzeyine göre değerlendirilmesi	42
Tablo 28. Belirlenen ölçümlerin SDDn düzeyine göre değerlendirilmesi	43
Tablo 29. Primer Sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi	44
Tablo 30. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi	46
Tablo 31. Toplam sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen özelliklere göre değerlendirilmesi	48
Tablo 32. Primer sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi	49
Tablo 33. Sekonder sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi	50
Tablo 34. Toplam sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi	52
Tablo 35. Primer sonlanımı etkileyen faktörler	53
Tablo 36. Sekonder Sonlanımı etkileyen faktörler	54
Tablo 37. Toplam sonlanımı etkileyen faktörler	55

1. ÖZET

Amaç: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, yalnızca hipertansiyon tanısının konulmasında değil, aynı zamanda sahip olduğu belirli ölçüm özellikleri aracılığıyla böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilenimin öngörülmesinde de kullanılmaktadır. Bu özelliklerin prognostik değerlerini inceleyen çeşitli çalışmalar mevcut olmakla birlikte, hangi özelliklerin daha anlamlı öngörüler sunduğu konusunda görüş birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda ambulatuvar kan basıncı ölçüm özelliklerinin, belirlenen sonlanım noktaları üzerinden böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında ölçümü yapılan, en az 5 yıllık poliklinik ve laboratuvar takibi olan 484 hastanın ambulatuvar, kan ve idrar tetkiki sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Kısa dönem kan basıncı değişkenliği 238, *dipping* patern ise 427 hastada analiz edilmiştir. Primer sonlanım noktası olumsuz böbrek etkilenimi (bazal tGFH düzeyi >60 ml/dk/1,73 m² iken finalde <60 ml/dk/1,73 m² olması, bazal-final tGFH düzeyleri arasında %30 ve üzerinde düşüş görülmesi, böbrek yerine koyma tedavisi başlanması), sekonder sonlanım noktası ise serebrovasküler ve kardiyovasküler olay (KVO) varlığı olarak belirlenmiştir. Sonlanım noktalarına ulaşan ve ulaşmayan hastaların ölçüm özellikleri kıyaslanmıştır.

Bulgular: *Dipping* patern analizlerine bakıldığında kronik böbrek hastalığı varlığı ile reverse dipper patern arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (p=0,011). Böbrek nakli öyküsü olan hastaların %79,3'ünde, finalde böbrek yerine koyma tedavisi başlanan hastaların %80'inde *dipping* patern kaybı gözlemlendi (sırasıyla p=0,010 ve p=0,013). Sol ventrikül hipertrofisi görülen hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* paterndeydi (p=0,021). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların %51,2'sinde kardiyovasküler olay varlığı mevcuttu (p<0,001) ve %10,9'unda kardiyak nedenlere bağlı mortalite tespit edildi (p=0,002). Primer sonlanım görülen hastalarda C-reaktif protein (CRP) ortalaması anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,022). Primer ve sekonder sonlanıma ulaşan hastaların oranı *reverse dipper* grubunda sırası ile %46,7 ve %58,1'di (sırasıyla p=0,002 ve 0,001). Hastaların başlangıçtaki proteinüri düzeyleri karşılaştırıldığında primer ve sekonder sonlanım noktası olanlarda daha yüksek izlendi (p değerleri <0,001). Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastalarda gündüz/gece

ağırlıklandırılmış standart sapma (SDdn) ortalamaları diğer gruba kıyasla daha yüksek tespit edildi ($p=0,007$). Çok değişkenli analizde *dipping* patern kaybı ve kısa dönem kan basıncı değişkenliğinin sonlanımlar için bağımsız etkisi saptanmadı. Böbrek sonlanımı için bağımsız risk faktörleri, başlangıçta kronik böbrek hastalığı varlığı ve diabetes mellitus tanısı; KVO gelişimi için bağımsız risk faktörleri ileri yaş ve sigara kullanımı; toplam sonlanım için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, diabetes mellitus tanısı ve artmış albüminüri düzeyi olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: *Dipper* patern ile kıyaslandığında *non-dipper* ve *reverse dipper* paterne sahip bireylerin daha olumsuz böbrek sonuçları ve daha yüksek KVO sıklığı ile karşılaştıkları tespit edilmiştir. Çalışmamız kısa dönem kan basıncı değişkenliği ile böbrek sonlanımı arasında anlamlı bir fark gösterememiş, ancak KVO'yu öngörmede SDdn parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmıştır. Klasik risk faktörlerinin kardiyovasküler ve böbrek sonlanımlarında önemi göz ardı edilmemeli ve bunlara yönelik önlemler tedavi yaklaşımlarına dahil edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Ambulatuvar ölçüm özellikleri, *dipping* patern, kısa dönem kan basıncı değişkenliği, SDdn

2. ABSTRACT

Aim: Ambulatory blood pressure monitoring is utilized not only for the diagnosis of hypertension but also for predicting the impact on the kidney and cardiovascular systems through its specific measurement characteristics. Although numerous studies have examined the prognostic relevance of these parameters, there is currently no consensus on which features provide the most clinically significant predictive value. The aim of this study is to comparatively evaluate the effects of ambulatory blood pressure monitoring derived parameters on the kidney and cardiovascular systems by analyzing their associations with predefined clinical endpoints.

Materials and Methods: Between January 2012 and December 2019, ambulatory blood pressure measurements, along with blood and urine test results, of 484 patients who had been followed for at least five years in outpatient and laboratory settings at the Department of Nephrology, Ankara University School of Medicine, were retrospectively analyzed. Short-term blood pressure variability was assessed in 238 patients, while *dipping* pattern analysis was conducted in 427 patients. The primary outcome was defined as adverse renal outcome, including a decrease in eGFR from >60 ml/min/1,73 m² to <60 ml/min/1,73 m² at final follow-up, a $\geq 30\%$ reduction in eGFR between baseline and final measurements, or initiation of renal replacement therapy. The secondary outcome was defined as the presence of cerebrovascular and cardiovascular events. Ambulatory measurement characteristics of patients who did and did not reach the outcome endpoints were compared.

Results: Analysis of *dipping* patterns revealed a statistically significant association between the presence of chronic kidney disease (CKD) and the *reverse dipper* pattern ($p = 0,011$). Loss of the *dipping* pattern was observed in 79,3% of patients with a history of renal transplantation and in 80% of those who eventually required renal replacement therapy ($p = 0,010$ and $p = 0,013$, respectively). The highest prevalence of left ventricular hypertrophy was detected in patients with the *reverse dipper* pattern ($p = 0,021$). Among patients who reached the primary endpoint, 51,2% had cardiovascular events ($p < 0,001$), and 10,9% experienced cardiovascular mortality ($p = 0,002$). The mean C-reactive protein (CRP) level was significantly higher in patients who reached the primary endpoint ($p = 0,022$). The proportions of patients who reached the primary and secondary outcomes were 46,7% and 58,1%, respectively, in the *reverse dipper* group ($p = 0,001$ and $p = 0,002$, respectively). Baseline proteinuria levels were

significantly higher in patients with both primary and secondary outcomes ($p < 0,001$ for both comparisons). Among patients who reached the secondary endpoint, the mean daytime/nighttime-weighted standard deviation (SDdn) was found to be significantly higher compared to the other group ($p = 0,007$). In multivariate analysis, loss of the *dipping* pattern and short-term blood pressure variability were not found to be independent predictors for either outcome. Independent risk factors for renal outcome included baseline CKD and diagnosis of diabetes mellitus; for cardiovascular events, advanced age and smoking; and for composite outcome, advanced age, diabetes mellitus, and increased albuminuria were identified as independent risk factors.

Conclusion: Compared to the *dipper* pattern, individuals with *non-dipper* and *reverse dipper* patterns were found to have more adverse renal outcomes and a higher incidence of cardiovascular events. In our study, short-term blood pressure variability was not significantly associated with renal outcomes; however, the SDdn parameter yielded statistically significant results in predicting cardiovascular events. The importance of classical risk factors in the development of both cardiovascular and renal outcomes should not be overlooked, and measures targeting these factors should be integrated into treatment approaches.

Key Words: Ambulatory blood pressure monitoring characteristics, *dipping* patterns, short-term blood pressure variability, SDdn

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), küresel ölçekte en yaygın görülen kronik hastalıklar arasında yer almakta olup, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde prevalansında artış devam etmektedir (1). Uygun ve etkili bir şekilde tedavi edilmediğinde, kardiyovasküler olay (KVO) ve serebrovasküler olayların (SVO) insidansında artışa, böbrek fonksiyonlarında bozulmaya ve dolayısıyla sağlık harcamalarında belirgin bir yükselişe neden olabilmektedir. Ambulatuvar kan basıncı (KB) ölçüm cihazlarının yaygın kullanımı, yalnızca HT tanısının konulmasında değil, aynı zamanda hastaların prognozunu değerlendirilmesi, hedef organ hasarının öngörülmesi ve tedavi stratejilerinin planlanmasında klinisyenlere önemli katkılar sağlamaktadır (2).

Son yıllarda, KB'nin sirkadiyen ritme bağlı dalgalanmaları ve kan basıncı değişkenliği (KBD) üzerine gerçekleştirilen bilimsel çalışmaların sayısında dikkate değer bir artış yaşanmıştır. Belirli KBD parametrelerinin kardiyovasküler olayları öngörmedeki etkinliği çeşitli çalışmalarla ortaya konmuş olsa da, böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerine ilişkin literatürde çelişkili bulgulara rastlanmaktadır (3, 4). KBD'nin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre *dipping* paterni olmakla birlikte; standart sapma (SD), gece/gündüz ağırlıklandırılmış standart sapma (SDdn), varyasyon katsayısı (CV), ortalamadan bağımsız varyasyon (VİM) ve ortalama gerçek varyasyon (ARV) gibi diğer parametreler de analizlerde kullanılmaktadır. Bu parametrelerden hangisinin KBD'yi değerlendirmede daha etkin olduğu konusunda bir görüş birliği bulunmaması, KBD analizlerinin klinik uygulamalardaki faydasını kısıtlamaktadır (5).

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2012 ile Aralık 2019 tarihleri arasında ambulatuvar KB ölçümü yapılan hastaların, ambulatuvar ölçüm fenotipleri ve kısa dönem KBD parametreleri ile serebrokardiyovasküler olay (SVKO) sıklığı ve olumsuz böbrek sonuçları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Hipertansiyon

HT, en yaygın kronik hastalıklar arasında yer almakta olup küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmektedir. İskemik kalp hastalığı, inme, diğer kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek hastalığı (KBH), göz hastalıkları ve demans gibi hastalıklar için kritik risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir (6). Özellikle tedavi edilmediği takdirde toplumun tamamı tarafından üstlenilen yüksek maliyetlere yol açmaktadır.

4.1.1. Hipertansiyon Tanımı

HT tanım olarak KB değerlerinin normalin üzerinde olması durumudur. Güncel kılavuzlar ışığında arteriyel KB yüksekliği, uygun şekillerde ölçülen ofis KB ölçümünde sistolik kan basıncı (SKB) değerinin ≥ 140 mmHg, diyastolik kan basıncı (DKB) değerinin ≥ 90 mmHg, ev ölçümlerinde SKB değerinin ≥ 135 mmHg, DKB değerinin ≥ 85 mmHg, 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümünde ise ortalama SKB değerinin ≥ 130 mmHg, ortalama DKB değerinin ≥ 80 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (7).

4.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

HT, kardiyovasküler hastalıkların ve erken ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olup, küresel ölçekte yaklaşık 1,3 milyar insanı etkilemekte ve dolaylı olarak yılda 8,5 milyon ölümden sorumlu tutulmaktadır (1). Dünyada HT prevalansı kadınlarda %32 ve erkeklerde %34'tür. HT prevalansı, dünya genelinde homojen bir şekilde dağılmamaktadır; yüksek gelirli ülkelerde prevalansın azaldığı, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise prevalansın artmaya devam ettiği gözlenmiştir.

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması'na (Patent2) göre, ülkemizde HT prevalansı %30,8 olarak tespit edilmiştir. HT farkındalığı, tedavi oranları ve KB kontrolünde 2003 yılında yapılan ilk çalışmaya kıyasla istatistiksel olarak iyileşmeler görülmekle birlikte, oranlar hala

hedeflenen düzeyde değildir (8). HT tanı farkındalığı 2003 yılında %40,7 iken 2012 yılında %54,7'ye, HT tedavi oranı 2003 yılında %31,1 iken 2012 yılında %47,7'ye yükselmiştir. KB kontrol oranında ise %20,7'den %53,9'a yükselme görülmüştür.

4.1.3. Hipertansiyon Sınıflaması

4.1.3.1. Kan Basıncına Göre Sınıflama

HT'nin doğru bir şekilde sınıflandırılması, hastaların klinik yönetimini belirlemek ve tedaviye başlanacak evreyi saptamak açısından büyük önem taşır. Sağlık otoriteleri, HT tanımı ve sınıflanması için çeşitli kılavuzlar geliştirmiştir.

Güncel olarak en çok kabul gören kılavuzlar 2024 yılında yayımlanan *European Society of Cardiology* (ESC) kılavuzu, 2023 yılında yayımlanan *European Society of Hypertension* (ESH) kılavuzu ve 2017 yılında yayımlanan *American Heart Association / American College of Cardiology* (AHA/ACC) ortak kılavuzudur. İlgili kılavuzların kan basınç düzeyine göre HT sınıflamaları Tablo 1, 2, 3'te gösterilmiştir.

2019 yılında küresel kapsamda yayımlanan kılavuzların ülkemizde tanı ve sınıflama karışıklığı yaratmasının önüne geçebilmek amacı ile Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu yayımlanmıştır (9). Bu rapora göre KB sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir.

2024 yılında yayımlanan ESC kılavuzunda daha önceki kılavuzda yer alan sınıflamalar değiştirilmiş olup hastalar hastalar yüksek olmayan KB, yüksek KB ve HT grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 1) (7).

Tablo 1. ESC 2024 kılavuzu kan basıncı sınıflaması (7)

	Ofis KB Ölçümü (mmHg)	Ev KB Ölçümü (mmHg)	24 Saatlik Ambulatuvar KB Ölçümü (mmHg)	Gündüz Ambulatuvar KB Ölçümü (mmHg)	Gece Ambulatuvar KB Ölçümü (mmHg)
Referans					
Yükselmemiş KB	<120/70	<120/70	<115/65	<120/70	<110-60
Yükselmiş KB	120/70- <140/90	120/70- <135/85	115/65- <130/80	120/70-135/85	110/60- <120/70
HT	≥140/90	≥135/85	≥130/80	≥135/85	≥120/70

KB: Kan Basıncı, HT: Hipertansiyon

Tablo 2. ESH 2023 kılavuzu kan basıncı sınıflaması (10)

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

HT: Hipertansiyon

Tablo 3. AHA/ACC 2017 ortak kılavuzu kan basıncı sınıflaması (11)

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yükselmiş KB	120-129	ve	<80
HT			
Evre 1	130-139	ve/veya	80-89
Evre 2	≥140	ve/veya	≥90

KB: Kan Basıncı, HT: Hipertansiyon

Tablo 4. Türk Hipertansiyon Uzlaşısı Raporu 2019 kan basıncı sınıflaması (9)

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yükselmiş KB	120-139	ve/veya	80-89
HT	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2	≥160	ve/veya	≥100

KB: Kan Basıncı, HT: Hipertansiyon

4.1.3.2. Etiyolojiye Göre Sınıflama

Arteriyel HT; etiyojisine göre Primer (Esansiyel) ve Sekonder (İkincil) HT olarak 2 gruba ayrılmaktadır.

4.1.3.2.1. Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Primer HT, tüm hipertansif hastaların %85-95'lik kısmını oluşturmakta, çoğunlukla asemptomatik olması tanıda gecikmelere ve kardiyovasküler olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (12). Nedenlerinin bilinmediği sıklıkla ifade edilse de bu kısmen hatalı bir ifade olup obezite, insülin direnci, yüksek doz alkol tüketimi, yüksek miktarda tuz alımı, sedanter yaşam tarzı,

yaşlanma, diyetle düşük potasyum ve kalsiyum alımı gibi bir dizi faktörün KB yükselmesine sebep olduğu bilinmektedir (13).

4.1.3.2.2. Sekonder (İkincil) Hipertansiyon

Belirlenebilir bir nedene bağlı olarak gelişen sistemik KB yüksekliği olarak tanımlanır. Arteriyel HT'ye sahip hastaların sadece %5-10'luk bir kısmı sekonder HT formuna sahiptir (14). Böbrek, endokrin ve vasküler nedenler, ilaç kullanımı ve obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı olarak görülebilir (Tablo 5) (15-17).

Tablo 5. Sekonder hipertansiyon nedenleri (15-17)

Endokrin Nedenler <i>-Adrenal Bez Kaynaklı</i> Primer hiperaldosteronizm Feokromasitoma Deoksikortikosteroid fazlalığı Cushing sendromu Mineralokortikoid artışına sebep olan diğer nedenler <i>-Ekstraadrenal Kromaffin Hücre Kökenli Tümörler</i> Paraganglioma <i>-Tiroid/Paratiroid Hastalıkları</i> Hipotiroidi Tirotoksikoz Primer hiperparatiroidi <i>-Hipofiz Bezi Hastalıkları</i> Akromegali Cushing hastalığı	Böbrek İlişkili Nedenler <i>-Böbrek Parankim Hastalığı</i> - Polikistik böbrek hastalığı - Kronik böbrek hastalığı - Üriner sistem obstrüksiyonu - Renin salgılayan tümör <i>-Liddle Sendromu</i> <i>-Renovasküler Hipertansiyon</i> <i>-Renal Arter Stenoza</i> - Aterosklerotik - Fibromuskuler displazi
Gebelik İlişkili Hipertansiyon	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
İlaç ve Madde Kullanımı	Vasküler Nedenler -Aort koarktasyonu -Vaskülitler

4.1.3.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

İzole ofis HT olarak da bilinen beyaz önlük HT, antihipertansif tedavi almayan bir hastada ofis KB ölçümünün yüksek, ambulatuar ve ev kan basınç ölçümlerinin normal olması ile karakterizedir (11). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada prevalansı %15,9 olarak bulunmuş olup; yaşlılarda, kadınlarda ve sigara içmeyenlerde daha sık görülmektedir (18). Normotansif popülasyon ile kıyaslandığında KVO, SVO, kalıcı HT gelişme riski ve diabetes mellitus (DM)

sıklığı minimal olarak daha yüksek görülmüştür (19). Sürekli HT'ye dönüşme oranı %1-8/yıl olarak tespit edilmiş olup bu sebeple hastalara yıllık takip önerilmelidir (20).

4.1.3.4. Maskeli Hipertansiyon

Antihipertansif tedavi almayan bir hastada ofis KB ölçümünün normal, ambulatuar ve ev kan basınç ölçümlerinin yüksek olması olarak tanımlanmaktadır (11). Beyaz önlük HT'nin aksine kardiyovasküler hastalık ve tüm nedenlere bağlı mortalite, normotansif popülasyona oranla 2 kat daha yüksek bulunmuştur (21). Prevalansı yaklaşık %15 olarak belirlenmiş olup olup genç bireylerde, erkek cinsiyette, sigara içicilerinde, fiziksel olarak aktif olanlarda, obezlerde, DM tanısı olanlarda, KBH tanısı olanlarda, ailede HT öyküsü olanlarda, alkol tüketen ve anksiyetik insanlarda daha sık görülmektedir (22). Maskeli HT hastalarında KVO sıklığının, sürekli HT hastalarına çok benzer oranda olduğu görülmektedir (23).

4.1.3.5. Devamlı Hipertansiyon

Hem ofis ölçümü hem de ofis dışı ölçümlere göre KB'nin yüksek olması durumudur (21).

4.1.3.6. İzole Sistolik Hipertansiyon

Sistolik KB ≥ 140 mmHg iken diyastolik KB < 90 mmHg olması durumudur (24).

4.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

KB kontrolü dokuların beslenmesi için kritik öneme sahiptir ve oldukça karmaşık mekanizmalar ile düzenlenmektedir. Bu mekanizmalar vücudu KB düşüklüğü ve yüksekliğinin etkilerinden korumak amacı ile KB'yi belirli aralıklarda tutmayı hedefler. KB'nin iki temel belirleyicisi kalp debisi ve toplam periferik arteriyel dirençtir. Debi, kalp hızı ile atım hacminin çarpımı ile hesaplanır (25). Kalp hızı sempatik-parasempatik sinir sistemi ile kontrol edilir. Toplam periferik vasküler direnç, aortanın başlangıcından sağ atriuma kadar olan toplam vasküler direnci ifade etmekte olup lokal ve sistemik vazoaaktif maddeler ile düzenlenmektedir

(26). SKB, miyokard kasılması ile büyük arteriyel damarlarda oluşan en yüksek basınç, DKB ise kalbin relaksasyon evresinde büyük arteriyel damarlardaki en düşük basınç olarak tanımlanmaktadır (27).

4.1.4.1. Genetik

HT, aile bireyleri arasında sıklıkla beraber görülebilmekte, her iki ebeveyninde HT tanısı olan çocuklarda görülme sıklığı artmaktadır. Çeşitli çalışmalar HT'nin %60 oranında ailesel faktörlere, %40 oranında ise çevresel faktörlere bağlı olduğunu göstermektedir (28). Yapılan çalışmalarda 100'den fazla tek gen nükleotid polimorfizminin KB artışı ile ilişkisi ortaya konulmuştur. HT'ye neden olan bazı önemli mutasyonlar corin gen mutasyonu, tiamin transporter genetik varyasyonları, üromodulin kodlanmasını sağlayan UMOD genindeki varyasyonlar, anjiotensinojen ve anjiotensinojen reseptör genetik mutasyonlarıdır (28, 29).

4.1.4.2. Sempatik Sinir Sistem Aktivitesinde Artış

Sempatik sinir sistem aktivite artışı; kalp hızı, kardiyak output, periferik vasküler direnç, plazma ve üriner norepinefrin artışına neden olarak KB yükselmesine sebep olur (17). KB regülasyonunda karotis sinüs ve arkus aortada bulunan baroreseptörler önemli rol oynar. KB veya volüm artışı ile aktive olan bu reseptörler; santral sinir sistemine inhibitör sinyaller göndererek parasempatik efferent yolakta artışa, sempatik efferent yolakta ise azalmaya neden olarak bradikardi ve periferik vasküler dirençte azalmayla KB yükselişini kompanse etmeye çalışır (30). HT'de ise baroreseptör aktivasyonu için gereken KB eşliğinde yükselme ve baroreseptör reflekte bozulma görülmektedir. Karotis cisimdeki kemoreseptörlerin hipoksi ile uyarılması da sempatik sistemi harekete geçirerek, KB yükselmesine neden olmaktadır (31). KBH'de üremik toksinler ve böbrek iskemisi, sempatik sistem aktivasyonu ile KB yükselmesine yol açar (32). Emosyonel ve fiziksel stres de sempatik sistemde aktivasyona neden olarak KB artışına sebep olmaktadır.

4.1.4.3. Böbrek İlişkili Mekanizmalar

HT patogenezindeki temel faktörlerden biri artmış tuz alımı ile böbreğin artan sodyum yükünü atma kapasitesindeki azalmadır (33). Artmış tuz yükü plazma hacim artışına bağlı olarak HT'ye yol açar. Aynı zamanda artmış tuz yükü Na/K-ATPaz pompa inhibisyonuna yol açan kardiyak glikozidleri arttırarak hücre içi kalsiyum artışı ile kalp kasında vazokonstrüksiyon ve kardiyak kontraktilitede artışa yol açmaktadır (34). Artmış tuz yükü plazma hacim artışından bağımsız bir etki olarak proinflamatuvar sitokinlerde, fibrotik bir sitokin olan TGF-Beta'da, böbrek anjiotensin 2 tip 1 reseptörlerde artışa yol açarak HT patofizyolojisinde rol oynar (35, 36). Ayrıca normotansif bireylerde plazma hacim artışını normalize eden basınç natriürez eşiği, hipertansif bireylerde böbrek tuz atılım kapasitesinde azalma sebebi ile daha yüksek değerlerde devreye girer. Böbrek medullasının iskemi ve inflamasyonu basınç natriürezini olumsuz etkileyerek HT gelişmesinde etken olmaktadır (37).

4.1.4.4. Vasküler Mekanizmalar

Sağlıklı damar endoteli, lokal nitrik oksit ve endotelin salgılayarak vasküler tonusu ve KB'yi dengeler. HT'de endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salınımı azalır, damar kontraksiyonunun artması sonucu periferik vasküler direnç artar ve bu da KB yükselmesine neden olur (38). HT hastalarında reaktif oksijen ürünlerinin artışı sonucu nitrik oksit inaktive olur. Endotelin potent bir vazoaktif maddedir ve endotel hücreleri tarafından üretilir. Endotelin-1'in kronik aktivasyonu böbrek ETA reseptörlerini uyararak HT patogenezinde rol oynar (39).

4.1.4.5. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS aktivasyonu; endotel disfonksiyonuna, vasküler yeniden yapılanmaya ve HT'ye neden olan en önemli hormonal mekanizmalardandır (40). Renin, proteaz yapıda bir enzim olup ekstrasellüler volüm ve arteriyel vazokonstrüksiyon düzenlenmesinde rol oynar. Anjiotensinojen'in anjiotensin 1'e parçalanmasından renin sorumludur. Anjiotensin converting enzim ise anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye dönüştürür (41). Anjiotensin 2, arteriyel kası etkileyerek damar kasılması ve periferik direncin artmasına neden olur; böylece KB yükselmesinde rol oynar. Aynı zamanda böbrek tübüllerinden sodyum geri emilimini direkt

olarak arttırıcı etkisi de vardır. Aldosteron salınımını da uyararak böbrek sodyum reabsorbsiyonunu arttırır ve KB yükselir (42).

4.1.4.6. Obezite

Artmış vücut ağırlığının sempatik aktiviteyi arttırarak HT'ye sebep olduğu gösterilmiştir. Sempatik aktivite artışı sağlayan stimulus net olarak bilinmemektedir. Obezitede HT'a neden olan diğer faktörler arasında leptin direnci, adipositokinlerin artışı, RAAS aktivite artışı sayılabilir (43).

4.1.4.7. Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA)

OUA hastalarında katekolaminlerin plazma ve idrar metabolitlerinde artış izlenmektedir (44). Ayrıca gelişen hipoksi, karotis cisim kemoreseptörlerini uyararak KB'yi arttırır (31).

4.1.4.8. İnsülin Direnci

Sempatik aktivitede artış, insülin direnci ile ilişkili olarak insülin salınımının bozulmasına sebep olur. İnsülin böbrekten sodyumun geri emilimini, sempatik sistemin uyarılmasını, transmembran iyon transportunu arttırarak HT'ye zemin hazırlar (45). Sempatik aktivasyon, hem insülin direncini hem de KB'yi arttırmaktadır.

4.1.4.9. Ürik Asit Artışı

Ürik asit artışı, böbrek vazokonstrüksiyonu ile KB artışına neden olmaktadır ve ürik asit miktarının azalmasını sağlayan tedaviler ile KB azalmaktadır (46). Ayrıca artmış ürik asit, sodyum atılımını azaltarak ve mikrovasküler böbrek hastalığına yol açarak KB'yi artırır (17).

4.1.4.10. Cinsiyet Farklılığı

Erkeklerde HT, kadınlara oranla daha sık görülür. Androjenler; tromboksan A2, norepinefrin ekspresyonu ve endotelial aktivasyonu uyararak vazokonstrüksiyona ve HT'ye sebep olmaktadır (47).

4.1.4.11. Vitamin D eksikliği

D vitamini, damar tonusunun dengelenmesinde rol oynamaktadır. Bunu düz kas içerisindeki kalsiyum birikimi ve buna bağlı olarak jukstaglomerüler hücrelerde renin salınımını inhibe ederek sağlar. D vitamini, ileri glikolizasyon son ürünlerinin endotel üzerindeki olumsuz etkisini azaltarak ve nitrik oksitin etkisini düzenleyerek KB üzerine olumlu etki gösterir (48).

4.1.5. Hipertansiyon ve Hedef Organ Hasarı

KB kontrolünün sağlanamadığı durumlarda vücutta birçok organ ve doku etkilenmektedir. Kalp, böbrek, beyin, göz, büyük arterler bunlardan başlıcalarıdır. HT sonucu bu organların etkilenimine hedef organ hasarı adı verilmektedir (49). Bu hasar sadece doğrudan KB yüksekliği ile değil, aynı zamanda HT sonucu tetiklenen ateroskleroz, aterogenez ve trombogenez ile de ilişkilidir (50).

4.1.5.1. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Sistem

Esansiyel HT tanılı hastaların sol ventrikül hipertrofisine (SVH) sahip olduğu ve bunun olumsuz sonuçları bilinmektedir. HT'nin başlangıç evresinde adaptif bir mekanizma olarak gelişen fizyolojik hipertrofidan, HT kontrol altına alınmadığı sürece çok sayıda karmaşık mekanizmalar ile patolojik hipertrofiye geçiş gözlenir (51). Etkin tedavi ile sol ventrikül kitlesinde (SVK) ve KVO sıklığında azalma olduğu belirtilmiştir (52). Framingham Kalp Çalışmasında SVH, erkeklerde %16, kadınlarda ise %19 oranında tespit edilmiştir (53). Aynı çalışmada 70 yaşın üzerindeki hastalarda, SVH prevalansı erkek hastalarda %33, kadın hastalarda %49 olarak görülmüştür. SVH varlığı miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği (KY),

aritmiler ve ani kardiyak ölüm gelişme olasılığını arttırmaktadır (51). SVH'ye sahip erkek cinsiyette ani kardiyak ölüm riski 6-8 kat, kadın cinsiyette ise 3 kat yüksek görülmüştür (54). Yapılan bir meta-analiz sonucunda SVH'si olan hastalarda supraventriküler aritmi riskinin 3,4 kat, ventriküler aritmi riskinin ise 2,8 kat arttığı tespit edilmiştir (55). Aritmi sıklığının artışından, kalpte hipertrofi sonrası gelişen fibrozis ve disfonksiyonel doku artışı sorumlu tutulmaktadır (56). Transtorasik ekokardiyografi (TTE), hipertansif kalp hastalığını tespit etmede önemli bir rol oynamaktadır. TTE, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ve global longitudinal strain ölçümü için kullanılabilir. Global longitudinal strain sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı olmadığı için, HT'li hastalarda hasarlı sol ventrikül sistolik fonksiyonunun erken bir belirteci olduğu düşünülür (57). HT, KY'ye neden olan en önemli risk faktörlerinden biridir. Framingham Kalp Çalışmasında KY tanılı hastaların %91'inde son 20 yıl içinde HT öyküsü mevcuttur. HT tanısının, erkek KY vakalarının %39'unda, kadın vakaların ise %59'unda mevcut olduğu gösterilmiştir (53). Artan KB, sol ventrikülde öncelikle konsantrik hipertrofiye yol açar ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY gelişebilir. Yetersiz KB kontrolü ve ek komorbiditeler sonucunda düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY gelişebilmektedir. Düşük ejeksiyon fraksiyonlu KY; azalmış sol ventrikül fonksiyonu, eksantrik hipertrofi ve sol ventrikül dilatasyonu ile karakterizedir (58).

4.1.5.2. Hipertansiyon ve Böbrek

HT, KBH'nin DM'den sonra en sık ikinci nedenidir. HT'ye bağlı böbrek hasarına hipertansif nefropati ismi verilmektedir. Hipertansif nefropati patogenezinden, afferent arteriol hiyalinizasyonu, glomerül hasarı, RAAS aktivasyonu, podosit kaybı ve tübülointerstisyel fibrozis sorumlu tutulmaktadır (59). Bozuk böbrek fonksiyonu KB artışına neden olurken, HT de KBH'de ilerlemeye neden olmaktadır. KBH, üç aydan uzun süre glomerüler filtrasyon hızının (GFH) 60 ml/dk/1,73 m²'den düşük olması ve/veya böbrek hasar belirteçlerinin bulunması olarak tanımlanmaktadır (Tablo 6) (60). Güncel *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) kılavuzuna göre KBH ve albüminüri evrelemesi Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir (60). Etkin tedavi ile KB kontrolü sağlanması, GFH kaybında yavaşlama, albüminüride ve kalp-böbrek sendromların görülme sıklığında azalma sağlamaktadır. İdrar albümin atılımının, böbrek ve kardiyovasküler olayların temel bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (61). RAAS blokajı, albüminüri ve olumsuz olay sıklığını azaltmada tedavide en etkili seçenektir.

Tablo 6. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri (60)

Böbrek Hasar Belirteçleri	Albüminüri İdrar sedimenti anormallikleri Devamlı hematüri Tübüler bozukluklar nedeni ile elektrolit ve diğer bozukluklar Histolojik bozukluklar Görüntüleme ile saptanan yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
GFH'de azalma	tGFH <60 ml/dk/1,73 m ²

Tablo 7. KBH evrelemesi (tGFH'ye göre) (60)

Evre	Tanım	tGFH düzeyi (ml/dk/1,73 m²)
G1	Normal veya yüksek	≥ 90
G2	Hafifçe azalmış	60-89
G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45-59
G3b	Orta-şiddetli derecede azalmış	30-44
G4	Şiddetli derecede azalmış	15-29
G5	Böbrek Yetmezliği	< 15

Tablo 8. Albüminüri evrelemesi (60)

Kategori	Albümin ekskresyon hızı (mg/24 saat)	Albümin/ kreatinin oranı (mg/g)	Tanım
A1	<30	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış
A3	<300	<300	Şiddetli artmış

4.1.5.3. Hipertansiyon ve Göz

KB'nin akut ve/veya kronik yükselmelerinden kaynaklanan göz hasarı, hipertansif göz hastalığı olarak adlandırılır (62). En sık görülen hipertansif göz hasarı, retinaya hasar veren hipertansif retinopatidir. Diğer hastalıklar, koroidi etkileyen hipertansif koroidopati ve optik siniri etkileyen hipertansif optik nöropatidir. Bu hastalıklara ek olarak HT; diyabetik retinopati, retinal arter ve ven tıkanıklığı, retinal arter embolisi, yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve glokom için de risk faktörüdür (63).

4.1.5.4. Hipertansiyon ve Beyin

HT, iskemik ve hemorajik inme için önemli bir risk faktörüdür. HT'nin kognitif fonksiyonların gerilemesinde ve demans gelişiminde önemli risk faktörü olduğuna dair kanıtlar

da son yıllarda artmaktadır (64). HT, serebral arter ve arteriollerde ateroskleroza yol açarak iskemik hasara neden olabilmektedir (65). Aynı zamanda beyaz cevheri besleyen arter ve arteriollerin fibrinoid nekrozuna neden olarak laküner enfarkt ve serebral hemorajilere yol açmaktadır. Kronik HT hastalarında, çapı 0,3 mm'den daha küçük olan kan damarlarında oluşan mikroanevrizmalara Charcot-Bouchard anevrizmaları adı verilmektedir ve bu anevrizmalar intraserebral kanamalara neden olmaktadır (66). HT için sınır değerlerin SKB ≥ 160 mmHg ve/veya DKB ≥ 95 mmHg olarak belirlendiği Framingham çalışmasına dayanarak, HT'nin serebral infarktüs riskini erkeklerde 2,7 kat, kadınlarda ise 2,3 kat artırdığı saptanmıştır (67).

4.2. Kan Basıncı Ölçüm Yöntemleri

4.2.1. Ofis Kan Basıncı Ölçümü

Hekim veya sağlık personeli tarafından klinikte yapılan ölçümlere ofis ölçümü adı verilir. Uygun bir ölçüm için hasta en az 5 dakika oturur pozisyonda dinlenmiş olmalı, 30 dakika öncesinde egzersiz ve uyarıcılardan (sigara, kafein vs.) kaçınmalı, uygun boyutta manşet kullanılmalı, hastanın sırtı desteklenmeli, manşet kalp hizasında olmalı ve stetoskop manşet altına konulmamalıdır (68). Bir-iki dakika aralıklarla toplam 3 ölçüm yapılması önerilmektedir. İlk ölçümde KB hangi kolda yüksek gelirse, diğer ölçümler o koldan yapılmalı ve son 2 ölçümün ortalaması alınmalıdır (7). Eğer iki kol arası KB'de >10 mmHg fark var ise ek ölçüm önerilmektedir.

4.2.2. Ev Kan Basıncı Ölçümü

Hastanın evde kendi KB'sini, ideal olarak üst kol osilometrik bir manşet cihazı ile ölçtüğü ofis dışı KB ölçüm yöntemidir. Her ölçüm seansında bir-iki dakika aralıklar ile 2 ölçüm yapılması ve bu ölçümlerin ortalamasının alınması önerilmektedir. Ölçümler en az 3-7 gün boyunca sabah-akşam olacak şekilde aynı saatlerde yapılmalıdır (69). Ev ölçümleri ile HT tanısı koymak için SKB değerinin ≥ 135 mmHg, DKB değerinin ≥ 85 mmHg olması gerekmektedir (7).

4.2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

1997 yılında Myers ve arkadaşları, beyaz önlük etkisini ortadan kaldırmak amacıyla elektronik bir kayıt cihazı kullanarak KB ölçümü yapma gerekliliğini vurgulamış ve kısa bir süre sonra ilk otomatik elektronik kayıt cihazı üretilmiştir (70). Ambulatuvar KB ölçüm cihazları ile hastanın 24 saatlik KB ölçümlerini kayıt altına almak mümkün olmuştur. Ölçümler genel olarak 15-30 dakika aralıklarla yapılmaktadır. Sabah saat 7.00 ve akşam saat 23.00 arası gündüz ölçümleri (toplam 16 saat), akşam saat 23.00 ve sabah saat 7.00 arası gece ölçümleri (toplam 8 saat) olarak programlanmıştır. İdeal bir analiz için en az %70 oranında başarılı ölçüm gerekmekte olup bu oran 24 saatte 27 ve daha fazla başarılı ölçüme denk gelmektedir (71). Yapılan çalışmalarda ambulatuvar KB ölçümünün, ofis ölçümünden ziyade ev ölçümleri ile korelasyonu daha yüksek bulunmuştur (72). Antihipertansif tedavi düzenlemesinde ambulatuvar KB ölçümünün rolü gün geçtikçe artmaktadır (2).

4.3. Kan Basıncı Değişkenliği ile İlişkili Özellikler

KBD; nörohormonal ve kardiyovasküler mekanizmaların, çevresel ve davranışsal faktörlerin karmaşık ve dinamik etkileşimi ile düzenlenir. Değişken koşullarda organ perfüzyonunu sağlamak açısından kritik öneme sahiptir (73). KBD'nin kardiyovasküler sonuçlarla bağlantılı olabileceği öngörülse de, pratikteki etkilerinin net bir şekilde ortaya konulamamış olması, klinik uygulamalarda sınırlı bir kullanım alanı bulmasına neden olmaktadır. HT tedavisinde yakın zamana kadar sadece ortalama KB düzeylerine odaklanılmıştır.

4.3.1. *Dipping* Paterni

Ambulatuvar KB ölçümü, uyku sırasında sirkadiyen ritme uygun olarak fizyolojik KB düşüşü olup olmadığını değerlendirmek için tek ölçüm yöntemidir. *Dipping* patern, KBD'nin literatürde en sık kullanılan belirteçidir (74). *Dipping* patern tespiti için sistolik, diyastolik veya ortalama KB değişimlerinden hangisinin kullanılması gerektiği hakkında tartışmalar olsa da en yaygın kullanılan değer SKB değişimidir. Uyku sırasında SKB'de %10-20 arası düşüş olması *dipper* patern, %20'den fazla düşüş olması aşırı *dipper* patern, %10'dan daha az düşüş olması *non-dipper* patern olarak adlandırılır. Uyku sırasında SKB'de yükselme gözlenmesine ise

reverse dipper patern adı verilmektedir (74). *Dipping* patern sınıflaması Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9. Gece ölçümlerinde kan basıncı düşüş yüzdesine göre *Dipping* patern sınıflaması (74)

Sınıflama	Gece KB düşüş yüzdesi
<i>Dipper</i> Patern	% 10-20
<i>Non-dipper</i> Patern	< % 10
<i>Reverse Dipper</i> Patern	< % 0
Aşırı <i>Dipper</i> Patern	>% 20

KB: Kan Basıncı

Non-dipper paternin, yaşlı ve KBH tanısına sahip popülasyonda *dipper* paterne göre daha sık görüldüğünü ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (75). Birçok çalışma, *dipping* paternlerinin hastalarda olumsuz böbrek olaylarını ve KVO görülme ihtimalini öngörme potansiyeline sahip olduğunu ortaya koymuştur. Tekrarlayan ölçümlerle *dipping* patern değişimini araştıran iki çalışmada, 4 hafta aralıklarla yapılan ölçümlerde tedavi görmemiş hastaların sırasıyla %75 ve %82'sinde *dipping* paternleri değişmeden aynı kalmıştır. (76, 77). 906 hastanın verilerinin incelendiği bir çalışmada, ölümcül ve ölümcül olmayan KVO riski, *non-dipper* patern ve hedefte olmayan KB düzeyine sahip hastalarda, *dipper* patern ve hedefte KB düzeyine sahip hastalara kıyasla 2,1 kat daha yüksek bulunmuştur (78). Evre 2-5 KBH tanılı 436 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) gelişen hastaların oranı *non-dipper* ve *reverse dipper* paterne sahip hastalarda, *dipper* paterne sahip hastalara kıyasla sırası ile %62 ve %72 oranında daha fazladır (79). *Non-dipper* paternin; HT tanılı tedavi altındaki hastalar ve HT tanısı olmayan hastalarda, KB takipleri hedefte olmasına rağmen olumsuz böbrek sonuçlarını ve KVO sıklığını arttırdığını gözlemleyen çalışmalar da mevcuttur. Altta yatan mekanizma tam olarak anlaşılammış olsa da, bozulmuş sirkadiyen ritmin böbrek ve kardiyovasküler sistem üzerine etkileri ile ilişkilendirilmiştir (78). *Non-dipper* ve *reverse dipper* paterne sahip hastalarda aşırı tedavi ilişkili hipoperfüzyona dikkat edilerek antihipertansif tedaviyi arttırmanın, böbrek ve kardiyovasküler olumsuz olay sıklığında azalma sağlayabileceği üzerinde durulmaktadır (80). Sirkadiyen ritmin geri kazanılması amacı ile uygulanabilecek antihipertansif ilaç alımını sabah saatlerinden uyku saatine çekmek de hastalarda proteinüri ve KVO sıklığını azaltan bir yöntem olarak görülmektedir (81). Kaptopril ile yapılan bir çalışmada plaseboya oranla *dipper* paterni, ilaç kullanmayan hastalardan 7 kat oranla anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir (82). Amlodipin ve temokaprilin; *non-dipper* paterne sahip hastalarda karşılaştırıldığı bir çalışmada ise amlodipin, sabah ve akşam KB kontrolünde daha etkili bulunmuştur (83).

4.3.2. Kan Basınç Değişkenliği ile İlişkili Diğer Parametreler

KBD; farklı dakikalarda ve saatlerde yapılan ölçümlerle sınıflandırıldığında kısa vadeli KBD, farklı günlerde yapılan ölçümler ile sınıflandırıldığında orta vadeli KBD, farklı haftalar ve aylarda yapılan ölçümler ile sınıflandırıldığında ise uzun vadeli KBD adını almaktadır. Yeni nesil manşetsiz kişisel takip cihazları ile hastaların atımdan atıma değişkenliğini değerlendirmek mümkün olmuş ve buna da çok kısa vadeli KBD adı verilmiştir (84). Ambulatuvar ölçüm verileri kısa vadeli KBD'yi tespit etmektedir ve KBD tespiti için en çok çalışılmış, invaziv olmayan en iyi ölçüm yöntemidir. Buna rağmen bireyin aktiveleri günden güne değişkenlik gösterebileceği için bir günlük ambulatuvar ölçüm ile KBD değerlendirmesi yeterli olmayabilir. Bu sebeple 48 saatlik ambulatuvar KB ölçümü yapılması ile daha doğru sonuçlar alınabileceğini savunan yayınlar bulunmaktadır (84).

Kan basınç değişkenliğinin toplam dört parametresi bulunmakta olup bunlar SD, CV, ARV ve VİM'dir. KBD değerlendirmek için altın standart bir yöntem belirlenememiş olması, KBD'nin yorumlanması için en önemli sınırlamadır. En basit ve en yaygın olarak kullanılan değişkenlik parametresi, KB ölçümlerinin ortalama KB etrafındaki dağılımını yansıtan SD'dir. SDdn, gündüz ve gece periyotlarındaki ölçüm saatlerine göre ağırlıklandırılmış bir SD parametresidir. Daha yüksek ortalama KB, daha yüksek SD ile ilişkili olacağı için SD'nin ortalama KB'ye bölünmesi ile CV değeri hesaplanır (85). CV, ortalama KB ile KBD korelasyonunu azaltsa da tamamen ortadan kaldırmaz (5). VİM parametresi, ortalama KB'nin değişkenliğe etkisini tamamen ortadan kaldırmak için türetilmiştir ve hesaplanması karmaşıktır. VİM, ortalama sistolik KB'nin (x eksen) SKB'nin standart sapmasına (y eksen) karşı çizildiği bir eğriye oturtularak hesaplanır ve eğriden x parametresi tahmin edilir. Nihai değer $SD / (\text{ortalama SKB})^x$ formülü üzerinden hesaplanır (86, 87). ARV adı verilen başka bir parametre ise, belirli zaman diliminde kaydedilen ardışık ölçümler arası mutlak farkları ortalama olarak aldığı için SD'ye göre daha güvenilir kabul edilmekte, ancak yüksek ölçüm doğruluğu gerektirmektedir (88).

8938 hasta ile yapılan bir çalışmada SKB değişkenliğinin, kardiyovasküler mortalite ve serebrovasküler olayların bağımsız bir öngörücüsü olduğu tespit edilmiştir (3). Çalışmada SD, SDdn ve ARV parametreleri kıyaslamalı olarak değerlendirilmiş ve çok değişkenli analizlerde sadece ARV parametresinin KVO ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkide olduğu görülmüştür. İlaç tedavisinin KBD'ye etkisi ve KBD'nin zayıf tekrarlanabilirliği nedeniyle kullanımının sınırlı olabileceği görüşü belirtilmiştir. İlaç ve KBD ilişkisini araştıran birçok çalışma ise kalsiyum kanal blokerlerinin (özellikle amlodipin) diğer ilaç gruplarından daha iyi oranda KBD kontrolü sağladığını göstermektedir (89-91).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Tasarımı

Bu araştırma, tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 13.05.2024 tarihli ve İ04-335-24 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı tarafından Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında ambulatuvar KB ölçümü yapılan 1087 hasta incelenmiştir. En az 5 yıllık poliklinik takibi olan hastalar arasından, dışlama kriterleri devreye koyulduğunda toplam 484 hastanın sonuçları retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır (Şekil 1). Hastaların yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), HT, hiperlipidemi (HL), DM tanıları, KBH tanısı ve evresi, tuzsuz diyet uyumu, sigara kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı, ofis KB ölçüm değerleri, ambulatuvar KB ölçüm parametreleri, ambulatuvar ölçüm tarihine en yakın tarihli olan başlangıç kan-idrar tetkikleri ve poliklinik takiplerindeki tetkikler, final zamanına en yakın tarihli ekokardiyografi bulguları, varsa ölüm tarihleri ve ölüm nedenleri analiz edilmiştir. Veriler hastane bilgi sistemi Avicenna üzerinden temin edilmiştir. Ambulatuvar KB ölçüm parametreleri ile hastaların takiplerinde gelişen böbrek ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 10 ve Tablo 11'de belirtilmiştir. Ambulatuvar grup analizlerinde hastalar kontrol grubu (n=57) ve hipertansif grup (n=212) olarak iki grup halinde değerlendirilmiştir. *Dipping* patern ve sonlanım noktası analizlerinde kontrol grubu olan hastalar dahil edilmemiştir.

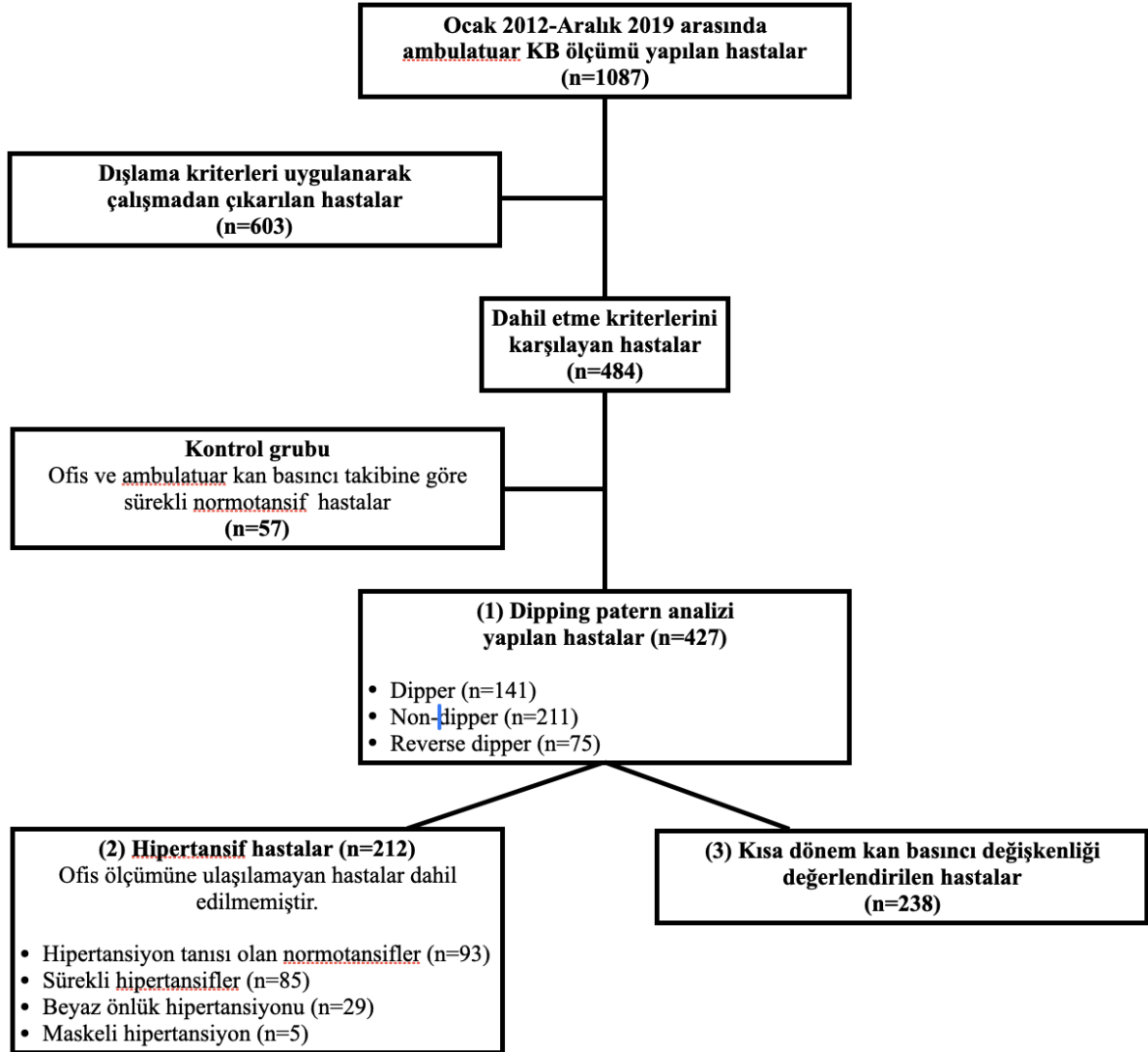
Ölçümler Mobil-O-Graph New Generation 24h ABP-Control marka-model cihaz ile yapılmıştır. Saat 07.00-22.59 arası gündüz, 23.00-06.59 arası ise gece ölçümü olarak programlanmıştır.

Tablo 10. Dahil edilme kriterleri

18 yaş üstünde olmak
Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında ambulator KB ölçümü yapılmış olması
Ölüm sonrası en az 5 yıllık poliklinik takibi olması

Tablo 11. Dışlama kriterleri

18 yaş altında olmak
Ölüm yapıldığında diyaliz hastası olmak
Remisyonda olmayan glomerüler hastalığa sahip olmak
Glomerüler hastalığı olup takip sırasında hastalıkta relaps/rekürrens gelişmesi
En az 5 yıllık poliklinik takibi olmaması
Ölüm zamanında akut böbrek hasarı izlenmesi
Ambulator kan basıncı ölçümü sonrası 6 ayda böbrek yerine koyma tedavisine başlanmış olması



Şekil 1. Çalışmanın hasta popülasyonu

5.2. Hasta ve Hasta Özellikleri ile İlgili Belirlenen Tanımlar

5.2.1. tGFH

Çalışmamızda belirtilen zaman aralığında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında farklı formüller ile tGFH hesaplanmış olması nedeniyle, sağlıklı ve objektif bir değerlendirme yapılabilmesi için hastaların tüm tGFH değerleri 2021 CKD-EPI Kreatinin formülüne göre hesaplanmıştır (92).

5.2.2. KBH ve Albüminüri Evresi

Hastaların KBH ve albüminüri evrelemeleri güncel KDIGO kılavuzuna göre yapılmıştır (60).

5.2.3. Kardiyovasküler Olay

KY, akut koroner sendrom, koroner stent implantasyonu, koroner arter bypass graft, aritmi, aort diseksiyonu, pulmoner HT, pulmoner emboli, periferik arter hastalığı bu başlık altında incelenmiştir.

5.2.4. Serebrovasküler Olay

Serebral infarkt, serebral hemoraji ve ciddi darlık yaratan karotis arter stenozu bu başlık altında incelenmiştir.

5.2.5. Sol Ventrikül Hipertrofisi

SVH varlığı ve derecelendirmesi için Devereux ve Reichek Formülü kullanılmıştır (93). Hastaların SVK ve SVKİ'leri analiz edilmiştir.

5.2.6. Kontrol Grubu

Çalışmada kontrol grubu olarak, ofis ve ambulator KB ölçümlerine göre sürekli normotansif seyreden, HT tanısı olmayan hastalar belirlenmiştir.

5.2.7. Hipertansiyon Grubu

Ambulator KB ölçümü sırasında HT tanısı olan hastalar ile ofis ve ambulator KB ölçümü sonucunda ölçüm tarihindeki güncel ESC kılavuzuna göre hipertansif olan hastalar belirlenmiştir.

5.2.8. Delta tGFH

Primer sonlanım noktası komponentlerinden biri tGFH düşüş oranı olarak belirlenmiş olup, hastaların bazal-final tGFH değişim oranı için delta tGFH kavramı düzenlenmiştir. Oran olarak %30'luk tGFH düşüşü belirlenmiştir.

5.2.9. Primer Sonlanım Noktası

Çalışmamızda primer sonlanım noktası; bazal tGFH düzeyi >60 ml/dk/1,73 m² iken finalde <60 ml/dk/1,73 m² olması, bazal-final tGFH düzeyleri arasında %30 ve üzerinde düşüş görülmesi, finalde KRT başlanmış olması koşullarından birini sağlamak olarak belirlenmiştir.

5.2.10. Sekonder Sonlanım Noktası

Sekonder sonlanım noktası SVKO görülmesi olarak belirlenmiştir.

5.2.11. Birleşik Sonlanım Noktası

Primer ve sekonder sonlanım noktalarından en az birisine ulaşmak olarak belirlenmiştir.

5.2.12. CV ve VİM Hesaplanması

CV yüzdesi hesaplanırken, ambulatuvar ölçümlerden elde edilen SD ve ortalama ambulatuvar SKB değerleri kullanılmaktadır (5).

$$CV = \left(\frac{SD}{\text{Ortalama SKB}} \right) \times 100$$

VİM değeri hesaplanırken karmaşık bir formül kullanılmaktadır. Formüldeki x katsayısı, tüm örneklem arasında doğrusal olmayan bir regresyon modelinden elde edilir. K katsayısı, tüm örneklemin ambulatuvar ortalama SKB'sinin x kuvvetine yükseltilmesi ile elde edilmektedir (87).

$$VIM = k \times \frac{SD (SKB)}{(\text{Ortalama SKB})^x}$$

$$k = \text{Ortalama}((\text{Ortalama SKB})^x)$$

5.3. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama (ort), standart sapma (SS), minimum, maksimum, medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Çalışmada gruplu değişkenler arasındaki ilişkide Ki-kare testi, sayısal değişkenlerin gruplara göre farklılık göstermesi için iki grup için bağımsız gruplar t-testi/Mann Whitney testi, ikiden fazla grup için tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi ile analiz edilmiştir.

İki kategorik değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesinde kullanılan test Ki-kare'dir. Sayısal bir değişkenin gruplara (2 gruplu) göre karşılaştırılmasında kullanılan test bağımsız

gruplar (parametrik) t-testi/Mann Whitney (parametrik olmayan)'dir. Sayısal bir değişkenin ikiden fazla gruba göre karşılaştırılmasında kullanılan test Tek yönlü ANOVA (parametrik)/Kruskal Wallis (parametrik olmayan)'dir.

Çalışmada belirlenen sonlanım noktalarına ulaşan ve *reverse dipper* paterne sahip olan hastaların tek faktörlü modelde istatistiksel olarak anlamlı görülen risk faktörleri; bağımlı değişkenin sonuç değişkeni olduğu, bağımsız değişkenlerin hem kategorik hem sayısal değişken olarak alınabildiği test tekniği olan lojistik regresyon testi ile ayrıca analiz edilmiştir.



6. BULGULAR

6.1. Tüm Hastalarda Demografik Verilerin, Ambulatuvar ve Laboratuvar Ölçüm Parametrelerinin Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 484 hastanın demografik özellikleri Tablo 12’de gösterilmektedir. Hastaların %65,1’i kadındı. HT tanısı %81,2, DM tanısı %31,6, HL tanısı ise %48,9 oranında saptandı. Böbrek nakli öyküsü olanların oranı %6,6 idi. Tuzsuz diyet uyumu sağladığını beyan edenlerin oranı %32,3, sigara kullandığını ifade edenlerin oranı ise %25,8 idi.

Tablo 12. Demografik özelliklerin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Cinsiyet	Erkek	169	34,9
	Kadın	315	65,1
	Toplam	484	100,0
HT tanısı	Yok	91	18,8
	Var	393	81,2
	Toplam	484	100,0
HL tanısı	Yok	248	51,1
	Var	236	48,9
	Toplam	484	100,0
DM tanısı	Yok	331	68,4
	Var	153	31,6
	Toplam	484	100,0
Böbrek nakli varlığı	Yok	452	93,4
	Var	32	6,6
	Toplam	484	100,0
Soliter Böbrek	Yok	464	95,9
	Var	20	4,1
	Toplam	484	100,0
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	243	67,7
	Var	116	32,3
	Toplam	359	100,0
Sigara Kullanımı	Yok	285	74,2
	Var	99	25,8
	Toplam	384	100,0
Anti-HT ilaç kullanımı	Yok	171	35,3
	Var	313	64,7
	Toplam	484	100,0

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus

Çalışmaya dahil edilen 484 hastadan 269'unun ofis kan basınç ölçümlerine ulaşılabilmektedir. Bu hastaların ambulatuvar kan basınç ölçüm fenotip dağılımı Tablo 13'te gösterilmiştir.

Ambulatuvar KB fenotiplerine göre hastalar beş farklı grupta değerlendirilmiştir. Sürekli normotansif olup HT tanısı olanlar %34,6, sürekli normotansif olup HT tanısı olmayanlar %21,2, sürekli hipertansif olanlar %31,6, beyaz önlük HT'si olanlar %10,8 ve maskeli HT'si olanlar %1,9 oranında saptanmıştır.

Hastaların %21,2'si kontrol grubundayken %78,8'i diğer gruplarda yer almaktadır.

Tablo 13. Ambulatuvar kan basınç ölçüm fenotiplerinin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Ambulatuvar Ölçüm Fenotipi	Sürekli Normotansif ve Hipertansiyon Tanısı Olan	93	34,6
	Sürekli Normotansif ve Hipertansiyon Tanısı Olmayan (Kontrol Grubu)	57	21,2
	Sürekli Hipertansif	85	31,6
	Beyaz Önlük Hipertansiyon	29	10,8
	Maskeli Hipertansiyon	5	1,9
	Toplam		269
Ambulatuvar Grup Dağılımı	Diğer Gruplar	212	78,8
	Kontrol Grubu	57	21,2
	Toplam	269	100,0

Hastaların başlangıç ve final dönemde KBH varlığı-evre dağılımları ile finalde albüminüri evreleri Tablo 14'te verilmiştir. 2019 yılı öncesi hastanemiz laboratuvarında spot idrarda albümin atılımı değerlendirilmediği için sadece final değerlerde bu parametre incelenmiştir. Başlangıçta hastaların %51,4'ünde KBH tanısı varken, final dönemde bu oran %71,4 olarak saptanmıştır.

Tablo 14. Başlangıç ve final dönemlerinde KBH ve albüminüri dağılımları

Değişken	Kategori	n	%
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	235	48,6
	Var	249	51,4
	Toplam	484	100,0
Başlangıç KBH Evresi	0	235	48,5
	1	43	8,9
	2	129	26,7
	3A	30	6,2
	3B	27	5,6
	4	17	3,5
	5	3	0,6
	Toplam	484	100
Finalde KBH Varlığı	Yok	142	28,6
	Var	342	71,4
	Toplam	484	100,0
Final KBH Evresi	0	142	29,3
	1	25	5,2
	2	171	35,3
	3A	60	12,4
	3B	33	6,9
	4	18	3,7
	5	35	7,2
	Toplam	484	100,0
Final Albüminüri Evresi	A1	170	61,4
	A2	65	23,5
	A3	42	15,2
	Toplam	277	100,0

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

Hastaların belirlenen klinik özelliklere göre dağılımları Tablo 15'te gösterilmiştir. Hastaların %4,1'inde takiplerde KRT gereksinimi görülmüştür. Hastaların %32,6'sında KVO, %8,5'inde SVO gözlenmiştir. %27,7'sinde ASKH, %12'sinde MI öyküsü vardır. %8,3'ünde KY gelişmiştir. %11,6'sında aritmi tanısı mevcuttur. %7,6'sında serebral infarkt, %1'inde serebral hemoraji görülmüştür. Hasta kaybı %6,8 iken, kardiyak nedenlerle mortalite oranı %5,2'dir.

Tablo 15. Belirlenen klinik özelliklerin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
KRT Gereksinimi	Yok	464	95,9
	Var	20	4,1
	Toplam	484	100,0
SVKO	Yok	298	61,6
	Var	186	38,4
	Toplam	484	100,0
KVO	Yok	326	67,4
	Var	158	32,6
	Toplam	484	100,0
MI	Yok	426	88
	Var	58	12
	Toplam	484	100,0
ASKH	Yok	350	72,3
	Var	134	27,7
	Toplam	484	100,0
KY	Yok	444	91,7
	Var	40	8,3
	Toplam	484	100,0
Aritmi	Yok	428	88,4
	Var	56	11,6
	Toplam	484	100,0
Kardiyak mortalite	Yok	459	94,8
	Var	25	5,2
	Toplam	484	100,0
SVO	Yok	443	91,5
	Var	41	8,5
	Toplam	484	100,0
Serebral infarkt	Yok	447	92,4
	Var	37	7,6
	Toplam	484	100,0
Serebral hemoraji	Yok	479	99,0
	Var	5	1,0
	Toplam	484	100,0
Mortalite	Yok	451	93,2
	Var	33	6,8
	Toplam	484	100,0

KRT: Böbrek Yerine Koyma Tedavisi, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, KVO: Kardiyovasküler Olay, MI: Miyokard İnfarktüs, ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği, SVO: Serebrovasküler Olay

Sol ventrikül hipertrofi (SVH) sınıflaması Devereux formülü kullanılarak yapılmıştır. Hastaların dağılımları Tablo 16’da incelenmiştir.

Tablo 16. Sol ventrikül hipertrofisi dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
SVH	Yok	102	47,0
	Hafif	42	19,4
	Orta	33	15,2
	Ağır	40	18,4
	Toplam	217	100,0

SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

Hastaların ambulatuvar ölçümlerinden elde edilen kan basınç değişkenliği parametreleri dağılımı Tablo 17’de incelenmiştir. Toplam 272 hastanın ambulatuvar ölçümlerinde SD değerine ulaşılabilmiş olup diğer KB değişkenlik parametreleri uygun formüller ile bu değerden türetilmiştir. SD, SDdn, CV, VIM düzeyleri tartil yöntemine göre 3 gruba ayrılmıştır. Oranlar %33 ile sabitlenmiştir.

Tablo 17. Kan basınç değişkenliği parametrelerinin dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
SD düzeyi	Düşük	92	33,8
	Orta	90	33,1
	Yüksek	90	33,1
	Toplam	272	100,0
SDdn düzeyi	Düşük	91	33,5
	Orta	90	33,1
	Yüksek	91	33,5
	Toplam	272	100,0
CV düzeyi	Düşük	91	33,5
	Orta	90	33,1
	Yüksek	91	33,5
	Toplam	272	100,0
VIM düzeyi	Düşük	91	33,5
	Orta	91	33,5
	Yüksek	90	33,1
	Toplam	272	100,0

SD: Standard Sapma, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon

Sonlanım noktalarına ulaşma durumuna göre hastaların dağılımı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Sonlanım noktalarına ulaşma durumuna göre hastaların dağılımı

Değişken	Kategori	n	%
Primer sonlanım noktası	Yok	352	72,7
	Var	132	27,3
	Toplam	484	100,0
Sekonder sonlanım noktası	Yok	298	61,6
	Var	186	38,4
	Toplam	484	100,0
Toplam sonlanım noktası	Yok	239	49,4
	Var	245	50,6
	Toplam	484	100,0

Hastaların başlangıçta analiz edilen demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin betimsel istatistikleri Tablo 19’da gösterilmiştir. Yaş değerleri 28 ile 93 arasında değişmekte olup, ortalama $63,46 \pm 13,41$ yıldır. Takip süresi 5 ile 10 yıl arasında değişmektedir, ortalama $7,61 \pm 2,6$ yıl olarak bulunmuştur.

Tablo 19. Belirlenen demografik, klinik ve laboratuvar parametrelerin başlangıç zamanındaki betimsel istatistikleri

Ölçüm	Min-Maks	Medyan	Ort±ss
Yaş	28-93	64,0	63,46±13,41
Başlangıç Yaş	18-86	58,0	55,54±13,41
Takip süresi (yıl)	5-10	10,0	7,61±2,6
BKİ	16,2-46,9	28,1	29,1±5,17
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,4-4,7	0,81	0,97±0,54
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	11,2-135,9	94,0	86,7±26,7
Bazal Hb (g/dL)	8,5-19,6	13,8	13,63±1,63
Bazal Na (mmol/L)	129-146	139,0	139,07±2,55
Bazal K (mmol/L)	2,8-5,6	4,3	4,32±0,39
Bazal Ürik asit (mg/dL)	2-12	5,5	5,59±1,55
Bazal Serum Albümin (g/dL)	2,9-5,2	4,2	4,14±0,37
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	86-405	200,5	204,68±47,81
Bazal LDL (mg/dL)	48-316	124,0	126,85±39,71
Bazal CRP (mg/L)	0,1-70	2,5	4,19±5,76
Bazal AKŞ (mg/dL)	62-269	94,0	101,93±28,37
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	12-9300	130,0	570,37±1266,56
Bazal Hba1c	4,5-15,1	6,3	6,49±1,46

BKİ: Beden Kitle İndeksi, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobin, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Hastaların ambulatuvar ve ofis ölçümlerinden elde edilen parametrelerinin betimsel istatistikleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Ambulatuvar ve ofis ölçümlerinden elde edilen parametrelerin betimsel istatistikleri

Ölçüm	Min-Maks	Medyan	Ort±ss
Ofis SKB (mmHg)	96-240	140,0	139,84±19,36
Ofis DKB (mmHg)	47-160	85,0	85,88±13,06
Amb.Ort.SKb (mmHg)	95-178	123,0	125,39±14,18
Amb.Ort.DKB (mmHg)	50-123	77,0	77,84±10,33
OAB (mmHg)	74-144	99,0	99,93±11,74
Nabız Ortalaması (atım/dk)	51-106	74,0	74,31±10,14
Nabız Basıncı (mmHg)	29-78	44,0	46,4±9,63
Gündüz SKB (mmHg)	90-187	126,0	128,14±14,53
Gündüz DKB (mmHg)	49-130	80,0	80,29±10,84
Gece SKB (mmHg)	87-170	117,0	119,65±15,49
Gece DKB (mmHg)	48-116	72,0	72,86±10,9
SD	6,7-30,3	12,6	13,19±3,57
SD Gündüz	5,5-30,1	11,8	12,55±3,69
SD Gece	1-25,9	9,3	9,7±3,5
SDdn	6,1-26,2	11,0	11,59±3,13
CV	5,4-19,1	10,1	10,57±2,61
VİM	6,2-21,1	11,3	11,6±2,79

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, OAB: Ortalama Arteriyel Basınç, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon

6.2. *Dipping* Patern Değerlendirmeleri

Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin *dipping* paterne göre analizleri Tablo 21’de gösterilmektedir. *Dipping* patern analizleri yapılırken kontrol grubu hastalar dahil edilmemiştir.

Cinsiyet ile *dipping* patern arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,003$). Erkek cinsiyet oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda (%46,7), en düşük ise *non-dipper* grubunda (%28,9) bulunmuştur. Başlangıçta KBH varlığı ile *dipping* patern arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,011$). KBH tanısı bulunan hasta oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda (%69,3), en düşük ise *dipper* grubundadır (%48,2). Başlangıç KBH evresi ile *dipping* patern arasında da anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,026$). KBH Evre 3 ve üzeri olan hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* grubundadır (%29,3). DM tanısı *reverse dipper* grubunda daha sık olarak saptanmıştır ($p=0,014$). Böbrek nakli geçiren hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda (%14,7), en düşük ise *dipper* grubundadır (%4,3) ($p=0,010$). *Reverse dipper* grubunda hem SVKO hem KVO sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir (p değerleri sırası ile 0,001 ve $<0,001$). SVH ile *dipping* patern arasında anlamlı bir ilişki vardır ($p=0,021$). Ağır SVH

oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda (%40,6), en düşük ise *dipper* grubunda (%9,2) bulunmuştur.

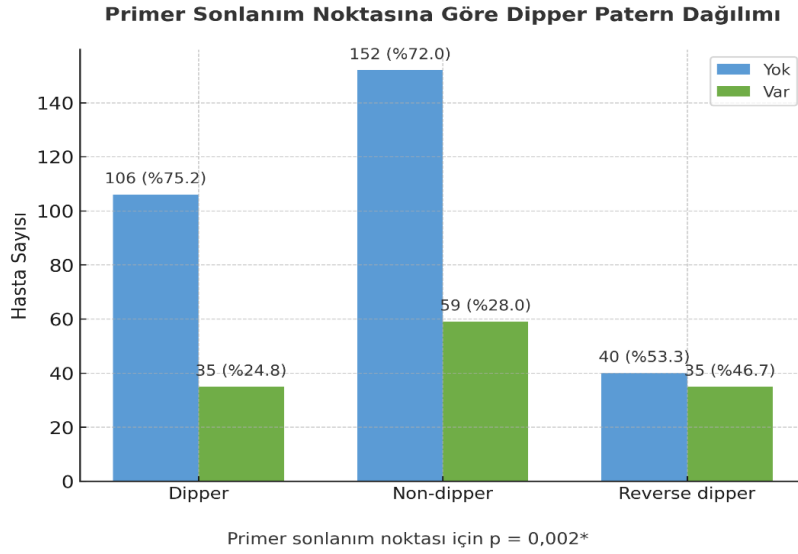
Tablo 21. Demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerin *Dipping* paterne göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Dipping Patern						p
		Dipper		Non-dipper		Reverse dipper		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	61	43,3	61	28,9	35	46,7	0,003*
	Kadın	80	56,7	150	71,1	40	53,3	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	73	51,8	98	46,4	23	30,7	0,011*
	Var	68	48,2	113	53,6	52	69,3	
Başlangıç KBH Evresi	0	73	51,8	98	46,4	23	30,7	0,026*
	1	15	10,6	18	8,5	7	9,3	
	2	31	22,0	63	29,9	23	30,7	
	3 ve üzeri	22	15,6	32	15,2	22	29,3	
HL tanısı	Yok	71	50,4	104	49,5	29	38,7	0,210
	Var	70	49,6	106	50,5	46	61,3	
DM tanısı	Yok	103	73,0	140	66,4	40	53,3	0,014*
	Var	38	27,0	71	33,6	35	46,7	
Böbrek Nakli Varlığı	Yok	135	95,7	199	94,3	64	85,3	0,010*
	Var	6	4,3	12	5,7	11	14,7	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	85	74,6	90	60,8	30	58,8	0,037*
	Var	29	25,4	58	39,2	21	41,2	
Sigara Kullanımı	Yok	78	63,4	130	80,2	42	77,8	0,005*
	Var	45	36,6	32	19,8	12	22,2	
SVKO	Yok	96	69,1	121	57,6	31	41,9	0,001*
	Var	43	30,9	89	42,4	43	58,1	
KVO	Yok	106	75,2	138	65,4	33	44,0	<0,001*
	Var	35	24,8	73	34,6	42	56,0	
SVO	Yok	132	93,6	191	90,5	67	89,3	0,476
	Var	9	6,4	20	9,5	8	10,7	
Kardiyak Nedenli Mortalite	Yok	133	95,7	201	95,7	66	89,2	0,106
	Var	6	4,3	9	4,3	8	10,8	
Mortalite	Yok	127	91,4	198	94,3	67	90,5	0,438
	Var	12	8,6	12	5,7	7	9,5	
SVH	Yok	36	55,4	43	41,7	10	31,3	0,021*
	Hafif	14	21,5	20	19,4	5	15,6	
	Orta	9	13,8	19	18,4	4	12,5	
	Ağır	6	9,2	21	20,4	13	40,6	
Final Albüminüri Evre	A1	53	67,1	75	59,1	26	53,1	0,426
	A2	13	16,5	31	24,4	15	30,6	
	A3	13	16,5	21	16,5	8	16,3	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, KVO: Kardiyovasküler Olay, SVO: Serebrovasküler Olay, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

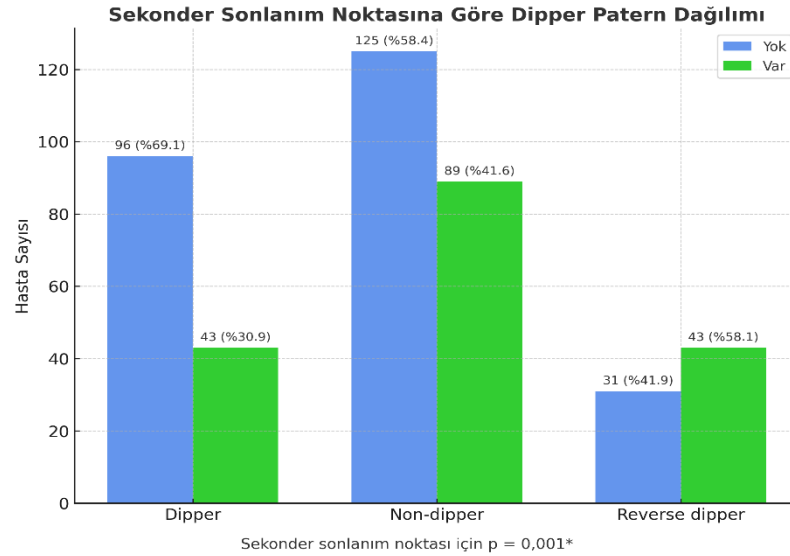
* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Primer sonlanım noktası varlığına göre *dipper* patern dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir. Sonlanıma ulaşan hastalar içinde en yüksek oran *reverse dipper* (%46,7), en düşük oran ise *dipper* grubunda izlenmiştir (%24,8) (p=0,002).



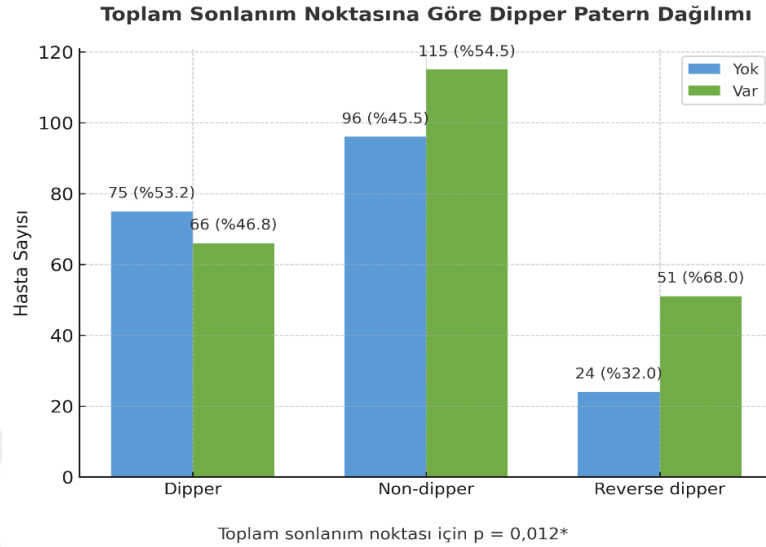
Şekil 2. Primer sonlanım noktası varlığına göre *Dipper* patern dağılımı

Sekonder sonlanım noktası varlığına göre *dipper* patern dağılımı şekil 3’te gösterilmektedir. Sonlanıma ulaşan hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* (%58,1), en düşük ise *dipper* grubunda izlenmiştir (%30,9) (p=0,001).



Şekil 3. Sekonder sonlanım noktası varlığına göre *Dipper* patern dağılımı

Toplam sonlanım noktası varlığına göre *dipper* patern dağılımı şekil 4'te gösterilmektedir. Sonlanıma ulaşan hastaların oranı en yüksek reverse *dipper* (%68,0), en düşük ise *dipper* grubunda izlenmiştir (%46,8) (p=0,012).



Şekil 4. Toplam sonlanım noktası varlığına göre *Dipper* patern dağılımı

Laboratuvar ve ambulatuvar ölçüm parametrelerinin *dipping* patern dağılımına göre analizleri Tablo 22'de gösterilmiştir.

Gündüz SKB ve DKB ortalamaları *dipper* paternde (p değerleri sırası ile 0,005 ve 0,002), gece SKB ve DKB ortalamaları ise *reverse dipper* paternde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksektir (p değerleri <0,001). SVKİ ortalaması *dipper* grubunda $96,89 \pm 22,41$, *non-dipper* grubunda $107,67 \pm 29,65$ ve *reverse dipper* grubunda $120,47 \pm 31,91$ olarak bulunmuştur (p=0,001). Bazal spot idrarda protein/kreatinin oranı ortalaması *reverse dipper* grubunda daha yüksektir (p=0,002). Bazal Hb ve bazal serum albümin ortalaması *dipper* grubunda anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (p değerleri sırası ile 0,002 ve 0,001).

Tablo 22. Laboratuvar ve ambulatuvar ölçüm parametrelerinin *Dipping* patern dağılımına göre değerlendirilmesi

Ölçüm	Dipping Patern			p
	Dipper	Non-dipper	Reverse dipper	
Yaş	62,38±13,18	62,61±13,57	68,53±12,32	0,002*
BKİ	28,63±4,57	29±5,57	30,44±4,9	0,149
Amb.Ort.SKB (mmHg)	126,52±13,45	127,48±14,61	127,99±12,63	0,719
Amb.Ort.DKB (mmHg)	78,72±10,87	79,07±10,48	78,13±9,47	0,798
Gündüz SKB (mmHg)	132,5±13,79	129,79±14,74	125,96±12,7	0,005*
Gündüz DKB (mmHg)	83,15±11,2	81,27±10,63	77,65±10,4	0,002*
Gece SKB (mmHg)	114,03±12,7	122,64±14,69	132,35±14,5	<0,001*
Gece DKB (mmHg)	69,55±10,01	74,76±10,66	79,24±10,82	<0,001*
SD	15,44±3,32	12,46±3,31	12,56±3,52	<0,001*
SDdn	12,3±3,22	11,58±3,22	11,62±3,06	0,262
CV	12,32±2,4	9,81±2,41	9,72±2,35	<0,001*
VİM	12,24±2,89	11,39±2,88	11,31±2,68	0,081
IVS kalınlığı (cm)	1,06±0,16	1,09±0,19	1,21±0,28	0,002*
Posterior duvar kalınlığı (cm)	1,02±0,13	1,04±0,15	1,11±0,15	0,013*
SVK	177,71±46,35	195,22±57,35	219,9±62,58	0,002*
SVKİ	96,89±22,41	107,67±29,65	120,47±31,91	0,001*
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,95±0,45	0,95±0,5	1,28±0,98	0,015*
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	88±25,7	86,19±25,44	72,57±30,74	<0,001*
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	391,62±1019,21	506,82±979,7	1211,92±2106,03	0,002*
Bazal Hb (g/dL)	14,03±1,61	13,51±1,6	13,26±1,79	0,002*
Bazal Na (mmol/L)	139,45±2,23	138,76±2,68	139,28±2,93	0,041*
Bazal K (mmol/L)	4,33±0,36	4,32±0,4	4,35±0,45	0,903
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,64±1,41	5,64±1,58	5,95±1,67	0,324
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,21±0,34	4,11±0,37	4,02±0,39	0,001*
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	209,39±48,66	207,88±49,07	196,46±41,45	0,162
Bazal LDL (mg/dL)	130,24±39,88	129,6±42,37	118,57±30,32	0,102
Bazal CRP (mg/L)	3,87±4,53	4,57±5,42	3,65±3,55	0,333
Bazal AKŞ (mg/dL)	97,97±17,61	103,26±28,23	109,86±41,1	0,466
Bazal Hba1c	6,31±1,17	6,44±1,4	7,01±1,88	0,070

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, IVS: İnterventriküler Septum SVK: Sol Ventrikül Kitlesi, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobün, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testleri

Reverse dipper patern gelişimini etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 23'te gösterilmektedir. Tek değişkenli modelde *reverse dipper* patern gelişimini anlamlı düzeyde etkileyen değişkenler; yaş, başlangıçta KBH varlığı, başlangıç KBH evreleri, KRT gereksinimi, DM varlığı, böbrek nakli varlığı, bazal hemoglobin düzeyi, bazal serum albümin düzeyi olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli modelde *reverse dipper* patern gelişimi açısından bakıldığında KRT varlığı 4,3 kat, KBH varlığı 2,1 kat, DM varlığı 2 kat, böbrek nakli varlığı 3,2 kat daha riskli bulunmuştur.

Çok faktörlü modelde *reverse dipper* gelişimini bağımsız olarak etkileyen değişkenler; yaş (p=0,026), KRT gereksinimi (p=0,032), DM varlığı (p=0,043), böbrek nakli varlığı (p=0,014) olarak belirlenmiştir. *Reverse dipper* patern gelişimi; KRT gereksiniminde 5,3 kat, DM varlığında 2,3 kat, böbrek nakil öyküsü olan hastalarda 5,4 kat daha yüksek bulunmuştur. Diğer değişkenler çoklu modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cinsiyet, başlangıç KBH evresi ve sigara kullanımı modeli bozduğu için analize dahil edilmemiştir.

Model genel olarak anlamlıdır ($X^2=42,869$; $p<0,001$) ve doğru sınıflama oranı %80,4'tür.

Tablo 23. *Reverse Dipper* paterni etkileyen faktörler

Değişken (<i>Reverse Dipper</i>)	Tek Faktörlü Model						Çok Faktörlü Model					
	B	se	p	OR	95% GA OR		B	se	p	OR	95% GA OR	
					Alt	Üst					Alt	Üst
Yaş	0,035	0,011	0,002*	1,035	1,013	1,058	0,043	0,019	0,026*	1,044	1,005	1,085
KRT Gereksinimi	1,448	0,469	0,002*	4,255	1,695	10,677	1,677	0,781	0,032*	5,349	1,157	24,730
Başlangıçta KBH varlığı	0,759	0,272	0,005*	2,136	1,253	3,641	-0,040	0,520	0,938	0,961	0,347	2,662
DM Tanısı	0,668	0,259	0,010*	1,951	1,175	3,238	0,842	0,415	0,043*	2,322	1,029	5,239
Böbrek Nakli varlığı	1,160	0,406	0,004*	3,189	1,438	7,072	1,677	0,681	0,014*	5,352	1,408	20,349
Bazal Hemoglobin	-0,168	0,078	0,031*	0,846	0,727	0,985	0,135	0,126	0,284	1,144	0,894	1,465
Bazal Serum Albümin	-0,936	0,360	0,009*	0,392	0,194	0,794	-0,558	0,570	0,328	0,573	0,188	1,749

Model: $X^2=42,869$ $p<0,001$ Doğru sınıflama oranı=0,804

KRT: Böbrek Yerine Koyma Tedavisi, DM: Diabetes Mellitus

* $p<0,05$ anlamlı etki var, $p>0,05$ anlamlı etki yok; OR: ODDS oranı, GA: Güven Aralığı, Lojistik regresyon

6.3. Ambulatuvar Grup Değerlendirmeleri

Ambulatuvar gruplara göre sınıflandırılan 269 hastanın belirlenen klinik özelliklere göre analizi Tablo 24'te verilmiştir. Başlangıçta KBH varlığı ile gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p =0,011). KBH tanısı olan hastaların oranı HT grubunda %48,1, kontrol grubunda ise %28,1'dir. KBH evre dağılımlarına bakıldığında da anlamlılık devam etmektedir (p=0,021). HL ve DM tanısı HT grubunda daha sık saptanmıştır (p değerleri sırası ile <0,001 ve 0,029). SVKO ve KVO varlığı HT grubunda daha yüksek görülmüştür. (p değerleri sırası ile 0,027 ve 0,019). SVH, HT grubunda daha yüksektir (p=0,016). SVH evre dağılımları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,072). Final albüminüri evresi ile gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p=0,007). Kontrol grubunda A3 evre albüminüri izlenmezken, HT grubunda izlenme oranı %13,3'tür.

Tablo 24. Ambulatuvar grupların belirlenen demografik ve klinik özelliklere göre değerlendirilmesi (n=269)

Değişken	Kategori	Ambulatuvar Grup				p
		HT Grubu		Kontrol Grubu		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	71	33,5	12	21,1	0,100
	Kadın	141	66,5	45	78,9	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	110	51,9	41	71,9	0,011*
	Var	102	48,1	16	28,1	
Başlangıç KBH Evresi	0	110	51,9	41	71,9	0,021*
	1	25	11,8	3	5,3	
	2	54	25,5	12	21,1	
	3 ve üzeri	23	10,8	1	1,8	
HL tanısı	Yok	100	47,2	43	75,4	<0,001*
	Var	112	52,8	14	24,6	
DM tanısı	Yok	145	68,4	48	84,2	0,029*
	Var	67	31,6	9	15,8	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	120	66,3	38	82,6	0,049*
	Var	61	33,7	8	17,4	
Sigara Kullanımı	Yok	156	83,4	35	77,8	0,501
	Var	31	16,6	10	22,2	
SVKO	Yok	133	63,6	45	80,4	0,027*
	Var	76	36,4	11	19,6	
KVO	Yok	147	69,3	49	86,0	0,019*
	Var	65	30,7	8	14,0	
SVO	Yok	198	93,4	53	93,0	0,999
	Var	14	6,6	4	7,0	
Kardiyak Nedenli Mortalite	Yok	200	95,7	54	96,4	0,999
	Var	9	4,3	2	3,6	
Mortalite	Yok	193	92,3	54	96,4	0,379
	Var	16	7,7	2	3,6	
SVH	Yok	45	45,0	13	76,5	0,072
	Hafif	19	19,0	3	17,6	
	Orta	21	21,0	1	5,9	
	Ağır	15	15,0	0	0,0	
Final Albüminüri Evresi	A1	91	67,4	16	72,7	0,007*
	A2	26	19,3	6	27,3	
	A3	18	13,3	0	0,0	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, KVO: Kardiyovasküler Olay, SVO: Serebrovasküler Olay, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
**p<0,05 anlamlı ilişki var, p>0,05 anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi*

Sonlanım noktaları ve finalde böbrek fonksiyon kaybına ilişkin belirlenen parametrelerin ambulatuvar gruplara göre analizi tablo 25'te gösterilmektedir.

Tablo 25. Belirlenen parametreler ve sonlanım noktalarının ambulatuvar gruplara göre değerlendirilmesi (n=269)

Değişken	Kategori	Ambulatuvar Grup				p
		HT Grubu		Kontrol Grubu		
		n	%	n	%	
KRT gereksinimi	Yok	202	96,7	56	100,0	0,186
	Var	7	3,3	0	0,0	
SDBY (KRT gereksinimi olan hastalar hariç)	Yok	208	98,1	57	100,0	0,582
	Var	4	1,9	0	0,0	
Bazal tGFH >60	Yok	18	8,8	2	3,5	0,262
	Var	187	91,2	55	96,5	
Delta tGFH	<%30	161	78,5	57	100,0	<0,001*
	≥%30	44	21,5	0	0,0	
Final GFH Evre	3'ün altı	149	73,8	52	94,5	<0,001*
	3 ve üzeri	53	26,2	3	5,5	
Primer sonlanım noktası	Yok	149	70,3	54	94,7	<0,001*
	Var	63	29,7	3	5,3	
Sekonder sonlanım noktası	Yok	133	63,6	45	80,4	0,024*
	Var	76	36,4	11	19,6	
Toplam sonlanım noktası	Yok	102	48,1	44	77,2	<0,001*
	Var	110	51,9	13	22,8	

KRT: Böbrek Yerine Koyma Tedavisi, SDBY: Son Dönem Böbrek Yetmezliği, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı,

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Belirlenen ölçümlerin ambulatuvar gruplara göre analizi Tablo 26'da gösterilmiştir.

Tablo 26. Belirlenen ölçümlerin ambulatuvar gruplara göre değerlendirilmesi

Ölçüm	Ambulatuvar Grup		p
	HT Grubu	Kontrol Grubu	
Yaş	65,36±11,98	54,56±15,3	<0,001*
BKİ	28,8±4,45	26,53±5,63	0,016*
Amb.Ort.SKB (mmHg)	125,66±16,4	111,44±6,58	<0,001*
Amb.Ort.DKB (mmHg)	77,63±11,61	70,77±6,01	<0,001*
Gündüz SKB (mmHg)	128,44±16,82	114,11±7,32	<0,001*
Gündüz DKB (mmHg)	80,22±12,11	73,04±6,85	<0,001*
Gece SKB (mmHg)	119,74±17	105,74±7,32	<0,001*
Gece DKB (mmHg)	72,62±12,1	65,6±6,63	<0,001*
SD	12,57±4,12	11,08±2,21	0,024*
SDdn	10,72±3,53	9,88±1,96	0,142
CV	10,42±2,9	10,04±2,07	0,469
VİM	11,04±3,04	11,02±2,19	0,965
IVS kalınlığı (cm)	1,06±0,17	0,92±0,15	0,001*
Posterior duvar kalınlığı (cm)	1,02±0,13	0,89±0,14	<0,001*
SVK	188,68±53,53	141,25±43,55	0,001*
SVKİ	104,43±28,21	79,38±20,68	0,001*
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,91±0,49	0,75±0,19	0,014*
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	89,58±23,12	102,19±19,59	<0,001*
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	420,31±833,96	139,96±115,18	0,283
Bazal Hb (g/dL)	13,67±1,52	13,56±1,4	0,637
Bazal Na (mmol/L)	138,98±2,29	139±2,13	0,954
Bazal K (mmol/L)	4,3±0,4	4,31±0,34	0,961
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,51±1,44	4,76±1,38	0,002*
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,1±0,35	4,22±0,32	0,019*
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	201,93±44,04	192,27±46,92	0,179
Bazal LDL (mg/dL)	126,11±39,1	119,51±38,76	0,293
Bazal CRP (mg/L)	3,48±3,85	4,24±10,31	0,071
Bazal AKŞ (mg/dL)	100,72±25,94	96,06±27,58	0,023*
Bazal Hba1c	6,34±1,21	5,96±0,92	0,149

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, IVS: İnterventriküler Septum, SVK: Sol Ventrikül Kütlesi, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemogloblin, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t/Mann Whitney testleri

Hipertansiyon tanılı hastalarda ambulatuvar alt grup fenotiplerine bakıldığında SD, SDdn, VİM parametrelerinin dağılımları arası anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$). Sürekli hipertansif grupta KBD parametrelerinin diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

6.4. Kısa Dönem Kan Basıncı Değişkenliği Değerlendirmeleri

Belirlenen klinik özelliklerin SDdn düzeylerine göre analizi Tablo 27’de gösterilmektedir. DM tanısı, SDdn düzeyi yüksek olan grupta en yüksek oranda tespit edilmiştir (p=0,030). Diğer klinik özellikler ile SDdn düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Tablo 27. Belirlenen klinik özelliklerin SDdn düzeyine göre değerlendirilmesi (n=238)

Değişken	Kategori	SDdn Düzey						p
		Düşük		Orta		Yüksek		
		n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	23	32,4	34	43,0	35	39,8	0,395
	Kadın	48	67,6	45	57,0	53	60,2	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	26	36,6	40	50,6	31	35,2	0,090
	Var	45	63,4	39	49,4	57	64,8	
Başlangıç KBH Evresi	0	26	36,6	40	50,6	31	35,2	0,135
	1	7	9,9	4	5,1	11	12,5	
	2	25	35,2	19	24,1	21	23,9	
	3 ve üzeri	13	18,3	16	20,3	25	28,4	
HL Tanısı	Yok	37	52,1	41	51,9	50	57,5	0,717
	Var	34	47,9	38	48,1	37	42,5	
DM Tanısı	Yok	48	67,6	61	77,2	51	58,0	0,030*
	Var	23	32,4	18	22,8	37	42,0	
Böbrek Nakli Varlığı	Yok	64	90,1	70	88,6	82	93,2	0,582
	Var	7	9,9	9	11,4	6	6,8	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	27	60,0	28	58,3	39	72,2	0,277
	Var	18	40,0	20	41,7	15	27,8	
Sigara Kullanımı	Yok	33	66,0	38	71,7	38	56,7	0,224
	Var	17	34,0	15	28,3	29	43,3	
SVKO	Yok	47	67,1	39	50,6	46	52,3	0,085
	Var	23	32,9	38	49,4	42	47,7	
KVO	Yok	52	73,2	47	59,5	52	59,1	0,123
	Var	19	26,8	32	40,5	36	40,9	
SVO	Yok	68	95,8	68	86,1	77	87,5	0,115
	Var	3	4,2	11	13,9	11	12,5	
Kardiyak Nedenli Mortalite	Yok	69	98,6	72	93,5	81	92,0	0,185
	Var	1	1,4	5	6,5	7	8,0	
Mortalite	Yok	67	95,7	73	94,8	79	89,8	0,267
	Var	3	4,3	4	5,2	9	10,2	
SVH	Yok	16	43,2	17	45,9	9	25,7	0,473
	Hafif	7	18,9	7	18,9	9	25,7	
	Orta	7	18,9	3	8,1	7	20,0	
	Ağır	7	18,9	10	27,0	10	28,6	
Final Albüminüri Evre	A1	19	52,8	23	56,1	19	42,2	0,510
	A2	8	22,2	11	26,8	17	37,8	
	A3	9	25,0	7	17,1	9	20,0	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, KVO: Kardiyovasküler Olay, SVO: Serebrovasküler Olay, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Belirlenen ölçümlerin SDdn düzeyine göre değerlendirilmesi Tablo 28’de gösterilmektedir. BKİ ortalaması, SDdn düzeyi yüksek olan grupta daha fazladır (p=0,004).

Ortalama ambulatuar SKB ve gündüz ortalama SKB, SDdn düzeyi yüksek olan grupta daha fazla ölçülmüştür ($p<0,001$).

Tablo 28. Belirlenen ölçümlerin SDdn düzeyine göre değerlendirilmesi

Ölçüm	SDdn Düzey			P
	Düşük	Orta	Yüksek	
Yaş	61,3±13,52	62,2±13,09	64,81±13,11	0,212
BKİ	27,51±4,69	30,3±4,88	31,12±5,16	0,004*
Amb.Ort.SKB (mmHg)	122,23±13,54	126,75±12,83	131,23±14,85	<0,001*
Amb.Ort.DKB (mmHg)	79±11,94	80,59±10,13	79,63±10,51	0,660
Gündüz SKB (mmHg)	124,79±13,72	129,39±12,55	134,44±14,97	<0,001*
Gündüz DKB (mmHg)	81,61±12,49	82,95±10,32	82,43±11,2	0,767
Gece SKB (mmHg)	117,28±15,18	121,39±15,58	124,67±16,87	0,016*
Gece DKB (mmHg)	73,49±12,52	75,58±10,75	74,39±10,87	0,527
IVS kalınlığı (cm)	1,06±0,16	1,16±0,28	1,13±0,17	0,120
Posterior duvar kalınlığı (cm)	1,03±0,13	1,08±0,18	1,07±0,13	0,298
SVK	189,42±52,53	200,09±67,71	213,06±48,11	0,224
SVKİ	104,54±26,92	111,03±35,22	114,06±24,33	0,381
Bazal kreatinin (mg/dL)	1,15±0,89	1,01±0,46	1,15±0,72	0,573
Bazal tGFH (ml/dk/1,73/m ²)	80,6±30,07	83,83±25,93	76,69±29,86	0,275
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	712,42±1156,63	379,95±829,74	972,36±2012,74	0,635
Bazal Hb (g/dL)	13,41±1,75	13,76±1,76	13,38±1,67	0,315
Bazal Na (mmol/L)	138,86±2,76	139,36±2,9	139,62±2,58	0,225
Bazal K (mmol/L)	4,37±0,4	4,3±0,41	4,37±0,38	0,379
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,97±1,68	5,77±1,54	6,03±1,78	0,611
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,19±0,4	4,21±0,4	4,18±0,35	0,896
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	206,38±49,93	209,51±46,3	213,94±54,08	0,666
Bazal LDL (mg/dL)	127,02±42,79	127,88±37,5	132,97±44,03	0,644
Bazal CRP (mg/L)	4,02±5,67	4,55±5,02	4,86±5,4	0,324
Bazal AKŞ (mg/dL)	102,72±26,53	103,91±34,17	105,9±26,38	0,182
Bazal Hba1c	6,59±1,24	6,72±2,06	6,57±1,37	0,938

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, IVS: İnterventriküler Septum, SVK: Sol Ventrikül Kitlesi, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemogloblin, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testleri

Ölçümlerin SD düzeyine göre değerlendirilmesinde, yüksek olan grupta ambulatuar ortalama SKB ve gündüz SKB değerleri daha fazla ölçülmüştür ($p=0,002$ ve $p<0,001$). Ölçümlerin CV düzeyine göre değerlendirilmesinde, yüksek olan grupta ambulatuar ortalama DKB ve gece DKB değerleri daha fazladır. ($p=0,005$ ve $p<0,001$). Ölçümler VİM düzeyine göre değerlendirildiğinde, yüksek düzey grubunda BKİ daha fazladır ($p=0,002$). Yüksek düzey VİM grubunda ambulatuar ortalama DKB, gündüz DKB ve gece DKB ortalamaları daha yüksektir ($p=0,001$).

6.5. Sonlanım Noktası Değerlendirmeleri

Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların analizleri tablo 29’da gösterilmiştir. Analizlere kontrol grubu hastaları dahil edilmemiştir. Başlangıçta KBH tanısı olanlarda primer sonlanım noktası daha sık gözlenmiştir ($p<0,001$). Bu hastaların KBH evre dağılımlarına bakıldığında da anlamlılık devam etmektedir ($p<0,001$). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastalar arasında en yüksek oran KBH evre 3 ve üzeri olan gruptadır (%33,3). Sonlanım noktasına ulaşan hastalarda DM tanısı daha siktir ($p<0,001$). SVKO ve KVO varlığı primer sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha yüksektir (p değerleri $<0,001$). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastalarda mortalite ve kardiyak nedenlerle mortalite görülme oranı daha fazladır (p değerleri sırası ile 0,004 ve 0,002). SVH ile primer sonlanım noktası arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,020$). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastalar arasında ağır düzeyde SVH olanların oranı daha yüksektir (%31,0). Final albüminüri evresi ile primer sonlanım noktası arasındaki ilişki anlamlıdır ($p=0,002$). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastalar arasında A3 düzeyinde albüminüri gözlenenlerin oranı daha yüksektir (%24,7).

Tablo 29. Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Primer Sonlanım Noktası				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	101	33,9	56	43,4	0,061
	Kadın	197	66,1	73	56,6	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	175	58,7	19	14,7	<0,001*
	Var	123	41,3	110	85,3	
Başlangıç KBH Evresi	0	175	58,7	19	14,7	<0,001*
	1	27	9,1	13	10,1	
	2	63	21,1	54	41,9	
	3 ve üzeri	33	11,1	43	33,3	
HL tanısı	Yok	148	49,8	56	43,4	0,223
	Var	149	50,2	73	56,6	
DM tanısı	Yok	221	74,2	62	48,1	<0,001*
	Var	77	25,8	67	51,9	

Tablo 29. (Devamı) Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Primer Sonlanım Noktası				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	152	69,1	53	57,0	0,040*
	Var	68	30,9	40	43,0	
Sigara Kullanımı	Yok	180	75,0	70	70,7	0,414
	Var	60	25,0	29	29,3	
SVKO	Yok	192	65,1	56	43,8	<0,001*
	Var	103	34,9	72	56,3	
KVO	Yok	214	71,8	63	48,8	<0,001*
	Var	84	28,2	66	51,2	
SVO	Yok	272	91,3	118	91,5	0,999
	Var	26	8,7	11	8,5	
Kardiyak Nedenli Mortalite	Yok	286	96,9	114	89,1	0,002*
	Var	9	3,1	14	10,9	
Mortalite	Yok	281	95,3	111	86,7	0,004*
	Var	14	4,7	17	13,3	
SVH	Yok	65	50,4	24	33,8	0,020*
	Hafif	24	18,6	15	21,1	
	Orta	22	17,1	10	14,1	
	Ağır	18	14,0	22	31,0	
Final Albüminüri Evresi	A1	108	68,4	46	47,4	0,002*
	A2	32	20,3	27	27,8	
	A3	18	11,4	24	24,7	
SD düzey	Düşük	48	27,7	22	33,8	0,616
	Orta	60	34,7	22	33,8	
	Yüksek	65	37,6	21	32,3	
SDdn düzey	Düşük	49	28,3	22	33,8	0,227
	Orta	63	36,4	16	24,6	
	Yüksek	61	35,3	27	41,5	
CV düzey	Düşük	53	30,6	26	40,0	0,102
	Orta	52	30,1	23	35,4	
	Yüksek	68	39,3	16	24,6	
VİM düzey	Düşük	55	31,8	25	38,5	0,605
	Orta	59	34,1	21	32,2	
	Yüksek	59	34,1	19	29,2	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, KVO: Kardiyovasküler Olay, SVO: Serebrovasküler Olay, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, SD: Standard Sapma, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların analizleri Tablo 30’da verilmiştir. Analize kontrol grubu hastaları dahil edilmemiştir. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı erkek cinsiyet arasında daha yüksektir (%46,3) (p=0,001). Sekonder sonlanım noktası ile başlangıçta KBH varlığı arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p=0,001). Sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı, başlangıçta KBH tanısı olan hasta grubunda daha yüksektir (%64,0). Başlangıç KBH evresi ile sekonder sonlanım noktası arasındaki ilişki de anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı en yüksek evre 3 ve üzeri olan grupta görülmüştür (%25,7). HL ve DM tanı sıklığı sekonder sonlanıma ulaşan hastalarda daha yüksektir (p değerleri <0,001). Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı sigara kullananlarda daha yüksek saptanmıştır (%34,7) ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı ağır düzeyde SVH olan hastalarda daha yüksektir (%29,4). SVH evresi ile sekonder sonlanım noktası arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır (p<0,001).

Tablo 30. Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Sekonder Sonlanım Noktası				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	76	30,6	81	46,3	0,001*
	Kadın	172	69,4	94	53,7	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	130	52,4	63	36	0,001*
	Var	118	47,6	112	64	
Başlangıç KBH Evresi	0	130	52,4	63	36	<0,001*
	1	26	10,5	11	6,3	
	2	61	24,6	56	32	
	3 ve üzeri	31	12,5	45	25,7	
HL tanısı	Yok	139	56,3	64	36,6	<0,001*
	Var	108	43,7	111	63,4	
DM tanısı	Yok	182	73,4	99	56,6	<0,001*
	Var	66	26,6	76	43,4	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	122	68,5	82	62,6	0,276
	Var	56	31,5	49	37,4	
Sigara Kullanımı	Yok	152	79,6	94	65,3	0,003*
	Var	39	20,4	50	34,7	
Mortalite	Yok	240	96,8	152	86,9	<0,001*
	Var	8	3,2	23	13,1	

Tablo 30. (Devamı) Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen parametrelere göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Sekonder Sonlanım Noktası				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
SVH	Yok	55	56,7	33	32,4	<0,001
	Hafif	14	14,4	25	24,5	
	Orta	18	18,6	14	13,7	
	Ağır	10	10,3	30	29,4	
Final Albüminüri Evre	A1	93	62	60	57,7	0,248
	A2	37	24,7	22	21,2	
	A3	20	13,3	22	21,2	
SD düzey	Düşük	37	28	31	30,1	0,545
	Orta	50	37,9	32	31,1	
	Yüksek	45	34,1	40	38,8	
SDdn düzey	Düşük	47	35,6	23	22,3	0,085
	Orta	39	29,5	38	36,9	
	Yüksek	46	34,8	42	40,8	
CV düzey	Düşük	41	31,1	36	35	0,693
	Orta	45	34,1	30	29,1	
	Yüksek	46	34,8	37	35,9	
VİM düzey	Düşük	49	37,1	29	28,2	0,349
	Orta	42	31,8	37	35,9	
	Yüksek	41	31,1	37	35,9	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, SD: Standard Sapma, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Toplam sonlanım noktasına ulaşan hastaların analizleri Tablo 31’de gösterilmiştir. Analize kontrol grubu hastaları dahil edilmemiştir.

Tablo 31. Toplam sonlanım noktasına ulaşan hastaların belirlenen özelliklere göre değerlendirilmesi (n=427)

Değişken	Kategori	Toplam Sonlanım Noktası				p
		Yok		Var		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	54	27,7	103	44,4	<0,001*
	Kadın	141	72,3	129	55,6	
Başlangıçta KBH Varlığı	Yok	121	62,1	73	31,5	<0,001*
	Var	74	37,9	159	68,5	
Başlangıç KBH Evresi	0	121	62,1	73	31,5	<0,001*
	1	21	10,8	19	8,2	
	2	38	19,5	79	34,1	
	3 ve üzeri	15	7,7	61	26,3	
HL tanısı	Yok	104	53,6	100	43,1	0,031*
	Var	90	46,4	132	56,9	
DM tanısı	Yok	153	78,5	130	56,0	<0,001*
	Var	42	21,5	102	44,0	
Tuzsuz Diyet Uyumu	Yok	98	69,5	107	62,2	0,177
	Var	43	30,5	65	37,8	
Sigara Kullanımı	Yok	125	81,7	125	67,2	0,003*
	Var	28	18,3	61	32,8	
Mortalite	Yok	188	97,9	204	88,3	<0,001*
	Var	4	2,1	27	11,7	
SVH	Yok	42	60,9	47	35,9	<0,001*
	Hafif	11	15,9	28	21,4	
	Orta	13	18,8	19	14,5	
	Ağır	3	4,3	37	28,2	
Final Albüminüri Evre	A1	73	70,2	81	53,6	0,004*
	A2	23	22,1	36	23,8	
	A3	8	7,7	34	22,5	
SD düzey	Düşük	31	28,2	39	30,5	0,526
	Orta	42	38,2	40	31,3	
	Yüksek	37	33,6	49	38,3	
SDdn düzey	Düşük	38	34,5	33	25,8	0,338
	Orta	34	30,9	45	35,2	
	Yüksek	38	34,5	50	39,1	
CV düzey	Düşük	34	30,9	45	35,2	0,661
	Orta	34	30,9	41	32,0	
	Yüksek	42	38,2	42	32,8	
VİM düzey	Düşük	39	35,5	41	32	0,809
	Orta	37	33,6	43	33,6	
	Yüksek	34	30,9	44	34,4	

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Melitus, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, SD: Standard Sapma, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Ki-kare testi

Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların ölçüm özellikleri Tablo 32’de verilmiştir. Ambulatuvar ortalama SKB, gündüz ve gece SKB ortalamaları primer sonlanım noktasına ulaşan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. (p değerleri 0,005, 0,015 ve <0,001). SVKİ ortalaması primer sonlanım noktasına ulaşanlarda $116,06 \pm 30,27$, ulaşmayanlarda $100,64 \pm 26,57$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Bazal spot idrarda protein/kreatinin ortalaması primer sonlanım noktası olanlarda $1086,38 \pm 1751,22$ mg/g,

olmayanlarda $306,5 \pm 811,73$ mg/g'dır ($p < 0,001$). Bazal Hb ve serum albümin ortalamaları primer sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha düşük saptanmıştır ($p = 0,001$ ve $p < 0,001$). Bazal ürik asit ve CRP düzeyleri primer sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha yüksektir ($p < 0,001$ ve $0,022$).

Tablo 32. Primer sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi

Ölçüm	Primer Sonlanım Noktası		p
	Yok	Var	
Yaş	63,27±12,30	67,85±13,05	<0,001*
BKİ	29,26±4,83	29,76±5,42	0,455
Amb.Ort.SKB (mmHg)	125,94±13,11	130,29±15,14	0,005*
Amb.Ort.DKB (mmHg)	79,01±9,71	78,26±11,93	0,530
Gündüz SKB (mmHg)	128,92±13,48	132,54±15,59	0,015*
Gündüz DKB (mmHg)	81,7±10,23	80,22±12,34	0,234
Gece SKB (mmHg)	119,62±14,19	125,85±17,03	<0,001*
Gece DKB (mmHg)	73,7±10,29	74,12±12,52	0,719
SD	13,51±3,63	13,44±3,65	0,902
SDdn	11,77±3,24	11,99±3,09	0,634
CV	10,83±2,73	10,16±2,46	0,087
VİM	11,76±2,94	11,42±2,66	0,417
SVKİ	100,64±26,57	116,06±30,27	<0,001*
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,86±0,35	1,36±0,88	<0,001*
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	92,02±22,49	66,82±28,47	<0,001*
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	306,5±811,73	1086,38±1751,22	<0,001*
Bazal Hb (g/dL)	13,83±1,49	13,19±1,93	0,001*
Bazal Na (mmol/L)	139,07±2,52	139,09±2,79	0,961
Bazal K (mmol/L)	4,32±0,36	4,35±0,48	0,570
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,44±1,49	6,26±1,5	<0,001*
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,18±0,35	4,01±0,38	<0,001*
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	209,86±46,91	198,39±48,85	0,030*
Bazal LDL (mg/dL)	131,09±38,73	120,5±41,26	0,016*
Bazal CRP (mg/L)	3,88±4,62	4,8±5,28	0,022*
Bazal AKŞ (mg/dL)	101,13±29,05	106,26±26,68	0,003*
Bazal Hba1c	6,53±1,68	6,57±1,2	0,225

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobün, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t/Mann Whitney testleri

Sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastaların ölçüm analizleri Tablo 33'te gösterilmiştir. Ambulatuvar ve gece SKB ortalaması sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha yüksek izlenmiştir (p değerleri 0,006 ve $< 0,001$). SDdn ortalamalarına bakıldığında sonlanıma ulaşan hastalarda istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek izlenmektedir

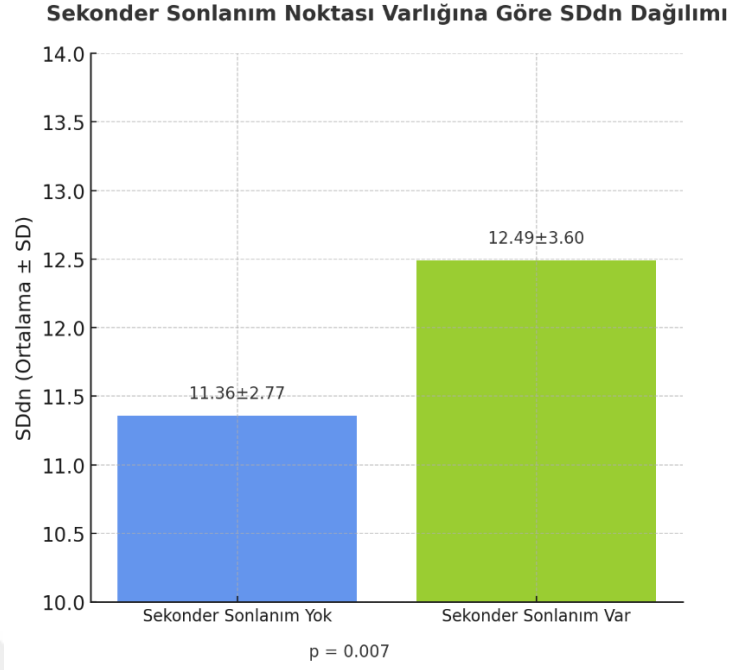
($p=0,007$). VİM ortalamaları sonlanıma ulaşma durumuna göre incelendiğinde arada düzey farklılığı olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($p=0,083$). SDdn ve VİM ortalamalarının sekonder sonlanım noktası varlığına göre grafikleri Şekil 5 ve Şekil 6'da gösterilmiştir. SVKİ ortalaması sekonder sonlanım noktasına ulaşan hastalarda daha yüksektir ($p<0,001$). Bazal tGFH ortalaması sekonder sonlanım noktası olanlarda $76,27 \pm 27,99$ ml/dk/1.73 m², olmayanlarda $90,11 \pm 24,94$ ml/dk/1.73 m² olarak tespit edilmiştir ($p<0,001$). Bazal spot idrar protein/kreatinin ortalaması sekonder sonlanım noktasına ulaşanlarda $870,85 \pm 1671,01$ mg/g, ulaşmayanlarda $435,36 \pm 989,68$ mg/g'dır ($p<0,001$). Bazal Hb ve serum albümin düzeyleri sekonder sonlanıma ulaşan hastalarda daha düşük düzeydedir (p değerleri sırasıyla 0,007 ve 0,004). Bazal ürik asit ve AKŞ ortalamaları sonlanıma ulaşan hastalarda daha yüksektir (p değerleri sırasıyla 0,038 ve 0,010).

Tablo 33. Sekonder sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi

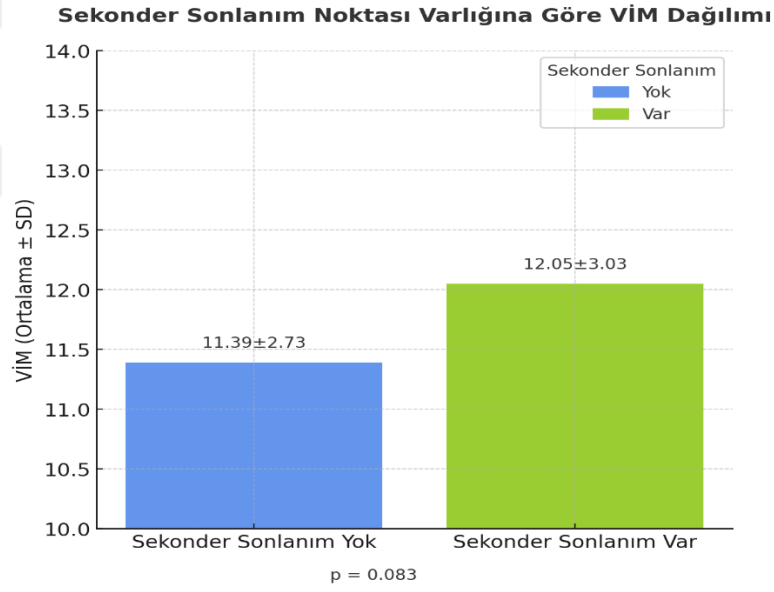
Ölçüm	Sekonder Sonlanım Noktası		p
	Yok	Var	
Yaş	61±12,48	69,78±11,02	<0,001*
BKİ	29,22±5,07	29,75±4,98	0,417
Amb.Ort.SKB (mmHg)	125,72±13,07	129,46±14,72	0,006*
Amb.Ort.DKB (mmHg)	79,16±10,28	78,37±10,56	0,444
Gündüz SKB (mmHg)	128,94±13,41	131,58±15,19	0,059
Gündüz DKB (mmHg)	82,02±10,7	80,28±11,1	0,105
Gece SKB (mmHg)	118,98±14,57	125,14±15,8	<0,001*
Gece DKB (mmHg)	73,59±11,16	74,29±10,69	0,520
SD	13,27±3,3	13,82±4,01	0,250
SDdn	11,36±2,77	12,49±3,6	0,007*
CV	10,68±2,68	10,63±2,68	0,899
VİM	11,39±2,73	12,05±3,03	0,083
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,91±0,46	1,16±0,76	<0,001*
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	90,11±24,94	76,27±27,99	<0,001*
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	435,36±989,68	870,85±1671,01	<0,001*
Bazal Hb (g/dL)	13,84±1,61	13,4±1,68	0,007*
Bazal Na (mmol/L)	139±2,31	139,16±2,97	0,574
Bazal K (mmol/L)	4,33±0,37	4,32±0,43	0,717
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,57±1,47	5,9±1,63	0,038*
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,17±0,37	4,06±0,36	0,004*
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	211,2±43,87	199,85±51,5	0,022*
Bazal LDL (mg/dL)	133,34±35,46	120,63±43,6	0,002*
Bazal CRP (mg/L)	3,81±4,66	4,66±5,08	0,065
Bazal AKŞ (mg/dL)	99,59±24,77	107,13±32,47	0,010*
Bazal Hba1c	6,48±1,39	6,63±1,62	0,392

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemogloblin, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t/Mann Whitney testleri



Şekil 5. Sekonder sonlanım noktasına ulaşma durumuna göre SDdn ortalamaları



Şekil 6. Sekonder sonlanım noktasına ulaşma durumuna göre VİM ortalamaları

Toplam sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin ilişkisi tablo 34'te gösterilmiştir.

Tablo 34. Toplam sonlanım noktasına göre belirlenen parametrelerin değerlendirilmesi

Ölçüm	Toplam Sonlanım Noktası		p
	Yok	Var	
Yaş	60,79±12,28	67,90±12,13	<0,001*
BKİ	29,17±4,84	29,62±5,18	0,478
Amb.Ort.SKB (mmHg)	124,49±12,32	129,57±14,69	<0,001*
Amb.Ort.DKB (mmHg)	78,65±9,62	78,9±11,07	0,806
Gündüz SKB (mmHg)	127,75±12,75	131,91±15,13	0,002*
Gündüz DKB (mmHg)	81,61±10,09	80,96±11,58	0,539
Gece SKB (mmHg)	117,64±13,83	124,75±15,84	<0,001*
Gece DKB (mmHg)	73,11±10,56	74,43±11,33	0,217
SD	13,15±3,13	13,79±3,99	0,172
SDdn	11,25±2,62	12,33±3,55	0,009*
CV	10,74±2,68	10,56±2,67	0,607
VİM	11,43±2,67	11,86±3,02	0,252
SVKİ	94,06±20,58	112,69±30,56	<0,001*
Bazal kreatinin (mg/dL)	0,82±0,33	1,17±0,73	<0,001*
Bazal tGFH (ml/dk/1,73 m ²)	95,31±21,19	75,25±28,03	<0,001*
Bazal spot idrar protein/kreatinin (mg/g)	242,27±537,04	877,04±1617,68	<0,001*
Bazal Hb (g/dL)	13,87±1,41	13,44±1,82	0,006*
Bazal Na (mmol/L)	139,02±2,28	139,12±2,85	0,687
Bazal K (mmol/L)	4,34±0,35	4,32±0,43	0,694
Bazal Ürik asit (mg/dL)	5,32±1,41	6,02±1,58	<0,001*
Bazal Serum Albümin (g/dL)	4,19±0,36	4,07±0,37	0,001*
Bazal Total Kolesterol (mg/dL)	214,84±44,75	199,55±49,05	0,002*
Bazal LDL (mg/dL)	136,23±35,89	121,12±41,48	<0,001*
Bazal CRP (mg/L)	3,7±4,62	4,57±5,02	0,031*
Bazal AKŞ (mg/dL)	99,06±25,83	105,71±30,11	0,003*
Bazal Hba1c	6,5±1,45	6,57±1,53	0,473

BKİ: Beden Kitle İndeksi, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, SD: Standard Deviasyon, SDdn: Gündüz/gece Ağırlıklandırılmış Standart Sapma, CV: Varyasyon Katsayısı VİM: Ortalamadan Bağımsız Varyasyon, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi tGFH: Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı, Hb: Hemoglobinin, Na: Sodyum, K: Potasyum, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, CRP: C-Reaktif Protein, AKŞ: Açlık Kan Şekeri

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; bağımsız gruplar t/Mann Whitney testleri

Primer sonlanım noktasını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 35'te gösterilmektedir. Tek değişkenli modelde primer sonlanım gelişimini anlamlı düzeyde etkileyen değişkenler; yaş, başlangıçta KBH varlığı, başlangıç KBH evreleri, DM varlığı, SVH varlığı, SVKO varlığı, bazal hemoglobin, bazal serum ürik asit, bazal serum albümin düzeyi ve reverse dipper patern varlığı olarak belirlenmiştir. Tek değişkenli modelde primer sonlanım riski açısından bakıldığında; başlangıç KBH varlığı 8,2 kat, DM varlığı 3,1 kat, SVKO varlığı 2,4 kat, SVH varlığı 1,8 kat, *reverse dipper* patern ise 2,4 kat daha riskli bulunmuştur.

Çok faktörlü modelde primer sonlanım riski, başlangıç KBH varlığında 11,4 kat ($p<0,001$), DM varlığında ise 3,3 kat yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Diğer değişkenler çoklu modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Cinsiyet, final albüminüri evresi ve başlangıç KBH evresi, modeli bozduğu için analize dahil edilmemiştir.

Çok faktörlü model genel olarak anlamlıdır ($X^2=56,685$; $p<0,001$) ve doğru sınıflama oranı %79,4 olarak bulunmuştur.

Tablo 35. Primer sonlanımı etkileyen faktörler

Değişken (Primer Sonlanım)	Tek Faktörlü Model						Çok Faktörlü Model					
	B	se	p	OR	95% GA OR		B	se	p	OR	95% GA OR	
					Alt	Üst					Alt	Üst
Yaş	0,030	0,009	0,001*	1,031	1,013	1,049	0,021	0,021	0,325	1,021	0,980	1,063
Başlangıçta KBH Varlığı	2,109	0,275	<0,001*	8,237	4,806	14,118	2,432	0,695	<0,001*	11,386	2,916	44,458
DM Tanısı	1,132	0,220	<0,001*	3,102	2,014	4,777	1,204	0,513	0,019*	3,335	1,220	9,116
SVKO	0,874	0,216	<0,001*	2,397	1,569	3,660	-0,110	0,512	0,830	0,896	0,329	2,443
SVH	0,602	0,305	0,049*	1,826	1,004	3,320	-0,170	0,530	0,748	0,843	0,298	2,384
Bazal Hemogloblin	-0,237	0,067	<0,001*	0,789	0,692	0,899	0,097	0,165	0,556	1,102	0,797	1,523
Bazal Ürik asit	0,358	0,076	<0,001*	1,430	1,231	1,661	0,210	0,167	0,209	1,234	0,889	1,712
Bazal Serum Albümin	-1,217	0,307	<0,001*	0,296	0,162	0,541	-1,346	0,758	0,076	0,260	0,059	1,150
Reverse Dipper Patern	0,876	0,261	0,001*	2,402	1,440	4,005	0,052	0,703	0,941	1,054	0,265	4,181

Model: $X^2=56,685$ $p<0,001$ Doğru sınıflama oranı=0,794

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, DM: Diabetes Mellitus, SVKO: Serebrokardiyovasküler Olay, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi

* $p<0,05$ anlamlı etki var, $p>0,05$ anlamlı etki yok; OR: ODDS oranı, GA: Güven Aralığı, Lojistik regresyon

Sekonder sonlanım noktasını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 36'da gösterilmektedir. Tek değişkenli modelde sekonder sonlanım noktasını anlamlı olarak etkileyen değişkenler; cinsiyet, yaş, başlangıçta KBH varlığı, başlangıç KBH evresi, HL ve DM tanısı varlığı, sigara kullanımı, SDdn yüksekliği, bazal hemogloblin düzeyi, bazal ürik asit düzeyi, bazal serum albümin düzeyi ve *reverse dipper* paternidir. Tek değişkenli modelde sekonder sonlanım riski açısından bakıldığında; erkek cinsiyet 1,95 kat, başlangıçta KBH varlığı (evresine bağlı olarak) 1,9-3 kat, HL varlığı 2,2 kat, DM varlığı 2,1 kat, sigara kullanımı 2,1 kat, SVH varlığı 1,9 kat, SDdn yüksekliği 1,99 kat ve *reverse dipper* patern 2,3 kat daha riskli bulunmuştur.

Çok faktörlü modelde sekonder sonlanım riski, ileri yaş ve sigara kullanımı ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,001$ ve $0,013$). Sigara kullanan bireylerde sekonder sonlanım riski 3,5 kat daha fazladır. Diğer değişkenler çoklu modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Başlangıç KBH evresi ve SDdn düzeyi modeli bozduğu için analize dahil edilmemiştir.

Çok faktörlü model genel olarak anlamlıdır ($X^2=36,905$; $p<0,001$) ve doğru sınıflama oranı %73,4'tür.

Tablo 36. Sekonder sonlanımı etkileyen faktörler

Değişken (Sekonder Sonlanım)	Tek Faktörlü Model						Çok Faktörlü Model					
	B	se	p	OR	95% GA OR		B	se	p	OR	95% GA OR	
					Alt	Üst					Alt	Üst
Cinsiyet (Erkek)	0,668	0,205	0,001*	1,950	1,305	2,914	0,789	0,521	0,130	2,201	0,793	6,115
Yaş	0,065	0,010	0,000*	1,067	1,047	1,088	0,057	0,017	0,001*	1,058	1,023	1,095
Başlangıçta KBH varlığı	0,672	0,202	0,001*	1,959	1,317	2,912	0,252	0,471	0,592	1,287	0,512	3,237
HL Tanısı	0,803	0,203	<0,001*	2,232	1,500	3,321	0,651	0,418	0,120	1,918	0,845	4,356
DM Tanısı	0,750	0,210	<0,001*	2,117	1,404	3,192	0,496	0,456	0,276	1,643	0,672	4,014
Sigara Kullanımı	0,729	0,251	0,004*	2,073	1,268	3,389	1,251	0,504	0,013*	3,495	1,301	9,388
SVH	0,626	0,300	0,037*	1,869	1,038	3,368	0,051	0,424	0,903	1,053	0,459	2,417
Bazal Hemogloblin	-0,164	0,062	0,008*	0,849	0,752	0,958	-0,186	0,144	0,196	0,830	0,626	1,101
Bazal Ürik asit	0,141	0,068	0,039*	1,151	1,007	1,317	-0,025	0,146	0,863	0,975	0,732	1,299
Reverse Dipper Patern	0,824	0,260	0,002*	2,280	1,369	3,797	0,060	0,592	0,919	1,062	0,333	3,391

Model: $X^2=36,905$ $p<0,001$ Doğru sınıflama oranı=0,734

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi
* $p<0,05$ anlamlı etki var, $p>0,05$ anlamlı etki yok; OR: ODDS oranı, GA: Güven Aralığı

Toplam sonlanım noktasını etkileyen faktörlerin lojistik regresyon analizi Tablo 37'de gösterilmiştir. Tek değişkenli modelde toplam sonlanım noktasını etkileyen değişkenler; erkek cinsiyet, yaş, başlangıçta KBH varlığı, başlangıç KBH evresi, HL ve DM varlığı, sigara kullanımı, final albüminüri evresi, SVH varlığı, bazal hemogloblin düzeyi, bazal ürik asit düzeyi ve *reverse dipper* paterndir. Tek değişkenli modelde toplam sonlanım riski açısından bakıldığında; erkek cinsiyet 2,1 kat, başlangıç KBH varlığı 2,1 kat, başlangıç KBH varlığı (evresine bağlı olarak) 3,4-6,7 kat, HL varlığı 1,5 kat, DM varlığı 2,9 kat, sigara kullanımı 2,2 kat, finalde A3 evre albüminüri varlığı 3,8 kat, SVH varlığı 2,5 kat ve *reverse dipper* patern 2 kat daha riskli bulunmuştur.

Çok faktörlü modelde toplam sonlanım riski ileri yaş, DM varlığı ve finalde A3 evre albüminüri ile ilişkili bulunmuştur ($p=0,006$, $0,040$ ve $0,041$). DM tanısı olan bireylerde toplam sonlanım 4,8 kat, şiddetli albüminüride ise 10 kat daha yüksek görülmüştür. Diğer değişkenler çoklu modelde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Başlangıç KBH evresi, SDdn düzeyi ve bazal hemogloblin düzeyi modeli bozduğu için analize dahil edilmemiştir.

Çok faktörlü model genel olarak anlamlıdır ($X^2=36,863$; $p<0,001$) ve doğru sınıflama oranı %79,3'tür.

Tablo 37. Toplam sonlanımı etkileyen faktörler

Değişken (Toplam Sonlanım)	Tek Faktörlü Model						ÇokFaktörlü Model					
	B	se	p	OR	95% GA OR		B	se	p	OR	95% GA OR	
					Alt	Üst					Alt	Üst
Cinsiyet (Erkek)	0,735	0,208	<0,001*	2,085	1,388	3,131	0,910	0,800	0,255	2,485	0,518	11,923
Yaş	0,048	0,009	<0,001*	1,049	1,031	1,067	0,078	0,028	0,006*	1,081	1,023	1,143
Başlangıçta KBH varlığı	1,270	0,204	<0,001*	3,561	2,386	5,316	1,067	0,708	0,132	2,905	0,725	11,644
HL Tanısı	0,422	0,196	0,031*	1,525	1,039	2,238	-0,391	0,700	0,577	0,676	0,171	2,668
DM Tanısı	1,050	0,219	<0,001*	2,858	1,862	4,388	1,575	0,768	0,040*	4,830	1,073	21,745
Sigara Kullanımı	0,779	0,261	0,003*	2,179	1,306	3,633	1,558	0,898	0,083	4,748	0,816	27,615
Final Albuminüri Evresi (A3)	1,343	0,425	0,002*	3,830	1,666	8,807	2,303	1,125	0,041*	10,008	1,104	90,744
SVH	0,906	0,335	0,007*	2,473	1,281	4,774	0,876	0,715	0,220	2,401	0,592	9,741
Bazal Ürik asit	0,311	0,072	<0,001*	1,365	1,185	1,572	-0,032	0,236	0,893	0,969	0,609	1,540
Bazal CRP	0,040	0,024	0,100	1,041	0,992	1,092	-0,035	0,262	0,893	0,965	0,578	1,613
Reverse Dipper Patern	0,697	0,270	0,010*	2,008	1,184	3,405	1,801	1,454	0,215	6,057	0,351	104,649

Model: $X^2=36,863$ $p<0,001$ Doğru sınıflama oranı=0,793

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, SVH: Sol Ventrikül Hipertrofisi, CRP: C-Reaktif Protein

* $p<0,05$ anlamlı etki var, $p>0,05$ anlamlı etki yok; OR: ODDS oranı, GA: Güven Aralığı, Lojistik regresyon

7. TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil olan 484 hastanın %81,2'sinde HT saptanmıştır. Sengul ve ark. yaptığı PatenT2 çalışmasına göre ülkemizde HT sıklığı %30,3 olarak belirlenmiştir (8). Çalışmamızda üçüncü basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastalar değerlendirilmiş olup saha çalışması yapılmadığı için bu farklılığın oluştuğu düşünülmektedir. DM ve HL sıklığı sırası ile %31,6 ve %48,9 olarak bulunmuştur. Dahil edilen hastalarda HT tanı oranı göz önüne alındığında, normal popülasyona oranla bu hastalıkların görülme sıklığının fazla olması kaçınılmazdır.

Tanımlarına uygun olarak değerlendirildiğinde; çalışma popülasyonumuzda maskeli HT oranı %5,5, beyaz önlük HT oranı %31,8 olarak bulunmuştur. Mancia ve ark. yaptığı çalışmada; beyaz önlük HT prevalansı %15, Fagard ve ark.yaptığı çalışmaya göre ise maskeli HT prevalansı %15,9 olarak tespit edilmiştir (18, 22). Maskeli HT'nin erkek cinsiyet, beyaz önlük HT'nin ise kadın cinsiyette baskın olduğu bilinmekte olup çalışmamıza dahil edilen hastaların %65,1'i kadın cinsiyettedir. Literatür ile uyumsuzluğun çalışmamızın cinsiyet dağılımından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Roush ve ark. yaptığı meta-analiz çalışmasında, 10 büyük kohort çalışmasının sonuçları incelenmiş ve bu çalışmalarda *dipper* patern oranı %27 ile %34, *non-dipper* patern oranı %32 ile %46, *reverse dipper* patern oranı ise %5 ile %19 arasında bulunmuştur (94). KBH tanısı olan hipertansif hastalarda, *non-dipper* patern oranının %61'e kadar yükseldiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (95). Çalışmamızda *dipper* paterne sahip hasta oranı %32, *non-dipper* paterne sahip hasta oranı %52,3 ve *reverse dipper* paterne sahip hasta oranı %15,7 olarak bulunmuştur.

HT tanısı olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında, hipertansif hastalarda başlangıçta KBH görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (%48,1'e karşı %28,1). HT tanısı olan grupta Evre 3 ve üzeri KBH görülme sıklığı %10,8 iken diğer grupta bu oran %1,8'dir. HT'nin KBH'nin en sık ikinci nedeni olduğu bilinmekte olup HT hastalarında KBH sıklığının artması beklenen bir sonuçtur (96).

Vasan ve ark. yaptığı çalışmada, HT tanısı olmayan bireyler ile kıyaslandığında HT hastası erkeklerde 1,6 kat, kadınlarda ise 2,5 kat daha fazla KVO görülmektedir (97). Çalışmamızda HT tanılı grupta KVO sıklığı %30,7, normotansif grupta ise %14 olarak

saptanmıştır. HT grubunda KVO görülme sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir. Çalışmamızdaki sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir.

HT tanılı grupta SVO sıklığı %6,6, normotansif grupta ise %7 olarak saptanmıştır. Framingham çalışmasında HT tanılı erkeklerde SVO riskinin 2,7 kat, kadınlarda ise 2,3 kat arttığı ortaya konulmuştur (67). Bu uyumsuzluğun, çalışmamızdaki hasta sayısının görece azlığı ve verilerin anamnez yolu ile temin edilmesi sebebi ile oluştuğu düşünülmektedir.

HT tanılı grupta SVH görülme sıklığı %55, normotansif grupta ise %23,5 olarak saptanmıştır. HT grubunda SVH sıklığı anlamlı olarak daha yüksektir. Cuspidi ve ark. yaptığı çalışmada, dirençli HT ve eşlik eden DM varlığında SVH görülme oranının %55-77'ye kadar yükseldiği görülmektedir (98). Cao ve ark. yaptığı çalışmada ise HT tanılı grupta normotansif gruba göre 2,5 kat daha sık SVH varlığı tespit edilmiştir (99).

Finalde albüminüri evre dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. HT grubunda A2 evre %19,3 oranında, A3 evre ise %13,3 oranında görülmüştür. A2 evre ve üzeri albüminürisi olan hasta oranı, HT tanısı olanlarda %32,6'dır. Normotansif hastalarda A3 evre albüminürisi olan hasta bulunmamaktadır. Chu ve ark. yaptığı kohort çalışmasında, HT hastalarında A2 evre ve üzeri albüminürisi olan hastaların oranı %34,3 olarak bulunmuştur (100). Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ürik asit artışının renal vazokonstriksiyon ve mikrovasküler böbrek hasarı ile HT'ye neden olduğu; HT'nin de çeşitli mekanizmalarla hiperürisemiye yol açtığı ve HT tedavisinde kullanılan bazı ilaçların da ürik asit düzeyini arttırdığı bilinmektedir (46). Çalışmamızda HT tanısı olan grupta ürik asit düzeyi $5,51 \pm 1,44$ mg/dL, normotansif grupta ise $4,76 \pm 1,38$ mg/dL olarak görülmüştür. Düzeyler arası istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Son dönemde yapılan çalışmalarda, düşük serum albümin düzeylerinin HT'nin önemli bir öngörücüsü olabileceği vurgulanmaktadır (101). Serum albümin düzey analizine bakıldığında; HT tanısı olan grupta $4,1 \pm 0,35$ g/L, normotansif grupta ortalama $4,22 \pm 0,32$ g/L olarak görülmüştür. Düzeyler arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Dipping patern analizleri yapılırken normotansif hasta grubu (kontrol grubu) analizden çıkarılmıştır. Çalışmamızda *dipping* patern dağılımı ve cinsiyet arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Erkek cinsiyet oranı en yüksek *reverse dipper* paternde (%46,7), kadın cinsiyet oranı ise en yüksek *non-dipper* paternde gözlenmiştir (%71,1). de la Sierra ve

ark. İspanya’da yaklaşık 100 bin hasta ile yaptığı kohort çalışmasında; *non-dipper* patern kadın, *reverse dipper* patern ise erkek cinsiyette daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda tüm *dipping* gruplarında kadın cinsiyet oranı, erkek cinsiyet oranından daha yüksek izlenmiştir. Özellikle *reverse dipper* grubunda cinsiyet dağılımı değerlendirilirken çalışmamıza dahil edilen hastaların %65,1’inin kadın cinsiyette olduğu göz ardı edilmemelidir.

KBH tanılı hipertansif hastaların evresinden bağımsız olarak %50’sinde noktürnal ritmin kaybolduğu, SDBY’de ise bu oranın %80’e ulaştığı ve *reverse dipper* görülme sıklığının arttığı daha önce ortaya konulmuştur (102). Çalışmamızda *dipping* patern ile başlangıçta KBH varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. KBH tanısı bulunan hastalar en yüksek *reverse dipper* grubunda (%69,3), ikinci sıklıkta *non-dipper* grubunda (%53,6), en düşük ise *dipper* grubundadır (%48,2). *Dipping* patern dağılımı ve KBH evresi incelendiğinde de anlamlı ilişki devam etmektedir. Evre 3 ve üzeri hasta oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda tespit edilmiştir (%29,3). Sonuçlar literatür ile uyumlu görünmektedir.

KBH tanılı hastalar ile yapılan çalışmalar *non-dipper* ve *reverse dipper* paterninin, gündüz KB veya 24 saatlik ortalama KB’ye oranla, ölümcül/ölümcül olmayan kardiyovasküler olayların, son dönem böbrek yetmezliğine gidişin ve mortalitenin daha iyi öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur (103). Çalışmamızda da *dipping* patern dağılımı ile KVO sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. KVO izlenen hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* paternde (%56), en düşük ise *dipper* paternde görülmüştür (%24,8).

Farmer ve ark. yaptığı çalışmada, kronik hemodiyaliz hastalarında *dipper* paternin %82 oranında kaybolduğu tespit edilmiştir (102). 436 hastanın sonuçlarının incelendiği Evre 2-4 KBH tanısı olanlarda yapılan başka bir çalışmada ise SDBY gelişme sıklığı, *dipper* paterne oranla *non-dipper* ve *reverse dipper* grubunda sırası ile %62 ve %72 oranında daha fazla olarak bulunmuştur (79). Çalışmamızda da KRT gereksinimi olan hastalarının sadece 4’ünde (%20) *dipper* patern gözlenmiştir. *Dipping* patern dağılımı ile finalde KRT gereksinimi olan hastaların dağılımı arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. KRT gereken hastalar oran olarak en yüksek *reverse dipper* (%12,2), en düşük ise *dipper* grubunda bulunmuştur (%2,9). Çok değişkenli model uygulandığında, KRT gereksiniminin *reverse dipper* gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiş ve riski 5,3 kat arttırdığı görülmüştür. Veriler literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Dipping patern dağılımı ile sigara kullanım analizine bakıldığında anlamlı fark tespit edilmiştir. Sigara kullananların oranı en yüksek *dipper* (%36,6), en düşük ise *non-dipper*

(%19,8) grupta tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki veriler literatür ile uyumsuzluk göstermektedir. de la Sierra ve ark. yaptığı 100 bin hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında, *reverse dipper* paterninin sigara kullanımı ile anlamlı bir ilişkide olduğu görülmüştür (104). Sigara kullanımına anamnez yolu ile ulaşabildiğimiz hasta sayısı azlığı ve sigara kullanımının sözel beyana dayalı veri olması sebebiyle bu uyumsuzluğun kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda, sigara kullanımının KVO gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu lojistik regresyon analizinde tespit edilmiştir. Sigara kullanan bireylerde KVO riski 3,5 kat daha fazladır.

Böbrek nakli öyküsü olan hastaların incelendiği 28 araştırmayı içeren bir meta-analiz çalışmasında; *reverse dipper* paterne sahip hastaların oranının %14-42 arasında değişmekte olduğu, *dipper* paterne sahip olmayan hastaların oranının %85'e kadar yükseldiği ortaya konulmuştur (105). Böbrek nakli hastalarında alta yatan böbrek hastalığına bağlı olarak kronik böbrek hastası olarak geçirilen süre, immünsüpresif ilaç kullanımı ve diyaliz tedavi öyküsü nedeni ile sirkadiyen ritmin bozulduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda böbrek nakli öyküsü olan hastaların *dipping* patern dağılımlarında anlamlı fark tespit edilmiştir. *Reverse dipper* paternine sahip 75 hastanın 11'inde (%14,7) böbrek nakli öyküsü mevcuttur. Böbrek nakli öyküsü olan toplam 29 hastanın 6'sı *dipper* patern (%20,7), 12'si *non-dipper* patern (%41,4), 11'i ise *reverse dipper* paterne sahiptir (%37,9). Lojistik regresyon analizi uygulandığında, böbrek nakil öyküsünün *reverse dipper* gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ve riski 5,4 kat arttırdığı görülmüştür. Veriler literatürle uyumlu bir dağılım göstermektedir.

SVH'nin miyokardiyal iskemiye, aritmi ve kalp yetmezliğine yatkınlık yaratarak hipertansif hastalarda KVO sıklığının artmasına neden olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda SVH ve *dipping* patern dağılımları arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Ağır derecede SVH görülen hastaların oranı en yüksek *reverse dipper* grubunda (%40,6), en düşük ise *dipper* grubunda tespit edilmiştir (%9,2). Veriler literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumlu saptanmıştır (106).

Dipping patern ile albüminüri gelişimi ve ilerlemesi arasında ilişki olduğu, *dipping* paterninin SDBY'ye ilerlemede bağımsız bir öngörücü olarak kullanılabileceği Minutolo ve ark. tarafından ortaya konulmuştur (107). Çalışmamıza dahil edilen hastaların ambulator ölçümlerinin yapıldığı dönemde hastanemiz laboratuvarında spot idrarda albümin/kreatinin oranı değerlendirmesi yapılmamakta olup, başlangıç analizinde bu veri kullanılamamıştır. Bazal ölçümlerde protein/kreatinin oranı ile *dipping* patern dağılımı arasında ise istatistiksel

olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Final döneminde albüminüri varlığı *dipping* patern açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Albüminüri evreleri analiz edildiğinde de anlamlı farklılık bulunmamaktadır. A3 evresinde albüminüri saptanan 42 hastanın 13'ü *dipper* paterne (%31), geri kalan 29 hasta (%69) ise *non-dipper* ve *reverse dipper* paterne sahiptir. A3 evresine sahip hastaların *dipping* paterne göre dağılımları Cho ve ark. yaptığı çalışma ile benzer görülmüş olsa da, final albüminüri değerlendirmesi yapılabilen hasta sayımızın azlığı nedeni ile istatistiki olarak anlamlı bir sonuç elde edilemediğini düşünmekteyiz (108).

Çalışmamızda primer sonlanım noktası; bazal tGFH düzeyi >60 ml/dk/1,73 m² iken, final tGFH düzeyinin <60 ml/dk/1,73 m² olması, bazal-final tGFH düzeyleri arasında %30 ve üzerinde düşüş görülmesi, KRT başlanması koşullarından birini sağlamak olarak belirlenmiştir. Sekonder sonlanım noktası olarak ise SVKO varlığına bakılmıştır. Toplam sonlanım noktası ise hastada primer ve/veya sekonder sonlanım noktası varlığıdır. Sonlanım noktası analizlerine, ambulatuvar KB ölçümünde normotansif ölçüme sahip HT tanısı olmayan hastalar (kontrol grubu) dahil edilmemiştir.

Kontrolsüz HT'nin, albüminürinin, akut böbrek hasarı riskindeki artışın ve akut böbrek ataklarının altta yatan nedenden bağımsız olarak kronik böbrek hastalarında GFH kaybını hızlandırdığı bilinmektedir (109). Primer sonlanım noktası ile başlangıçta KBH varlığı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların %85,3'ünde başlangıçta KBH tanısı bulunmaktadır. Başlangıç KBH evrelerine göre analiz edildiğinde de anlamlılık devam etmektedir. Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların oranı, ileri evre KBH hastalarında daha yüksektir. Sekonder ve toplam sonlanım noktası analizlerinde de sonlanıma ulaşan hastalarda KBH varlığı ve evresi arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Lojistik regresyon analizi uygulandığında başlangıçta KBH varlığı, primer sonlanım noktası için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir ve olumsuz böbrek olaylarının riskini 11,4 kat arttırdığı görülmüştür.

DM, dünyada KBH'nin en sık sebebi olarak gösterilmektedir. Eşlik eden HT varlığında ve albüminüri kontrol altına alınmadığında hızlı GFH kaybına yol açmaktadır (110). Primer sonlanım noktasına ulaşan hastaların DM tanısı varlığına göre dağılımında anlamlı fark saptanmıştır. Sonlanıma ulaşan hastaların %51,9'unda DM tanısı vardır. Sekonder ve toplam sonlanım noktası analizlerinde de sonlanıma ulaşan hastalarda anlamlı oranda daha yüksek DM tanısı saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde DM'nin primer ve toplam sonlanım noktası

için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. DM varlığı; olumsuz böbrek olayı gelişimi için 3,3 kat, toplam sonlanımı için ise 4,8 kat daha riskli bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda KBH başlangıcından itibaren KVO sıklığının arttığı, Evre 4-5 KBH'li hastaların yaklaşık %50'sinde KVO görüldüğü ortaya konulmuştur (111). Çalışmamızda Primer sonlanım noktası ve KVO sıklığı analiz edildiğinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Sonlanıma ulaşan hastaların %51,2'sinde KVO tespit edilmiştir.

Primer sonlanım noktası ile SVH görülmesi ve ağırlık derecelendirmesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sonlanıma ulaşmayan hastalar arasında SVH görülme sıklığı %49,6 iken, sonlanıma ulaşan hastalarda ise bu oran %66,2'dir. Sonlanıma ulaşan hastalarda ağır derecede SVH görülme sıklığı ise %31 olarak tespit edilmiştir. Verilerimiz literatürdeki araştırmalar ile benzerlik taşımaktadır (112). Bulgular yorumlanırken çalışmaya dahil edilen her hastanın EKO tetkikinin olmadığı ve 8 yıllık çalışma süresince birçok farklı doktor ve teknisyen tarafından bu tetkikin uygulandığı göz ardı edilmemelidir.

Primer sonlanım noktası varlığı ile tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyak nedenlere bağlı olarak mortalite arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Primer sonlanıma ulaşan hastaların %13,3'ü hayatını kaybetmiştir. Sonlanıma ulaşan hastaların %10,9'unun ölüm nedeni kardiyak nedenlerdir. Hayatını kaybeden 17 hastanın 14'ünde (%82) ölüm nedeni olarak kardiyak sebepler tespit edilmiştir. Özellikle ileri evre KBH olanlarda ölümlerin yaklaşık %50'sinin kardiyak nedenlere bağlı görüldüğü bilinmektedir (113). Çalışmamızda hastane verileri kullanılmış olup hastanemiz dışında mortalite görülen hastaların ölüm nedenleri tespit edilememiştir. Bu nedenle kardiyak nedenlere bağlı mortalite oranımızın literatür verilerinden daha fazla bulunduğunu düşünmekteyiz.

Albüminüri, KBH hastalarında SDBY'ye gidişi hızlandırdığı gibi hem böbrek hastalarında hem de genel popülasyonda artmış KVO sıklığı ile ilişkilidir. Albüminüri düzeyi arttıkça hem KBH progresyon hızı hem de KVO riski önemli derecede artış gösterir (114). Grams ve ark. yaptığı çalışmaya göre proteinüri düzeyi 1 gramın üzerinde olan hastaların SDBY'ye ulaşma hızı, proteinüri düzeyi 1 gram altında olan hastalara kıyasla ortalama 5 yıl daha kısa bulunmuştur (115). Çalışmamızda primer sonlanım noktası ve finaldeki albüminüri evre dağılımlarına bakıldığında anlamlı fark saptanmıştır. Sonlanıma ulaşan hastaların %24,7'sinde A3 evre, %27,8'inde ise A2 evre albüminüri tespit edilmiştir. Primer sonlanım noktasına göre başlangıç spot idrar protein/kreatinin oranları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Sonlanıma ulaşan hastalarda bu değer ortalama $1086,38 \pm 1751,22$ mg/g, ulaşmayan

hastalarda ise $306,5 \pm 811,73$ mg/g olarak bulunmuştur. Sekonder sonlanım noktası analizinde de sonlanıma ulaşan hastaların bazal spot idrar protein/kreatinin oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda A3 düzeyinde final albüminüri evresi; toplam sonlanım noktası için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. İleri evre albüminüri varlığı, olumsuz böbrek olayları ve KVO için 10 kat risk artışı yaratmaktadır.

Gao ve ark. yaptıkları çalışmada; kümülatif yüksek CRP maruziyetinin tübüler ve interstisyel hücrelerde hasara neden olarak, ateroskleroz ve glomerüloskleroza yol açarak KBH ve albüminüri risk faktörü olduğunu, KBH tanısı olanlarda ise progresyonu hızlandığını tespit etmişlerdir (116). Çalışmamızda da primer sonlanım noktası ile CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Sonlanıma ulaşan hastalarda CRP düzeyi ortalama $4,8 \pm 5,28$ mg/L, sonlanıma ulaşmayan hastalarda ise ortalama $3,88 \pm 4,62$ mg/L olarak tespit edilmiştir.

Song ve ark. yaptıkları çalışmada, düşük serum albümin düzeyleri ile KBH ilerlemesi ve tüm nedenlere bağlı mortalite artışı arasında ilişki bulmuşlardır (117). Albümin bir negatif akut faz reaktanı ve kan plazmasındaki en önemli antioksidan maddedir. Düşük serum albümin düzeyi ile KBH arasındaki bu ilişki için olası mekanizmalar arasında KBH’de görülen kronik inflamasyon, üremiye bağlı gıda alımında azalma, şiddetli proteinüri ve oksidatif stres sayılabilir. Çalışmamızda primer sonlanım noktası ile serum albümin düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Sonlanım noktasına ulaşan hastalarda serum albümin düzeyi ortalama $4,01 \pm 0,38$ g/dL, ulaşmayan hastalarda ise $4,18 \pm 0,35$ g/dL olarak izlenmiştir.

Primer sonlanım noktası varlığı ile *dipping* patern dağılımı arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Primer sonlanıma ulaşan hastaların oranı en fazla *reverse dipper* grubunda (%46,7), en düşük ise *dipper* grubunda görülmüştür (%24,8). Sekonder sonlanım noktası varlığı ile *dipping* patern dağılımı arasında da anlamlı farklılık vardır. Sekonder sonlanıma ulaşan hastaların oranı *reverse dipper* paternde %58,1, *dipper* paternde ise %30,9’dur.

Çalışmamızda primer sonlanım noktası ile kısa dönem KBD parametreleri olan SD, SDdn, CV ve VİM arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Son yıllarda bu parametrelerin böbrek üzerine etkilerine odaklanan birçok çalışma yayımlanmıştır. Kısa dönem KBD parametrelerinin KVO’yu öngörmedeki etkinliğinin aksine böbrek üzerine etkileri ile ilgili çelişkili çalışmalar mevcuttur. Borelli ve ark. yaptığı diyalize girmeyen Evre 1-5 KBH tanısı olan 465 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kısa dönem KBD’nin 24 saatlik gündüz ve gece KB ile güçlü bir ilişki gösterdiği; ancak GFH ve proteinüri ile anlamlı bir

ilişkide olmadığı ve KBH progresyonunu öngerelemeyeceğini ortaya koyulmuştur (118). Bu çalışmada kısa dönem KBD parametreleri olarak SDDn ve CV kullanılmıştır. Çalışmamızda da benzer olarak SDDn parametresi, gece ve gündüz SKB yüksekliği ile anlamlı ilişkide saptanmış ancak böbrek sonuçlarını öngörmede ise anlamlılığa ulaşamamıştır. Jhee ve ark. 1173 hasta ile yaptığı prospektif çalışmada, kısa dönem KBD ile (ARV parametresi tartil yöntemi ile kullanılmış) birleşik böbrek sonlanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (119). Sarafidis ve ark. 16546 hasta ile yaptıkları kesitsel çalışmada, KBH evresi ile kısa dönem KBD parametrelerinin korele olarak arttığı doğrulanmış ancak bu parametrelerdeki artışın ileri KBH evresinin bir sonucu mu, yoksa tam tersi mi olduğu konusuna açıklık getirememişlerdir (4). KBH’de KBD artış mekanizmaları arasında tuz ve su atım mekanizmalarındaki bozulma, artmış arteriyel sertlik, baroreflaks mekanizmasında bozulma, sempatik sistem etkinliğinde artış, otonomik disfonksiyon ve antihipertansif ajan seçimi sayılabilir (120). Artmış KB değişkenliğinin KBH progresyonuna neden olabileceği teorik olarak öngörülse de, bunun tam tersinin de mümkün olması nedeniyle aradaki bu ilişkiye “kısır döngü” ismini veren derlemeler mevcuttur (120). Wang ve ark. diyaliz dışı 245 kronik böbrek hastasını dahil ettikleri çalışmada kısa dönem KBD’nin böbrek sonlanımı üzerine etkisini incelemiş ve yüksek KBD ile böbrek sonlanımı arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır (121). Ancak, çalışmaya dahil edilen hastaların %86,5’inde böbrek biyopsisi ile doğrulanmış glomerüler hastalık tanısının bulunması ve böbrek sonlanımına ulaşan hastalarda primer hastalığın aktivite durumu hakkında bilgi verilmemesi, KBD ile böbrek sonlanımı arasındaki ilişkinin objektif şekilde değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Chia ve ark. gerçekleştirdiği retrospektif kohort çalışmada, HT tanısı almış hastalarda 15 yıllık takip süresince ziyaretler arası (uzun dönem) KB değişkenliği, standart sapma (SD) ve varyasyon katsayısı (CV) parametreleri kullanılarak incelenmiş. Yüksek KBD gösteren bireylerde, KBH gelişme riskinin anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir. İlgi çekici bir bulgu olarak, KBH gelişen bireylerin uzun dönem KBD düzeylerinde, başlangıçtan son ölçümlere kadar anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışmaya başlangıçta KBH tanısı olan hastaların dahil edilmemesi, uzun dönem KBD’nin böbrek fonksiyonlarındaki azalmayı yansıtan bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (122).

Kardiyovasküler hastalık riski ile kısa dönem KBD’yi değerlendiren çalışmaların sonuçları ise daha tutarlı görünmektedir. Hsu ve ark. yaptığı 1257 hastanın 20 yıl boyunca takip edildiği çalışmada, KVO sıklığı ve kardiyak nedenlere bağlı mortalite görülme oranı, yüksek KBD (ARV parametresine göre sınıflandırılmış) olan grupta anlamlı olarak daha yüksek görülmüştür (123). Palatini ve ark. yaptığı 1206 hastanın ortalama 15 yıl takip edildiği başka bir çalışmada da yüksek KBD (CV parametresi kullanılmış) ile KVO sıklığı arasında anlamlı

farklılık saptanmış (124). Hansen ve ark. 8938 hasta ile yaptıkları kohort çalışmasında, yüksek KBD ile KVO sıklığı ve kardiyak mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (3). KBD değerlendirirken ortalama SKB'nin etkisini en aza indirmek için SDdn, ARV, VİM gibi yöntemlerin kullanılması gerektiğini vurgulamışlardır. KVO sıklığı ile anlamlı bir ilişkide olmasına rağmen, KB değişkenliğinin antihipertansif tedavi seçimi ve çevresel faktörlerden etkilenmesi nedeniyle bu parametrelerin klinik kullanımının sınırlı olabileceği yönünde ise uyarıda bulunmuşlardır (3). Çalışmamızda, sekonder sonlanım noktası ile SDdn parametresi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Sonlanıma ulaşan hastalarda SDdn ortalaması daha yüksek saptanmıştır. Sekonder sonlanım noktası ile VİM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilememiş olsa da, sonlanıma ulaşan hastalarda VİM ortalamalarının daha yüksek olduğu görülmüştür. VİM parametresi bir regresyon modeli ile hesaplandığı için, daha büyük popülasyonlarda KVO'yu öngörmeye etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Sekonder sonlanım noktası SDdn ile anlamlı ilişkide iken VİM'de bu anlamlılığın olmamasını görece düşük hasta sayımız ve SDdn'nin sirkadiyen ritim kaybının daha iyi bir belirteci olmasına bağlamaktayız.

Özetlenecek olursa; kısa dönem KBD parametrelerinin böbrek üzerine etkilerine ilişkin bulgular tutarsızdır ve bu alanda daha büyük hasta popülasyonunu içeren, KBD parametrelerini aynı çalışma içinde kıyaslayan prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Buna karşılık, KBD ile KVO görülme sıklığı arasındaki ilişki literatürde daha net bir şekilde ortaya konmuştur. KBD'nin antihipertansif ilaç seçimine ve çevresel faktörlere yüksek oranda duyarlı olması, bu parametrelerin klinik uygulamadaki kullanılabilirliğini sınırlayan başlıca etkenlerden biridir. Öte yandan, kısa dönem KBD değerlendirmelerinde halen 'altın standart' bir parametrenin tanımlanmamış olması ve mevcut çalışmaların farklı değişkenlerle yürütülmesi, standardizasyonu ve dolayısıyla klinik pratikteki değerini olumsuz etkilemektedir. Çalışmamız da literatürdeki birçok çalışma ile benzer olarak kısa dönem KBD ile böbrek sonlanımı arasında anlamlı bir fark gösterememiş, ancak KVO'yu öngörmeye SDdn parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmıştır.

Dipping paternin, böbrek hasarı ve kardiyovasküler olaylarla ilişkisi, diğer KBD parametrelerine kıyasla daha net bir şekilde ortaya konmuştur. Kronik böbrek hastalığı tanısı bulunan bireylerde *dipper* patern kaybı sıkça gözlenmekle birlikte, KBH tanısı olmayan bireylerde de *non-dipper* ve *reverse dipper* paterne sahip olanların daha olumsuz böbrek sonuçları ve daha yüksek KVO sıklığı ile karşılaştıkları vurgulanmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgular da literatür verileri ile uygunluk göstermektedir. Ambulatuvar KB ölçümlerinde *dipper* patern kaybı saptanan hastalarda antihipertansif ilaç alımını sabah saatlerinden uyku

saatine çekmek ve uygun antihipertansif ajanların tedaviye eklenmesi, GFH kaybında yavaşlamaya, KBH gelişimi ve progresyonunun önlenmesine, SDBY ve KVO görülme sıklığının düşürülmesine katkı sağlayabilir. Bu müdahaleler aynı zamanda kardiyak nedenlere bağlı mortalitenin azaltılması ve sağlık harcamalarının düşürülmesi açısından da önemli bir potansiyele sahiptir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunların başında çalışmanın retrospektif tasarıma sahip olması, benzer çalışmalara kıyasla hasta sayısının görece düşük olması ve bazı hastaların ambulatuvar KB ölçümlerine ait tam raporlara ulaşamaması gelmektedir. Bu durum, kısa dönem KBD parametrelerinin tüm hastalar için analiz edilebilmesini kısıtlamıştır. ARV parametresi yüksek ölçüm doğruluğu gerektirdiğinden dolayı çalışmamızda değerlendirilememiştir. Primer ve sekonder sonlanımların gerçekleşme zamanları, retrospektif çalışma dizaynı nedeniyle tüm hastalarda belirlenememiştir.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda HT tanılı hastalarda ambulatuvar kan basınç ölçüm özelliklerinin böbrek, kardiyovasküler sistem ve hasta prognozu üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

1. HT tanısı ile KBH, KVO görülme sıklığı, kardiyak nedenlere bağlı ölüm oranı artış göstermektedir.

2. *Dipper* patern kaybı; hastalarda KBH başlangıcı ve progresyonu, SDBY'ye gidiş, daha yüksek oranda KVO ile ilişkilidir.

3. Kronik böbrek hastalığı sirkadiyen ritmi bozarak *dipper* patern kaybına yol açabildiği gibi, *dipper* patern kaybı da KBH progresyonuna neden olmaktadır.

4. KBD parametrelerinden olan SDdn ile KVO sıklığı arasında istatistiki olarak anlamlı düzeyde ilişki tespit edilmiştir.

5. Başlangıçta KBH varlığı ve DM tanısı, böbrek sonlanımı için bağımsız risk faktörüdür.

6. İleri yaş ve sigara kullanımı, KVO gelişimi için bağımsız risk faktörüdür.

7. İleri yaş, DM tanısı ve ileri düzeyde albüminüri; toplam sonlanım için bağımsız risk faktörüdür.

8. İleri yaş, KRT gereksinimi, DM tanısı ve böbrek nakil öyküsü; *reverse dipper* patern gelişimi için bağımsız risk faktörüdür.

9. Çalışmamızda KBD parametreleri ile böbrek sonlanımı arasında anlamlı ilişki tespit edilememiştir. Bu parametrelerin olumsuz böbrek olayları için öngörücü olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur ancak kısa dönem KBD değerlendirmesi için henüz altın standart bir parametre bulunmamaktadır ve literatürdeki sonuçlar çelişkilidir. Bu konuda prospektif tasarımlı, daha fazla sayıda hasta popülasyonu içeren ve KBD parametrelerinin istatistiki anlamlılığını aynı çalışma içinde kıyaslayabilecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957-80.
2. Myers MG. A Short History of Automated Office Blood Pressure - 15 Years to SPRINT. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):721-4.
3. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55(4):1049-57.
4. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, Gorostidi M, de la Sierra A, de la Cruz JJ, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. *J Hypertens*. 2018;36(5):1076-85.
5. Hernandez MF, Chang TI. The Need to Reduce Variability in the Study of Blood Pressure Variability. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(4):379-81.
6. Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(11):785-802.
7. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024;45(38):3912-4018.
8. Sengul S, Akpolat T, Erdem Y, Dericci U, Arici M, Sindel S, et al. Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012. *J Hypertens*. 2016;34(6):1208-17.
9. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Dericci Ü, Abacı A, et al. [2019 Turkish Hypertension Consensus Report]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(6):535-46.
10. Mancia G, Kretz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.
11. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, 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):e13-e115.

12. Moiz A, Zolotarova T, Eisenberg MJ. Outpatient management of essential hypertension: a review based on the latest clinical guidelines. *Ann Med*. 2024;56(1):2338242.
13. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
14. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014;35(19):1245-54.
15. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):547-60.
16. Chiong JR, Aronow WS, Khan IA, Nair CK, Vijayaraghavan K, Dart RA, et al. Secondary hypertension: current diagnosis and treatment. *Int J Cardiol*. 2008;124(1):6-21.
17. Aydoğdu A, Atlı T, Bayram F, Cesur M. HİPERTANSİYON TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. Fahri B, editor: *Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2022. 208 p.
18. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, et al. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension*. 2013;62(1):168-74.
19. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):508-15.
20. Briasoulis A, Androulakis E, Palla M, Papageorgiou N, Tousoulis D. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2016;34(4):593-9.
21. 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
22. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007;25(11):2193-8.
23. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *Jama*. 2004;291(11):1342-9.

24. Bavishi C, Goel S, Messerli FH. Isolated Systolic Hypertension: An Update After SPRINT. *Am J Med.* 2016;129(12):1251-8.
25. Magder S. The meaning of blood pressure. *Critical Care.* 2018;22(1):257.
26. DeLong C, Sharma S. Physiology, Peripheral Vascular Resistance. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
27. Shahoud JS, Sanvictores T, Aeddula NR. Physiology, Arterial Pressure Regulation. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
28. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacological Research.* 2017;121:219-29.
29. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and Molecular Aspects of Hypertension. *Circulation Research.* 2015;116(6):937-59.
30. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural mechanisms in human blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(3):237-43.
31. Prabhakar NR, Peng YJ. Peripheral chemoreceptors in health and disease. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(1):359-66.
32. Piani F, Sasai F, Bjornstad P, Borghi C, Yoshimura A, Sanchez-Lozada LG, et al. Hyperuricemia and chronic kidney disease: to treat or not to treat. *J Bras Nefrol.* 2021;43(4):572-9.
33. Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, Messerli FH. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? *Am J Med.* 2012;125(5):433-9.
34. McDonough AA, Velotta JB, Schwinger RH, Philipson KD, Farley RA. The cardiac sodium pump: structure and function. *Basic Res Cardiol.* 2002;97 Suppl 1:I19-24.
35. Hovater MB, Sanders PW. Effect of dietary salt on regulation of TGF- β in the kidney. *Semin Nephrol.* 2012;32(3):269-76.
36. Crestani S, Gasparotto Júnior A, Marques MC, Sullivan JC, Webb RC, da Silva-Santos JE. Enhanced angiotensin-converting enzyme activity and systemic reactivity to angiotensin II in normotensive rats exposed to a high-sodium diet. *Vascul Pharmacol.* 2014;60(2):67-74.
37. Granger JP, Alexander BT. Abnormal pressure-natriuresis in hypertension: role of nitric oxide. *Acta Physiol Scand.* 2000;168(1):161-8.
38. Ambrosino P, Bachetti T, D'Anna SE, Galloway B, Bianco A, D'Agnano V, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Endothelial Dysfunction in Arterial Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(5).

39. De Miguel C, Speed JS, Kasztan M, Gohar EY, Pollock DM. Endothelin-1 and the kidney: new perspectives and recent findings. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(1):35-41.
40. Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *Int J Hypertens*. 2013;2013:808353.
41. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
42. Brewster UC, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med*. 2004;116(4):263-72.
43. Wahab A, Dey AK, Bandyopadhyay D, Katikineni V, Chopra R, Vedantam KS, et al. Obesity, Systemic Hypertension, and Pulmonary Hypertension: A Tale of Three Diseases. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100599.
44. Vardhan V, Shanmuganandan K. Hypertension and catecholamine levels in sleep apnoea. *Med J Armed Forces India*. 2012;68(1):33-8.
45. Zhou M-S, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2014;6(1):12.
46. Borghi C, Cicero AFG. Serum Uric Acid and Cardiometabolic Disease. *Hypertension*. 2017;69(6):1011-3.
47. Sandberg K, Ji H. Sex differences in primary hypertension. *Biol Sex Differ*. 2012;3(1):7.
48. Vaidya A, Forman JP. Vitamin D and hypertension: current evidence and future directions. *Hypertension*. 2010;56(5):774-9.
49. Rubattu S, Pagliaro B, Pierelli G, Santolamazza C, Castro SD, Mennuni S, et al. Pathogenesis of target organ damage in hypertension: role of mitochondrial oxidative stress. *Int J Mol Sci*. 2014;16(1):823-39.
50. Lip GYH. Target Organ Damage and the Prothrombotic State in Hypertension. *Hypertension*. 2000;36(6):975-7.
51. Đorđević DB, Koračević GP, Đorđević AD, Lović DB. Hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens*. 2024;42(9):1505-15.
52. Mathew J, Sleight P, Lonn E, Johnstone D, Pogue J, Yi Q, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation*. 2001;104(14):1615-21.
53. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068-72.

54. Cunningham KS, Spears DA, Care M. Evaluation of cardiac hypertrophy in the setting of sudden cardiac death. *Forensic Sci Res.* 2019;4(3):223-40.
55. Chatterjee S, Bavishi C, Sardar P, Agarwal V, Krishnamoorthy P, Grodzicki T, et al. Meta-analysis of left ventricular hypertrophy and sustained arrhythmias. *Am J Cardiol.* 2014;114(7):1049-52.
56. Emiroglu MY, Bulut M, Sahin M, Acar G, Akcakoyun M, Kargin R, et al. Assessment of atrial conduction time in patients with essential hypertension. *J Electrocardiol.* 2011;44(2):251-6.
57. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic Implications of LV Strain Risk Score in Asymptomatic Patients With Hypertensive Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(8):911-21.
58. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation.* 2013;128(4):388-400.
59. Costantino VV, Gil Lorenzo AF, Bocanegra V, Vallés PG. Molecular Mechanisms of Hypertensive Nephropathy: Renoprotective Effect of Losartan through Hsp70. *Cells.* 2021;10(11).
60. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024;105(4s):S117-s314.
61. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(7):1353-64.
62. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye (Lond).* 1996;10 (Pt 1):5-28.
63. Cheung CY, Biousse V, Keane PA, Schiffrin EL, Wong TY. Hypertensive eye disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):14.
64. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep.* 2013;15(6):547-58.
65. Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol.* 2002;12(3):358-70.
66. Gupta K, Das JM. Charcot-Bouchard Aneurysm. *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
67. Sacco RL, Wolf PA, Bharucha NE, Meeks SL, Kannel WB, Charette LJ, et al. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage: natural history, prognosis, and precursive factors in the Framingham Study. *Neurology.* 1984;34(7):847-54.

68. McAlister FA, Straus SE. Evidence based treatment of hypertension. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *Bmj*. 2001;322(7291):908-11.
69. Bradley CK, Choi E, Abdalla M, Mizuno H, Lam M, Cepeda M, et al. Use of Different Blood Pressure Thresholds to Reduce the Number of Home Blood Pressure Monitoring Days Needed for Detecting Hypertension. *Hypertension*. 2023;80(10):2169-77.
70. Myers MG, Meglis G, Polemidiotis G. The impact of physician vs automated blood pressure readings on office-induced hypertension. *J Hum Hypertens*. 1997;11(8):491-3.
71. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014;32(7):1359-66.
72. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal office blood pressure. *Ann Intern Med*. 1999;131(8):564-72.
73. 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(7):609-20.
74. Krzych Ł J, Bochenek A. Blood pressure variability: epidemiological and clinical issues. *Cardiol J*. 2013;20(2):112-20.
75. Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P, Scigliano R, Bellizzi V, Cianciaruso B, et al. Effects of age on hypertensive status in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2007;25(11):2325-33.
76. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, et al. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit*. 2007;12(2):101-6.
77. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*. 2004;13(4):214-24.
78. Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, Chiodini P, Signoriello S, Paoletti E, et al. Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2023;81(1):15-24.e1.
79. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic Role of Ambulatory Blood Pressure Measurement in Patients With Nondialysis Chronic Kidney Disease. *Archives of Internal Medicine*. 2011;171(12):1090-8.

80. Yanagi M, Tamura K, Fujikawa T, Wakui H, Kanaoka T, Ohsawa M, et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker olmesartan preferentially improves nocturnal hypertension and proteinuria in chronic kidney disease. *Hypertens Res.* 2013;36(3):262-9.
81. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(12):2313-21.
82. Qiu YG, Zhu JH, Tao QM, Zheng P, Chen JZ, Hu SJ, et al. Captopril administered at night restores the diurnal blood pressure rhythm in adequately controlled, nondipping hypertensives. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2005;19(3):189-95.
83. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Effects of long-acting ACE inhibitor (temocapril) and long-acting Ca channel blocker (amlodipine) on 24-h ambulatory BP in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2001;15(9):643-8.
84. Schutte AE, Kollias A, Stergiou GS. Blood pressure and its variability: classic and novel measurement techniques. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(10):643-54.
85. Del Giorno R, Balestra L, Heiniger PS, Gabutti L. Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(28):e16347.
86. Dolan E, O'Brien E. Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2010;56(2):179-81.
87. Ebinger JE, Driver M, Ouyang D, Botting P, Ji H, Rashid MA, et al. Variability independent of mean blood pressure as a real-world measure of cardiovascular risk. *EClinicalMedicine.* 2022;48:101442.
88. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpúrua JA, Maestre G, Sulbarán T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens.* 2005;23(3):505-11.
89. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf 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(5):469-80.
90. 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(3):487-93.
91. 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(2):155-60.

92. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
93. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450-8.
94. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, Pierdomenico SD, Reboldi G, Verdecchia P, et al. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2015;33(2):212-20.
95. Mojón A, Ayala DE, Piñeiro L, Otero A, Crespo JJ, Moyá A, et al. Comparison of ambulatory blood pressure parameters of hypertensive patients with and without chronic kidney disease. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):145-58.
96. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 1: Out-of-Office Blood Pressure Monitoring: Methods, Thresholds, and Patterns. *Hypertension.* 2016;67(6):1093-101.
97. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2001;345(18):1291-7.
98. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A, on behalf of the Italian Society of H. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *Journal of Human Hypertension.* 2012;26(6):343-9.
99. Cao X, Broughton ST, Waits GS, Nguyen T, Li Y, Soliman EZ. Interrelations Between Hypertension and Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy and Their Associations With Cardiovascular Mortality. *The American Journal of Cardiology.* 2019;123(2):274-83.
100. Chu CD, Xia F, Du Y, Singh R, Tuot DS, Lamprea-Montealegre JA, et al. Estimated Prevalence and Testing for Albuminuria in US Adults at Risk for Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open.* 2023;6(7):e2326230.
101. Choi JW, Park JS, Lee CH. Genetically determined hypoalbuminemia as a risk factor for hypertension: instrumental variable analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):11290.
102. Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(11):2301-7.

103. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102-10.
104. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? *Am J Hypertens*. 2014;27(5):680-7.
105. Pisano A, Mallamaci F, D'Arrigo G, Bolignano D, Wuerzner G, Ortiz A, et al. Assessment of hypertension in kidney transplantation by ambulatory blood pressure monitoring: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2022;15(1):31-42.
106. Agarwal R, Andersen MJ. Blood pressure recordings within and outside the clinic and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26(5):503-10.
107. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(12):1090-8.
108. Cho SMJ, Lee H, Yoo TH, Jhee JH, Park S, Kim HC. Association Between Nocturnal Blood Pressure Dipping and Chronic Kidney Disease Among Patients With Controlled Office Blood Pressure. *Am J Hypertens*. 2021;34(8):821-30.
109. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med*. 2014;371(1):58-66.
110. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(6):361-77.
111. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, Van Vlymen J, Klebe B, Middleton R, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*. 2007;72(1):92-9.
112. Maqbool S, Shafiq S, Ali S, Rehman MEU, Malik J, Lee KY. Left Ventricular Hypertrophy (LVH) and Left Ventricular Geometric Patterns in Patients with Chronic Kidney Disease (CKD) Stage 2-5 With Preserved Ejection Fraction (EF): A Systematic Review to Explore CKD Stage-wise LVH Patterns. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(4):101590.
113. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52.
114. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and

- cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-81.
115. Grams ME, Li L, Greene TH, Tin A, Sang Y, Kao WH, et al. Estimating time to ESRD using kidney failure risk equations: results from the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *Am J Kidney Dis*. 2015;65(3):394-402.
 116. Gao J, Wang A, Li X, Li J, Zhao H, Zhang J, et al. The Cumulative Exposure to High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts the Risk of Chronic Kidney Diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(1):84-94.
 117. Song H, Wei C, Hu H, Wan Q. Association of the serum albumin level with prognosis in chronic kidney disease patients. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(9):2421-31.
 118. Borrelli S, Garofalo C, Mallamaci F, Tripepi G, Stanzione G, Provenzano M, et al. Short-term blood pressure variability in nondialysis chronic kidney disease patients: correlates and prognostic role on the progression of renal disease. *J Hypertens*. 2018;36(12):2398-405.
 119. Jhee JH, Oh D, Seo J, Lee CJ, Chung MY, Park JT, et al. Short-term Blood Pressure Variability and Incident CKD in Patients With Hypertension: Findings From the Cardiovascular and Metabolic Disease Etiology Research Center-High Risk (CMERC-HI) Study. *Am J Kidney Dis*. 2023;81(4):384-93.e1.
 120. Bilo G, Parati G. Blood pressure variability and kidney disease: another vicious circle? *J Hypertens*. 2018;36(5):1019-21.
 121. Wang G, Ma K, Ma Z, Guo X, Wang Y, Ma L, et al. Short-term blood pressure variability and outcomes in non-dialysis chronic kidney disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:911205.
 122. Chia YC, Lim HM, Ching SM. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Renal Function Decline in Patients With Hypertension Over 15 Years. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(11).
 123. Hsu PF, Cheng HM, Wu CH, Sung SH, Chuang SY, Lakatta EG, et al. High Short-Term Blood Pressure Variability Predicts Long-Term Cardiovascular Mortality in Untreated Hypertensives But Not in Normotensives. *Am J Hypertens*. 2016;29(7):806-13.
 124. Palatini P, Saladini F, Mos L, Fania C, Mazzer A, Cozzio S, et al. Short-term blood pressure variability outweighs average 24-h blood pressure in the prediction of cardiovascular events in hypertension of the young. *J Hypertens*. 2019;37(7):1419-26.