

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

DR. LÜTFİ KIRDAR

KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. DAHİLİYE KLİNİĞİ

EVRE 1 VE EVRE 2 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN DİPPER VE
NON DİPPER KAN BASINCI PATERNİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

DR.ESRA TURAN ERKEK

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2010

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

DR. LÜTFİ KIRDAR

KARTAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

2. DAHİLİYE KLİNİĞİ

EVRE 1 VE EVRE 2 KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNİN DİPPER VE
NON DİPPER KAN BASINCI PATERNİ GELİŞİMİNE ETKİSİ

DR.ESRA TURAN ERKEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: DOÇ.DR. ZERRİN BİCİK BAHÇEBAŞI

İSTANBUL 2010

TEŞEKKÜR

DR.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki İç hastalıkları uzmanlık eğitim sürecince , tıbbi bilgi ve deneyimlerimin artması için katkılarını esirgemeyen , yakın ilgi ve desteğini her zaman desteğini hissettiğimiz çok değerli hocalarımız Prof.Dr Mustafa YAYLACI ya , Doç.Dr. Mahmut GÜMÜŞ e saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin belirlenmesi ve hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen , Nefroloji bilim dalı alanına ilgimin artmasını sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI'na teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimi ile beni yönlendiren Uzm.Dr.Seydahmet AKIN'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince, klinik deneyim ve becerilerimi artırmamda büyük katkıları olan servis uzmanlarım ; Uzm.Dr.Rahmi IRMAK'a, Uzm.Dr.Selahattin ERTÜRK'e , Uzm.Elif BİRTAŞ ATEŞOĞLU'na, Uzm.Dr.Dilek ARGON' a, Uzm. Dr. Didem AYDIN'a, Uzm. Dr. Emel AHISKALI'ya, Uzm.Dr.Can DOLAPÇIOĞLU 'na, Uzm.Dr.Demet ATAMAN TAŞMAN'a teşekkürlerimi sunarım .

Rotasyonlarım esnasında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servis Şefi Uzm. Dr. Serdar ÖZER'e , hastanemiz Biyokimya Klinik Şefi Uzm. Dr. Asuman ORÇUN'a , hastanemiz Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Klinik Şefi Doç.Dr.Benan Niku ÇAĞLAYAN'a , Kartal Koşuyolu Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Klinik Şefi Doç.Dr. Cihangir KAYMAZ'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim süresince beraber çalıştığımız değerli asistan arkadaşlarıma ve 2.Dahiliye kliniği tüm hemşire, sekreter ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarını ve sevgilerini benden hiç esirgemeyen aileme ve eşim Ahmet'e tüm kalbimle sevgilerimi sunarım.

Esra TURAN ERKEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1) Kısaltmalar	II
2) Tablo Listesi.....	V
3) Şekil Listesi	VII
4)Giriş ve Amaç.....	1
5) Genel Bilgiler.....	3
6) Gereç ve Yöntem.....	50
7) Bulgular	52
8) Tartışma ve Sonuç.....	64
9) Kaynaklar.....	71

1. KISALTMALAR

JNC : Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)

BMI: Beden kitle indeksi

KB : Kan basıncı

SKB:Sistolik kan basıncı

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

AKBM: Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

KVH : Kardiovasküler hastalık

HT : Hipertansiyon

DHT: Dipper hipertansiyon

NDHT: Non dipper hipertansiyon

ESH-ESC : Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

(European Society of Hypertension - European Society of Cardiology)

NKF : Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation)

eGFR : Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (estimated Glomerular Filtration Rate)

MDRD: Böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu (The Modification of Diet in Renal disease)

CKD-EPI Kronik böbrek hastalığı epidemiyoloji birliği (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

KBY:Kronik böbrek yetersizliği

SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği

LDL :Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)

HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein(high density lipoprotein)

TG : Trigliserid

RAAS :Renin anjiyotensin aldosteron sistemi

NHANES:Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (National Health and Nutrition Examination Survey)

SKH: Subklinik hipotiroidi

DM : Diyabetes Mellitus

EKG : Elektrokardiyografi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

LVH : Sol ventrikül hipertrofisi

MI : Miyokard İnfarktüsü

mmHg : milimetre cıva

NO : Nitrik oksit

SKB : Sistolik Kan Basıncı

dl : desilitre

gr : gram

kg : kilogram

mg : miligram

mm : milimetre

ml : mililitre

ng : nanogram

lt : litre

ort. :ortalama

ANP: Atrial natriüretik peptid

BNP: Beyin natriüretik peptid

Kt/V: Diyaliz Doz Birimi

2. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi	16
Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)	16
Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler.	18
Tablo 4. Yeni tanı konulmuş Hipertansiyon’da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007).....	22
Tablo 5. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması.....	23
Tablo 6. Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısal değerlendirme	25
Tablo 7. Hipertansif hastada prognozu etkileyen faktörler (ESC /ESH 2007).....	29
Tablo 8. Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar(ESC/ESH 2007).....	34
Tablo 9. Oral antihipertansif ilaçlar	35
Tablo 10. Kronik Böbrek Yetersizliği Evrelemesi (Natiomal Kidney Foundation 2002)...	36
Tablo 11. Kronik Böbrek Yetersizliği Klinik Belirtileri.....	43
Tablo 12. Hastaların çalışma grubu içindeki dağılımları.....	52
Tablo 13. Hastaların dipper ve non dipper HT özelliğine göre dağılımları.....	53
Tablo 14. İlaç Kullanımının dipper ve non dipper HT gruplarındaki dağılımı.....	54
Tablo 15. Komorbid Hastalıklar ile dipper ve non dipper HT dağılımı.....	55
Tablo 16. Çalışma grubunun dipper ve non dipper hipertansiyon özelliğine göre	

BMI dağılımı.....	56
Tablo 17. Evre1 ve 2 Kronik Böbrek Yetersizliği gruplarında, BMI ortalamaları	
Ve Dipper-Non Dipper HT dağılımı.....	57
Tablo 18. Evre 1 ve 2 KBY gruplarında, GFR ve dipper- non dipper HT dağılımı.....	57
Tablo 19. Hesaplanmış GFR ortalamaları ile dipper-non dipper hipertansiyon ilişkisi..	58
Tablo 20. Evre 1 ve 2 KBY grupları ambulator kan basıncı ölçümlerinin dipper ile	
non dipper grupları arasında karşılaştırılması.....	59
Tablo 21. Tüm çalışma grubunun ambulator kan basıncı ölçümlerinin dipper ile	
non dipper grupları arasında karşılaştırılması.....	60
Tablo 22.23.24. Cinsiyet, ilaç kullanımı, komorbid hastalıklar ve KBY evrelerinin,	
dipper ve non dipper hipertansiyon ile ilişkisi	61
Tablo 25.26.27. Evre 1 ve 2 KBY gruplarında cinsiyet, ilaç kullanımı, komorbid	
Hastalıkların dipper ve non dipper hipertansiyon ile ilişkisi	62
Tablo 28. Evre 1 ve 2 KBY gruplarının yaş, BMI, HT süresi ve GFR	
açısından karşılaştırılması.....	63

3. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler	28
Şekil 2. Hipertansif hastada kardiyovasküler riskin derecelendirilmesi	31
Şekil 3. Çalışma grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımları.....	53

4. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon(HT), bir kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur.

Yüksek kan basıncı(KB) nedene bağlanabilir mortalite açısından sigara, dislipidemi ve obeziteden önde gelmektedir (1). Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon insanda bulunmakta olduğu tahmin edilen hipertansiyonun bu denli yüksek prevalansının yanı sıra ülkemizde yapılan çalışmalarda oldukça düşük farkında olma (% 40) ve antihipertansif tedavi alma(% 31) oranları bulunmakta ve hatta tedavi alanlarda dahi kan basıncı kontrolü yetersiz oranlarda(% 20) kalmaktadır (2). Günümüzde hipertansiyon kontrol oranları nispeten daha iyi olsa da çoğu merkezde hala hedeflerin çok altındadır. Ülkemizdeki erişkin bireylerde kan basıncı kontrolü tüm hipertansiflerde % 8, kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alanlarda % 20 olarak bulunmuştur (2).

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalığının değiştirilebilir risk faktörlerindendir ve hipertansiyonun kontrol edilmesi kardiyovasküler hastalıktan(KVH) primer ve sekonder korunma için temel bir stratejidir. Kan basıncı ne kadar yüksekse, miyokard infarktüsü, kalp yetersizliği, inme ya da böbrek hastalığının gelişme riski de o derecede artmaktadır (3). Klinik denemelerde antihipertansif tedavi, inme, miyokard infarktüsü ve kalp yetersizliği insidansında sırasıyla %35-40, %20-25, %50'nin üzerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (4).

Etkili kan basıncı kontrolü sağlanabilen hipertansiyonlu hastaların çoğunda 2 ya da daha çok ilaca gereksinim olduğunu ortaya koyan klinik çalışmalar mevcuttur(5,6). Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri önerilmediği veya gerçekleştirilmediği durumlarda uygun antihipertansif ilaçlar ya da ilaç kombinasyonlarıyla bile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayabilir(3).

Etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek, hasarı en erken ortaya çıkan organ olup gelişen mikroalbuminüri major kardiyovasküler bir risk faktörüdür (7). Esansiyel hipertansiyon sonucu ciddi böbrek yetmezliği riski nispeten düşüktür ancak hipertansiyon prevalansı çok yüksektir. Bu durum hipertansiyonu son dönem böbrek hastalığının en önemli

ikinci sebebi yapmaktadır(8). Normotansiflerle karşılaştırıldığında hipertansif hastalarda böbrek yetmezliği riski 22 kat artmıştır(9). Renal yetmezlik geliştiğinde koroner ve serebrovasküler olay riskinin arttığı konusunda ciddi bir fikir birliği vardır(10). Tüm hipertansif hastalarda renal hasarın değerlendirilmesine ve önlenmesine daha fazla önem verilmesi gerekmektedir(11). Toplumumuzdaki normotansif bireylerin yarısından çoğunun prehipertansif aralıkta olduğu göz önüne alınacak olursa; ülke çapında hipertansiyona ilişkin bilgilendirme, önleme, tetkik, tanı, tedavi ve izlem programlarının yaygınlaştırılması ve uygulanması daha da önem kazanmaktadır.

Biz bu çalışmada, Sağlık Bakanlığı Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve 2. Dahiliye polikliniklerine başvuran, ‘The Modification of Diet in Renal disease’(MDRD) ve ‘Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration’ (CKD-EPI)formülleri ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değerleri, Birleşik Devletler Ulusal Böbrek Vakfı’nın (National Kidney Foundation) kabul ettiği evreleme sistemine göre Evre 1 ve Evre 2 kronik böbrek yetersizliği (KBY) olan hastalarda dipper hipertansiyon(DHT) ve non dipper hipertansiyon(NDHT) varlığını karşılaştırmayı , dipper veya non dipper hipertansif olmayı etkileyebilecek antihipertansif ilaç kullanımı ,ek hastalıklar,vücut kitle indeksi (BMI), yaş, hipertansiyon tanı süresi gibi özellikleri her iki grupta kendi içlerinde ve gruplar arasında karşılaştırmayı araştırmayı amaçladık.

5. GENEL BİLGİLER

5.1 Hipertansiyon

5.1.1 Tanım

Hipertansiyon, kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanabilir. "Kan basıncı = kardiyak debi * periferik rezistans" formülü ile ifade edilir(12). Populasyon çalışmalarında, kan basıncı hafifçe sağa eğilen normal bir dağılım gösterir. Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık (felç, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği), böbrek hastalığı ve mortalite arasında normotansif sınırlarda bile güçlü pozitif ve sürekli bir korelasyon vardır.

Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonların oluşacağı spesifik bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, hipertansiyonun tanımı görecelidir, ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir. Esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromasitoma ve aldesteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %95'inden sorumludur(13).

5.1.2 Epidemiyoloji

Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan HT'ye bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür(14). Amerika'da kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kan basıncının kontrol altında olma oranı %34'dür (14). Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre ülkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36.3 , kadınlarda ise %49'dur. Yaş

ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üstü erkekte %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (15). Hipertansiyonda temel problem, kan basıncının yaşla yükselme eğiliminde olmasıdır. Yaşla kan basıncı artışının derecesi ve hipertansiyonun oluşması, dünya genelinde(16) ve zaman içinde(17) popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde(18) büyük ölçüde değişkenlik gösterir.

Antihipertansif ilaçlarla ilgili prospektif gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların verileri, genel kan basıncı düzeyleri ile koroner kalp hastalığı(KAH) ve felç riski arasında sabit, sürekli lineer bir ilişki göstermiştir(19,20). Kalp hastalığı ve felç, gelişmiş ülkelerin çoğunda birinci ve üçüncü önde gelen ölüm nedenleridir. Yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği ve son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) de major bir prediktörüdür(21).

Hipertansiyonun gelişmesinin, genetik ve çevresel nedensel faktörler arasında karmaşık ve dinamik bir etkileşimi yansıttığı kabul edilmektedir. Genetik duyarlılık farklılıkları, büyük ölçüde benzer bir ortamda bulunan bir popülasyon içindeki kan basıncı varyasyonundan sorumlu iken, çevresel faktörlerdeki farklılıklar büyük ölçüde popülasyonlar arasındaki kan basıncı düzeyi varyasyonunu belirler(13). Siyah ırkta hipertansiyon prevalansının ergenlik dönemi sonrası her yaşta beyaz ırka kıyasla daha yüksek olduğu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir(22).

Toplumda hipertansiyonun insidansı ile ilgili veriler yetersizdir. Tanımlardaki ve ölçüm tekniklerindeki değişiklikler, farklı toplumlarda hipertansiyon insidansının karşılaştırmalı olarak incelenmesini engellemiştir. Hipertansiyon insidansı yaştan ilerlemesi ile birlikte keskin bir şekilde artar ve yaşamın erken dönemlerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar görülürken, yaşamın geç dönemlerinde bunun tam tersi söz konusu olur.(13)

Framingham Kalp Çalışması'nın verileri, 5209 denekte, 30 yıllık takip esnasında, kesin hipertansiyonun insidansında eğilimlerin analizine olanak sağlamıştır (23). Hipertansiyon insidansı, 30-39 yaşları arasındaki erkeklerde %3.3'den ve kadınlarda %1.5'den, 70-79 yaş arası erkeklerde %6.2' e ve kadınlarda %8.6' a yükselmiştir

Günümüzde obezite prevalansını düşürmeye yönelik toplum politikalarının, tuz alımının kısıtlanması, sebze ve meyve tüketiminin özendirilmesinin, alkol tüketiminin düşük düzeyde tutulmasının ve düzenli egzersizin, toplumda ortalama kan basıncını ve hipertansiyon prevalansını azaltacağını gösteren çok miktarda bulgu vardır. Gelecekte, hipertansiyon epidemiyolojisinde etyoloji ile ilgili çalışmalar hipertansiyonun önlenmesinde diyet müdahalelerinin pragmatik çalışmalarını, bu hastalığın oluşmasında intrauterin faktörlerin önemi ve mekanizmalarının aydınlatılmasının ve yaşın ilerlemesi ile kan basıncında artışta gen-çevre etkileşimlerinin ortaya çıkarılmasını içerecektir (24).

5.1.3 Etiyoloji

Hipertansiyon farklı hasta gruplarında yüksek kan basıncına yol açan değişik predispozan faktörlerin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. İnsanda kan basıncı varyasyonunun %25-40' ı genetik olarak belirlenir; bu süreçte kan basıncını hem yükselten, hem de düşüren genler rol oynar (24,3). Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek ve potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükselten ve düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır (25).

Psikolojik stresle ilişkili olarak sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, endotelin ve tromboksan gibi vazokonstriktörlerin ve sodyum tutucu hormonların aşırı üretimi, potasyum ve kalsiyum alımının yetersiz olması, artmış ve uygunsuz renin sekresyonu, prostoglandinler ve nitrik oksit(NO) gibi vazodilatatörlerin eksiklikleri, konjenital anomaliler, diabetes mellitus (DM) , insülin direnci, obezite, damar büyüme faktörlerinde aktivite artışı ve hücrel iyon transportunda değişme gibi birçok patojizyolojik faktör, esansiyel hipertansiyonun oluşmasında rol oynar.(13)

5.1.3.1 Hipertansiyon Oluşumunda Etkili Çevresel Faktörler

5.1.3.1.1 Fiziksel Aktivite:

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar fiziksel aktivite düzeyi ile kan basıncı düzeyleri arasında ters yönlü ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Randomize kontrollü çalışmalar fiziksel aktivitenin kan basıncı üzerine olumlu etkileri olduğunu düşündüren kanıtlar sunmuştur. Kontrollü girişimsel çalışmalara ait bir meta-analizde yeterli düzeyde dinamik fizik egzersizin kan basıncı kontrolüne anlamlı düzeyde katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Egzersize bağlı olarak kan basıncında oluşan azalma normotansiflerde ortalama 2.6/1.8 mmHg ve hipertansiflerde ortalama 7.4/5.8 mmHg düzeyinde gerçekleşmiştir(26,27).

5.1.3.1.2 Obezite

Prospektif çalışmalarda, vücut kitle indeksi(BMI), nispi ağırlık,deri kıvrımı kalınlığı veya bel kalça oranı olarak ifade edilen obezite ile kan basıncı arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Hipertansiyon gelişimi açısından göreceli risk BMI artışı ile belirgin şekilde yükselmektedir (28). Bu ilişki tüm dünyada obezite ve aşırı kilo prevalansının yüksek olması ve artması ile nedeniyle önem kazanmaktadır (29-31).

Ağırlığın sürekli olarak değiştirilmesinin, kan basıncı üzerindeki etkileri gözden geçirildiğinde ,en az 6 ay takip süresi olan sekiz adet randomize konrollü çalışma tanımlandı (32). Hipertansif ve normotansif katılımcılarda, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı derecede toplu net değişiklikler,sırası ile -5.2/-5.2 mmHg ve -2.8/2.3 mmHg olarak saptandı. Ancak bu çalışmalarda, tuz ve alkol tüketimi ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerin katkısı üzerinde durulmamıştır.

5.1.3.1.3 Alkol Tüketimi

Gözleme dayalı çalışmalar ve klinik çalışmalar alkol alımı ile kan basıncı arasında özellikle alınan alkol miktarı günde iki içkinin üzerine çıktığında doğrudan doza bağlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır (33,34). Daha önemlisi bu ilişkinin yaş, obezite ve tuz alımı gibi faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir (35).

Alkol tüketiminde azalma, kan basıncında azalma ile ilişkilidir. Kadınlarda ve zayıf kişilerde absorbe edilen alkol miktarı erkeklerden daha fazladır (36), bu nedenle aldıkları alkol miktarı 20 ml etanolü geçmemelidir. Aşırı alkol alımı hipertansiyon gelişmesi açısından önemli bir risk faktörüdür ve antihipertansif tedaviye dirençten sorumlu olabilir (37).

5.1.3.1.4 Kalsiyum ve magnezyum

Kalsiyum alımını kan basıncı üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışmaların verileri çelişkilidir ve genel etki minimal düzeydedir. Yine de klinik çalışma verileri, hamileliğin indüklediği hipertansiyon ve preeklamsi riski üzerinde yararlı bir etkiyi desteklemektedir.

Gözlemsel çalışmalarda, magnezyum alımı ile kan basıncı arasında zayıf bir ilişki vardır.

5.1.3.1.5 Sodyum

Tuz alımı kan basıncı regülasyonunda çok önemli bir rol oynamaktadır. INTERSALT çalışmasında , idrarda sodyum atılımı (tuz alımının bir göstergesi) ve kan basıncı arasında pozitif ilişkiler gözlemlendi. Popülasyon içinde daha yüksek sodyum atılımı olanlarda, daha yüksek kan basıncı olma eğilimi vardı; daha yüksek ortalama sodyum atılımı olan popülasyonlarda , daha yüksek ortalama kan basınçları saptandı. Tüm yaşlardaki erkek ve kadınlarda sodyum alımında 100 mmol/gün(yaklaşık 6 gram) artış, sistolik kan basıncında 6mmHg'lik ortalama bir artışla ilişkili bulundu. İlişki oranları daha yaşlı kişilerde (40-59 yaş), daha genç kişilere göre daha yüksekti. Bu çalışmanın ana bulgusu, popülasyonlarda sodyum atılımı ve yaşın ilerlemesi ile kan basıncında yükselme arasında sabit ve yüksek düzeyde bir ilişki olmasıdır. 50-59 yaşları arasındaki kişilerde, günlük tuz alımında 3 gram azalmanın (diyetle orta derecede tuz kısıtlaması ile elde edilebilecek olan), sistolik kan basıncını ortalama olarak 5 mmHg azaltacağı hesaplanmıştır.

Kan basıncının tuz alımına karşı bireysel yanıtında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Afrika kökenli Amerikalılar, orta yaşlı ve yaşlı kişiler, diyabetliler ve hipertansiyonu olanlar tuz alımındaki değişikliklere karşı genel popülasyondan daha duyarlıdır. Bu gruplar renin-anjiyotensin-aldesteron sistemine (RAAS) karşı daha düşük yanıt verme eğilimi taşırlar (38).

Sonuç olarak, tanı konmuş hipertansiyonu olan ve yüksek-normal kan basıncı olan hastalara tuz alımını kısıtlamaları önerilmelidir.

5.1.3.1.6 Potasyum

Son on yıl içinde , artmış potasyum alımı ve DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) çalışmasına dayalı diyet profili (meyve,sebze ve düşük yağlı süt ürünlerinden zengin,kolesterolü ve doymuş total yağ içeriği düşürülmüş bir diyet)(39), kan basıncını düşürmede etkili bir strateji olarak ortaya çıkmıştır.

5.1.3.1.7 Psikososyal Faktörler

Psikososyal faktörlerin, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu faktörlerin diğer diyet ve çevre faktörlerine göre önemi belli değildir. Eğitim düzeyi düşük olan kişilerde özellikle obezite ve düşük fiziksel aktivite başta olmak üzere diğer risk faktörlerinin prevalansı daha yüksek izlenmektedir. Erişkin popülasyonda eğitim ve kan basıncı arasında ters yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir(40).

Milli Sağlık ve Beslenme İnceleme 1 epidemiyolojik Takip Çalışması'nda, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon açısından risk faktörü olarak rolleri incelenmiştir(41). Başlangıçta hipertansiyon bulgusu olmayan 2992 erkek ve kadından oluşan bir kohort 7-16 yıl boyunca takip edilmiş. Hipertansiyonu etkileyen diğer tüm risk faktörlerinin ayarlandığı analizlerde hem beyaz ırkta hem de siyah ırkta, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon için bağımsız belirleyiciler olduğu ortaya konmuştur.

5.1.4 Patofizyoloji

Kan basıncının fizyolojik düzenlenmesi, genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenen kardiyak, vasküler, renal, nöral ve endokrin faktörler arasında çok karmaşık bir etkileşimle gerçekleşir. Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin artmış üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki

dengelesizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin artmış üretimi sayılabilir.

5.1.4.1 Genetik

Kan basıncı varyasyonunun kalıtsal özelliği, kan basıncının ailesel agregasyonu(42), monozigot ve dizigot ikizlerde kan basıncı karşılaştırması ve biyolojik ve evlat edinilmiş kardeşlerin kan basıncını karşılaştıran epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar, akrabalar arasında kan basıncı korelasyonunun, kan basıncı sınırları boyunca görüldüğünü (yüksek kan basıncı olan anne-babaların , düşük kan basıncına sahip anne-babaların düşük kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri ile aynı derecede yüksek kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri vardır) ortaya koymuştur (43). Bu bulgular, bir insanda kan basıncının, her birisi kan basıncını yükseltme etkisine sahip bir dizi gen ile belirlendiği kavramını destekler.

Kan basıncı varyasyonundan sorumlu olan spesifik genlerin araştırılması halen devam etmektedir. Hipertansiyonla ilişkili genetik çalışmalarda major bir problem, kan basıncının biyolojik değişkenliğidir. Ayrıca, kan basıncında diurnal, mevsimsel ve postural varyasyonlar ve diyet ve uyanıklık durumu ile ilişkili varyabilite, optimal ölçüm tekniklerine rağmen fenotip belirlenmesinde zorluklar oluşturmaktadır. Hipertansiyonun moleküler ve genetik heterojenitesine ek olarak fenotip belirlenmesindeki bu zorluklar nedeniyle hipertansiyondan sorumlu major genler henüz tanımlanamamıştır.

Fizyolojik hipertansiyon çalışmaları ve kromozomal-genomik harita çalışmaları, yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilen bazı aday genleri ortaya çıkarmıştır. Hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynamak açısından en güçlü göstergeler, anjiyotensinojen, anjiyotensin konverting enzim(ACE), beta2 adrenerjik reseptör ve G-proteini beta3 alt ünitesi için anjiyotensin-2 tip 1 reseptörü gibi renin-anjiyotensin sisteminin öğelerini kodlayan genlere aittir.

5.1.4.2 Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme

Düşük doğum ağırlığı, yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir. Beklenen doğum ağırlığından 1 kg daha düşük doğan bebeklerin erişkin çağda sistolik kan basınçları 2–4 mmHg daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya, sonuçta glomerüler ve sistemik HT'ye yol açmaktadır. Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'ye neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (44).

5.1.4.3 Renal sodyum tutulumu

Böbreklerden sodyumun geri alımının artışına yol açan üç farklı patojenik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital veya edinsel hastalıklar sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalma nedeniyle renal filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır. Bu azalmaya bağlı olarak böbreklerden sodyum ekskresyon miktarı azalmakta, kan basıncı yükselmekte, bu da bir kısır döngü neticesinde glomerüler hipertansiyon yoluyla sistemik hipertansiyonu indüklemektedir (44).

Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normotansif kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve su atılımı artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomen 'basınç natriürezi' olarak adlandırılır. Hipertansiflerde ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulduğundan, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşmez (45).

Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizma ise nefron heterojenitesidir: Böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (46)

5.1.4.4 Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli hormonal sistemlerden biridir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, hücre içi volümde azalma, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyaranlara cevap olarak oluşur. Anjiyotensin'in etkilerinin çoğu anjiyotensin-tip 1 (AT-1) reseptörleri üzerinden olur. Anjiyotensin-tip1 reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktiliteyi artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, NO üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması renal vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. Anjiyotensin-2, aldosteron salgılanmasını arttırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek, sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Anjiyotensin-tip 2 (AT-2) reseptörlerinin ise rolü tam net olmasa da, vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin olduğu sanılmaktadır.

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin esansiyel HT'deki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Bu değişken PRA seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (47). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek anjiyotensin-2 açığa çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstriksiyona ve sodyum emiliminde artışa neden olur.

Plazma renin düzeyinin hipertansiflerde normal olmasının diğer bir nedeni, bu esansiyel hipertansifler arasında önemli bir oranda non-modülatör kişiler olmasıdır (48). Yani bu kişilerde sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salgılanması uyarılmaz. Ayrıca rezistans damarların anjiyotensin-II'ye olan duyarlılığında artış meydana geldiği ve renin ve anjiyotensin-II'nin düşük serum düzeylerinde bile kan basıncının yükselebileceği öne sürülmüştür.

5.1.4.5 Otonom Disfonksiyon

Hipertansiyonun başlangıç evresinde kalp debisi artmıştır ve dinlenme koşullarında azalan parasempatik aktiviteye bağlı olarak taşikardi görülür(49). Ayrıca sınırda HT vakalarında hipertansiyon gelişiminin erken evresinde gözlenen parasempatik tonus azalmasının hipertansiyon gelişiminin bir işareti olduğunu(50) ve sadece kardiyovasküler sisteme özgü olmayıp tükrük salgılanmasında azalmaya da(51) yol açtığını gösteren kanıtlar bildirilmiştir.

Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. Goldstein bir meta-analizde esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ,dolaylı bir sempatik tonus belirteci olan plazma norepinefrin(NE) düzeyinin,yaşa göre eşlenmiş normal kontrollere göre yüksek olduğunu bildirmiştir(52).Sempatik aktivasyonun arteriyol duvar hipertrofisi ve yeniden şekillenmesinin gelişimine ve ilerlemesine katıldığı gösterilmiştir(53). Ayrıca sempatik sinir sisteminin kalp hipertrofisi üzerindeki etkisi prospektif kanıtlarla gösterilmiştir: Yapılan çalışmada hipertansif hastalarda plazma NE düzeyi,antropometrik (vücut-kitle indeksi artışı) ve hemodinamik (KB yüksekliği) değişkenlerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişimin öngördümetedir (54.).

Sempatik sinir sistemi uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış gerçekleşir. SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur (55). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorbsiyonu ve jukstaglomerüler aparattan renin salınımını uyarır. Postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir (NE) ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir(56).

Antihipertansif ilaçların otonom sinir sistemi üzerine etkileri heterojendir. Bazıları sempatik aktivasyon sağlarken (diüretikler, kısa etkili kalsiyum antagonistleri), diğerleri sempatik inhibisyon oluştururlar (ACE inhibitörleri, ARB'ler, beta-blokerler,

merkezi sempatolitik ilaçlar (57,58). Bu durum esansiyel hipertansiyonda nöral ve metabolik değişiklikler arasındaki neden sonuç ilişkisinin altını çizmektedir.

5.1.4.6 Vasküler hipertrofi

Son yıllarda vasküler yapı ve endotel fonksiyonları ile ilgili bilginin artması HT patogenezinde oynadıkları rolün önemini ortaya koymuştur. Hipertansiyonun ana unsuru akıma karşı periferik direnç artışıdır. Kan basıncı yüksekliği devam ettikçe, küçük rezistans damarların medya tabakasında hipertrofi ve sonuçta küçük arter lümeninde daralma meydana gelir, buna ‘hipertrofik remodelling’ denir. Bu evrede medya tabakasının kesit alanı artmıştır ve endotelin vazokonstriktör maddelere cevabı artmıştır. Schiffrin ve arkadaşları, hedef organ hasarındaki ilk bulgulardan birinin küçük arter yapısındaki değişimler olduğunu ve bunun, proteinüri ya da kalp hipertrofisinden önce oluştuğunu gözlemlemişlerdir (59).

Başlangıçta HT’ye ikincil olarak gelişen hipertrofik remodelling ilerleyen süreç boyunca kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur.

5.1.4.7 Endotel Disfonksiyonu

Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında birincil rol oynar. Bu maddelerin bilinen başlıcaları Nitrik Oksit (NO) ve Endotelin’dir .Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Hipertansif hastaların çocuklarında endotele bağlı vazodilatasyonun körleştiği gözlemlenmiştir, bu bulgu endotel disfonksiyonunun hipertansiyon gelişiminden önce görülebileceğini ve hastalığın gelişiminde primer bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir(60).

Esansiyel HT hastalarında Nitrik Oksit üretiminde azalma olup, NO normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (61). Nitrik Oksit ateroskleroz gelişimindeki rolü(62) ve RAAS ile etkileşimi ile de hipertansiyon

gelişiminde rol oynar. NO'nun jukstaglomeruler aygıtta(JGA) renin salınımını azaltarak RAAS'ın aktivitesini baskıladığı bilinmektedir. (63)

Endotelinler(ET) peptid yapıdadır ve en önemli izoformu Endotelin-1'dir. Endotelin-1 düz kas hücrelerinde bulunan Endotelin-A reseptörlerini uyarak vazokonstriktör etki gösterir. Endotelin-1 ayrıca endotel hücrelerinde bulunan Endotelin-B reseptörlerini uyarır ve prostasiklin, NO, adrenomedüllin salınımına neden olarak vazodilatör etki gösterir. Hipertansiyon patofizyolojisinde endotelinin rolünü en iyi gösteren bulgular, seçici ET antagonistlerinin kullanımı sonucu elde edilmiştir. Hafif ya da orta dereceli hipertansif hastalarda ikili ET-A ve ET-B reseptörü antagonisti bosentan (500-2000 mg arası), kan basıncını ACE inhibitörü enalapril (20 mg) kadar etkili biçimde düşürmüştür(64).

5.1.4.8 Natriüretik Peptidler

Atrial Natriüretik Peptid (ANP) ve Beyin Natriüretik peptidi (BNP) diüretik, natriüretik, vazodilatatör ve antiproliferatif etkilere sahiptir. ANP aldosteron ve renin salgısını baskılayıcı bir etkiye sahiptir (65). ANP ve BNP norepinefrin veya anjiotensin infüzyonuyla oluşturulan vazokonstriksiyonu baskılar .

Natriüretik peptidlerin hipertansiyon patogeneziindeki rolü kuşkuludur. Ancak yapılan çalışmalarda hipertansif ebeveynlerin çocuklarında tuz yüklemesine karşı ANP yanıtının azalmış olduğu bildirilmiştir. Bu durum ANP eksikliğinin hipertansiyon gelişimi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (66).

5.1.4.9 İnsülin Direnci-Hiperinsülinemi

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır (67). Genelde santral obezite ile birlikte bulunmakla beraber obez olmayan hipertansif hastaların %20'sinde de insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci sıklıkla glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2

diyabetes mellitus (DM), obezite, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalması, trigliserid (TG) düzeylerinin artması ve HT ile birliktedir.

İnsülin sodyum geri emilimini artırır ve sempatik sinir sistemini uyarır, aynı zamanda damar duyarlılığı üzerinde de doğrudan etkileri vardır. Bu değişimlere karşın, normal bireylerde insülin infüzyonu vazodilatasyona ve kan akımı artışına yol açar, bu insülinin kan damarlarında doğrudan vazodilatatör gibi davrandığını düşündürür(68). Fizyolojik konsantrasyonlarda insülin periferik sempatik akımı artırır ve kalp hızının barorefleks kontrolüne ve sinoatrial düğümün duyarlılığını artırır. Hiperinsülinemi durumunda sempatik aktivite artışı periferik vasküler dirence ve dolayısıyla kan basıncı artışına yol açar (69,70)

İnsülin ayrıca anjiotensin 2 tip 1 reseptör sunumunu artırır ve anjiotensinojen düzeylerini arttırarak renin anjiotensin sistemi üzerine etkiler gösterir. İnsülin RAAS yoluyla kan damarları üzerinde hem hipertansif hem de hipertrofik etkiye sahiptir.(68)

5.1.5 Evreleme

Hem JNC 7 hem de ESC / ESH kılavuzları'na göre 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır (Tablo 1,2). Kişinin sistolik ve diyastolik kan basıncının değerlerinin farklı evrelere uyması halinde yüksek olan evre kabul edilir.

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Sınıf	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	< 120	ve	<80
Pre HT	120 – 139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140 – 159	ve/veya	90 -99
Evre 2 HT	> 160	ve/veya	>100

Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Kategori	SKB(mmHg)	ve	DKB(mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	> 180	ve/veya	> 110
İzole Sistolik HT	> 140	ve	< 90

5.1.6 Klinik Değerlendirme

Hipertansif bir hastayı değerlendirirken ana hedeflerimiz:

- a) Kan basıncı düzeylerinin belirlenmesi ve hastanın öyküsünün alınması, detaylı fizik muayene yapılması
- b) Hastanın sekonder hipertansiyon açısından değerlendirilmesi
- c) Hedef organ hasarını , eş zamanlı hastalıkları ve kardiyovasküler risk açısından değerlendirilerek,uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesidir.

5.1.6.1 Kan Basıncı Düzeylerinin Belirlenmesi

5.1.6.1.1 Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Olmalı

Hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Kan basıncı hafifçe yükselmiş ise hastanın olağan kan basıncını doğru tanımlayabilmek için ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır.

Hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, HT ile ilişkili hedef organ hasarı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, HT tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı tek vizitte de konulabilir.

Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kol, kalp hizasında desteklenmelidir. İki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt ekstremiteden de kan basıncı ölçülmelidir. İleri yaştaki, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonra da kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Aletin basıncı saniyede 2-3mmHg hızında indirilmelidir.

Korotkof 1 (sesin ilk duyulmaya başladığı) sistolik kan basıncı, korotkof 5 (sesin kaybolduğu) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Sıfır mmHg'ye kadar seslerin duyulduğu hastalar, çocuk hastalar, gebe hastalarda korotkof 4 (seslerin azalmaya başladığı) sesi diyastolik kan basıncı olarak kabul edilebilir.

5.1.6.1.2 Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü ve Kan Basıncının Diüurnal Değişkenliği

Kan basıncının 24 saatlik takibinde çoğunlukla osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar takip sayesinde daha kısıtlı zamanlara ait kan basıncı ölçümleri elde edilir (gece, gündüz, sabah erken saatler). Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümünde uluslararası standartlara uyan cihaz kullanılmalı, muayenede ölçülen kan basıncı ile ambulatuvar takip cihazının ölçtüğü kan basıncı arasındaki farkın ± 5 mmHg'dan daha büyük olmadığı kontrol edilmelidir. Ölçümler en fazla 30 dakika aralıklarla yapılmalı, cihazın havasının indirilmesi saniyede en fazla 2 mmHg hızla yapılmalıdır.

Hastalara, ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) cihazı takılıyken normal aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları söylenmelidir ve gece uyku kalitesi sorgulanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı izleminde ölçülen değerler muayenede ölçülenden sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg düşük çıkmaktadır.

Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler

	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
24 Saat			
Ortalama	>125-130	ve/veya	>80
Gündüz			
Ortalama	>130-135	ve/veya	>85
Gece			
Ortalama	> 120	ve/veya	>70

Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerinin klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede çok daha değerli olduğu bilinmektedir.

Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün bu değerler arasında izlendiği tansiyon arteryel paternine "dipping", düşüşün <%10 olduğu tansiyon paternine ise "nondipping" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bu paterne "reverse dipping" denilmektedir. Gece düşüşün $\geq$ %20 olduğu tansiyon paterni ise "extreme dipping" olarak sınıflandırılmaktadır.

Non dipping gece paterni böbrek ve kalpte hedef organ hasarı ile ilişkilidir. Bu durum hipertansif hastalar kadar normotansiflerde de hedef organ hasarı göstergesidir. Manşon distalinde peteşi, ödem, dermatit ve ulnar sinir bölgesinde uyuşma, bildirilmiş komplikasyonlardır. Pahalı bir yöntem olduğu için gereksiz kullanımdan kaçınılmalıdır .

Yüksek maliyetli oluşu, bu yöntemin en önemli dezavantajıdır(71,72).

5.1.6.1.3 Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Yararlı Olduğu Durumlar

. Aynı veya farklı muayene vizitlerinde yapılan ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması,

. Ofis veya beyaz önlük hipertansiyonundan kuşku edilen durumlar,

. İlaç tedavisine dirençli HT,

. Epizodik HT,

. Özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda, hipotansif ataklardan kuşku edilmesi,

. Antihipertansif ilaçlarla bağlı olduğu düşünülen ısrarlı hipotansiyon semptomları,

. Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı,

. Antihipertansif ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi.

. Gebe kadınlarda muayenehanedeki KB’de yükselme ve preeklampsi kuşkusu

5.1.6.1.4 Evde Kan Basıncı Ölçümü

Günlük yaşamda kişinin kan basıncını ölçmesi ambulator takip kadar olmasa da klinik değerlendirme açısından değerlidir. Evde kan basıncı ölçümü beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörür (73).

Evde kan basıncı ölçümü şu durumlarda desteklenmelidir:

-Hastanın tedavisinin KB düşürücü etkisi ve verilen dozlar arasındaki sürede terapötik kapsam hakkında daha fazla bilgi edinilmesi gerektiğinde,

-Hastanın tedavi rejimine bağlılığını geliştirilmesi gerektiğinde,

-Ambulator kan basıncı verisinin teknik anlamda güvenilirliğinin/çevresel koşullarının anlaşılması gerektiğinde desteklenmelidir.

Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış cihazlar kullanılmalı, bilekten ölçüm yapan tam otomatik cihazlar tercih edilmemelidir. Ölçümler tercihen sabah ve akşam

saatlerinde 5 dakika dinlendikten sonra yapılmalıdır. Evde ölçülen 130-135/85 mmHg yaklaşık olarak muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg'ya karşılık gelmektedir.

5.1.6.1.5 Tıbbi Öykü ve Fizik Muayene

Hastanın hikayesinde, ailesinde böbrek hastalığı öyküsü, hastada hematüri veya üriner sistem enfeksiyonu öyküsü, kan basıncı yüksekliğinin süresi, kan basıncının yükselmesine neden olabilecek ilaç-madde alımı (steroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kokain, siklosporin, eritropoetin, amfetamin,oral kontraseptifler, meyan kökü, sempatomimetik aminler, vb), kullanılan veya daha önce kullanılmış olan antihipertansif ilaçlar ve yan etkileri, kardiyovasküler risk faktörleri (ailede HT, DM , KAH öyküsü, hastanın sigara ve diyet alışkanlığı, egzersiz durumu), hedef organ hasarı (kalp, böbrek, beyin, göz, periferik arterler) ve sekonder HT'ye yönelik sorgulama yapılmalıdır.

Tüm sistemleri içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Özellikle dikkat edilmesi gereken değerlendirmeler şunlardır:

-Hipertansif retinopati açısından fundoskopik inceleme

-Boynun karotid üfürümü, distandü venler veya tiroid bezinde büyüme açısından değerlendirilmesi

-Kalbin hız ve ritm anomalileri, boyut artışı, prekardiyal vurunun belirginliği, klik üfürüm, ve S3,S4 açısından değerlendirilmesi

-Akciğerlerin ral ve bronkospazm kanıtı açısından muayenesi

-Abdomenin üfürüm, böbreklerde büyüme, kitle ve anormal aortik pulsasyon açısından muayenesi

-Ekstremitelerin, azalmış veya olmayan periferik arteriyel nabız ,üfürüm veya ödem açısından değerlendirilmesi

-Nörolojik değerlendirme

Hipertansiyon tanısı konulan bir hastadan istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri Tablo-4’de gösterilmiştir.



Tablo 4. Yeni tanı konulmuş hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007)

Rutin Testler
* Açık plazma glukozu * Serum total kolesterol * Serum LDL-kolesterol * Serum HDL-kolesterol * Açlık serum trigliseridleri * Serum potasyum * Serum ürik asit * Serum kreatinin * Tahmini kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması * Hemoglobin ve hematokrit * İdrar incelemesi (çubuk testi ve mikroskopik muayeneyle mikroalbuminüri incelemesiyle tamamlanan) * Elektrokardiyogram
Önerilen Testler
* Ekokardiyogram * Karotis ultrasonu * Kantitatif proteinüri (çubuk testi pozitifse) * Ayak bileği - brakiyal kan basıncı indeksi * Fundoskopi * Glukoz tolerans testi (açlık glukozu >100 mg/dl ise) * Evde ve 24 saatlik ambulator kan basıncı izlemesi * Nabız dalgası hızı ölçümü
Genişletilmiş değerlendirme (uzmanın alanı)
* Serebral, kardiyak, renal ve vasküler hasara yönelik ek inceleme. Komplike HT'de zorunludur. * Öykü, fizik muayene veya rutin testler düşündürdüğünde, ikincil HT için araştırma: plazma ve/veya idrarda renin, aldosteron, kortikosteroid, katekolamin düzeyleri; arteriyografi; renal ve adrenal ultrason; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme.

5.1.6.2 Sekonder Hipertansiyon Açısından Değerlendirme

Hipertansiyonlu hastaların %92-95'ini primer HT'li hastalar oluşturur, geri kalanı sekonder sebeplere bağlıdır. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması Tablo-5'de gösterilmiştir.

Sekonder HT açısından değerlendirilmesi gereken hasta grupları şunlardır:

-Yaş, anamnez, fizik muayene, hipertansiyonun şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder HT'yi akla getirdiği kişiler (20 yaş altı 50 yaş üstü HT başlangıcı, fizik muayenede abdominal üfürüm, anamnezde ailede böbrek hastalığı öyküsü, tasikardi, terleme ve tremorla birlikte değişken kan basıncı, kan basıncının >180/110 mmHg olması, provake edilmemiş hipokalemi, serum kreatinin > 1,5 mg/dl olması.),

-İlaç tedavisine zayıf yanıtı olan hastalar,

-Kan basıncı kontrol altındayken belirgin bir sebep olmaksızın tekrar yükselmeye başlayan hastalar,

- Ani başlayan hipertansiyonu olanlar.

Tablo 5. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması

1. Sistolik ve diyastolik hipertansiyon	3. Aort koarktasyonu
A. Primer (esansiyel veya idiyopatik) hipertansiyon	4. Gebelikle ilişkili hipertansiyon
B. Sekonder hipertansiyon	5. Nörolojik hastalıklar
1. Renal hastalıklar	a. İntrakraniyal basınç artışı
a. Renal parankimal hastalıklar	* Beyin tümörleri
* Akut glomerulonefrit	* Ensefalit
* Kronik glomerulonefrit	* Respiratuvar alkaloz
* Kronik pyelonefrit	b. Uyku-apne sendromu
* Polikistik böbrek hastalığı	c. Quadripleji
* Diyabetik nefropati	d. Akut porfiriya
* Hidronefroz	e. Familial disotonomi
* Amiloidoz	g. Guillain - Barre sendromu
* Üreter Obstrüksiyonu	6. Akut stres durumları
b. Renal arteriyel hastalıklar (Renovasküler hipertansiyon)	* Cerrahi girişimler
* Non aterosklerotik renal arter hastalığı	* Psikojenik hiperventilasyon

(fibröz displazi)

- * Renal arter anevrizması
- * Renal arter embolileri
- * Renal arterin ekstrasvasküler kompresyonu

(tümör, fibröz)

- * Perinefritik kese

c. Böbrek tümörleri: Willms tümörü, renin üreten tümörler

d. Arteritler (poliarteritis nodoza ,vb)

f. Primer Na retansiyonu (Liddle sendromu,)
Gordon sendromu

2. Endokrin hastalıklar

a. Tiroid

- * Hipertroidi
- * Hipotroidi
- * Hashimoto tiroiditi

b. Adrenal

1. Kortikal

- * Cushing hastalığı veya sendromu
- * Primer aldosteronizm
- * Adenoma
- * Bilateral hiperplazi
- * Adrenal enzim eksikliği

2. Meduller; feokromasitoma

c. Akromegali

d. Hiperkalsemik hastalıklar; hiperparatiroidi

e. Ekstra - adrenal kromaffin tümörler

f. Karsinoid

g. Ekzojen hormonlar

- * Östrojen
- * Mineralkortikoidler
- * Sempatomimetikler
- * Tiramin içeren besinler ve MAO inhibitörleri
- * Glukokortikoidler

* Hipoglisemi

* Yanıklar

* Pankreatit

* Alkolün bırakılması

* Orak hücre krizi

* Resusitasyon sonrası

* Postoperatif

7. İntravasküler volüm artışı

8. İlaç, kimyasal madde ve gıda alımı

* Asırı tuzlu diyet alımı

* Asırı alkol alımı

* Adrenal steroidlerin eksojen alımı

* fenil profanolamin

* nasal dekonjestanlar

* Süt - alkali sendromu

9. Spesifik tedavi komplikasyonları

* Antidepresan tedavi (trisiklikler vb)

* Kronik steroid alımı

* Siklosporin alınması

* beta- adrenerjik agonistlerin alınımı

* Radyasyon nefriti, arterit

10. Vazodilatör doku enzim yetersizliği;

Prostaglandin, bradikinin, vb.

11. Sistolik hipertansiyon

A. Kalp debi artışı

* Aort Yetmezliği

* Arteriyovenöz fistül, PDA

* Hipertroidi

* Kemigin paget hastalığı

* Ciddi anemi

* Beriberi hastalığı

* Hiperkinetik dolasım

B. Aort elastikiyetinde azalma
(arterioskleroz)

Tablo 6. Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısal değerlendirme

	Başlangıç İnceleme	Ek Tanısal İnceleme
Kronik Böbrek Hastalığı	* İdrar Analizi * Serum Kreatinin * Renal USG	* İzotopik renogram * Renal biyopsi
Renovasküler Hastalık	* Renal Doppler USG * Kaptoprilli izotopik Renogram	* Manyetik rezonans veya CT anjiyografi * Konvansiyonel anjiyografi
Aort Koarktasyonu	* Üst extremitelerde kan basıncının yüksek olması * Skapula arası üfürüm	* Ekokardiyografi * CT anjiyografi * Konvansiyonel anjiyografi
Primer Aldosteronizm	* Plazma ve idrar potasyum * Plazma aldosteron ve renin aktivitesi	* Tuz yükleme sonrası plazma ve idrar aldosteron * Adrenal CT * Adrenal venöz örnekleme
Cushing Sendromu	* Gece 1 mg deksametazon sonrası sabah plazma kortizol seviyesi	* 2 gün boyunca yapılan deksametazon yüklemesi sonrası idrar ve plazma kortizol * Adrenal CT
Feokromasitoma	* Plazma metanefrin * Spot idrar metanefrin, vanil mandelik asit	* İdrar katekolamin seviyeleri * Bazal ve 0,3 mg klonidine sonrası plazma katekolamin seviyeleri * Adrenal CT - Sintigrafi

5.1.6.3 Hedef Organ Hasarı ve Kardiyovasküler Risk Yönünden Değerlendirmesi

Hedef organ hasarının saptanması; HT hastalarının risk sınıflamasında, tedaviye başlangıç zamanı ve başlanacak tedavinin yoğunluğunu belirleme açısından da önem taşır. Hedef organ hasarı veya eşlik eden hastalık varlığında bireyin kan basıncı değeri ne olursa olsun (normal ve Evre 3 HT dahil tüm spektrumda), hasta orta veya yüksek risk sınıfında değerlendirilip tedavi başlanması gerekmektedir. Hipertansiyon öncelikle kardiyak, renal, serebrovasküler hasara yol açmaktadır.

5.1.6.3.1 Kardiyovasküler Değerlendirme

Elektrokardiyografi (EKG) sol ventrikül hipertrofisi (LVH), gerilme paternleri, iskemi ve aritmi tespiti ,ekokardiyografi LVH ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu tespiti,transmitral Doppler ise diyastolik işlev bozukluğu tespiti açısından hipertansif hastaların kardiyovasküler değerlendirilmesinde yararlanılan yöntemlerdir.

HT'ye bağlı en erken ve en sık gözlenen kardiyak deformasyon sol ventrikül diyastolik gevşeme bozukluğu, en sık görülen yapısal bozukluk ise sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrium genişlemesidir . Hipertansif erişkinlerde LVH görülme sıklığı normotansiflere oranla 5 kat daha fazladır.

EKG'nin LVH'yi saptamada duyarlılığı düşüktür (%10-50), en iyi olasılıkla da %80 spesifisitesi vardır. Sol ventrikül hipertrofisinin EKG bulguları saptanan kişilerde kardiyovasküler hastalık insidansı 3 kat artmıştır(74).

Ekokardiyografi LVH'ye tanı konulmasında ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde EKG'den daha duyarlıdır (75). Hipertansif hastaların %5-10'unda elektrokardiyografik olarak; %30'unda ekokardiyografik olarak LVH tespit edilir. Ciddi HT'si olanlarda ise ekokardiyografide LVH tespit edilme oranı %90'lara çıkar.

Hipertrofi, eksantrik veya konsantrik şekilde olabilir. Hipertansiyon tipik olarak konsantrik hipertrofi yapar, konsantrik hipertrofinin prognozu daha kötüdür. Birçok çalışmada LVH'nin geleneksel risk faktörleri içinde sadece miyokard infarktüsü (MI) ve ölümü değil, inme, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler son noktaları kuvvetli şekilde öngördüğü gösterilmiştir (75,76). Sol ventrikül hipertrofisini geriletmenin ve kontrol altına almanın en iyi yolu, kan basıncının kontrolüdür. Sempatik sistem aktivasyonu yapanlar (hidralazin gibi direk vazodilatörler) dışında tüm antihipertansif ilaçların LVH'yi geriletmediği gösterilmiştir(77). Sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesiyle, sol ventrikül fonksiyonları iyileşir ve kardiyovasküler morbidite azalır (76).

Santral ve periferik arterlerde hipertansif hasara bağlı değişiklikler; karotis arterde intima media kalınlığında artış veya aterosklerotik plak, büyük arterlerde kompliyans azalması, endotel disfonksiyonu, torasik veya abdominal arterlerde dilatasyon anevizmadır.

5.1.6.3.2 Serebrovasküler Değerlendirme

Hipertansiyon primer serebral veya laküner enfarktın ve serebral hemorajinin tedavi edilebilen majör nedenidir. Bu lezyonlar MR ve BT ile tespit edilebilirler. Ancak yüksek maliyet ve ulaşılabilirliğinin zorluğu nedeniyle bu tetkiklerin hipertansif hastaların serebrovasküler değerlendirmesi açısından rutin kullanımı uygun değildir.

Akut serebral hemoraji ve enfarkt sonrasında kan basıncı çoğunlukla yükselir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir. 80 yaşına kadar olan hastalarda hipertansiyonun medikal tedavi ile kontrol altına alınması primer felç insidansını %40 oranında azaltır.

5.1.6.3.3 Fundoskopik Değerlendirme

Sadece şiddetli hipertansiflerde mevcut olan kanama, eksüda, papilla ödemi gibi fundoskopik bulgular kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğundan; göz dibi muayenesi sadece şiddetli hipertansiflerde tavsiye edilmektedir.

5.1.6.3.4 Renal Değerlendirme

Hipertansiyona bağlı böbrek hasarı tanısı, kreatinin klirensinin azalmasına bağlı serum kreatininde yükselme veya idrarda albumin atılımında artışı (mikro/makroalbuminüri) saptanması ile konur.

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızına (GFR) göre evrelendirilir. Glomerüler filtrasyon hızı Cockcroft-Gault formülü, MDRD formülü, CKD-EPI formülü gibi çeşitli formüllerle hesaplanabilir. İlerleyen bölümlerde kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon ilişkisi daha detaylı olarak incelenecektir. GFR değerlerinin 60 ml/dk/1.73 m² altında olması evre 3 kronik böbrek hastalığına işaret ederken; 15-30 ml/dk/1.73 m² arasında olması evre 4 kronik böbrek hastalığına, 15 ml/dk/1.73 m² altında olması evre 5 kronik böbrek hastalığına işaret eder.

Artmış serum kreatinin konsantrasyonu veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (veya kreatinin klirensinin) düşüklüğü, azalmış glomerüler filtrasyon hızına işaret ederken, artmış idrar albümini veya protein atılımı, glomerüler filtrasyon bariyerinde bir bozulmaya işaret eder. Yirmidört saatlik idrarda 30-300 mg/gün arası albumin olmasına mikroalbuminüri; 300 mg/gün üzerinde albumin atılımına ise makroalbuminüri denir. Spot idrarda ise albumin/kreatin oranının 3.5-30 mg/mmol (kadınlar için 2.5-30 mg/mmol) arası olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır (78). Mikroalbuminürinin, diyabeti olan veya olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylara ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir ve hem kardiyovasküler olmayan hem de kardiyovasküler nedenli mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (79-81.). Gece kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan non dipper hipertansiflerde mikroalbuminüri prevalansı daha yüksektir (82). Bu nedenle, bütün hipertansif hastalarda glomerüler filtrasyon hızının tahmin edilmesi ve idrarda protein araştırılması önerilmektedir.

Şekil 1 :Hipertansif hastada kardiyovasküler risk derecelendirmesi

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri, organ hasarı veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 100-109	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, metabolik sendrom, hedef organ hasarı veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş kardiyovasküler veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Hastaların bütün risk faktörleri, organ hasarı ve yerleşmiş kardiyovasküler hastalığı, renal hastalığı ve diyabetik olup olmadığı belirlenerek toplam kardiyovasküler riski

hesaplanmalı, tedavi planı buna göre çizilmelidir. Hipertansif hastalarda prognozu etkileyen tüm faktörler tablo 7 'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hipertansif hastada prognozu etkileyen faktörler (ESC /ESH 2007)

Risk faktörleri	Subklinik organ hasarı
* Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri	* Elektrokardiyografik LVH (Sokolow-Lyon>38 mm; Cornell>2440 mm*msn) veya:
* Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)	* Ekokardiyografik LVH (sol ventrikül kitle indeksi $E \geq 125 \text{ g/m}^2$, $K \geq 110 \text{ g/m}^2$)
* Yaş (E>55 yaş; K>65 yaş)	* Karotis duvarında kalınlaşma (IMK > 0.9 mm) veya plak
* Sigara	* Karotis - femoral nabız dalga hızı > 12 m/sn
* Dislipidemi	* Ayak bileği / brakiyal KB indeksi < 0.9
- Total Kol. > 190 mg/dl veya:	* Plazma kreatininde hafif artış: E: 1.3-1.5 mg/dl K: 1.2-1.4 mg/dl
- LDL – Kol. > 115 mg/dl veya:	* Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (<60 ml/dak./ 1.73 m ²) veya kreatinin klirensinin (<60 ml /dak) düşük olması
- HDL – Kol. E < 40 mg/dl, K< 46mg/dl	* Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 saat veya albümin/ kreatinin oranı: ≥ 22 (E); veya ≥ 31 (K) mg/gr kreatinin
- TG > 150 mg/dl	
* Açlık plazma glukozu 102-125 mg/dl	
* Anormal glukoz tolerans testi	
* Abdominal obezite (Bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K))	
* Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (E<55 yaş; K<65 yaş)	
Diyabetes mellitus	Yerleşik kardiyovasküler veya renal hastalık
* Açlık plazma glukozu $\geq 126 \text{ mg/dl}$ (tekrarlanan ölçümelerde) veya	* Serebrovasküler hastalık: iskemik inme; beyin kanaması; geçici iskemik atak
* Yükleme sonrası plazma glukozu > 198 mg/dl	* Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği
	* Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek bozukluğu (serum kreatinin E> 1.5mg/dl, K>1.4mg/dl); proteinüri (>300 mg/24 saat)
Not: Beş risk faktöründen (abdominal obezite, açlık plazma glukozunda değişme, KB>130/85 mmHg, düşük HDL-K ve yüksek TG [yukarıda tamamlandığı şekilde]) üçünün bir arada bulunması metabolik sendroma işaret eder.	* Periferik arter hastalığı * İlerlemiş retinopati: kanama veya eksüda, papilla ödemi

E:Erkek, K:Kadın, IMK: intima-media kalınlığı, KB: kan basıncı, LVH: sol ventrikül hipertrofisi, TG: trigliserid, Kol: kolesterol.

5.1.7 Esansiyel Hipertansiyonun Önlenmesi ve Tedavisi

Esansiyel hipertansiyonda tedavinin amacı kan basıncı ve beraberindeki metabolik bozuklukları yeterli şekilde düzelterek kardiyovasküler ve renal nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Klinik denemelerde antihipertansif tedavi, inme insidansında ortalama %35-40, miyokard enfarktüsü (MI) insidansında %20-25, kalp yetersizliği insidansında %50'nin üzerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur(4). Tedavide tiazid grubu diüretik, beta bloker, kalsiyum antagonisti, ACE inhibitörü veya ARB kullanılmasının faydalı etkileri bulunmuştur.

Farklı antihipertansif ilaçların karşılaştırıldığı çalışmalar, kan basıncını aynı düzeyde azaltan antihipertansif ilaçların(veya ilaç kombinasyonlarının) kardiyovasküler olayları farklı derecede düşürdüğünü kesin olarak gösterememiştir. Bu çalışmalar kullanılan ajanlardan bağımsız olarak her tip kardiyovasküler olayı azaltmada kan basıncını düşürmenin önemli bir rol oynadığının altını çizmektedir.

Günümüzde hipertansiyon kontrol oranları nispeten daha iyi olmasına rağmen dünya genelinde çoğu merkezde hala hedeflenen değerlerin çok altındadır. Ülkemizdeki yaklaşık 15 milyon civarındaki hipertansif bireyin yarısından çoğunun hipertansiyonunun farkında olmadığı, erişkinlerimizdeki kan basıncı kontrolünün tüm hipertansiflerde % 8, kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alanlarda ise % 20 olduğu bulunmuştur(83). Etkili kan basıncı kontrolü sağlanabilen hipertansiyonlu hastaların çoğunluğunda 2 ya da daha çok sayıda antihipertansif ilaca gereksinim olduğunu ortaya koyan klinik çalışmalar mevcuttur(5,6). Diyabet ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalardaki daha sıkı kan basıncı hedeflerini sağlamak için ise genellikle 3 ya da 4 ilacın kullanılması gerekir(84). Bununla birlikte yaşam biçimi değişiklikleri önerilmediği veya gerçekleştirilmediği durumlarda, uygun dozlarda antihipertansif ilaçlar ya da ilaç kombinasyonlarıyla bile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayabilir (3).

5.1.7.1 Antihipertansif Tedaviyi Başlatma

Antihipertansif tedavinin başlatılmasına:

1-SKB ve DKB düzeyleri,

2-Toplam kardiyovasküler risk düzeyine göre karar verilmelidir.

Yaşam tarzı değişiklikleri ve antihipertansif ilaç kullanımına dayalı tedavi önerileri Şekil-2’de açıklanmaktadır.

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110
Başka risk faktörü yok	KB girişimi yok	KB girişimi yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında, KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
3 veya daha fazla risk faktörü, MS veya OH	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
Diyabet	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi			
Yerleşik KV veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi

Şekil-2:Antihipertansif tedavinin başlanması (ESC/ESH 2007)

5.1.7.2 Antihipertansif Tedavi Hedefleri

- Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler hastalığa ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde azalma sağlanmasıdır. Bu hedef, artan kan basıncının kendisinin ve ilişkili tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini gerektirir.

- Kan basıncı, tüm hipertansif hastalarda 140/90 mmHg’ya (sistolik/diyastolik) ve tolere edildiğinde, daha düşük değerlere düşürülmelidir.

- Hedef kan basıncı, diyabet hastalarında ve ilişkili klinik durumların (inme, miyokard infarktüsü, böbrek işlev bozukluğu, proteinüri) bulunduğu hastalar gibi yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalarda en az <130/80 mmHg olmalıdır

- Kombinasyon tedavisinin uygulanmasına rağmen sistolik KB'nin <140 mmHg'ya düşürülmesi zor olabilir ve hedef <130 mmHg'ya düşürülmesi ise daha da zor olabilir. İleri yaştaki ve diyabetli hastalarda ve genel olarak kardiyovasküler hasar olan hastalarda ek zorlukla karşılaşılması beklenmelidir.

- Hedef kan basıncı düzeyine daha kolay erişmek için, antihipertansif tedavi, anlamlı kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlatılmalıdır.

5.1.7.3 Yaşam tarzı değişiklikleri

- Kan basıncının düşmesinde rol oynadığı gösterilen başlıca yaşam tarzı değişiklikleri; fazla kilolu ya da obez kişilerde kilo verme(85-86), sigaranın bırakılması , meyve ve sebze tüketiminin artırılması, doymuş ve total yağ tüketiminin azaltılması, diyetle alınan sodyum miktarının azaltılması(39,87), alkol alımının ılımlı miktarla sınırlanması(34), fiziksel egzersizdir(88,89).

- Yaşam tarzı değişiklikleri, ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda uygulanmalıdır. Amaç KB'yi düşürmek, diğer risk faktörlerini kontrol etmek ve ilerleyen dönemde verilecek antihipertansif ilaç dozunu düşürmektir.

- Yaşam tarzı değişiklikleri yüksek normal KB ve ek risk faktörleri olan kişilerde de, hipertansiyon gelişmesi riskini azaltmak amacıyla önerilir.

- Yaşam tarzı değişiklikleri geçirtilmemeli, tersine uygun davranışsal destek ve uzman desteğiyle başlanmalı, dönem dönem pekiştirme yapılmalıdır.

- Yaşam tarzı değişikliklerine uzun dönemde uyum düşük ve KB yanıtı son derece değişken olduğundan, farmakolojik tedavi almayan hastalar, gerektiğinde ve tam zamanında ilaç tedavisine başlanmak üzere yakından izlenmelidir

5.1.7.4 Farmakolojik Tedavi

- Özgül bir ilaç veya bir ilaç kombinasyonu seçiminde aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır:

1. Hastanın belirli bir sınıftan bileşiklerle daha önceki olumlu veya olumsuz deneyimi.

2. Hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi.

3. Bazı ilaçların diğerlerinden daha etkin olduğu subklinik organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabetin varlığı (Tablo 8).

4. Özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların varlığı

5. Hastanın kullanmakta olduğu diğer ilaçlarla etkileşim olasılıkları.

6. İlaçların maliyeti; ancak maliyetle ilgili konular etkinlik, tolerabilite ve hastanın korunmasının önüne geçmemelidir.

Antihipertansif tedavinin asıl yararları KB'deki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır. Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı (tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve beta blokerler) tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. Tablo 9'da yaygın olarak kullanılan oral antihipertansif ajanların listesi sunulmaktadır.

Beta blokerler, özellikle bir tiazid diüretik kombinasyonu, glisemik regülasyona olan olumsuz etkileri nedeniyle metabolik sendromlu hastalarda veya yeni ortaya çıkan diyabet riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır. Birçok hastada birden çok ilaca gerek duyulduğundan, kullanılacak ilk ilaç sınıfının belirlenmesinin vurgulanması sıklıkla yararsızdır. Bununla birlikte, başlangıç tedavisi veya bir kombinasyonun bir parçası olarak, kimi ilaçların diğerlerinden üstün olduğuna ilişkin çok sayıda durum için kanıt bulunmaktadır.

İlaçların yan etkileri tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğundan, bu konuya sürekli dikkat edilmelidir. İlaçlar, yan etki yönünden hastadan hastaya farklılık gösterebilir.

Seçilen tedavinin antihipertansif etkinliği 24 saat sürmelidir. Bu durum, muayenhanede veya evde KB ölçümleriyle veya ambulatuvar kan basıncı izlemesiyle kontrol edilebilir.

Antihipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir, çünkü basit tedavi şeması hastanın tedaviye uyumunu arttırmaktadır.

Tablo 8. Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar (ESC/ESH 2007)

Tiazid diüretikleri • İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) • Kalp yetersizliği • Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon	-blokerler • Angina pectoris • Miyokard infarktüsü sonrası • Kalp yetersizliği • Taşıaritmiler • Glokom • Gebelik	Kalsiyum antagonistleri (dihidropiridinler) • İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) • Angina pectoris • sol V hipertrofisi • Karotis/koroner ateroskleroz • Gebelik • Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon	Kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem) • Angina pectoris • Karotis aterosklerozu • Supraventriküler taşikardi
ACE inhibitörleri • Kalp yetersizliği • sol V işlev bozukluğu • Miyokard infarktüsü sonrası • Diyabetik nefropati • Diyabete bağlı olmayan nefropati • sol V hipertrofi • Karotis aterosklerozu • Proteinüri/mikroalbuminüri • Atriyal fibrilasyon • Metabolik sendrom	Anjiyotensin reseptör antagonistleri • Kalp yetersizliği • Miyokard infarktüsü sonrası • Diyabetik nefropati • Proteinüri/mikroalbuminüri • sol V hipertrofisi • Atriyal fibrilasyon • Metabolik sendrom • ACEI ile indüklenen öksürük	Diüretikler (antialdosteron) • Kalp yetersizliği • Miyokard infarktüsü sonrası	Kıvnm diüretikleri • Son evre böbrek hastalığı • Kalp yetersizliği

SINIF	İLAÇ	MUTAD DOZ ARALIĞI(mg/gün) / GÜNLÜK DOZ SAYISI	İLAÇ	MUTAD DOZ ARALIĞI(mg/gün) / GÜNLÜK DOZ SAYISI
Tiyazid grubu diüretikler	Klorotiyazid	125-500 / 1-2	Politiyazid	2-4 / 1
	Klortalidon	12,5-25 / 1	İndapamid	1,25-2,5 / 1
	Hidrokloro- tiyazid	12,5-50 / 1	Metolazon	0,5-1 / 1 2,5-5 / 1
Loop diüretikler	Bumetanid	0,5-2 / 2	Torsemid	2,5-20 / 1-2
	Furosemid	20-80 / 2	Etakrinik a.	25-100 / 2
K-tutucular	Amilorid	5-10 / 1-2	Triamteren	50-100 / 1-2
Aldosteron antagonistleri	Eplerenon	50-100 / 1	Spiro- lakton	25-50 / 1
β-blokerler	Atenolol	25-100 / 1	Nadolol	40-120 / 1
	Betaksolol	5-20 / 1	Timolol	20-40 / 2
	Metoprolol - uzun salımlı	25-200 / 1-2 50-100 / 1	Propranolol -uzun etkili	40-160 / 2 60-180 / 1
	Bisoprolol	2,5-10 / 1	Penbutolol	10-40 / 1
	Asebutolol	200-800 / 2	Pindolol	10-40 / 2
α- ve β- blokerler	Karvedilol	12,5-50 / 2	Labetalol	200-800 / 2
ACE İnhibitörleri	Benazepril	10-40 / 1-2	Perindopril	2-8 / 1
	Kaptopril	25-100 / 2	Kinapril	10-40 / 1
	Enalapril	5-40 / 1-2	Ramipril	2,5-10 / 1
	Fosinopril	10-40 / 1	Moeksipril	7,5-30 / 1
	Lisinopril	10-40 / 1	Silazapril	1-5 / 1
	Trandolapril	1-4 / 1	Zofenopril	15-30 / 1
Anjiotensin II	Kandesartan	8-32 / 1	Olmesartan	20-40 / 1
Antagonist- leri	Eprosartan	400-800 / 1-2	Telmisartan	20-80 / 1
	İrbesartan	15-300 / 1	Valsartan	80-320 / 1
	Losartan	25-100 / 1-2		
KKB'ler- Nondihidro- piridinler	Verapamil- anında salım- uzun etkili	120-360 / 1 80-320 / 2 120-480 / 1-2	Diltiazem, uzun salım	180-420 / 1 120-540 / 1
KKB'ler- Dihidro- piridinler	Amlodipin	2,5-10 / 1	Nikardipin	60-120 / 2
	Felodipin	2,5-20 / 1	Nifedipin	30-60 / 1
	İsradipin	2,5-10 / 2	Nisoldipin	10-40 / 1
α1-blokerler	Doksazosin	1-16 / 1-2	Terazosin	1-20 / 1-2
	Prazosin	2-20 / 2-3		
Santral α2- agonistleri ve diğer santral etkili ilaçlar	Klonidin- flaster	0,1-0,8 / 2 0,1-0,3 / haftada 1	Metildopa	250-1000 / 2
	Rilmenidin	1-2 / 1	Rezerpin	0,05-0,25 / 1
	Moksonidin	0,2-0,4 / 1	Guanfasin	0,5-2 / 1
Direkt vazo- dilatörler	Hidralazin	25-100 / 2	Minoksidil	2,5-80 / 1-2

Tablo 9. Oral Antihipertansif İlaçlar

5.2 Kronik Böbrek Yetersizliği

Kronik böbrek yetersizliği (KBY), kronik böbrek hastalıklarının ilerlemesiyle ortaya çıkan , kronik diyaliz ya da transplantasyon ile tedavi gerektiren böbrek fonksiyonlarının kalıcı kaybıdır. Kronik böbrek hastalığı ise, değişik etiyolojilere bağlı olarak böbrek parankiminde kronik inflamatuvar ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıktığı hastalık grubudur. Kronik böbrek hastalıklarının pek çoğu ilerleyici bir şekilde seyreder ve zamanla nefron sayısı giderek azalır. Bir süre sonra da hastada böbrek yetersizliğinin biyokimyasal ve klinik bulguları ortaya çıkar. Az sayıda hastada primer olayın ilerlemesi durdurulabilirse hasta, yaşamını oldukça uzun bir süre bu böbrek fonksiyonu ile sürdürür. Ancak çoğu hastada hastalığın kritik bir düzeye ilerlemesiyle nefronların sayısı giderek azalır ve kanda hastanın hayatını tehdit edecek düzeyde toksik madde birikir. Böbreklerin vücudun gereksinimlerini artık hiçbir şekilde karşılayamadığı bu dönem son dönem böbrek yetersizliği olarak adlandırılır. Terminal döneme gelince hastayı hayatta tutabilmek için replasman tedavileri adı verilen kronik hemodiyaliz, kronik periton diyalizi veya böbrek transplantasyonu gibi tedavi yöntemlerinden birini uygulamak gerekmektedir. Böbrek/Diyaliz Sonuç Kalite Girişimi (K/DOQI) kılavuzlarına göre KBY tanımlaması yeniden düzenlenmiştir (90). Buna göre KBY 5 evreye ayrılmaktadır:

Evre	Böbrek Hasarının Derecesi	Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) (ml/dak)
1	Normal GFR, fakat anormal idrar tahlili veya histolojik değişiklikler	>90
2	Hafif derecede KBY	60-89
3	Orta derecede KBY	30-59
4	Ciddi derecede KBY	15-29
5	SDBY	<15 veya diyaliz

Tablo10. Kronik Böbrek Yetersizliği Evrelemesi (National Kidney Foundation 2002)

Kronik böbrek yetersizliğinin ciddiyet derecesini tahmin etmek için genellikle 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi veya diğer glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçüm formülleri kullanılır.

5.2.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR)

Her iki böbreğin tüm nefronlarında birim zamanda üretilen glomerüler filtrat miktarına glomerüler filtrasyon hızı denir. Normal bireyde bu değer yaklaşık 125 ml/dakika/1.73m²'dir (70-140 ml/dk/1.73m²). Günde üretilen glomerüler filtrat miktarı yaklaşık 150- 180 litredir. (125ml/dakikaX1440 dakika) Ancak bu ultrafiltratın %99'undan fazlası reabsorbe edilir, kalan %1'i idrar olarak atılır. Böbrek yetersizliğinin derecesinin saptanması, böbreklerden metabolize edilen ilaçların dozunun ayarlanması, kronik diyaliz tedavisine başlangıç zamanının ve tedaviye yanıtın belirlenmesi açısından glomerüler filtrasyon değerinin ölçümü önemlidir.

Glomerül içinde filtrasyonu sağlayan dinamiği oluşturan etkenler:

1. Glomerüler kapillerler içindeki filtrasyon lehindeki hidrostatik basınç
2. Bowman kapsülünün filtrasyona karşı koyan hidrostatik basıncı
3. Filtrasyona engel oluşturan plazma proteinlerinin onkotik basıncı
4. Filtrasyona yardımcı olan Bowman kapsülü içindeki proteinlerin onkotik basıncı (Fizyolojik koşullarda bu basınç sıfıra yakındır).

Bu faktörleri etkileyen nedenler böbrek kan akımı, afferent arteriollerin daralması, sempatik uyarım ve arteryel basınçtır. Otoregülasyon nedeni ile kan basıncının 80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmaz. Normal filtrasyon basıncı yaklaşık 15 - 25 mm Hg kadardır. Filtrasyon katsayısı K_f olarak gösterilir ve her iki böbrekteki glomerüler filtrasyon değerinin mm civa(mm Hg) cinsinden filtrasyon basıncına oranlanması ile bulunur. Glomerüler filtrasyon hızının diüurnal ritminde, fizyolojik varyasyonlarda en yüksek değere öğleden sonra, en düşük değere gece boyunca ulaşılır. Glomerüler filtrasyon hızında gebelikte anlamlı artışlar olurken (% 50-60), egzersizde volem deplasmanı olduğu için GFR 'de düşüş saptanır. Klinikte glomerüler filtrasyon değeri hesaplanırken klirens formülleri kullanılır. Glomerüler filtrasyon hızı ideal filtrasyon markırlarının üriner klirensi hesaplanarak bulunur.

$C_i = U_i V / P_i$: Bu eşitlikte C_i ideal filtrasyon markırının klirensi, U_i ideal markırın üriner konsantrasyonu, V idrar akım hızı, P_i idrar toplama periyodunda ideal markırın plazma konsantrasyonudur.

Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal markır dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete olmamalı, geri emilmemeli, sabit hızda endojen olarak üretilmeli ve kolayca ölçülebilir olmalıdır. İdeal bir markır ile yapılan ölçümde $C_i = \text{GFR}$ 'dir ve infüzyon hızından bağımsızdır.

Glomeruler filtrasyon hızı, eksojen bir markırın, bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde verildikten sonra, idrar ve/veya plazmada konsantrasyonunun belirlenmesiyle ölçülür. İlk eksojen markırlardan biri inulindir. İzotopik olarak işaretli iotalamate, iodotalamate, ^{51}Cr - EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - DPTA ve kontrast medium ioheksolün yüksek basınçlı likit kromatografi ile ölçümüyle glomerüler filtrasyon hızı belirlenir. Endojen markır olarak kreatinin, üre veya üratın klirensi ya da direk plazma konsantrasyonu (kreatinin, üre, ürat, düşük molekül ağırlıklı proteinler) ölçülür.

5.2.2 Kreatinin

Kreatin karaciğerde sentez edilir, kas ve diğer dokular tarafından dolaşımdan aktif olarak alınır. Total vücut kreatinin %98'i kaslardadır ve bunun %60- 70'i fosfokreatindir. Kas kreatininin non enzimatik dehidratasyonu ile kreatinin oluşur. Kreatinin 113Da ağırlığındadır. İdeal filtrasyon markır olma kriterlerinin tamamını değilse de büyük bir kısmını karşılamaktadır.

Dolaşımda herhangi bir proteine bağlanmaz, glomerülden serbestçe filtre edilir, böbreklerde metabolize olmaz fakat düzenli olarak sekrete edilir ve bazen de tübüllerden reabsorbe olur. Tübüler reabsorbsiyon ve sekresyon miktarı bireyler arasında ve aynı bireyde değişkendir. Kreatinin tübüler sekresyonu nedeniyle kreatinin klirensiyle bulunan değer glomerüler filtrasyon değerinden %15 daha fazladır. Kronik böbrek yetmezliği ve şiddetli proteinüri varlığında kreatinin tübüler sekresyonu daha da artar ve ilerlemiş böbrek yetmezliğinde kreatinin klirensinin gerçek GFR'ye oranı 2-2.5'e yükselir. Bu nedenlerle

kreatinin klirensinin hesaplanması bize renal fonksiyonun yaklaşık değerini verecektir. Ortalama kreatinin yapımı kadınlara göre erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde ve beyaz ırka göre siyahlarda daha fazladır. Bu durumda serum kreatinin konsantrasyonu da yaş, cins ve ırka göre farklılıklar göstermektedir. Hesaplı olması ve uygulama kolaylığı nedeniyle serum kreatininin takibi renal fonksiyon tayininde sık kullanılmıştır. Kan kreatinin konsantrasyonu ve GFR arasındaki nonlineer ilişkiden dolayı kreatinin konsantrasyonu hafif ve orta derecede GFR değişikliklerini tespit etmekte hassas değildir. Örneğin kreatinin değeri 0.6 mg/dl'den 1,2mg/dl ulaşması GFR'nin yaklaşık %50 azalmasına neden olurken ikinci değer normal sınırlar içerisinde yer almaktadır. Bazal değer bilinmediğinde bu değer klinisyenin dikkatini çekmez.

Glukoz, ürik asit, ketonlar, plazma proteinleri, sefalosporinler jaffe metodu kullanıldığında yüksek kreatinin değerlerine neden olur. Simetidin, triamterene, spironolakton, amiloride, probenecid, trimethoprim gibi ilaçlar, kreatinin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve klirensi azaltırlar. Kas kitlesinin kaybı halinde (kronik glukokortikoid tedavisi, hipertiroidizm , progresif müsküler distrofi, polimiyelit, parapleji, quadripleji, ileri yaş) kreatinin üretimi azalır. Diyetle protein alımının azlığı kas kitlesini azaltarak ya da bundan bağımsız olarak kreatinin üretimini azaltır. Travma ve febril durumlarda kreatinin atılımı artar. Diyabetik hastalarda kreatinin tübüler sekresyonu artar ve böylece klirens değeri normalden daha yüksek bulunur. Bu hastalarda kas kaybı veya amputasyon nedenli kas kitlesinde azalma kreatinin yapımını azaltmıştır.

5.2.2.1 Kreatinin Klirensi Tayini

24 saat idrar toplanarak: Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi, ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcıdır. Fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar oluşabilir. Kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar kreatinin klirensini etkilerler. Diyabetik ketoasidoz, metanol veya isopropil alkol zehirlenmesinde vücutta biriken ketonlar ve birçok sefalosporin jaffe metoduyla ölçülen serum kreatinin düzeyinde yükselmelere neden olur. Simetidin, triamteren, spironolakton, amilorid,

probenisid, trimetoprim gibi ilaçlar kreatininin tübüler sekresyonunu azaltarak serum kreatininini artırır ve kreatinin klirensini azaltırlar.

$$\text{Kreatinin klirensi (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$$

$$\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440$$

GFRC&G: Cockcroft ve Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Çalışmalarda ölçülen kreatinin klirensi ile korelasyonu iyidir ($R^2 = \%84$). Hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp yada obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebilir. Böbrek yetmezliği belirli bir dengede olan hastalarda kullanılması önerilir

$$\text{GFRC\&G} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{İdeal kilox F}}{\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72}$$

$$\text{Hasta kadınsa } F = 0,85, \text{erkekse } F = 1$$

$$\text{serum kreatinin (mg/dl)} \times 72$$

GFRMDRD: (The Modification of Diet in Renal disease) çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFR tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir . Bu eşitliğin bazı avantajları vardır boy, kilo ve renal etyolojinin bilinmesi gerekmez.

Etnik faktörün eşitlikte yer alması kronik renal hastalık prevalansının siyah ırkta yüksek olduğu dikkate alınırsa oldukça önemlidir ve 24 saat idrar toplamayı gerektirmez. Yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış olan kişilerde, karaciğer yetmezliği yada malnutrisyonu olanlarda korelasyon iyi olmayabilir.

MDRD= Demografik ve serum değişkenleri ile

$$\text{GFRMDRD} = 170 \times (\text{Pcr})^{0.999} \times (\text{yaş})^{0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırtansa}) \times (\text{BUN})^{0.170} \times (\text{Alb})^{+0.318}$$

CKD-EPI GFR (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) çalışması verileri ile Levey ve ark.tarafından bulunan ,MDRD'ye göre göreceli olarak yeni olan ,serum kreatininin düzeyi ve demografik faktörlerin kullanıldığı GFR hesaplama formülüdür.

Bu formüle göre;

$$GFR = 141 \times \min.(\text{serum kreatinin}/k, 1)^a \times \max.(\text{serum kreatinin}/k, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{yaş}} \times 1.018 \text{ (hasta kadınsa)} \times 1.159 \text{ (hasta siyah ırktansa)}$$

(k kadınlar için 0.7 , erkekler için 0.9 olan sabit değerdir. a kadınlar için -0.329 , erkekler için -0.411 olan sabit değerdir. Min ,serum kreatinin/k değerinin minimum hesaplaması veya 1'i, max serum kreatinin/k değerinin maksimum hesaplaması veya 1'i gösterir.)

5.2.3 Kronik Böbrek Yetersizliği Etiyolojisi

Kronik böbrek yetersizliği birçok hastalığa bağlı olarak ortaya çıkan klinik bir bozukluktur. Böbreklerin geri dönüşümsüz işlev kaybına neden olan hastalıklar Türkiye’de ve dünyada benzer hastalıklara bağlı ve benzer oranlarda olduğu rapor edilmektedir. Hemen her yerde ilk sırada diyabet, ikinci sırada hipertansiyon ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklara bağlı olmakta ve bu ilk üç neden tüm vakaların %60-80’ini meydana getirmektedir. 2002 yılı U.S. Renal Data System (USRDS) verilerine göre, hemodiyaliz hastalarının %44,35’i son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) ile sonuçlanan DM’li vakalardır (4). Türkiye’de 2004 yılında yapılan değerlendirmeye göre KBY nedenleri sırasıyla; Diyabetik nefropati (%25.3) , Hipertansiyon-nefroskleroz(%17.2), Kronik glomerülonefrit(%13.4) ,Ürolojik nedenler(%5.8); Kistik böbrek hastalıkları (%3.9) olarak saptanmıştır.

5.2.4 Kronik Böbrek Yetersizliği Patofizyolojisi

Etiyolojik nedenlere bağlı olarak kimi zaman diyabet veya hipertansiyona bağlı 20–30 yıl gibi çok uzun bir dönemin sonunda kimi zaman şiddetli bir glomerülonefritten birkaç ay sonra hastalar geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine girebilirler. KBY’de altta yatan esas böbrek hastalığı ne olursa olsun son dönemde histolojik incelemede glomerüler skleroz, ekstrasellüler matriks artışı, interstisiyel fibrozis ve tübüler atrofi görülür. Bu durum primer

hastalıktan bağımsız olarak ilerleyici böbrek hasarında ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Deney hayvanlarında böbrek dokusunun değişik oranlarında çıkarılmasıyla gerçekleştirilen ablasyon çalışmalarında fonksiyon gören nefron sayısında azalmanın ilerleyici nefron kaybı için tek başına yeterli bir neden olduğu gösterilmiştir. Sistemik hipertansiyon, glomerüler hipertansiyon, proteinüri, hiperlipidemi, diyetle yüksek fosfor ve protein alınması, glomerül içi pıhtılaşma ve interstisiyel nefrit durumları KBY ilerlemesine katkı yapan faktörler olarak saptanmıştır (91). Üremik hastalıkta semptomlar çeşitli toksinlere bağlı olmaktadır. Üremide vücutta biriken solütler molekül ağırlığına göre düşük (<300 dalton), orta (300– 12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Günümüzdeki bilgiler üremik semptomların çok sayıda küçük ve orta molekül ağırlıktaki solütlerce yapıldığı tahmin edilmektedir.

Glomerül filtrasyonu 35–50 ml/dakika altına inmesi ile bulgular görülmeye başlar. İlk bulgular genellikle gece idrara kalkma ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20–25 ml/dakika olunca, üremik bulgular ortaya çıkmaya başlar. Bu değer 5–10 ml/dakikaya indiğinde son dönem böbrek yetmezliğinden söz edilir ve bu hastalar diyaliz, renal organ nakli gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi, idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Diurnal ritim bozulur ve hastalarda gece idrara kalkma (noktüri) başlar. Klinik tabloların oluşumuna hastalıkların ve kişinin bireysel özellikleri yanında böbreklerin hasarlanma varlığında geliştirdikleri uyum mekanizmaları da katkıda bulunur. Sağlıklı durumdaki, hastalıktan etkilenmemiş nefronlar, filtrasyon miktarını arttırarak ciddi nefron hasarı/kaybı bulunan bir olguda glomerüler filtrasyon değerini ve kreatinini normale yakın korumaya çalışırlar.

Bu süreç çoğu zaman uzun yıllar içine yayılmıştır ve giderek artan tuz ve sıvı retansiyonu sonucunda hipertansiyon meydana gelmektedir. Ortaya çıkan HT kardiyovasküler sistemde ilerleyici yapısal (endotel disfonksiyonu, intima-media değişiklikleri, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi), fonksiyonel (kalpte yüklenme, önceleri EF artışı, daha sonra kalp yetmezliği, sistolik ve diyastolik disfonksiyon, aritmi, Miyokard infarktüsü) ve sistemik bozukluklara (inme, böbrek yetmezliğinin son safhaya ilerlemesi, anemi, görmenin bozulması, nöropatiler, osteodistrofiler) yol açmaktadır.

5.2.5 Kronik Böbrek Yetmezliği Kliniği

Gece idrara kalkma, halsizlik, nefes darlığı, çarpıntı, idrar miktarında azalma, hipertansiyon, el, ayaklar ve göz etrafında ödem en önemli belirtilerdir. Böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde belirtiler çok belirgin olmayabilir. Tek belirti, geceleri sık idrara kalkma olabilir. Gece idrara kalkan bir hastada, başka bir neden yoksa bunun nedeni böbrek yetmezliği olabilir. KBY’de görülen klinik belirtiler Tablo 11’de sunulmuştur (92,93).

Tablo11: Kronik Böbrek Yetersizliği Klinik Belirtileri

Sıvı-Elektrolit bozukluğu	Hipervolemi, hiponatremi, metabolik asidoz, hiperpotasemi
Sinir sistemi	Stupor, koma, uyku bozuklukları, polinöropati, kramp, yorgunluk
Gastrointestinal sistem	Hıçkırık, gastrit, ülser, kanama, kronik hepatit
Hematoloji	Anemi, kanama
İmmünoloji	Lenfopeni, enfeksiyonlara yatkınlık
Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon, ödem, kardiyomiyopati, aterosklerozis
Pulmoner sistem	Plevral sıvı, pulmoner ödem
Cilt	Kaşıntı, geç yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, döküntü
Metabolik-endokrin	Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, büyüme geriliği, impotans
Kemik	Hiperparatroidi, amiloidoz, D vitamini bozuklukları
Diğer	Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi

Böbrek hastalarında ilk ve erken bulgular genellikle hipertansiyon, idrar ve kan anormallikleridir. Hastalık ilerleyince semptom ve bulgular belirginleşir ve bir çok kez tanı hastalık ilerledikten sonra konur. En hızlı ortaya çıkan bozukluk, atık maddelerin kanda birikmesidir. Bunun sonucu hastalarda halsizlik, iştahsızlık, kaşıntı, sabah bulantısı, ağızda ve nefesinde kötü koku şikâyetleri olur. Bu belirtilerin hepsine üremi denir. Böbrek plazma akımının yaklaşık %20’si glomerülden filtre olur. Glomerül filtrasyon değerinin ölçülmesi en önemli tanı yöntemlerindendir ve normal değeri 70–145 ml/dk/1.73m²’dir. Kan üre azotu ve kreatinin düzeylerindeki yükselme ya da kreatinin klirensindeki azalma ile böbrek yetmezliği tanısı kolaylıkla konur. İdrar incelemesi, radyolojik yöntemler, kanın biyokimyasal incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri böbrek yetmezliğinin nedenini anlamaya yöneliktir. KBY tanısında pratikte en çok kullanılan yöntemlerden birisi, radyolojik yöntemle böbreklerin küçük olduğunun gösterilmesidir (93).

5.2.6 Kronik Böbrek Yetersizliği ve Hipertansiyon İlişkisi

5.2.6.1 Prevelans İlişkisi

Böbrekler hipertansiyonun ana hedef organlarından biri olup, kan basıncı artışına aşırı derecede duyarlıdır: hipertansiyona bağlı böbreklerde arterioloskleroz görülme oranı %98 iken ,başka organlarda arterioloskleroz görülme oranı %30'dan azdır.Hipertansif nefroskleroz tanısının biopsi ile onaylandığı az sayıda çalışmanın analizinde proteinürisi ve/veya serum kreatininde artış olan hipertansif hastaların yarısından fazlasının 10 yıldan kısa süre içinde SDBY'ne ilerlediği görülmektedir.Bu hastalarda böbrekler KB artışına daha hassas yada böbrek hasarının ilerleyişine neden olan başka bir neden olduğu gösterilmiştir (hasta grubunun yaklaşık %50'sinde başka neden tespit edilmiştir).

Kronik böbrek yetmezliği olan ve diyaliz alan hastaların çoğunda HT sistoliktir. Sıklıkla diyastolik kan basıncı normal veya düşüktür (94). İnterdiyalitik dönemde fazla alınan sıvının hemodiyaliz sırasında tam olarak uzaklaştırılamaması hemodiyaliz hastalarında sıklıkla inatçı hipertansiyona neden olmaktadır. Arttırılan tedavi süresi, yavaş ve tam sıvı uzaklaştırılmasına ve antihipertansif ilaçların verilmesine gerek kalmadan hastaların ortalama %98'inde yeterli kan basıncı kontrolü sağlanmasına imkân vermiştir (95). Bu hastalarda nabız basıncı önemli ölçüde artmıştır (95). HT, kronik böbrek hastalığı olan hastalar ve diyaliz hastalarında KVS için önemli bir risk faktörüdür. Diyaliz tedavisine başlamadan önce kontrol edilemeyen HT'si olan böbrek yetmezlikli hastalarda hemodiyaliz sırasında KVS mortalitesi için büyük bir risk söz konusudur (96). KB'nin uygun kontrolü ve HT'nin tedavisi bu hasta popülasyonunda büyük önem arz eder.

Rezidüel renal fonksiyonun daha iyi korunduğu periton diyalizi hastalarında daha yüksek diyaliz dozu (Kt/V), daha az anemi ve daha az hipoalbuminemi söz konusudur. Ayrıca bu hastalarda daha düşük sistolik KB ve nabız basıncı vardır. Bu veriler rezidüel renal fonksiyonun HT ve LVH gelişimindeki önemini göstermektedir. Periton diyalizi ile 26 aydır izlenen hastalarda HT prevalansı %84,AKBM uygulandığında ise %82 görülmüştür. Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan periton diyalizi hastalarında (135/85 mmHg) normotansif hastalara göre antihipertansif ilaç kullanımı daha fazladır.

5.2.6.2 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyon Patogenezi

Primer böbrek hastalıklarında yüksek sistemik kan basıncı durumu, böbrek ekskresyon işlevinde azalmanın başladığı andan itibaren yıllar içinde ilerleyerek neredeyse genelleşmiş denecek kadar sık görülür. Hem glomerülonefrit, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropati gibi primer böbrek hastalıkları hem de sistemik ateroskleroz ve hipertansiyon gibi tanımlanmış bozukluklar böbrekte hasar riskini artırır. Sıklıkla esansiyel hipertansiyon olarak tabir edilen bozukluk böbrek yetmezliğinin ‘hipertansif nefroskleroz’ temelini oluşturur (97). KBY hastalarında ‘böbrek hastalığı ve diyet düzenlenmesi’ çalışması bilgilerine dayanılarak 1.795 hastadan %83 ünde hipertansiyon saptanmıştır (98). KBY hastalarında HT, 1960-1970’li yıllarda iki ana mekanizmaya dayalı olarak açıklanmıştır. İlki “Tuz ve Volüm bağımlı HT” iyi bir kuru ağırlık sağlanması yanında antihipertansif ilaç kullanılmaksızın kontrol altına alınabilirken, ikincisi “Renin bağımlı HT” olup kuru ağırlığa ulaşılmasına ve bazı antihipertansiflerin kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan ve sadece bilateral nefrektomi yapıldığında yanıt alınan HT durumu olarak tanımlanmıştır (99). Uzun yıllar boyunca KBY’de görülen hipertansiyon basitçe ‘volüm bağımlı’ ve ‘renin bağımlı’ olarak ayrılmıştır. Bu görüşlerin dışında klinik olgular olsa da hipertansiyon olgularının büyük çoğunluğu bunlar arasındadır. Bu nedenle volüm bağımlı hipertansiyonda diyet sodyum kısıtlaması ve/veya natriüretik tedavi (diüretik), renin bağımlı hipertansiyonda ise beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anjiyotensin resptör blökerleri (ARB) kullanılır. Böbrek hastalığına ikincil gelişen HT tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte, etiyolojide birden çok faktörün olması nedeniyle kan basıncı kontrolü yeteri kadar sağlanamamaktadır (97).

Sonraki yıllarda HT oluşumuna katkı yapan üremik ortam ve volüm değişiklikleri konularında yoğunlaşmalar olmuştur. Parathormon, kalsiyum (100), homosistein (101), nöropeptid Y (102), hiperürisemi (103), hipokalemi (104) ve üremik toksinler (105) incelenmiş, katkıları ortaya konmuştur.

KBY hastalarında HT birden çok faktörün etkili olduğu bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte en önemli katkı interdiyalitik dönemde 3–4 kg gibi ağırlık artışı ve

özellikle hücre dışı sıvı volümünü genişletmesi ile ortaya çıkmaktadır. Kuru ağırlığı doğru saptayıp her seansta interdiyalitik sıvı ve tuzu yeteri kadar uzaklaştıran, haftada 24 saatlik uzatılmış hemodiyaliz yapan Tassin grubu (106) hastalarının haftada 12 saat standart hemodiyaliz yapılan (107) hastalardan yaklaşık 10 yıl daha fazla yaşadıkları saptandığında volüme dayalı HT fizyopatolojisi birçok nefroloğu şaşırtmıştır.

Kronik böbrek hastalıklarındaki hipertansiyonda birkaç önemli mekanizma düşünülür. İlki hastaların çoğunluğunda özellikle diyaliz hastalarında volüm artışı söz konusudur. İkincisi KBY ve Polikistik böbrek hastalığında (normal ekskretuar işlevi vardır) sempatik sistemin aşırı çalışması hipertansiyonun ortaya çıkmasına neden olur. Bilateral nefrektomi ile sempatik hiperaktivitesi ortadan kaldırılan hastalarda sempatik sinir sistemi merkezine afferent sinyallerin gitmediği gösterilmiştir. Özellikle böbrek hastalığına ikincil gelişen sempatik hipertansiyonlu hastalarda bu afferent sinyalin aslında Anjiyotensin II olduğu gösterilmiştir. Bu hastalara ACEI verildiğinde sempatik sinir hiperaktivitesinin düzeltildiği kanıtlanmıştır.

KBY hastalarının serumlarında Nitrik oksid (NO) sentazın doğal inhibitörü olan asimetrik dimetiltarjinin düzeyinin artması da KBY’de HT oluşumundaki diğer mekanizmalar arasındadır. NO güçlü bir vazodilatatördür, hayvanlarda NO sentezi inhibe edildiğinde hipertansiyon meydana getirilmiştir. Hastalıklı böbreklerden devamlı ve ısrarlı renin salınması hipertansiyonu artırır. Eritropoetin kullanılarak anemi düzeltildiğinde de hipertansiyonda alevlenmeler, kortikal kanamalar ve nöbetler şeklinde ensefalopati sendromları görülebilir. Anemi hızla düzeltildiği durumlarda bu komplikasyon daha belirgin olur (108).

5.2.6.3 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Hipertansiyonun Tanısı

ABD’de kronik hemodiyaliz (HD) hastalarının %72’sinde HT görülmektedir (92,94). Bu hastalardaki HT tanısı genellikle şüphelidir, çünkü diyalizle KB’de geniş dalgalanmalar görülmekte ve interdiyalitik periyotta kan basıncını doğru bir şekilde kesinleştirmek zor olmaktadır. HT’nin tanısında, farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilere cevapların değerlendirilmesinde, pratiği iyi olan bir nefroloğun KB ölçümlerini doğru biçimde yapması ilk basamaktır. Epidemiyolojik bir perspektiften, HT’nin doğru tanısı ve şiddetinin

değerlendirilmesi de ayrı bir önem taşımaktadır. Hemodiyaliz popülasyonundaki HT'nun etkilerini inceleyen çalışmalarda, HT tanısının doğruluğunun tam olmamasından kaynaklanan çelişkili sonuçlar mevcuttur (108-110). Canella ve ark'da (111); aslında hipertansif olan bireylerin yanlışlıkla normotansif olarak sınıflandırılmasının, arteriyel HT ve LVH arasındaki bağıntının kaçırılmasına neden olduğunu söylemektedir. HT tanısının doğru yapılması, gelecekteki çalışmalara, bu önemli kardiyovasküler risk faktörünün analizinin önceden yapılabilmesi şeklinde katkıda bulunacaktır.

AKBM hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. AKBM'den elde edilen birçok değer ile "alarm reaksiyonları" olmayan hastalardan mükemmel denilebilecek derecede sonuçlar alınmaktadır (112). Ayrıca AKBM, araştırmalardaki değişikliklerin incelenmesinde çok sensitif bir yöntemdir. Örneğin, rutin KB monitörü, eritropoietinle ilişkili olan KB değişikliklerini göstermezken, AKBM, evde yapılan KB monitörizasyonu ile karşılaştırıldığında, AKBM, eritropoietine bağlı KB artışını inceleme ve göstermede yine daha sensitif bulunmuştur (113). HD ünitesinden alınan KB ile AKBM arasındaki ilişki, serum kreatinin konsantrasyonu ile GFR arasındaki ilişkiye benzer. Yükselmiş bir serum kreatinin değeri, bozulmuş bir GFR'i gösterir, ama GFR'nin tam doğrulukla değerini gösteremez. HD ünitesindeki KB'nin artışı, HT'yi işaret eder, ama AKBM'nin tam doğrulukla değerini gösteremez (114). Bu popülasyonda her HD esnasındaki KB'nin geniş varyasyonlarının gözlemlenmesi ve interdiyalitik KB seviyelerinin dalgalı seyir göstermesi güvenilir bir KB profili elde etmek için daha sık aralıklarla interdiyalitik KB ölçümünün gerekliliğini göstermektedir. İnterdiyalitik AKBM bu hasta grubunda KB profilini değerlendirmede en iyi metottur (112,115).

Yayınlanmış olan çoğu çalışmada SDBY'de AKBM' nin değerine değinilmiştir (116-121). Diyaliz ünitesinden elde edilen KB değerlerinin interdiyalitik AKBM ile olan ilişkisini inceleyen birçok çalışma vardır. EKO sonuçlarını inceleyen çalışmalardan bir tanesinde tam bir AKBM uygulanmış (122) ve prediyaliz KB değerlerinde hastaların %25'inde sistolik HT olduğu, fakat AKBM'de bu oranın %50 olduğu bulunmuştur. Diastolik HT ise prediyaliz KB'sinde %25, AKBM'de ise %72,5 oranında görülmüştür. KB ile sol ventrikül kitle indeksi(SVKİ) arasındaki en iyi korelasyon AKBM ile görülmüştür. SVKİ ve

interventriküler septal kalınlık için en özel ve bağımsız belirtecin sistolik KB yükü; sol ventriküler posterior duvar kalınlığı için ise en iyi belirtecin gece elde edilen ambulator sistolik KB olduğu görülmüştür. Kronik HD alan hastalarda yapılan çalışmalarda AKBM kullanılmış ve rastgele KB ölçümlerinin sıklıkla interdiyalitik periyot esnasındaki HT' nun gerçek derecesini daha az veya daha yüksek gösterdiği görülmüştür (123–128). Çocuklarla ilgili bir çalışmada AKBM kullanılarak hastaların 1/3'ü normotansif veya hipertansif şeklinde yeniden sınıflandırılmıştır (123). Son organ hasarını belirlemede AKBM' nin yine daha üstün olduğu görülmüştür (129–137). AKBM, interdiyalitik periyoddaki geniş ölçüde bilgi sağlamanın yanında uyku esnasında KB'yi değerlendirme özelliğine de sahiptir. Böylece hastanın KVS risk profili de elde edilmiş olur (138,139).

5.2.6.4 Kronik Böbrek Yetersizliğinde Sistemik Hipertansiyonun Progresyona Etkisi

Deneyssel modellerde sistemik hipertansiyonun varlığında progresif nefropatinin hızlandığı, yokluğunda ise daha yavaş seyrettiği dikkati çekmiştir. Diyabetik nefropatisi olan sıçanlarda yoğun glomerüler hipertrofi ve hipertansiyona eşlik eden sistemik hipertansiyon yoksa, glomerüler hasarlanma olmamakta, sistemik hipertansiyon eklendiğinde ise glomeruloskleroz gelişimi hızlanmaktadır. Benzer şekilde, insanlarda farklı etyolojilere bağlı gelişen böbrek yetmezliğinde de yüksek kan basıncı kötü renal prognozun bir belirleyicisidir(140). Diyabetik hastalarda hipertansiyon gelişimi normoalbuminüriden mikroalbuminüriye, aşikar proteinüriye ve progresif renal yetmezliğe doğru gelişim gösterir. Bu çalışmalara rağmen bağımsız tek faktör olarak rolü tartışmalıdır. Renal hemodinamik adaptasyon ve glomerüler hidrostatik basınç artışını takiben glomerüler kapiller seçici geçirgenlik bozulmakta ve progresif renal hastalığın en önemli belirtisi olan albuminüri görülmektedir. Esansiyel hipertansiyonda mikroalbuminüri varlığı yaygın endotel hasarının bir göstergesi olup, kardiyak ve periferik vasküler hasarın habercisi kabul edilmektedir. Kompanse böbrek yetmezliği olan hastalarda renal hastalığın progresyonu ile paralel olarak hipertansiyon oranı artmaktadır. Bu oran diyalize başlayanlarda %90'a ulaşmaktadır(141). Böbrek yetmezliği ile hipertansiyonun ilişkisi, glomerüler filtrasyondaki azalmaya bağlı tuz atılımının azalması olarak açıklanmış olsa da, patogeneizde birden fazla mekanizma rol

oynamaktadır. Bunlar sırasıyla; renal afferent reflekslerin sempatik sinir sistemini aktive etmesi sonucu renal natriüretik cevabın bozulması, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin uyarılması, renal vasküler yapının vazodilatasyona yanıtının bozulmuş olması (nitrik oksit ve vazodepresör meduller lipidlerin sentezinin azalması, endotelin artışı) sayılmaktadır(142). Sonuçta hipertansiyon ile böbrek yetmezliği arasındaki ilişki tavuk-yumurta ilişkisine benzetilmiş, her iki yönlü olabildiği kabul görmüştür. Böbrek yetmezliği ele alındığında hasarı başlatanlar ve ilerlemesine neden olanlar ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Hipertansiyon bu ikinci aşamada rol oynayan önemli faktörlerin başında gelir. Renal hastalıkların bir çoğunda eşlik eden hipertansiyon varlığı progresyonun bir belirleyicisi olmaktadır. Yine bir çok hastalık grubunda sistemik hipertansiyonun kontrol altına alınması ilerleme hızını yavaşlatmaktadır (140).

6. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kesitsel olarak tasarlandı. Çalışmaya Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve 2.Dahiliye Polikliniklerine Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran,toplam 81 hasta alındı.Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılanlardan sözlü ve yazılı onayları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların, sosyodemografik özellikleri, detaylı öyküleri, antropometrik ölçümleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri sonuçları incelendi.

Gebeler, evre 3 ve üzerinde kronik böbrek yetersizliği olan hastalar, primer glomerülo nefrit tanılı hastalar,renovasküler hastalık öyküsü olanlar,malignite öyküsü olanlar, sekonder hipertansiyon tanılı hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların AKBM cihazı ile ölçüm başlangıcında belirttikleri kronolojik yaşları alındı. Poliklinik tartısında oda giysileri ile ölçülerek kilogram biriminde kaydedilen ağırlıklar ve ayakkabısız ölçülen metre birimindeki boy değerleri alındı. Beden Kitle İndeksi (BMI) = Ağırlık(kg) / Boy(m)² formülüyle hesaplandı.

Hastaların tümüne 24 saat süreyle otomatik kayıt yapan, gün aralığında15 dakika, gece aralığında 30 dakika arayla KB ve dakikada nabız sayısını ölçen osilometrik tipte (Mobil-o-Graph NG Version 2.0) cihaz takılarak, ambulator kan basıncı izlemi yapıldı. Klinikte kan ile iki kol arasındaki fark 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, 10 mmHg dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa cihazın manşonu yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen kan basıncı ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5mmHg'dan fazla fark olması durumunda, fark görülmeyene dek işlem tekrarlandı. Hastalara işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktivitelerden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları belirtildi. İşlemden sonra her hastanın uyku kalitesi sorgulanarak, gerektiğinde uygulama tekrarlandı. Her hastanın uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık gösterebileceğinden gece ve gündüz zaman aralıkları her hasta

için ayrı ayrı belirlendi. Genellikle, gece 12 ve sabah 06 saatleri arası uyku periyodu olarak tespit edildi. AKBM verilerinin analizinde $270\text{mmHg} < - 70\text{mmHg}$ sistolik, $150\text{mmHg} < - 40\text{mmHg}$ diyastolik değerler, sistolik ve diyastolik değerlerin eşit olduğu ölçümler, takip eden ve hemen sonrasındaki ölçüm ile sistolik ve/veya diyastolik değerde 30 mmHg dan fazla fark tespit edildiğinde bu değerler alınmadı. Sonuçta anlamlı kabul edilebilir özelliklere sahip gündüz KB verilerinin en az 14 den fazla, gece KB verilerinin en az 7 den fazla olması durumunda kayıt yeterli sayıldı. Hastaların gece ve gündüz ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları ve 24 saatlik kan basıncı ortalamaları belirlendi. 24 saat sonrasında ölçümler bilgisayar programına aktarıldı.

Gece-gündüz KB değişimleri $100 \times (1 - \text{gece ortalama SKB} / \text{gündüz ortalama SKB})$ formülü kullanılarak hesaplandı. Tüm vakalar SKB gündüzden geceye geçildiğinde 10%' dan fazla azalıyorsa "dipper hipertansif", 10% nun altında azalıyorsa "nondipper hipertansif", olarak sınıflandırıldılar.

Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Roche_Modular Analytic E170 cihazında çalışılan biyokimyasal ve hormonal tetkik sonuçları alındı.

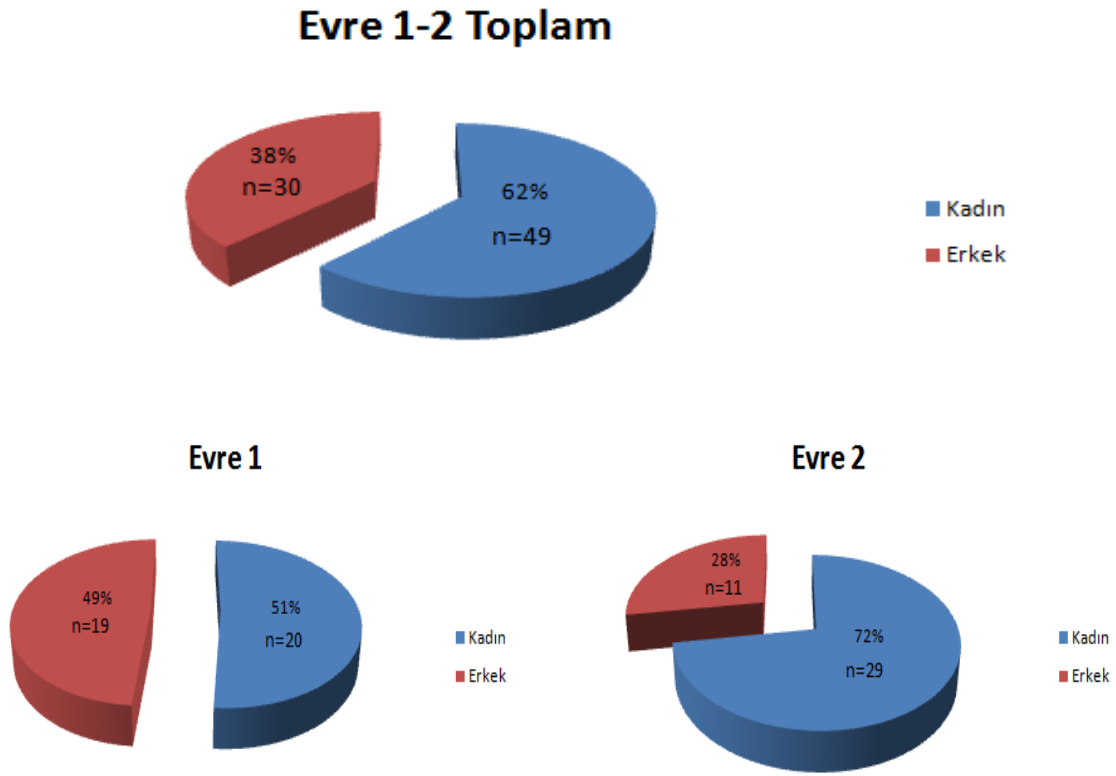
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS17.0 programı kullanıldı. Ölçüm değerlerinin istatistiksel analizinde bağımsız örneklem t testi, kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi uygulandı. Uygulanan istatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0,05 (% 5)'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

7. BULGULAR

Çalışmaya Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve 2.Dahiliye Polikliniklerine Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran, MDRD ve CKD-EPI formülleri ile hesaplanmış GFR değerleri Birleşik Devletler Ulusal Böbrek Vakfı'nın kabul ettiği evreleme sistemine göre Evre 1 ve Evre 2 kronik böbrek yetersizliği saptanan toplam 81 hasta alındı. Hastaların iki tanesi patolojik olarak primer glomerülonefrit saptanması üzerine çalışma grubundan dışlandı. Evre 1 kronik böbrek yetersizliği olan 39(20 kadın,19 erkek) hasta, evre 2 kronik böbrek yetersizliği olan 40 (29 kadın,11erkek) hasta alındı. Çalışmaya katılan hastaların %62 si kadın (evre 1 % 40,8, evre 2 % 59,2) , % 38' i erkek (%63,3 evre 1, % 36,7 evre 2) hastaydı.

		Grup		Toplam
		Evre 1	Evre 2	
Cinsiyet KADIN	n	20	29	49
	Cinsiyet İçerisinde %	40,8%	59,2%	100,0%
	Grup İçerisinde %	51,3%	72,5%	62,0%
ERKEK	n	19	11	30
	Cinsiyet İçerisinde %	63,3%	36,7%	100,0%
	Grup İçerisinde %	48,7%	27,5%	38,0%
Toplam	n	39	40	79
	Cinsiyet İçerisinde %	49,4%	50,6%	100,0%
	Grup İçerisinde %	100,0%	100,0%	100,0%

Tablo 12. Hastaların çalışma grubu içindeki dağılımları



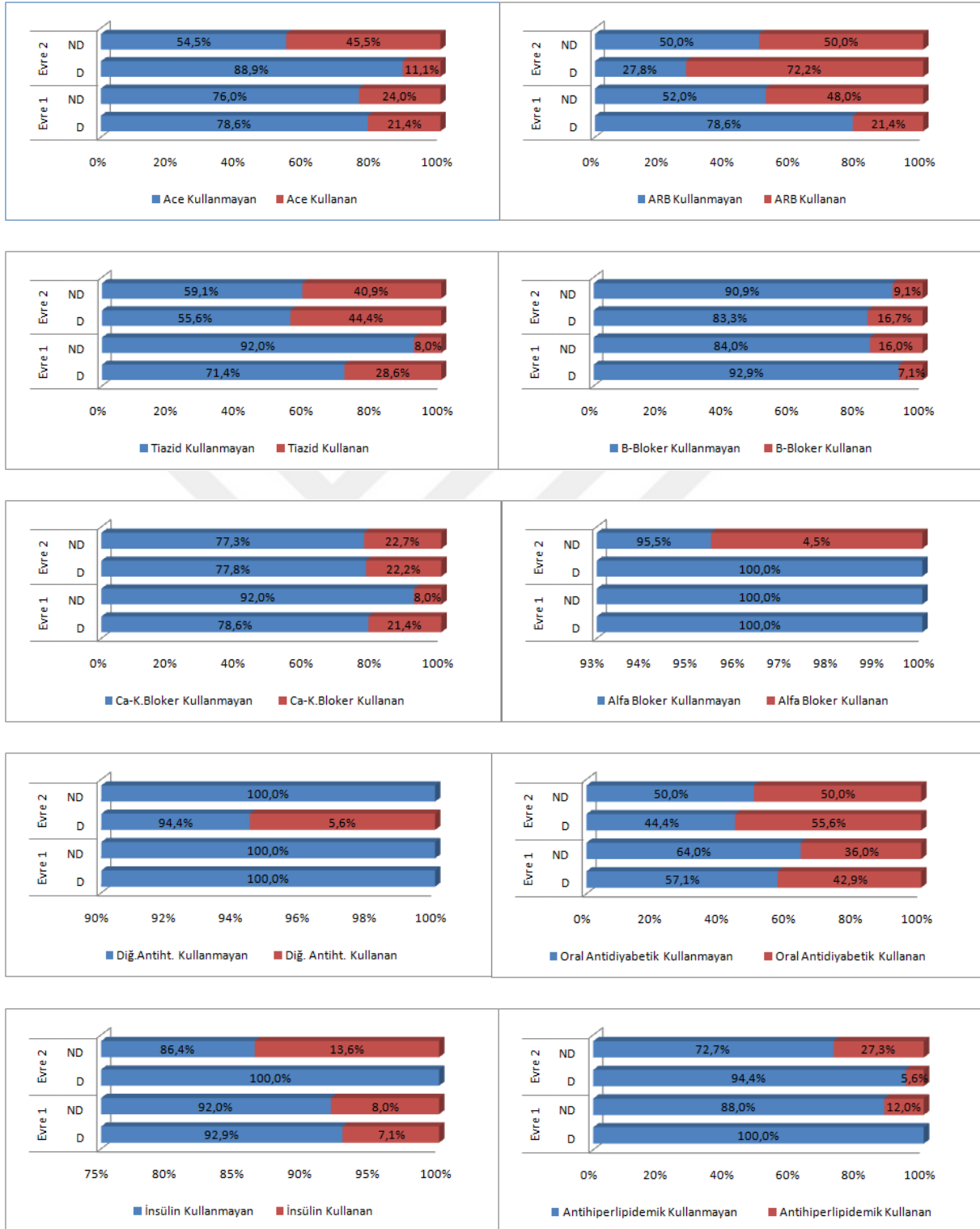
Şekil 3. Çalışma grubundaki hastaların cinsiyete göre dağılımları

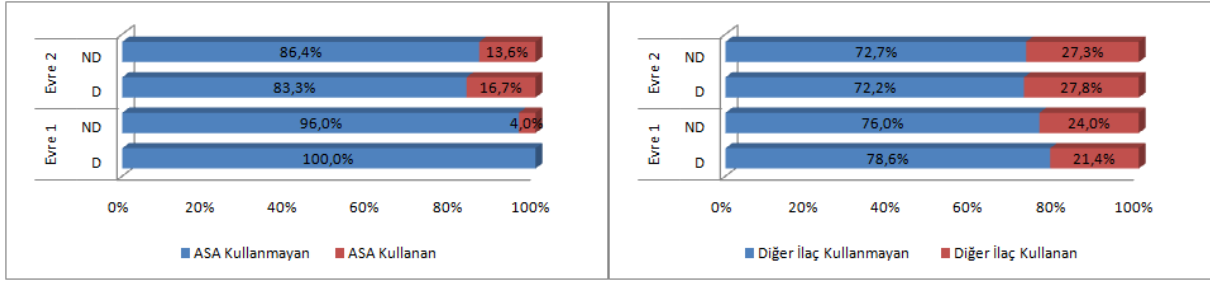
			Kadın	Erkek				
Evre 1	D	n	11	3	Toplam	ND	53%	47%
		DND içinde %	78,6%	21,4%		D	75%	25%
Evre 2	ND	n	9	16	Evre 2	ND	72,7%	27,3%
		DND içinde %	36,0%	64,0%		D	72,2%	27,8%
Evre 1-2 Toplam	D	n	13	5	Evre 1	ND	36,0%	64,0%
		DND içinde %	72,2%	27,8%		D	78,6%	21,4%
Evre 1-2 Toplam	ND	n	16	6				
		DND içinde %	72,7%	27,3%				

Tablo 13. Hastaların dipper ve non dipper hipertansiyon özelliğine göre dağılımları

Anti hipertansif ilaçların kullanımı (gruplar olarak sınıflandırılmış şekilde), oral antidiyabetik, insülin , antihiperlipidemik, asetilsalisilik asit(ASA) ve diğer ilaçların kullanımının evre1 ve evre 2 grupları içinde dipper- non dipper hipertansif hasta gruplarındaki dağılımı Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. İlaç Kullanımının dipper ve non dipper HT gruplarındaki dağılımı



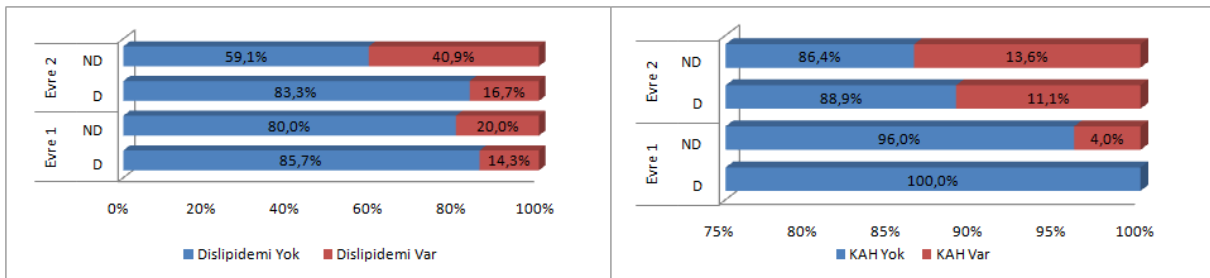


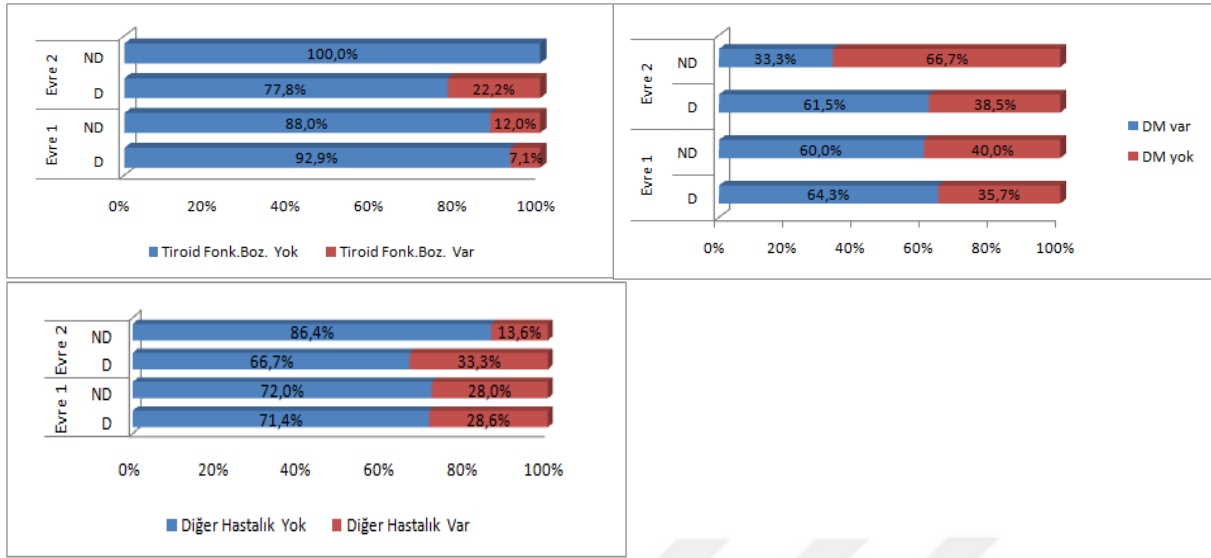
ACEI :Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü. ARB:Anjiotensin reseptör bloker
 ASA:Asetil salisilik asit. B-Bloker:Beta bloker. Ca-K bloker:Kalsiyum kanal bloker
 ??Diğ. Antiht:Diğer antihipertansif ilaçlar . Evre1:Evre 1 KBY. Evre2:Evre 2 KBY. D:Dipper
 hipertansif grup. ND:Non dipper hipertansif grup

Çalışmaya alınan hastaların özgeçmişi incelendiğinde ,16 (%20,2) ‘sının hipertansiyon dışında bilinen ek hastalığı yoktu.Bu hastaların 11’i evre 1 kronik böbrek yetersizliği olup ,bu grubun %28,2’sini,5’i evre 2 kronik böbrek yetersizliği olup bu grubun %12,5’ini oluşturmaktaydı.

Evre 1 ve 2 kronik böbrek yetersizliği grupları ayrı ayrı alındığında, Diabetes Mellitus(DM), koroner arter hastalığı (KAH),tiroid fonksiyon bozukluğu,dislipidemi ve eşlik eden diğer hastalıkların varlığı ile dipper- non dipper hipertansiyon birlikteliği incelenerek ,elde edilen bulgular Tablo 15’de sunulmuştur.

Tablo 15. Komorbid Hastalıklar ile dipper ve non dipper HT dağılımı





Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların birlikte alınarak ve evre 1 ve evre 2 hasta grupları ayrı ayrı alınarak Dipper ve Non Dipper grupların BMI ortalamaları Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırıldı. (Tablo 3)

Tüm hastalar birlikte karşılaştırıldığında, dipper hipertansiyon grubu BMI ortalaması($31,64 \pm 8,6 \text{ kg/m}^2$) ile Non dipper grup BMI ortalaması($30,23 \pm 10,2 \text{ kg/m}^2$) istatistiksel olarak farklı bulunmadı($p=0,202$). (Tablo 16)

Evre 1 Dipper hipertansif grup BMI ortalaması($30,75 \pm 8,9 \text{ kg/m}^2$) ile Non Dipper hipertansif grup BMI ortalaması($29,95 \pm 10,2 \text{ kg/m}^2$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,628$).

Evre 2 Dipper hipertansif grup BMI ortalaması($32,34 \pm 8,5 \text{ kg/m}^2$) ile Non Dipper hipertansif grup BMI ortalaması($30,55 \pm 10,5 \text{ kg/m}^2$) istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0,242$). (Tablo 17)

		N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma
D	BMI	32	24	40	31,64	4,319
ND	BMI	47	23	42	30,23	5,091

Tablo 16. Çalışma grubunun dipper ve non dipper hipertansiyon özelliğine göre BMI dağılımı

			N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma
Evre 1	D	BMI	14	24	40	30,75	4,491
	ND	BMI	25	24	42	29,95	5,107
Evre 2	D	BMI	18	24	40	32,34	4,173
	ND	BMI	22	23	41	30,55	5,173

Tablo 17. Evre1 ve 2 Kronik Böbrek Yetersizliği gruplarında, **BMI** ortalamaları ve Dipper-Non Dipper HT dağılımı

Evre 1 ve evre 2 kronik böbrek yetersizliği hasta grupları ayrı ayrı alınarak dipper ve non dipper HT gruplarında MDRD GFR ve CKD-EPI GFR ortalamaları, Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırıldı. (Tablo 18)

Evre 1 KBY’li dipper hipertansiyon grubu MDRD GFR ortalaması(104,2) ile non dipper hipertansiyon grubu MDRD GFR ortalaması(105,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,254$) . Evre 2 KBY’li dipper hipertansiyon grubu MDRD GFR ortalaması(76,1) ile non dipper hipertansiyon grubu MDRD GFR ortalaması(73,3) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,299$) . (Tablo 18) Evre 1 KBY’li Dipper HT grubu CKD-EPI GFR ortalaması(109,5) ile non dipper HT grubu CKD-EPI GFR ortalaması (105,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,254$) . Evre 2 KBY’li dipper HT grubu CKD-EPI GFR ortalaması(81,3) ile non dipper HT grubu CKD-EPI GFR ortalaması(77,7) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,270$) . (Tablo 18)

Grup	DND		N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama
Evre 1	D	MDRD_GFR	14	90	118	104,21
		CKDEPI_GFR	14	98	125	109,50
	ND	MDRD_GFR	25	90	146	102,64
		CKDEPI_GFR	25	86	124	105,48
Evre 2	D	MDRD_GFR	18	60	88	76,11
		CKDEPI_GFR	18	60	96	81,33
	ND	MDRD_GFR	22	60	86	73,36
		CKDEPI_GFR	22	60	96	77,68

Tablo 18. Evre 1 ve 2 KBY gruplarında, GFR ve dipper- non dipper HT dağılımı

Tüm çalışma grubunda (evre1-2 kronik böbrek yetersizliği ayrımı yapılmaksızın) MDRD GFR ve CKD-EPI GFR ortalamalarının Dipper veya Non Dipper Hipertansif oluşa etkisi Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırıldı. (Tablo 9)

Dipper hipertansiyon grubu MDRD-GFR ortalaması (88,4) ile Non dipper hipertansiyon grubu MDRD-GFR ortalaması (88,9) istatistiksel olarak farklı bulunmadı(p=0,896). (Tablo 19)

Dipper hipertansiyon grubu CKD-EPI-GFR ortalaması(93,7) ile Non dipper hipertansiyon grubu CKD-EPI-GFR ortalaması(92,5) istatistiksel olarak farklı bulunmadı(p=0,766) . (Tablo 19)

		N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma
D	MDRD_GFR	32	60	118	88,41	16,70
	CKDEPI_GFR	32	60	125	93,66	17,39
ND	MDRD_GFR	47	60	146	88,94	18,09
	CKDEPI_GFR	47	60	124	92,47	17,39

Tablo 19. Hesaplanmış GFR ortalamaları ile dipper-non dipper hipertansiyon ilişkisi

Evre 1 ve evre 2 KBY hasta grupları içinde dipper ve non dipper HT hasta grupları ayrı ayrı alınarak; sistolik, diastolik, gündüz sistolik, gündüz diastolik, gece sistolik, gece diastolik kan basıncı ortalamaları ve ortalama hipertansiyon hastalık süresi açısından Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırıldı. (Tablo 11)

Evre 1 KBY'li dipper HT hasta grubu ile non dipper HT hasta grubu arasında sistolik, diastolik, gündüz sistolik, gündüz diastolik, gece sistolik, gece diastolik kan basıncı ve hipertansiyon olma süresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak farklılık bulunmadı. (Tablo 11)

Evre 2 KBY'li dipper HT hasta grubu ile non dipper HT hasta grubu arasında sistolik, diastolik, gündüz sistolik, gündüz diastolik, gece diastolik kan basıncı ve

hipertansiyon olma süresi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 11)

Evre 2 KBY’li dipper hipertansif grubun gece sistolik kan basıncı ortalaması(114.2 ±25.1 mmHg), non-dipper grup gece sistolik kan basıncı ortalamasından (129.8±20.1 mmHg) istatistiksel olarak daha düşük bulundu(p=0,004) . (Tablo 11)

Grup	DND	N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma	
Evre 1	D	Sistolik	14	109,0	148,0	132,6	13,15
		Diastolik	14	67,0	90,0	80,9	6,38
		Gündüz Sistolik	14	122,0	160,0	140,0	12,61
		Gündüz Diastolik	14	75,0	93,0	84,8	6,22
		Gece Sistolik	14	99,0	142,0	118,3	14,70
		Gece Diastolik	14	62,0	87,0	73,4	7,82
		HT_yıl	14	,0	28,0	6,4	9,04
	ND	Sistolik	25	110,0	172,0	131,9	14,07
		Diastolik	25	66,0	104,0	82,2	9,26
		Gündüz Sistolik	25	100,0	180,0	134,5	15,62
		Gündüz Diastolik	25	61,0	111,0	84,1	10,32
		Gece Sistolik	25	106,0	162,0	127,0	14,81
		Gece Diastolik	25	59,0	104,0	77,9	9,53
		HT_yıl	25	,0	15,0	3,8	4,63
Evre 2	D	Sistolik	18	104,0	146,0	129,6	12,44
		Diastolik	18	64,0	88,0	79,5	6,04
		Gündüz Sistolik	18	110,0	149,0	135,2	12,00
		Gündüz Diastolik	18	66,0	93,0	82,9	6,49
		Gece Sistolik	18	87,0	140,0	114,2	12,57
		Gece Diastolik	18	54,0	83,0	70,8	8,46
		HT_yıl	18	,0	25,0	7,8	6,32
	ND	Sistolik	22	113,0	177,0	136,7	13,63
		Diastolik	22	67,0	97,0	81,4	7,95
		Gündüz Sistolik	22	108,0	177,0	137,5	14,66
		Gündüz Diastolik	22	70,0	97,0	83,5	7,70
		Gece Sistolik	22	95,0	185,0	129,8	18,13
		Gece Diastolik	22	55,0	99,0	76,5	10,04
		HT_yıl	22	,3	20,0	7,6	5,03

Tablo 20. Evre 1 ve 2 KBY grupları ambulator kan basıncı ölçümlerinin dipper ile non dipper grupları arasında karşılaştırılması

Tüm çalışma grubu ele alınarak sistolik, diastolik, gündüz sistolik, gündüz diastolik, gece sistolik ve gece diastolik kan basıncı ortalamaları ve ortalama hipertansiyon hastalık süreleri dipper veya non dipper hipertansif oluşları açısından bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırıldı. (Tablo13)

Tüm çalışma grubu içinde dipper hipertansif grubun bilinen hipertansiyon süresi 0-28 (ort. $7,2 \pm 15,0$) yıl, non dipper hipertansif grubun 0-20 (ort $5,5 \pm 10,2$) yılı.Hipertansif hastalık süreleri açısından dipper ve non dipper hipertansif grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı(Tablo 13).

Tüm çalışma grubu içinde dipper hipertansif grubu gece sistolik(ort. $116 \pm 26,9$ mmHg) ve gece diastolik($71,9 \pm 16,3$ mmHg) ölçümleri, non dipper hipertansif grubu gece sistolik($128,3 \pm 32,6$ mmHg) ve gece diastolik($83,8 \pm 18,1$ mmHg) ölçümlerinden istatistiksel olarak daha düşük bulundu($p=0,001$, $p=0,013$) . (Tablo13)

	N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma	
D	Sistolik	32	104,0	148,0	130,9	12,64
	Diastolik	32	64,0	90,0	80,1	6,13
	Gündüz Systolik	32	110,0	160,0	137,3	12,31
	Gündüz Diastolik	32	66,0	93,0	83,7	6,34
	Gece Systolik	32	87,0	142,0	116,0	13,48
	Gece Diastolik	32	54,0	87,0	71,9	8,17
	HT_yıl	32	,0	28,0	7,2	7,53
ND	Sistolik	47	110,0	177,0	134,2	13,93
	Diastolik	47	66,0	104,0	81,8	8,59
	Gündüz Systolik	47	100,0	180,0	135,9	15,10
	Gündüz Diastolik	47	61,0	111,0	83,8	9,09
	Gece Systolik	47	95,0	185,0	128,3	16,33
	Gece Diastolik	47	55,0	104,0	77,3	9,69
	HT_yıl	47	,0	20,0	5,5	5,14

Tablo 21. Tüm çalışma grubunun ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin dipper ile non dipper grupları arasında karşılaştırılması

Tüm çalışma grubu birlikte alınarak cinsiyet, kullanılan ilaç, komorbid hastalıklar ve kronik böbrek yetersizliği evrelerinin, dipper veya non dipper hipertansiyona etkisi ki-kare testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. (Tablo 15,16,17)

Cinsiyet ile dipper ve non dipper hipertansiyon arasında istatistiksel ilişki bulundu($p= 0,05$) (Tablo 20).Kadın hastaların erkek hastalara göre daha fazla oranda dipper hipertansif grupta olduğu tespit edildi.

Evre 1 veya evre 2 KBY olmanın, kullanılan ilaçların, ve komorbid hastalıkların dipper veya non dipper hipertansif oluşa istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmedi (Tablo 22-23-24).

	Cinsiyet		Oral Antidiyabetik		İnsülin		Antihiperlipid emik		ASA		Diğer	
	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Ki-kare Testi	3,844 ^a	,05	,426 ^a	,51	1,531 ^a	,22	4,421 ^a	,04	,018 ^a	,89	,003 ^a	,96
n	79		79		79		79		79		79	

Tablo 21.

	ACE		ARB		TİOZİD		B-Bloker		Ca-Kanal Bloker		Alfa Bloker		Diğer Anti.HT.	
	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Ki-kare Testi	3,309 ^a	,07	,009 ^a	,93	1,833 ^a	,18	,001 ^a	,97	,636 ^a	,43	,690 ^a	,41	1,488 ^a	,22
n	79		79		79		79		79		79		79	

Tablo 22.

	DM		Dislipidemi		KAH		Tiroid		Diğer	
	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Ki-kare Testi	,304 ^a	,58	2,090 ^a	,15	,139 ^a	,71	1,787 ^a	,18	1,002 ^a	,32
n	79		79		79		79		79	

Tablo 23.

Tablo 22.23.24. Cinsiyet, ilaç kullanımı, komorbid hastalıklar ve KBY evrelerinin, dipper ve non dipper hipertansiyon ile ilişkisi

Evre 1 ve evre 2 KBY grupları ayrı ayrı ele alınarak cinsiyet, kullanılan ilaç, komorbid hastalıkların dipper ve non dipper hipertansif oluş etkisi ki-kare testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Tablo 25,26,27). Evre 1 KBY hasta grubunda, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha fazla dipper hipertansiyon grubunda olduğu saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu($p=0,01$)

Evre 2 KBY hasta grubunda ACE kullanan hastalarda daha fazla oranda non dipper hipertansiyon saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$) (Tablo 25).

Diğer parametrelerde dipper ve non dipper hipertansiyon durumu arasında istatistiksel ilişki görülmedi. (Tablo 25,26,27)

		Cinsiyet		Oral Antidiyabetik		İnsülin		Antihiperlipidemik		ASA		Diğer	
Grup		Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Evre 1	Ki-kare Testi	6,510 ^a	,01	,178 ^a	,67	,009 ^a	,92	1,820 ^a	,18	,575 ^a	,45	,033 ^a	,85
	n	39		39		39		39		39		39	
Evre 2	Ki-kare Testi	,001 ^c	,97	,123 ^c	,73	2,654 ^c	,10	3,234 ^c	,07	,071 ^c	,79	,001 ^c	,97
	n	40		40		40		40		40		40	

Tablo 24.

		ACE		ARB		TİOZİD		B-Bloker		Ca-Kanal Bloker		Alfa Bloker		Diğer Anti-HT.	
Grup		Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Evre 1	Ki-kare Testi	,033 ^a	,85	2,677 ^a	,10	2,917 ^a	,09	,630 ^a	,43	1,448 ^a	,23				
	n	39		39		39		39		39					
Evre 2	Ki-kare Testi	5,560 ^c	,02	2,037 ^c	,15	,051 ^c	,82	,519 ^c	,47	,001 ^c	,97	,839 ^b	,36	1,254 ^b	,26
	n	40		40		40		40		40		40		40	

Tablo 25.

		DM		Dislipidemi		KAH		Tiroid		Diğer	
Grup		Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p	Ki-kare Değeri	p
Evre 1	Ki-kare Testi	,070 ^a	,79	,199 ^a	,66	,575 ^a	,45	,230 ^a	,63	,001 ^a	,97
	n	39		39		39		39		39	
Evre 2	Ki-kare Testi	,606 ^c	,44	2,771 ^c	,10	,058 ^c	,81	5,432 ^c	,02	2,203 ^c	,14
	n	40		40		40		40		40	

Tablo 26.

Tablo 25.26.27. Evre 1 ve 2 KBY gruplarında cinsiyet, ilaç kullanımı, komorbid hastalıkların dipper ve non dipper hipertansiyon ile ilişkisi

Evre 1 ve evre 2 kronik böbrek yetersizliğinin BMI, yaş ve hipertansiyon süreleri açısından ilişkisi Bağımsız Örneklem t Testi ile karşılaştırıldı. (Tablo 28)

Evre 1 KBY grubunun BMI ortalaması ($30,2 \pm 9,7 \text{ kg/m}^2$) ile evre 2 KBY grubu BMI ortalaması ($31,4 \pm 9,6 \text{ kg/m}^2$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,307$) . (Tablo 28)

Evre 1 KBY grubunun hipertansif yıl ortalaması ($4,72 \pm 13,1$ yıl) evre 2 KBY grubu hipertansif yıl ortalamasından ($7,68 \pm 11,1$ yıl) istatistiksel olarak daha kısa olduğu saptandı ($p=0,034$) . (Tablo 28)

Evre 1 KBY grubunun yaş ortalaması ($45,23 \pm 25,3$ yıl) evre 2 KBY grubu yaş ortalamasından ($57,45 \pm 17,8$ yıl) istatistiksel olarak daha düşük bulundu.. (Tablo 28)

Grup		N	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ortalama	Standart Sapma
Evre 1	HT_yıl	39	0	28	4,72	6,57
	YAŞ	39	16	69	45,23	12,65
	BMI	39	24	42	30,24	4,85
	MDRD_GFR	39	90	146	103,21	11,38
	CKDEPI_GFR	39	86	125	106,92	10,44
Evre 2	HT_yıl	40	0	25	7,68	5,57
	YAŞ	40	45	77	57,45	8,90
	BMI	40	23	41	31,35	4,78
	MDRD_GFR	40	60	88	74,60	8,22
	CKDEPI_GFR	40	60	96	79,33	10,30

Tablo 28. Evre 1 ve 2 KBY gruplarının yaş,BMI, HT süresi ve GFR açısından karşılaştırılması

8. TARTIŞMA VE SONUÇ

Majör global bir toplum sağlığı problemi olan hipertansiyon, farklı hasta gruplarında,yüksek kan basıncına yol açan değişik predispozan faktörlerin rol oynadığı heterojen bir hastalıktır. Yaşla kan basıncı artışının derecesi ve hipertansiyonun oluşması, dünya genelinde(16) ve zaman içinde(17) popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde(18) büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Bu nedenle hipertansiyon kişilerin olduğu kadar toplumların hastalığıdır.Kan basıncı kontrolünün hedeflerin gerisinde kaldığı iyi bilinmektedir ve klinik uygulamada %30'un üzerinde kontrol sağlandığı nadiren görülmektedir.

Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından 2003 yılında gerçekleştirilen ve ülkemizin tüm bölgelerinin alındığı Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında, 18 yaş üstü yetişkin nüfusun % 31,8'inde hipertansiyon saptanırken, bu denli yüksek prevalansın aksine hipertansiflerin sadece % 40'ının hipertansiyonun farkında olduğu ve 1/3'ünden azının Antihipertansif ilaç kullandığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmadan önemli bir sonuç da KB kontrol oranlarıyla ilgili olup, Antihipertansif ilaç kullananların 1/5'inde, tüm hipertansiflerin ise yalnız %8'inde hipertansiyon kontrol altında bulunmuştur (2) .

Hipertansiyon kardiovasküler hastalığın değiştirilebilir bir risk faktörüdür ve hipertansiyonun kontrol altına alınması kardiovasküler hastalıktan primer ve sekonder korunma için temel stratejidir.Çeşitli randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular kan basıncının 5-10 mmHg oranında düşmesinin inme ve koroner kalp hastalığını sırasıyla %35-40 ve %15-20 azalttığını ortaya koymaktadır.(143)

Etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek, hasarı en erken ortaya çıkan organ olup gelişen mikroalbuminüri major kardiovasküler bir risk faktörüdür (7).Esansiyel hipertansiyon sonucu ciddi böbrek yetmezliği riski nispeten düşüktür,ancak hipertansiyon prevalansı çok yüksektir ve bu,hipertansiyonu son dönem böbrek hastalığının en önemli ikinci sebebi yapmaktadır (8). Normotansiflerle karşılaştırıldığında,hipertansif hastalarda böbrek yetmezliği riski 22 kat artmıştır(9). Renal yetmezlik geliştiğinde koroner ve serebrovasküler olay riskinin arttığı konusunda ciddi bir fikir birliği vardır(10). Tüm hipertansif

hastalarda,renal hasarın değerlendirilmesine ve önlenmesine daha fazla önem verilmesi gerekmektedir(11).

Kan basıncı , kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir (144). Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı monitorizasyon verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir(145). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. Ambulatuvar kan basıncı izlemesi ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (146).Elli beş yaş üstü NDHT'li hastalarda, dolaşımdaki serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu saptanmıştır (145). Bu nedenle, bu hastalarda gece KB'sinde yeterli azalma olmamaktadır. Non-dipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış gözlenmiştir (147-150). Sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda da gece ölçülen KB değerlerinin rolü olduğu saptanmıştır (147,151-153). Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla görülmektedir; ileri yaş, diyabetes mellitus ve sekonder hipertansiyonun da NDHT gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (154). O'Brien ve ark.nın(155) yaptıkları DHT ve NDHT tanımlamasıyla birlikte hipertansiyonun risk faktörleri arasında kişisel değişkenlerin yeri daha çok sorgulanmaya başlanmıştır.

Verdecchia ve ark.(154) hipertansiyonlu hastalar içinde NDHT sıklığının %10-40 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde Ersoylu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada oran %43.6 (34/78) olarak bildirilmiştir (156).

Bizim çalışmamızda ise bu oran % 59,5(47/79 hasta) olarak bulundu. Bu oranın her iki çalışmaya göre daha yüksek bulunmasının hasta grubunun seçiminden kaynaklanmış olabileceği düşünöldü. Ersoylu ve ark. 'nın çalışmasında DM,kronik böbrek yetersizliği , tiroid fonksiyon bozukluğu olan ve VKİ>30 kg/m2 olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmemişken,bizim çalışma grubumuza dahil edilmişlerdi .

Verdechchia ve ark.'nın çalışmasına göre NDHT sıklığının belirgin yüksekliği ise hasta grubu seçimi yanı sıra, NDHT sıklığının toplumumuzda daha yüksek olma olasılığını da akla getirmektedir.

Kronik böbrek yetersizliği evresi ile DHT ve NDHT ilişkisini inceleyen çalışma sayısı son derece az olup, evre 1 ve evre 2 kronik böbrek yetersizliğini karşılaştıran herhangi bir çalışma saptanmamıştır. Redon ve arkadaşları(157) tarafından yapılan noktürnal kan basıncının evre 3 ve 4 kronik böbrek yetersizliğinin progresyonuna etkisini inceleyen prospektif bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmaya %60'ı erkek olan MDRD'ye göre hesaplanmış GFR düzeyleri ortalaması $28,6 \pm 14,7$ ml/dk olan non diyabetik 79 hasta alınmıştır. Hastaların hesaplanmış GFR düzeyleri ile non dipper hipertansiyon arasında istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalardan farklı olarak hastaların SDBY'e veya ölüme ilerleyişi ile non dipping patern arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gece sistolik kan basıncı >130 mmHg olan hastaların anlamlı olarak primer sonlanım noktasına (ölüm veya SDBY) ulaştığını tespit ettiklerinden, kronik böbrek yetersizliği progresyonunda gece sistolik kan basıncı düzeylerinin prognostik faktör olabileceğini belirtmişlerdir.

Agarwal ve arkadaşlarının (158) diyabetik olan ve olmayan evre 3 kronik böbrek yetersizliği hasta grubunu kapsayan çalışmasında ise sistolik kan basıncı ve NDHT 'un böbrek yetersizliği progresyonu ve mortalite açısından bağımsız prediktörler olduğu düşünülmektedir. Ancak böbrek yetersizliğinin progresyonuna yol açan diğer risk faktörleri ile birlikte ele alındığında ambulator kan basıncı ölçümünün bağımsız prognostik değeri azalmaktadır. İki çalışma arasındaki fark Redon ve ark.'nın hasta grubunun ,Agarwal ve ark.'nın hasta grubuna göre daha genç ,daha zayıf ve non diyabetik olmasına bağlanmıştır. Genelde yapılan çoğu çalışma ise Agarwal ve ark'larının çalışmasını destekler nitelikte sonuçlanmıştır.

Bizim çalışmamıza katılan 79 hastanın , 39 'u MDRD ve CKD-EPI hesaplanmış GFR değerlerine göre evre 1 KBY,40'ı evre 2 KBY grubundaydı. Hastaların dipper veya non dipper hipertansif oluşları ile GFR değerleri açısından istatistiksel bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Bu durum hastaların hipertansiyona bağlı gelişen renal hasar açısından erken dönemde olmalarına ve erken dönemde renal otoregülasyon mekanizmaları ile kan basıncının

80-180 mmHg arasındaki değerlerinde GFR'de değişiklik olmamasına bağlandı. Ayrıca çalışmada hasta sayısının kısıtlı olması ve evre 2 KBY grubunun hastalığı hakkında daha farkındalığı yüksek ve uyumlu bir grup olmasının da sonucu etkilediği düşünüldü.

Gece kan basıncında meydana gelen fizyolojik düşüş yaşla birlikte azalmaktadır. Bu durumun muhtemel nedenlerinin, yaşlanma ve ateroskleroza bağlı büyük damar gerilebilirliğinde azalma, otonomik sinir sisteminde bozulmanın sonucu sempatik sistemle ilişkili vazokonstriksiyonun parasempatik sistemle ilişki vazodilatasyon üzerinde baskınlık kurmasının olabileceği düşünülmektedir(159).

Minutolo ve ark.'nın(160) evre 2-5 KBY hastası olan ,yaşlarına göre 4 gruba ayırarak (<55,55-64,65-74,>75 yaş) gözlemledikleri 459 hastada GFR düzeylerinden bağımsız olarak yaşla birlikte non dipper hipertansiyonun arttığını saptamışlardır.

Bizim çalışma grubumuzda yaş ile non dipper hipertansiyon arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışma grubu evre 1 ve 2 KBY grupları ayrı olarak incelendiğinde de yaş ile non dipper hipertansiyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Bu durum hasta grubumuzda 65 yaş üzeri hasta sayısının kısıtlı düzeyde (%18) olmasına bağlandı.

Çalışmamızda cinsiyet ile dipper ve non dipper hipertansiyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu($p=0,05$). Kadın hastaların erkek hastalara göre daha fazla oranda dipper hipertansif grupta olduğu tespit edildi. Geçmişte yapılan çalışmaların çoğunda cinsiyet farklılığının ambulator kan basıncında istatistiksel anlamlı fark yarattığı saptanmamıştır. Ancak 619 hasta ile yapılan bir çalışmada %24 hastanın 2.ambulator kan basıncı ölçümünde dipping veya non dipping paternin değiştiği gösterilmiştir(161). Özellikle yaşlı kadın hastalarda hipertansif patern değişiminin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamız hastalara sadece bir kez ambulator kan basıncı ölçümü yapabildiğimiz için elde ettiğimiz verinin tekrarlayan ölçümlerle kesinleştirilmesi önem kazanmaktadır.

Nokturnal kan basıncı düşüşü ile BMI arasındaki ilişkinin araştırıldığı 658 hastanın katıldığı bir çalışmada(162), aşırı kilolu veya obez grubundaki hastaların azalmış nokturnal

KB düşüşleri olduğu ve kardiyak ve non kardiyak organ hasarlarının benzer KB profiline sahip zayıf gruba göre daha fazla olduğu saptandı.

Bizim çalışmamızda gerek nokturnal dipping paterni ,gerek renal hasar açısından BMI ile ilişkili anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.Bu durumun hasta seçimi ile ilişkili olduğu düşünüldü.Çalışmamıza alınan hastalar böbrek yetersizliği ölçekleri ile değerlendirildiği ve BMI ön planda bir ölçek olmadığı için, 79 hastanın 72'sinin BMI>25'di.

Otonomik nöropati diyabetik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur, NDHT paternine sahip hipertansif hastalarda dipper guruba kıyasla daha fazla glukoz intoleransı saptanmıştır(163). Bu sonuç ışığında nondipper hipertansif hasta gurubunda artmış insülin rezistansı ve beta hücre disfonksiyonu olabileceği ileri sürülmüştür.Christopher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise non dipper hipertansif diyabetik hastalarda diyabetik nefropatinin daha hızlı progresyon gösterdiği ortaya konmuştur(164).

Bizim çalışmamızda DM ile nokturnal dipping paterni ve kronik böbrek yetersizliği evreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durumun hasta seçimi,diyabetik hastaların daha kontrollü tedavi almaları ve kısıtlı sayıda hasta ile çalışmanın yapılması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hipotiroidinin sistemik vasküler rezistansta artışı neden olarak sistemik HT gelişimine katkıda bulunduğu kabul edilmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış çalışmaların büyük çoğunluğu, hipotiroidili olgu gruplarında HT prevalansının, özellikle diyastolik değerlerde olmak üzere artmış olduğunu kaydetmektedir (165).Ötiroid normotansif bireylerde, tiroidektomiye bağlı hipotiroidizm gelismesi sonrası diyastolik kan basıncı düzeylerinde artış dikkati çekmektedir (166). Aynı hasta grubunda tiroid hormon replasmanı yapıldığında kan basıncı düzeylerinin normale döndüğü gözlemlenmiştir (166). Ancak subklinik hipotiroidi (SKH) ile HT ilişkisi konusunda veriler bu denli net değildir.Bununla birlikte literatürde, SKH'li hastalarda istirahat kalp hızı ve kan basıncının normal olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (167).

Hipertansiyon – hipotiroidizm ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada , Kotsis ve arkadaşları 24 saatlik ortalama SKB ve 24 saatlik nabız basıncı değerlerinin hipotiroidi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (165).Kotsis ve

arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak hipotiroidi grubunda ortalama serum TSH düzeyi 21.2 μ IU/ml olup, aynı zamanda maskelenmiş HT ve beyaz önlük hipertansiyonu olguları da değerlendirmeye dahil edilmiştir (164).

Bizim çalışmamızdaki tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar subklinik hipotiroidi veya tedavi altındaki hipotiroidi hastaları olduklarından Kotsis ve arkadaşlarının hasta grubu ile büyük farklılık göstermektedir. Aynı çalışmada, hipotiroidi grubundaki hastaların %43'ünün, kontrol grubundaki hastaların ise %45'inin dipper kan basıncı paternine sahip oldukları bulunmuş ve iki grup arasında dipping açısından anlamlı bir sonuca ulaşılamamıştır. Biz de benzer şekilde tiroid fonksiyon bozukluğu olan hasta grubu ile olmayanlar arasında dipping hipertansiyon paterni açısından anlamlı fark gözlemlemedik.

Çalışmamızda tüm çalışma grubu ele alındığında gerek antihipertansif ilaç kullanımı gerek diğer ilaç gruplarının kullanımı ile NDHT oluşumu ile anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak evre 2 KBY hasta grubunda ACE inhibitörü kullanan hastalarda daha fazla oranda non dipper hipertansiyon saptandı. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Bu durumun, bu gruptaki hastaların çok sayıda doktor ve merkez değiştiren, hastalık takibi değişken hastalar olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

Hastalarda renal yetmezlik evreleri ile hastaların yaş ortalamaları ve HT süreleri arasında doğru orantılı bir ilişki saptandı, ve bu ilişki istatistiki açıdan anlamlı idi ($p<0,05$). Literatür ile benzer şekilde, evre 1 renal yetmezlikli hastalar, Evre 2'deki hastalara göre daha genç ve hipertansiyon süresi daha kısa hastalar idi (168).

Çalışmamızın belirli kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle kesitsel bir çalışma olup, uzun süreli izlemde dipping durumuna etki edebilecek faktörler (psikolojik faktörler, uyku ve çalışma düzeni, günlük fiziksel aktiviteler gibi) hesaba katılamamaktadır. Ayrıca hastaların DM, hipotiroidi, dislipidemi gibi komorbid hastalıklarının süresi bilinmemektedir. Bu hastalıkların, özellikle diyabetin süresi nokturnal paternleri etkilemiş olabilir.

Hipertansif hastaların kullanmış oldukları antihipertansif ilaçlar, gruplar arasında genel olarak benzer olmasına rağmen, bire bir homojen dağılım göstermemektedir. Bu ilaçların kısmen farklı dağılımı, kan basıncı diüurnal paternlerini etkilemiş olabilir. Son olarak da, AKBM cihazı bireylere teknik olanaksızlık nedeniyle sadece bir kez bağlanabilmiş olup,

ideal olanı en az 2 ayrı zamanda bağlanıp ortalamalarının değerlendirilmeye alınmasıdır. Ancak bütün bu kısıtlılıklara rağmen çalışmamız, Evre 1 ve 2 KBY - non dipper kan basıncı profili ilişkisini araştıran literatürdeki az sayıda çalışmaya katkı sağlamaktadır

Sonuç olarak hipertansiyon, hastalarının önemli bir kısmının henüz tanı almadığı, tanı almış olanların sıklıkla yetersiz tedavi edildiği oldukça önemli bir halk sağlığı sorunudur. HT gelişiminin önlenmesi ve farkındalık, tedavi ve kontrolün iyileştirilmesi için toplum düzeyinde tedbirlerin yüksek öncelikte alınması ve bunları tutarlı ve devamlı şekilde uygulanabilir kılacak sağlık politikalarının oluşturulması gerekmektedir.

Etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek, hasarı en erken ortaya çıkan organ olup, hipertansiyon, son dönem böbrek hastalığının en önemli ikinci sebebidir. Kan basıncındaki süregelen yükselme, renal otheregulation mekanizmalarının yetersiz kaldığı durumda hipertansif renal hasara yol açmakta ve dislipidemi, insülin direnci gibi eşlik eden risk faktörlerinin etkisiyle son dönem böbrek yetmezliğine kadar ulaşabilen süreç hızlanmaktadır. Serum kreatinin düzeyinin normal sınırlarda olmasının, her zaman renal fonksiyonların normal olduğunu göstermediğini göz önüne alarak non-invazif, tekrarlanabilir ve duyarlı bir yöntem olması nedeniyle MDRD veya CKD-EPI formülleri ile GFR'nin tespiti ve normalin altında GFR değerine sahip hastalarda daha yakın takip ve daha agresif kan basıncı kontrolünün hipertansiyon tedavisinde daha etkin sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Renal patogenezinin başlangıç döneminde, hiperfiltrasyonla giden diabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite gibi durumlardaki GFR artışı da hekimler tarafından dikkate alınmalıdır .

Hastaların kan basıncının ev ve ofis ölçümleri ile takibi her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü yaygınlaştıkça dipper-non dipper hipertansiyon ayırımı kitlelere yayılması ve tedavi protokollerinin buna göre düzenlenmesi ile renal hasar gelişiminin önlenilebileceği, en azından geciktirilebileceği inancındayız. Bu konuda daha fazla sayıda ve daha geniş çaplı araştırmalar, özellikle de randomize kontrollü prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Ezatti M,Lopez AD,Rodgers A,Vander Hoorn S,Murray CI. Selected major risk factor and global and regional burden of disease. Lancet 2002;360:1347-1360
2. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2003
3. Chobanian AV,Bakris GL,Black HR at al. The seventh report of the joint national committee on prevention,detection,evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report.JAMA 2003;289:2560-2572
4. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. Lancet, 2000;356:1955-1964
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al: Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens (Greenwich), 2002;4:393-404
6. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al: Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. Hypertension, 2001;37:12-18
7. Montalescot G,Collet JP.preserving cardiac function in the hypertensive patient: Why renal parameters hold the key.Eur Heart J 2005;26:2616-2622
8. Wenzel RR.Renal protection in hypertensive patients:selection of antihypertensive therapy .Drugs 2005;65(suppl 2):29-30
9. Lewis EJ,Lewis JB.Treatment of diabetic nephropathywith angiotensin II receptor antagonist.Clin Exp Nephrol 2003;7:1-8
10. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, et al: Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. J Am Soc Nephrol, 2004;15:1307-1315

11. Kaplan NM: Year Book of Cardiology, 2005:15
- 12.Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan . Chapter 28. Page 941-972.
- 13.Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bolum 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, Sayfa:1.1-11.16.
14. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-76.
- 15.Onat A, Sensoy V, Tokgözoğlu L. Türk Eriskinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardiyoloji derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005.
- 16.INTERsalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ 1988;297:319-28.
- 17.Burt VL, Higgins M, Horan MJ, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. Hypertension 1995;26:60-9.
- 18.Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Thomson AG. Geographical variations in blood pressure in British men and women. J Clin Epidemiol 1990;43:385-98
- 19.MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-74.
- 20.Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990;335:827-38
- 21.1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. J Hypertens 1999;17:151-83.

22.Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al: Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The Cardia Study. *J Hum Hypertens* 13:13,1999.

23.Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB.Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988;78:676-9.

24.Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation.*Science* 1996;272:676-80.

25.Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101:329-35.

26.Fagard R. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training.*Med Sci Sport Exerc* 2001;33:S484-S92.

27.Whelton S,Chin A,Xin X,He J.Effect of aerobic exercise on blood pressure: A meta-analysis of randomized,controlled trials. *Arch Intern Med* 2002; 136:493-503.

28.Brown CD,Higgins M,Donato KA,Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E,et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity Res* 2000;8:605-19.

29.Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002;288:1723-7.

30.Deitel M. Overweight and obesity worldwide now estimated to involve 1.7 billion people. *Obes Surg* 2003;13:329-30.

31. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabal JC, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006; 295:1549-55.

32. Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of nonpharmacological interventions. *J Public Health Med* 1998;20:441-8

- 33.Klatsky AL,Friedman GD,Siegelaub AB,Gerard MJ.Alcohol consumption and blood pressure Kaiser-Permenante Multiphasic Health Examination data.N Engl J Med 1997;296:1194-200
- 34.Xin X,He J,Frontini MG,Ogden LG,Motsamai OI,Whelton PK.Effects of alcohol reduction on blood pressure:a meta-analysis of randomized controlled trials.Hypertension 2001;38:1112-7
- 35.Okubo Y,Miyamoto T,Suvozono Y,Kobayashi E,Nogawa K. Alcohol consumption and blood pressure in Japanese men.Alcohol 2001;23:149-56
- 36.Frezza M,di Padova C,Pozzato G,Terpin M,Baraona E,Lieber CS. High blood alcohol levels in women:the role of decrease gastric alcohol dehydrogenase activitiy and first pass metabolism.N Engl J Med 1990;322:95-9
- 37.Puddey IB,Parker M,Beilen L,Vandongen R,Masarei JRL.Effect of alcohol and caloric restriction on blood pressure and serum lipids in overweigt men.Hypertension 1992; 20:533-41.
- 38.He F,Makandu ND,MacGregor GA.Importance of the renin system for determining blood pressure fall with acute salt restriction in hypertensive and normotensive whites. Hypertension 2001;38:321-5
- 39.Sacks F, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA,Harsha D et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension(DASH) diet.DASH-Sodium Collaborative Research Group. N Engl J Med 2001;344:3-10
- 40.Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR. Socioeconomic status and blood pressure:an overviev analysis. J Hum Hypertens 1998;12:91-110
- 41.Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey 1 Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997;6:43-9.

42. Karet FE, Lifton RP. Mutations contributing to human blood pressure variation. *Rec Progr Hormone Res* 1997;52:263-76.
43. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney*. Philadelphia, PA : WB Saunders, 1999: ch. 4.
44. Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Disease* 1994;23:171-75.
45. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
46. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
47. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988;6:763-77.
48. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC, et al. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:1404.
49. Julius S, Pasqual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation* 1971;44:413-8
50. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 1982; 62: 347-504
51. Bohm R, Van Baak M, Van Hooff M, Moy J, Rahn KH. Salivary flow in borderline hypertension. *Klin Wochenschr* 1985; 63:154-6
52. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983;5:86-99

53. Heagerty AM. Structural changes in resistance arteries in hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. Handbook of hypertension vol. 17: Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997. p. 426-37

54. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006;24:905-13

55. Urata H, Boehm KD, Philip A, et al. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin-II forming chimase in the heart. *J Clin Invest* 1993;91:1269-81.

56. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.

57. Grassi G. Counteracting the sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:513-9.

58. Grassi G, Quarti Trevano F, Seravalle G, Scopelliti F, Mancia G. Baroreflex function in hypertension: consequences for antihypertensive therapy. *Prog Cardiovasc Dis* 2006; 48:407-15

59. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodelling is the most prevalent form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19:921-30.

60. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94:1298.

61. Forte RP, Copland M, Smith LM. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.

62. Napoli C, De Nigris F, Williams-Ignaro S, et al. Nitric oxide and atherosclerosis: an update. *Nitric Oxide* 2006; 15:265

63. Kurtz A, Wagner C. Role of nitric oxide in the control of renin excretion. *Am J Physiol* 1998; 275:F849.

64.Krum H, Viscoper RJ, Lacourciere Y, Budde M, Charlon V. The effect of an endothelin receptor antagonist, Bosentan ,on blood pressure in patintsi wih essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. N Engl J Med 1998; 338:784.

65.Volpe M, Odell G, Kleinert HG, et al. Effect of atrial natriuretic factor (ANF) on blood pressure,renin and aldesterone in Goldblatt hypertension. Hypertension 1985; 7 Suppl 1:43.

66.Ferrari P, Weidmann P, Ferrier Cl, et al. Dysregulation of atrial natriuretic factors in hypertension-prone man. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71:944.

67. Ferranini E, Natali A, Capolda B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Hypertension 1997;30:1144-49.

68.Corry DB, Tuck ML. Endocrine aspects of hypertension. In:Becker KL, ed. Principles and practice of Endocrinology and Metabolism. 3 rd ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins;2001. p.791-806.

69.Natalia A,Ferranini E. Hypertension,insulin resistance and the metabolic syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2004; 33:417-29.

70.Hsueh W, Nicholas SB, Hamaty M, Baxter J, Sowers J. Endocrinology of hypertension. In: Felig P, Frohman LA, eds. Endocrinology and Metabolism .4 th ed. USA,McGrawHill;2001.p.553-608.

71. Neutrel JM . Role of whole-day ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension.Am J Neprol 1996 ; 16: 202- 209.

72. Pickering T.Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring.AM J Hypertens 1995 ; 9:1-11.

73. Sega R, Fachetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. Circulation 2005; 111:1777-8

74. Levy D, Salomon M, Kannel WB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.3.
75. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-66.
76. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
77. Bahlöf B, Pennert K. Reversal of left ventricular hypertensive patients. A meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-102.
78. Parsons MP, Newman DJ, Price CP, et al. Validation of a point of care assay for the urinary albumin:creatinine ratio. *Clin Chem* 1999;45:414-17.
79. Gerstein HC, Mann JF, Yusuf S, et al. HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-26.
80. Hillege HL, Fidler V, De Jang PE, et al. Prevention of Renal, Vascular end Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
81. Jensen JC, Feldt Rasmussen B, Borch Johnsen K. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35: 898-903.
82. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am Journal Hypertension* 1994;7:23-29.
83. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-1823

84. Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, Ch.63. Arterial Hypertension:346-363
85. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. Arch Intern Med 1997;157:657-667.
86. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al: Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons – A randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). JAMA 1998;279:839-846.
87. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. Hypertension 2000;35:858-863.
88. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure. Hypertension 2000;35:838-843.
89. Taylor-Tolbert N, Dengel D, Brown M, et al: Ambulatory blood pressure after acute exercise in older men with essential hypertension. Am J Hypertens 2000;13:44-51.
90. National Kidney Foundation. DOQI kidney disease outcome quality initiative. Am J Kidney Dis 2002; 39: S1-S266.
91. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji el kitabı. Nobel Kitabevi 1999, 2. Baskı
92. Salem MM: Hypertension in hemodialysis population: A survey of 649 patients. Am J Kidney Dis 1995;26: 461–468.
93. Arık N. Nefroloji: Deniz matbaacılık İstanbul 2001.
94. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, Benz R, Cheung AK; HEMO Study Group. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. Am J Nephrol. 2001; 21: 280–288.

95. Charra B. Control of blood pressure in long slow hemodialysis. *Blood Purif.* 1994; 12: 252–258.
96. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Takishita S. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2002; 61: 717–726.
97. Feehally J, Johnson R. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby 2002; 14: 887–904
98. Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996; 28: 811–21.
99. Blumberg A, Hegstrom RM, Nelp WB: Extracellular volume and exchangeable sodium in chronic hypertensive renal disease. In: Kerr DNS. *Proceedings of the European Dialysis Transplant Association*. Newcastle Upon-Tyne, UK: Scheltema and Holima, 1964:192–203.
100. Massry SG, Iseki K, Campese VM: Serum calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. *Am J Nephrol* 1986; 6: 19–28.
101. Kennedy BP, Farag NH, Ziegler MG: Relationship of systolic blood pressure with plasma homocysteine: Importance of smoking status. *J Hypertens* 2003; 21: 1307–1312.
102. Odar-Cederlof I, Ericsson F, Theodorsson E, Kjellstrand CM: Is neuropeptide Y a contributor to volume- induced hypertension? *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 803–808.
103. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al: Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal- independent mechanism. *Hypertension* 2001; 38: 1101–1106.
104. Dolson GM, Ellis KJ, Bernardo MV, Prakash R, Adroge HJ: Acute decreases in serum potassium augment blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 321–326.

105. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis.* 2002;39: 227–244.
106. Charra B, Bergstrom J, Scribner BH. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32: 720–724.
107. Locatelli F, Manzoni C. Duration of dialysis sessions—was Hegel right? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 560–563.
108. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA, Bloembergen WE, Golper TA, Agodoa LY, Young EW. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33: 507–517.
109. Luk JK, Wong EF, Sun A, Wong NL. Cyclic guanosine monophosphate responses to atrial natriuretic factor, brain natriuretic peptide, but not C-type natriuretic peptide, and the characterization of their receptors in rat medullary thick ascending limb. *Metabolism.* 1994; 43: 1531–1535.
110. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int.* 2000; 58: 2147–2154.
111. Cannella G, Paoletti E, Ravera G, Cassottana P, Araghi P, Mulas D, Peloso G, Delfino R, Messa P. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 58: 260–268.
112. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB, Crowley ST, Maldonado R, Orias M, Mansoor GA, White WB. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 983–990.
113. Imai Y, Sekino H, Fujikura Y, Munakata M, Minami N, Hashimoto J, Sakuma H, Watanabe N, Misawa S, Nishiyama A, et al. Pressor effect of recombinant human erythropoietin: results of ambulatory blood pressure monitoring and home blood pressure measurements. *Clin Exp Hypertens.* 1995; 17: 485–506.

114. Rajiv Agarwal Assessment of Blood Pressure In Hemodialysis Patient Semminars in Dialysis. 2002; 15, 299–304
115. Agarwal R. Role of home blood pressure monitoring in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1999; 33: 682–687.
116. Townsend RR, Ford V. Ambulatory blood pressure monitoring: coming of age in nephrology. J Am Soc Nephrol. 1996; 7: 2279–87.
117. Peixoto AJ, Sica DA. Ambulatory blood pressure monitoring in end-stage renal disease. Blood Press Monit. 1997; 2: 275–282.
118. Mansoor GA, White WB. Ambulatory blood pressure monitoring is a useful clinical tool in nephrology. Am J Kidney Dis. 1997; 30: 591–605.
119. Redon J, Oliver V, Zaragoza MD, Galindo MJ. Ambulatory blood pressure during diseases of the kidney. Blood Press Monit. 1999; 4: 267–274.
120. Ritz E, Schwenger V, Zeier M, Rychlik I. Ambulatory blood pressure monitoring: fancy gadgetry or clinically useful exercise? Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 1550–1554.
121. Schomig M, Schwenger V, Ritz E. Circadian rhythm of blood pressure in renal disease. Curr Hypertens Rep. 2000; 2: 490–494.
122. Erturk S, Ertug AE, Ates K, Duman N, Aslan SM, Nergisoglu G, Diker E, Erol C, Karatan O, Erbay B. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 1996; 11: 2050–2054.
123. Lingens N, Soergel M, Loirat C, Busch C, Lemmer B, Scharer K: Ambulatory blood pressure monitoring in paediatric patients treated by regular haemodialysis and peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol. 1995; 9: 167–172.

124. Luik AJ, Gladziwa U, Kooman JP, van Hooff JP, de Leeuw PW, van Bortel LM, Leunissen KM: Influence of interdialytic weight gain on blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 1994; 12: 259–266.

125. Kooman JP, Gladziwa U, Bocker G, Wijnen JA, Bortel L, Luik AJ, de Leeuw PW, van Hoff JP, Leunissen KM: Blood pressure during the interdialytic period in haemodialysis patients: Estimation of representative blood pressure values. *Nephrol Dial Transplant.* 1992; 7: 917–923.

126. Pejic I, Peco-Antic A, Parezanovic V, Popovic-Rolovic M, Kostic M, Stojanov V, Jovanovic I, Jovanovic O, Krusic D: Continuous blood pressure monitoring over a 24-hour period in children with terminal renal failure treated with hemodialysis [Cryllic]. *Srp Arh Celok Lek.* 1996; (suppl 1) 124: 94–96.

127. Huisman RM, de Bruin C, Klont D, Smit AJ: Relationship between blood pressure during haemodialysis and ambulatory blood pressure in between dialyses. *Nephrol Dial Transplant.* 1995; 10: 1890–1894.

128. Rodby RA, Vonesh EF, Korbet SM: Blood pressures in hemodialysis and peritoneal dialysis using ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Kidney Dis.* 1994;23: 401–411.

129. Mancia G, Frattola A, Groppelli A, Omboni S, Parati G, Ulian L, Villani A: Blood pressure reduction and end organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1994; Suppl 12:S35-S42.

130. Siche JP, Schwebel C, Longere P, Tremel F, De Gaudemaris R, Comparat V, Mallion JM: Left ventricular hypertrophy and blood pressure variability during rest and ambulatory monitoring in the hypertensive patient [French]. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 1994;87: 1005–1009.

131. Pai PY, Chou HT, Tsou SS, Wang TF: The prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in untreated mild-to-moderate hypertensive patients: Correlation with echocardiography. *Zhonghua Yi Xue Zhi (Taipei).* 1994; 54: 93–99.

132. Zeier M, Geberth S, Schmidt KG, Mandelbaum A, Ritz E: Elevated blood pressure profile and left ventricular mass in children and young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3: 1451–1457.

133. Perloff D, Sokolow M, Cowan RM, Juster RP: Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: Further analyses. *J Hypertens.* 1989 Suppl 7:S3-S10.

134. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990; 81: 528–536.

135. White WB, Schulman P, McCabe EJ, Dey HM: Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. *JAMA.* 1989; 261:873–877.

136. White WB, Dey HM, Schulman P: Assessment of the daily blood pressure load as a determinant of cardiac function in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am Heart J.* 1989; 118:782–795.

137. White WB: Hypertensive target organ involvement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement, in Waeber B, O'Brien E, O'Malley K, Brunner H (eds): *Ambulatory Blood Pressure Monitoring.* New York, NY, Raven, 1994, pp 47–60

138. Amar J, Vernier I, Rossignol E, Bongard V, Arnaud C, Conte JJ, Salvador M, Chamontin B. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 57: 2485–2491.

139. Covic A, Goldsmith DJ, Covic M. Reduced blood pressure diurnal variability as a risk factor for progressive left ventricular dilatation in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 617–23.

140. Taal M W, Brenner B M. Evolving strategies for renoprotection: non-diabetic chronic renal disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2001;10:523-531.

141. Mailloux LU, Halley W E. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes and future directions. *Am J Kidney Dis* 1998;32:705-709.
142. Salem MM. Pathophysiology of hypertension in renal failure. *Seminars in Nephrology* 2002; 22(1):17-26.
143. Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RH et al. Treatment of mild hypertension study. *JAMA* 1993;270:713-724
144. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
145. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
146. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:29-35.
147. Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, De Cesare D, Bucciarelli T, Cuccurullo F, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and oxidative stress in men and women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(4 Pt 1):356-63.
148. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201-7.
149. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 801-7.
150. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149-54.

151. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990;66:583-90.
152. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorigo A, et al. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000;139:529-36.
153. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, Guida L, Palmieri V, Gaeta I, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998;11(11 Pt 1):1352-7.
154. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S42-4.
155. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2:397.
156. Ersoylu ZD, Tuğcu A, Yildirimtürk O, Aytekin V, Aytekin S. Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2008 Jul;36(5):310-7.
157. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Muñoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens.* 2010 Mar;28(3):602-7.
158. Agarwal R, Anderson MJ. Prognostic importance of ambulator blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69:1175-1180
159. Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1984;2:896-899

160.Minutolo R, Borrelli S, Chiodini P, Scigliano R, Bellizzi V, Cianciaruso B, Nappi F, Zamboli P, Catapano F, Conte G, De Nicola L. Effects of age on hypertensive status in patients with chronic kidney disease. *J Hypertens*. 2007 Nov;25(11):2325-33.

161.Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Sala C, Fusi V, Masaidi M, Zanchetti A, Mancia G. Reproducibility of dipping/nondipping pattern in untreated essential hypertensive patients: impact of sex and age. *Blood Press Monit*. 2007 Apr;12(2):101-6

162.Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Negri F, Sala C, Maisaidi M, Giudici V, Zanchetti A, Mancia G. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Press Monit*. 2008 Dec;13(6):318-24.

163.Jaw-Wen C, Shu-Long J, Wen-Lieng L, Nai-Wei H, Shing-Jong L, Chih-Tai T, Mau- Song C, Ping HW. Differential glucose tolerance in dipper and nondipper essential hypertension. *Diabetes Care*. 1998;21:1743-1748

164.Christopher K.T. Farmer, David J.A. Goldsmith, John D. Quin, Pamela Dallyn, Jane Cox, J. Christopher Kingswood and Paul Sharpstone. Progression of diabetic nephropathy- is diurnal blood pressure rhythm as important as absolute blood pressure level? *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:635-639

165. Kotsis V, Alevizaki M, Stabouli S, Pitiriga V, Rizos Z, Sion M, et al. Hypertension and hypothyroidism: results from an ambulatory blood pressure monitoring study. *J Hypertens*. 2007; 25:993-9.

166. Fommei E,Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: evidence from short-term hypothyroidism in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1996-2000.

167. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G,Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004; 59:31-50.

168.Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;17(7):2034-47. Epub 2006 May 31. Review

