T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NONDİYABETİK HİPERTANSİF HASTALARDA SPOT İDRAR SODYUM POTASYUM ORANININ ARTERİYEL STIFFNESS VE PROTEİNÜRİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Sıdıka Güllü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

NONDİYABETİK HİPERTANSİF HASTALARDA SPOT İDRAR SODYUM POTASYUM ORANININ ARTERİYEL STIFFNESS VE PROTEİNÜRİ İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Sıdıka Güllü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Aysun Aybal Kutlugün

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları asistanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, kendimi iç hastalıkları uzmanı olarak yeterli hissetmem için özverili bir şekilde deneyimlerini bize aktaran değerli hocam, İç Hastalıkları Klinik Şefimiz Sayın Prof. Dr. Esin BEYAN'a; eğitimimde önemli yeri olan, özellikle tez süresince özverili bir şekilde her türlü desteği gösteren değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr.Aysun AYBAL KUTLUGÜN'e; asistan eğitimimde bilgi ve tecrübelerinden her alanda faydalandığım, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Derun Taner ERTUĞRUL ve Sayın Doç. Dr. Kürşat DAL'a; eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hastanemiz Gastroenteroloji Kliniği eğitim görevlileri Sayın Prof. Dr. Yaşar NAZLIGÜL ve Sayın Prof. Dr. Metin UZMAN'a; asistanlığa başladığım günden beri her zaman desteklerini hissettiğim, bilgilerinden faydalandığım ve mesleğimdeki rol modellerim Sayın Dr.Tolga AKKAN ve Sayın Dr.Murat DAĞDEVİREN'e; klinik uzman doktorlarına ve yan dal asistanlarına, çalışma ortamımızı eğlenceli hale getiren, iyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız, tez süresince ve her zaman desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm yardımcı sağlık personeline;

Bugünlere gelmemde en önemli paya sahip olan, karşılaştığım her zorlukta yanımda olan, hayattaki en büyük destekçilerim canım annem Şerife GÜLLÜ'ye, canım babam Ali GÜLLÜ'ye, sevgili yengem en yakın arkadaşım Dudu GÜLLÜ'ye;

Hayatım boyunca kendime rol model olarak aldığım, her zaman yanımda olan canım abim Hasan Hüseyin GÜLLÜ'ye, ailemize katıldığı günden beri tam anlamıyla ablam olan biricik yengem Seda Kayra GÜLLÜ'ye, doğduğu günden beri ailemizin neşe kaynağı olan biricik yeğenim Aras Mert GÜLLÜ'ye;

Üniversiteye başladığım günden beri karşıma çıkan her zorlukta yanımda olan, mesleki bilgileri ile yolumu aydınlatan çok kıymetli dayım Dr. Hasan ÇELİKKAYA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sıdıka Güllü

Ankara 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR DİZİNİ iv
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. HİPERTANSİYON 3
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı 3
2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması 3
2.1.3. Hipertansiyon ve Vasküler Hastalık 4
2.1.4. Hipertansiyonun Tedavisi 5
2.2. PROTEİNÜRİ 7
2.2.1. Proteinürinin Tanımı 7
2.2.2. Proteinürinin Mekanizması 7
2.2.3. Albüminüri 9
2.2.4. Proteinüri ve Albüminüri Ölçüm Yöntemleri 9
2.3. ARTERİYEL STIFFNESS 12
2.3.1. Arteriyel Stiffnessın Tanımı 12
2.3.2. Arteriyel Stiffnessın Patofizyolojisi 12
2.3.3. Arteryel Stiffnessın Önemi 14
2.3.4. Arteriyel Stiffnessın Değerlendirilmesi 15
2.4. SPOT İDRAR SODYUM VE POTASYUM 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 19
3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ 21
3.2.1. Rutin Biyokimyasal Ölçümler 21
3.2.2. Proteinüri ve Albüminüri Ölçümleri 21
3.2.3. İdrar Sodyum ve Potasyum Miktarlarının Ölçülmesi 21

3.2.4. Günlük Alınan Tuz ve Potasyum Miktarlarının Hesaplanması 22
3.2.5. Vücut Ağırlığı, Boy ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri 22
3.2.6. Kan Basıncı, Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Stiffness Değerlendirilmesi 22
3.3. ETİK KURUL İZNİ 23
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 23
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 42
7. KAYNAKÇA 43
8. EKLER 49
EK 1. ETİK KURUL ONAYI 49
EK 2. ÖZGEÇMİŞ 50

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ACR	Albümin kreatinin oranı
Aix	Augmentasyon indeksi
Aix@75	75 atım/dk kalp hızına göre düzeltilmiş augmentasyon indeksi
ARB	Anjiotensin reseptör blokeri
BHS	British hypertension society
DASH	Dietary approaches to stop hypertension
DKB	Diyastolik kan basıncı
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
ESH	European society of hypertension
HDL-K	High density lipoprotein kolesterol
HT	Hipertansiyon
Ig	İmmünglobulin
KB	Kan basıncı
KDIGO	Kidney disease outcomes quality ınitiative
KKB	Kalsiyum kanal blokeri
KO	Kardiyak output
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVO	Kardiyovasküler olay
LDL-K	Low density lipoprotein kolesterol
MR	Manyetik rezonans
Na/K	Sodyum/potasyum
NB	Nabız basıncı
NDA	Nabız dalga analizi
NDH	Nabız dalga hızı
NO	Nitrik oksit
OAB	Ortalama arter basıncı
PCR	Protein kreatinin oranı
RAS	Renin anjiotensin sistemi
SDKB	Santral diyastolik kan basıncı
SKB	Sistolik kan basıncı

SNB	Santral nabız basıncı
SSKB	Santral sistolik kan basıncı
TG	Trigliserid
tGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
TK	Total kolesterol
VKİ	Vücut kitle indeksi
YB	Yansıtma büyüklüğü

TABLO LİSTESİ

Tablo **Sayfa**

Tablo 2.1. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na (2019) göre hipertansiyonun sınıflandırılması 4

Tablo 2.2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçümlerine göre kan basıncı eşik değerleri 4

Tablo 2.3. Spot idrar sodyum değerinden 24 saatlik idrar sodyum miktarının tahmin edildiği formüller 17

Tablo 2.4. Spot idrar potasyum değerinden 24 saatlik idrar potasyum miktarının tahmin edildiği formüller 18

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri 20

Tablo 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri 20

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri 25

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların kan basıncı ve arteriyel stiffness özellikleri 27

Tablo 4.3. İdrar Na/K oranına göre 3 gruba ayrılmış hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması 28

Tablo 4.4. İdrar Na/K oranına göre 3 gruba ayrılmış hastaların kan basıncı ve arteriyel stiffness verilerinin karşılaştırılması 29

Tablo 4.5. Spot idrar Na/K oranı ile çalışma verilerinin korelasyon analizi 30

Tablo 4.6. Yaş, cinsiyet, VKİ, tGFH ve ürik asite göre düzeltilerek bakılan idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness verileri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil **Sayfa**

Şekil 3.1. Mobil-O-Graph 24h NDA ölçüm cihazının görünümü 23

Şekil 4.1. Proteinüri ile idrar Na/K arasındaki ilişki 31

Şekil 4.2. Gruplar arasında proteinüri ve albüminüri dağılımları 31

ÖZET

Giriş: Hipertansif hastalarda alınan sodyum miktarının azaltılması ve potasyum miktarının arttırılması kan basıncı (KB) kontrolünde önemlidir. İdrar sodyum ve potasyum miktarlarının ölçülmesi kişinin diyeti ile ilgili fikir vermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda idrar sodyum/potasyum (Na/K) oranının kardiyovasküler açıdan daha anlamlı olabileceği üzerinde durulmaktadır. Kardiyovasküler olaylar (KVO) için klinik ön gördürücü olan arteriyel stiffness, diyetteki tuz miktarı ile ilişkilidir ve hipertansiyon (HT), diyabet gibi pek çok hastalıkta görülmektedir. Hipertansiyon seyrinde görülebilen proteinürinin de KVO'lar üzerine önemli etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada nondiyabetik hipertansif hastalarda spot idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness ve proteinüri arasındaki ilişkinin incelenmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya diyabet, kardiyovasküler hastalık (KVH), malignite, infektif ya da infilamatuvar hastalığı olmayan; tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) 60 ml/dk/1,73m^2 ve üzerinde olan hipertansif hastalar dahil edildi. Hastaların serum glukoz, kreatinin, tGFH, ürik asit, albümin, sodyum, potasyum ve lipit parametreleri (low density lipoprotein kolesterol (LDL-K), high density lipoprotein kolesterol (HDL-K), trigliserid (TG), total kolesterol (TK)) ile spot idrar sodyum, potasyum, kreatinin, albümin ve protein değerlerine son 6 ay içindeki poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Spot idrar sodyum ve potasyum değerlerinden Tanaka formülü ile 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum atılımları hesaplandı. Çalışma için onam veren hastaların ofis şartlarında boy, vücut ağırlığı, KB ve arteriyel stiffness ölçümleri kaydedildi. Spot idrar Na/K oranlarına göre hastalar 3 gruba (tertil) ayrıldı. Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, spot idrar bileşenleri ve arteriyel stiffness verileri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların günlük tuz tüketimi 8,9±2,9 gr/gün, potasyum tüketimleri ise 66±14 mmol/gün olarak hesaplandı. Hastaların ortalama spot idrar Na/K oranı 1,82±1,33'tü. Santral ve periferik ortalama KB'leri ile arteriyel stiffness özellikleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Spot idrar Na/K

oranı ile proteinüri arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulundu (r=0,158, p=0,039). Spot idrar Na/K oranı ile hipertansiyon süresi arasında ise anlamlı zayıf negatif korelasyon bulundu (r=-0,149, p=0,045). İdrar Na/K oranının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), tGFH ve ürik asite göre düzeltilerek arteriyel stiffness verileri arasındaki ilişkiye bakıldığında idrar Na/K oranı ile 75 atım/dk nabız baz alınarak düzeltilen augmentasyon indeksi (Aix@75) arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulundu (r=0,165, p=0,037).

Sonuç: Antihipertansif tedavi alan, nondiyabetik hipertansif hastalarda idrar Na/K oranının proteinüri ile zayıf pozitif korelasyonu olsa da arteriyel stiffness parametreleri üzerine belirgin bir etkisi olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Albüminüri, arteriyel stiffness, hipertansiyon, proteinüri, spot idrar Na/K oranı.

ABSTRACT

Aim: In hypertensive patients, reducing the amount of sodium intake and increasing the amount of potassium intake are important in blood pressure (BP) control. Measuring the amount of urine sodium and potassium gives an idea about a person's diet. In addition, studies have focused on the fact that sodium/potassium (Na/K) ratio in urine can be more significant for cardiovascular aspects. Arterial stiffness, which is a clinical predictor for cardiovascular events (CVE), is associated with the amount of salt in the diet and it is seen in many diseases such as hypertension (HT) and diabetes. Proteinuria, which can be seen in the course of HT, also has important effects on CVEs. In this study, it was planned to investigate the relationship between Na/K ratio in spot urine, and arterial stiffness and proteinuria in nondiabetic hypertensive patients.

Materials and Methods: In the study, hypertensive patients with estimated glomerular filtration rate (eGFR) 60 ml/min/1,73m^2 and above; and without diabetes, cardiovascular disease (CVD), malignancy, infective or inflammatory disease were included. Serum glucose, creatinine, eGFR, uric acid, albumin, sodium, potassium and lipid parameters (low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-K), triglycerides (TG), total cholesterol (TC)) and spot urine sodium, potassium, creatinine, albumin and protein values of the patients were obtained from the outpatient clinic records in the last 6 months. 24-hour urine sodium and potassium excretions were calculated with Tanaka formula from spot urine sodium and potassium values. Measurements of height, body weight, BP and arterial stiffness of the patients, who gave approval for the study, were recorded in the office conditions. According to spot urıne Na/K ratios, patients were divided into 3 groups (tertile). Demographic, clinical, laboratory characteristics of groups; spot urine components and arterial stiffness data were statistically compared.

Results: In the study, daily salt consumption of the patients calculated as 8,9±2,9 g/day and potassium consumption as 66±14 mmol/day. The mean spot urine Na/K ratio of the patients was 1,82±1,33. There was no significant difference between the 3 groups in terms of central and peripheral mean BP’s and arterial

stiffness characteristics. A significant weak positive correlation was found between spot urine Na/K ratio and proteinuria (r=0,158, p=0,039). A significant weak negative correlation was found between the spot urine Na/K ratio and the duration of hypertension (r=-0,149, p=0,045). When the relationship between urine Na/K ratio was adjusted according to age, gender, body mass index (BMI), eGFR and uric acid, and arterial stiffness data was examined, a significant weak positive correlation was found between urine Na/K ratio and corrected augmentation index based on 75 bpm (Aix@75) (r=0,165, p=0,037).)

Conclusion: Although urinary Na/K ratio has a weak positive correlated with proteinuria in nondiabetic hypertensive patients receiving antihypertensive therapy, it is thought that it does not have a significant effect on arterial stiffness parameters.

Key words: Albuminuria, arterial stiffness, hypertension, proteinuria, spot urine Na/K ratio.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan HT; kalp yetmezliği, koroner kalp hastalıkları, hemorajik ve iskemik inme, böbrek yetmezliği, periferik arter hastalığı ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin önemli ve önlenebilir bir nedenidir (1). Hipertansiyon, 18 yaş üzeri yetişkinlerde hekim tarafından yapılan ofis ölçümlerinde sistolik kan basıncının (SKB) ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) ≥90 mmHg değerlerinde sebat etmesidir (2). Yaşam tarzı değişikliği KB'nin regüle edilmesinde ilk basamak tedavi olup kardiyovasküler riski de azaltabilmektedir (3). Bu nedenle sodyumdan fakir, kontrendike bir durum olmadığı sürece de potasyumdan zengin beslenme önerilmektedir (4).

Proteinüri özellikle de albüminüri, tGFH'de düşüş gözlenmeden önceki dönemde böbrek hasarının bir göstergesi olabileceği gibi, kardiyovasküler morbidite ve mortalite için de bağımsız bir risk faktörüdür. Proteinüri miktarının azalması bu risk faktörleri açısından olumlu etkiler sağlamaktadır (5). Glomerüllerden filtre edilen proteinin tamamına yakını proksimal tübülden geri emilerek günlük 10 mg kadarını albüminin oluşturduğu 150 mg'den daha az protein atılımı sağlanmaktadır (6). Albüminüri, 30-300 mg/gün ise orta derecede artmış albüminüri (eski adı ile mikroalbüminüri), >300 mg/gün olduğunda ise aşikâr ya da ciddi albüminüri (eski adı ile makroalbüminüri) olarak adlandırılır (7). Proteinüri ve albüminüri tayininde pek çok kalitatif ve kantitatif yöntem bulunmaktadır (8,9). Bunlardan klinik pratikte dipstick yöntemi sık kullanılmakta olup bu yöntem 300 mg/gün üzerindeki albüminüriyi saptayabilmektedir. Proteinüri ve albüminüri tayininde altın standart yöntem 24 saatlik idrarda protein ve albüminin değerlendirilmesi olsa da bu yöntemde idrar toplama açısından zorluklarla karşılaşılmaktadır (10) .**"**Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDIGO)'' kılavuzunda kalitatif yöntemle saptanmış olan proteinürinin kantitatif bir yöntemle teyit edilmesi ve kantitatif yöntem olarak da spot idrar albümin/kreatinin oranı (ACR) ile protein/kreatinin oranının (PCR) kullanılması önerilmektedir (7).

Arteriyel stiffness (sertlik); yaşlanma, HT, ateroskleroz, diyabet, romatoid artrit gibi pek çok hasta grubunda artmakla beraber kardiyovasküler mortalite, miyokard enfarktüsü ve inme gelişiminde de bağımsız bir göstergedir (11,12). Bu

nedenle arteriyel stiffness ölçümüne olan ilgi artmıştır ve son zamanlarda noninvaziv ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (13). Arteriyel stiffness gelişiminde pek çok hormonal, metabolik ve genetik faktörlerin rolü gösterilmiş olup arteriyel stiffness ile diyetteki tuz miktarı arasında ilişki bulunduğu ortaya konmuştur (14). Arteriyel stiffnessı ifade etmek için nabız dalga hızı (NDH), Ai@75, nabız basıncı (NB) ve santral KB değerleri kullanılmakta olup NDH altın standart olarak kabul edilmektedir (13,15). Aplanasyon tonometrisi ile ölçülen karotis-femoral NDH, KVH ve mortalite ile güçlü ilişkisi nedeniyle referans standart ölçü olarak kullanılmıştır (15,16). Son dönemlerde geliştirilen manşon temelli osilometrik yöntemler, ölçüm yapan kişiden bağımsız olup ayaktan kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Bu cihazlardan biri olan Mobil-O-Graph, "British Hypertension Society (BHS)'' ve "European Society of Hypertension (ESH)'' tarafından onaylanmış, pek çok klinik çalışma da kullanılmış bir nabız dalga analiz (NDA) cihazıdır (15).

Sodyumdan fakir, potasyumdan zengin beslenme çeşitli nörohümaral mekanizmalar ile KB'nin üzerine olumlu etkilere sahip olup KVH riskinde de azalma sağlamaktadır (17,18). Diyetle alınan sodyum ve potasyumu değerlendirmede diyet anamnezi eksik bilgiler içerebileceğinden idrar sodyum ve potasyum ölçümleri tercih edilmektedir (17). İdrar sodyum ve potasyum miktarının tayininde 24 saatlik idrarın değerlendirilmesi altın standart olsa da toplama zorluğu nedeniyle spot idrar sodyum ve potasyum değerlerinden 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum miktarlarını tahmin eden formüller geliştirilmiştir (19,20). Sodyum ve potasyum atılımını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada spot idrarın, 24 saatlik idrarın alternatifi olabileceği gösterilmiştir (21). Ayrıca idrar Na/K oranının KVH riskini daha iyi yansıttığını öne süren çalışmalar vardır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) de bu oranın 1'in altında olmasını önermektedir (17,22).

Bu çalışmanın amacı tGFH $\geq$60 ml/dk/1,73m^2 olan hipertansif hastalarda idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness ve proteinüri arasında ilişki olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon, 18 yaş üzeri yetişkinlerde hekim tarafından yapılan, ofis ölçümlerinin tekrarlanması ile SKB'nin ≥140 mmHg ve/veya DKB'nin ≥90 mmHg değerlerinde sebat etmesidir (2).

Genel popülasyonda en sık görülen kronik hastalıklardan biri olan; inme, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği ve böbrek hastalığı gibi komplikasyonlara yol açması nedeniyle de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Hipertansiyonun yol açtığı bu komplikasyonlar KB'nin kontrol altına alınması ile büyük oranda azaltılabilmekte hatta önlenebilmektedir (1,23).

Hipertansiyonun yaklaşık %80-90'nını mekanizması net bilinmeyen ve altta yatan bir nedene bağlı olmayan primer (esansiyel) HT oluştururken, %10-20'sini ikincil bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan sekonder HT oluşturmaktadır (23).

2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

Hipertansiyon, tanı ve tedavisinde klinik kolaylık sağlamak için eşik KB değerlerine göre sınıflandırılmaktadır (1). Kan basıncı değerlerinin Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na (2019) göre sınıflandırmasına Tablo 2.1'de yer verilmiştir (2).

Hipertansiyon tanısı, standart ofis KB ölçümleri ile koyulabildiği gibi ofis dışı evde KB ölçümüne göre ya da ambulatuvar KB ölçümüne göre de koyulabilmektedir (23). Ofis ve ofis dışı KB ölçümlerine göre HT eşik değerleri Tablo 2.2'de verilmiştir (23).

Tablo 2.1. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'na (2019) göre hipertansiyonun sınıflandırılması

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış	120-139	ve/veya	80-89
Hipertansiyon	≥140	ve/veya	≥90
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, HT: Hipertansiyon

Tablo 2.2. Ofis ve ofis dışı kan basıncı ölçümlerine göre kan basıncı eşik değerleri

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Ofis kan basıncı	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar kan basıncı Gündüz Gece 24 saat ortalama	 ≥135 ≥120 ≥130	 ve/veya ve/veya ve/veya	 ≥85 ≥70 ≥80
Evde ölçülen kan basıncı	≥135	ve/veya	≥85

SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diyastolik kan basıncı

2.1.3. Hipertansiyon ve Vasküler Hastalık

Hipertansiyon, ateroskleroz ve KVH için bir risk faktörüdür. Hipertansiyon, damar çapından bağımsız tüm vasküler yapıları etkileyebilmektedir. Vasküler yapıdaki intima ve medya tabakasında fibromüsküler kalınlaşmaya neden olup küçük arterlerin ve arteriyollerin lümenlerinde de daralmaya neden olmaktadır (24).

Kan basıncı yüksekliği kalp ve vasküler yapılara mekanik stres uygulamaktadır. Bu mekanik stres özellikle koroner ve serebral damarlarda aterosklerozun şiddetlenmesine neden olmakla beraber arterlerin ateroskleroza duyarlılığını da arttırmaktadır. Bu nedenle hipertansif hastalar, koroner ve serebral vasküler yapıların hipertansif ve aterosklerotik hastalıkları için risk altındadırlar. Bu nedenle inme ve miyokard enfarktüsü gibi KVO'lar ile karşı karşıya kalabilirler (24).

2.1.4. Hipertansiyonun Tedavisi

Antihipertansif tedavi, SKB ≥140 mmHg ve/veya DKB ≥90 mmHg olması halinde başlanmaktadır. Ancak 80 yaş üstü bireylerde eşlik eden komorbiditelerden bağımsız olarak SKB için eşik değer ≥150 mmHg olarak kabul edilmektedir (2).

Hipertansiyonda ilk basamak tedavi yaşam tarzı değişikliğidir. Kardiyovasküler komorbiditelerin eşlik ettiği veya hedef organ hasarı gelişen evre 1 HT'de medikal tedaviye tanı anında başlanır. Bahsi geçen durumlar yoksa tedaviye yaşam tarzı değişiklikleri ile başlanıp 3 ay içinde KB kontrolü sağlanamaz ise tedaviye medikal tedavi de eklenir. Ancak bu evrede, yaşam kalitesini etkileyen HT ilişkili semptomların varlığında daha erken dönemde de medikal tedavi için değerlendirme yapılabilir. Evre 2 HT'de ise yaşam tarzı değişikliği ile medikal tedaviye tanı anında başlanır (2).

Kan basıncı 130–139/80–89 mmHg aralığında olan 65 yaş altı bireylerde ise "risk temelli" yaklaşım uygulanmalıdır. Risk temelli yaklaşımda majör risk faktörleri; tGFH <60 ml/dk/1,73m^2, diyabet veya koroner arter hastalığı olması iken minör risk faktörleri; sigara kullanımı, 55-65 yaş veya LDL-K >130 mg/dl olmasıdır. Yüksek riskli kabul etmek için en az 2 majör kriter veya en az 1 majör ve 2 minör kriter veya 3 minör kriterin varlığı gerekir. Yüksek riskli olarak tanımlanan bireyler ilk 6 ay yaşam tarzı değişikliği ile takip edilmelidirler. Bu hastaların medikal tedavi için değerlendirilmeleri bu sürecin sonrasında yapılmalıdır (2).

Tedavi hedefleri ise; diyabet, kronik böbrek hastalığı, koroner arter hastalığı ve yüksek risk varlığı dahil 18-64 yaş için 120-130/70-80 mmHg ve ≥ 64 yaş için 130-140/70-80 mmHg olarak kabul edilmektedir (2).

2.1.4.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı değişikliği, KB yüksekliği saptanan her hastada başlanan ilk basamak tedavidir ve medikal tedavinin etkinliği için de önemlidir. Yaşam tarzı değişikliğine uyum sağlanması halinde KB'nin yükselmesi geciktirilebilmekte hatta önlenebilmektedir (3). Bu nedenle SKB 120–139 mmHg, DKB 80–89 mmHg olan bireyler dahil tüm hipertansif hastalara yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (2).

Türkiye'de yetişkin yaş grubunda erkeklerin %31,6'sı, kadınların ise %30'u normal VKİ'ye sahiptir (25). Hipertansif, fazla kilolu olan hastalara uygun kiloya

inmeleri ya da vücut ağırlıklarının en azından %5–10 kadarını vermeleri önerilmelidir (2). Bu hastalarda her 1kg kilo kaybı SKB'de 5 mmHg düşüş sağlamaktadır (26).

Sigara, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile miyokardın oksijen ihtiyacını ve KB'yi arttırdığı için sigaranın bırakılması KB kontrolüne katkı sağlamaktadır (26).

Düzenli yapılan egzersizin KB kontrolü sağlanmasında, hatta HT'nin önlenmesinde önemli bir yeri vardır. Haftada en az 3 gün 90-150 dakika, maksimum kalp hızının (220-yaş) % 65-75'ini sağlayacak şekilde yürüme, koşma ya da yüzme egzersizi yapılması önerilmektedir. Düzenli egzersiz hipertansif hastalarda SKB'de 5 mmHg, DKB'de 8 mmHg düşüş sağlamaktadır (26).

2.1.4.2. Sağlıklı beslenme

Kan basıncı kontrolünde "Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)'' diyeti olarak bilinen sebze, meyve, tam tahıllı gıdalar ve poliansature yağlardan oluşan; mümkün oldukça az miktarda şeker ve satüre yağlardan oluşan bir diyet önerilmektedir. Bu beslenme önerileri, artmış KB'den HT'ye geçişi önlemektedir (26). Bu diyette de önerildiği gibi hipertansif bireylerde KB kontrolü amacıyla günlük sodyum alımı 2–2,4 gr (5–6 gr tuz) ile sınırlandırılmalıdır (2). Tuzu kısıtlanması ile SKB'de 5 mmHg, DKB'de ise 6 mmHg kadar KB düşüşü sağlanabilmektedir (26). Ayrıca diyetle alınan potasyumun kontrendike bir durum olmadığı sürece arttırılması ve alkol tüketiminin de azaltılması önerilmektedir. Kan basıncında, potasyum alımının arttırılması ile 4-5 mmHg, alkol alımının azaltılması ile de 4 mmHg düşüş sağlanmaktadır (4).

2.1.4.3. Farmakolojik tedavi

Antihipertansif tedavide diüretikler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) yer almakta olup tedavi seçimi bireyseldir (1).

Kan basıncı <150/90 mmHg olan hipertansif bireylerde tedaviye monoterapi ile başlanırken daha yüksek KB değerlerinde monoterapi ile hedef değerlere ulaşma

oranı düşüktür. Bu nedenle KB ≥150/90 mmHg ise kombinasyon tedavisi tercih etmek daha uygun olacaktır (2).

Kombinasyon tedavisinde ilk basamakta ACEİ/ARB+KKB veya ACEİ/ARB+diüretik tercih edilir. Kan basıncı kontrolü sağlanamazsa üçlü kombinasyon tedavisine geçilir. Eğer yine KB kontrol altına alınamazsa tedaviye mineralokortikoid reseptör antagonistinin eklenmesi düşünülmelidir (2).

2.2. PROTEİNÜRİ

2.2.1. Proteinürinin Tanımı

Düşük moleküler ağırlıklı, yarıçapı küçük ve nötral ya da pozitif yüke sahip olan proteinler ve albümin, glomerüllerden filtre olduktan sonra bunların tamamına yakını proksimal tübüllerden reabsorbe edilir (27). Böylece yaklaşık 10 mg'ı albüminin oluşturduğu <150 mg/gün bir protein atılımı olur (6). İdrara geçen protein miktarının artmasına proteinüri denilmektedir (27). Proteinürinin prevalansı %8 ila %33 arasında olup proteinüri renal ve kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir risk faktörüdür (27,28).

Proteinüri, sadece belli bir periyotta görülebileceği gibi devamlı olarak da saptanabilir. Geçici (fonksiyonel) proteinüri, bir idrar örneğinde saptanan proteinürinin bir sonrakinde saptanmaması durumudur. Geçici proteinüri; erkeklerde %5, kadınlar %7 oranında görülmekte olup ateş, egzersiz, soğuğa maruziyet gibi stres durumlarının neden olabildiği klinik pratikte en sık karşılaşılan proteinüri şeklidir. Ayrıca adelosan ve çocuklarda görülebilen ortostatik proteinüri de geçici proteinüriye neden olmaktadır. Renal hastalıklara ya da altta yatan sistemik hastalıklara bağlı olarak kalıcı proteinüri gözlenebilir ve bağlı olduğu durumlar nedeniyle yakın izlem gerektirmektedir (8).

2.2.2. Proteinürinin Mekanizması

Proteinüri glomerüler disfonksiyon, tübülointertisyel hastalık ve böbreğin reabsorbsiyon kapasitesinin aşılması gibi durumlarda karşımıza çıkmakla beraber bazı postrenal durumlarda da proteinüri görülebilmektedir (10).

2.2.2.1. Glomerüler proteinüri

Glomerüler filtrasyon bariyeri; glomerüler endotel hücreleri, podositler ve glomerüler bazal membrandan oluşmaktadır (29). Glomerüler bazal membran yapısındaki laminin, tip IV kollajen ve heparan sülfat gibi proteinler sayesinde ağırlık, boyut ve yük durumuna göre seçici geçirgenlik sağlamaktadır (27,29). Başta diyabetik nefropati olmak üzere primer glomerülonefritler, steroid dışı antiinfilamatuvar ilaçlar gibi bazı ilaçların kullanımı, amiloidoz, maligniteler, sistemik lupus eritematozus gibi bağ doku hastalıkları ve İnsan immün yetmezlik virüsü gibi enfeksiyöz hastalıklar glomerüler filtrasyon bariyerinde hasarlanmaya neden olarak glomerüler proteinüriye neden olabilmektedirler (27). Patolojik proteinürinin klinik pratikte en sık karşılaşılan halidir (10).

Glomerüler proteinüri; albümin ve immünglobulin (Ig) gibi plazma proteinlerinin atılımının fazla olması ve hematüri, eritrosit silendirleri, lipidüri gibi idrar bulguları olması halinde düşünülmelidir (10,30). Glomerüler proteinüride idrara geçen protein miktarı 1 gr'ın altında olabileceği gibi nefrotik düzeylere de çıkabilmektedir (30).

2.2.2.2. Tübüler proteinüri

Hipertansif nefroskleroz, nefrotoksinler, kronik tübülointertisyel hastalıklar ve tübülointertisyel nefrit gibi durumlarda proksimal tübüllerde işlev kaybı meydana gelir (27). Böylece tübüler protein reabsorbsiyonu azalır ve beta-2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein gibi düşük molekül ağırlıklı proteinler ultrafiltrata geçer (30).

Tübüler disfonksiyon durumunda 2 gr/gün'den az bir proteinüri meydana gelmekle beraber etyolojide yer alan durum nefron kaybına neden olabileceğinden zaman içinde glomerüler proteinüri de tabloya eşlik edebilir (8).

2.2.2.3. Taşma proteinürisi

Multiple miyelom, miyoglobinüri ve amiloidoz gibi nedenlere bağlı olarak normalde tübüllerden reabsorbe edilebilen proteinlerin üretiminin artması ve buna bağlı reabsorbsiyon kapasitesinin aşılarak idrara geçen protein miktarında artış olmasıdır (27).

2.2.2.4. Postrenal proteinüri

İdrar yollarındaki taş, tümör ve enfeksiyona bağlı olarak gelişen infilamasyon sonucu proteinüri gözlenmesidir. İmmünglobulin A ve G gibi albümin dışı proteinlerin atılımı ön plandadır ve tabloya sıklıkla piyüri de eşlik etmektedir (10).

2.2.3. Albüminüri

Normal şartlarda idrarla atılan albümin miktarı günlük 30 mg'ın (20 mcg/dk) altındadır. Albüminüri tanım olarak günlük atılan albümin miktarının 30 mg'ı geçmesi durumunu ifade etmektedir (31). İdrara geçen albümin miktarı 30-300 mg/gün (20-200 mcg/dk) ise orta derecede artmış albüminüri (eski adı ile mikroalbüminüri); >300 mg/gün (<200 mcg/dk) ise aşikâr ya da ciddi albüminüri (eski adı ile makroalbüminüri) olarak adlandırılmaktadır. Kronik böbrek hastalığının sınıflandırılmasında KDIGO 2012 kılavuzu tGFH ve albüminürinin birlikte değerlendirilmesini önermektedir (7). Albüminüri varlığı diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabetik olmayan hastalarda da kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından önemli bir risk faktörüdür (32).

2.2.4. Proteinüri ve Albüminüri Ölçüm Yöntemleri

2.2.4.1. Proteinüri ölçüm yöntemleri

İdrarda proteinin değerlendirilmesinde çeşitli kalitatif ve kantitatif yöntemler bulunmaktadır (8). İdrardaki protein kalitatif olarak tespit edilmişse bunun kantitatif yöntemler ile miktarının belirlenmesi gerekmektedir (6).

- Dipstick yöntemi: Bu yöntem proteinürinin tespitinde sık kullanılan semikantitatif bir yöntemdir (27). Proteinüri miktarını göstermek için bir boya indikatörü olan tetrabromofenol mavisi kullanılır ve bu indikatör proteinüri miktarının artması ile açık yeşilden maviye doğru renk değişimi gösterir. Tetrabromofenol mavisinin proteinlere bağlanma özelliği idrar pH düzeyine göre değişmektedir. Örneğin, albümine pH 5-7 arasında bağlanırken diğer proteinlere sadece pH <5 olduğunda bağlanabilmektedir. Ancak Bence - Jones proteininde olduğu gibi bazı proteinlere de hiçbir pH değerinde bağlanamamaktadır. İdrar pH genelde 5-6 arasında olduğu için bu test esas

olarak albümine özgü olsa da 300 mg/gün altındaki albüminüriyi saptayamamaktadır (6).

- Türbidimetrik yöntem: İdrarda albümin dışındaki proteinlerin de saptanmasını sağlayan bir yöntemdir (8). Bu yöntem ile proteinlerin sülfosalisilik asit, trikloroasetik asit veya asetik asit ve sodyum asetat tamponu ile ısı varlığında oluşan çökeltilerin oluşturduğu bulanıklık ölçülmektedir. Çeşitli eksojen maddelerden etkilenebildiği için klinikte nadir kullanılır (6).
- İmmünfiksasyon elektroforezi: Monoklonal gamopatilerde sentezlenen monoklonal protein türünü tanımlamada kullanılmakla beraber bu hastalarda tanı, takip ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde altın standart olan bir yöntemdir. Elektroforez yöntemi Ig'lerin alkali pH ortamda negatif yüke sahip olup anoda, asit ortamda ise pozitif yüke sahip olup katoda doğru hareket etmesi esasına dayanmaktadır. Elektroforez ile Ig'ler spesifik antiserumlar kullanılarak immünopresipitasyon oluşturulup Ig'lerin bant şeklinde görünür hale gelmesi sağlanmaktadır (33).
- Kantitatif ölçüm: Proteinüri miktarının belirlenmesinde 24 saatlik idrarda protein miktarının tayin edilmesi altın standart yöntem olarak kabul edilir. Bu yöntem ile tüm proteinler ölçülebilmektedir. Ancak idrar toplamada karşılaşılan zorluklar nedeniyle günümüzde spot idrar PCR daha sık tercih edilmektedir (10). Spot idrar PCR normalde 0,1- 0,2 arasında olup milimol kreatinin başına miligram protein olarak değerlendirilir (6,10).

2.2.4.2. Albüminüri ölçüm yöntemleri

Albüminin proksimal tübülden reabsorbe edilmeyen kısmı, lizozomal enzimlerce biyokimyasal modifikasyona uğrayarak >%99'u 10 kDa'dan daha küçük boyutlu albümin fragmanlarına dönüştürülürken %1'den azı intakt kalmaktadır (34). İntakt albümin, immünoreaktif olan ve olmayan olmak üzere iki formda bulunabilir (35). Böylece albümin idrarda intakt proteinin her iki formu, albümin fragmanları ve polimer albümin agregatları dahil karmaşık bir şekilde bulunur (32).

İdrar albümin konsantrasyonu yarı kantitatif ölçüm çubuklarıyla ölçülebildiği gibi kalitatif olan immünokimyasal yöntemler (immünonefelometri,

immünotürbidimetri ve radyoimmünoassay) kullanılarak da ölçülebilmektedir (9). Bu yöntemler intakt albümin, polimer albümin agregatları ve 12 kDa'dan büyük boyutlu albümin fragmanlarının tespitinde faydalı olmakla beraber bütün albümin fragmanlarını saptayamazlar (34). Ayrıca tespit edebildikleri albüminüri için sınır değer immünonefelometri ve immünotürbidimetri yöntemleri için 2 mg/l iken radyoimmünassay için 16 mcg/l'dir (32). İdrarda albümin konsantrasyonunu ölçmede kullanılan diğer bir yöntem ise yüksek performanslı sıvı kromatografisidir. Bu yöntem ile tüm intakt proteinler ölçülebilmektedir (9). Tespit edilebilecek albüminüri için sınır değer ise bu yöntemde 2 mg/l'dir (32).

Proteinüride olduğu gibi albüminürinin saptanmasında da altın standart yöntem 24 saatlik idrarda albümin atılımının ölçülmesidir. Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin toplanması ve standardizasyonu zor olduğundan klinik pratikte spot idrarda albümin tayini tercih edilmektedir (31). İdrardaki albümin miktarı kişinin sıvı alımından ve idrar konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenebileceği için spot idrar albümin değerlendirilmesinde ACR tercih edilmektedir (36).

Kontrolsüz HT, konjestif kalp yetmezliği, belirgin hiperglisemi, menstrüasyon ve son 24 saatte yapılan egzersiz, enfeksiyon ve ateş varlığı böbrek hasarından bağımsız olarak ACR'yi arttırabilir. Bu nedenle 3-6 ay içinde 3 kez bakılan ACR örneğinden 2 tanesinin anormal olması durumunda albüminüri varlığı düşünülmelidir (36).

Proteinüri tespiti için başlangışta KDIGO 2012 kılavuzunda ACR ile PCR'nin kullanılması önerilmektedir. Bu kılavuzda kalitatif yöntem ile tayin edilmiş olan albüminüri veya proteinürinin kantitatif yöntemlerle miktar tayini yapılması ve idrar albümin ile proteininin idrar kreatinini ile değerlendirilmesi vurgulanmaktadır. Albüminüri miktarı >30 mg/gün olarak saptanması halinde günün herhangi bir saatinde ve sonrasında da sabah ilk idrarla miktarın teyit edilmesi önerilmektedir (7).

2.3. ARTERİYEL STIFFNESS

2.3.1. Arteriyel Stiffnessın Tanımı

Arteriyel stiffness (sertlik), arter duvar yapısının elastik özelliği olarak tanımlanmakta olup, basınç ve hacim değişiklikleri arasındaki ilişkiyi ifade eder (37). Pek çok çalışmada arteriyel stiffnessın, kardiyovasküler ve renal sonuçları öngörmede önemli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle son zamanlarda arteriyel stiffnessa neden olan mekanizmalar ve arteriyel stiffness ölçümü daha çok ilgi çekmeye başlamıştır (38). Son yıllarda arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde noninvaziv yöntemler de geliştirilmekte olup arteriyel stiffnessı değerlendirmede NDH altın standart parametre olarak kabul edilmektedir (13).

2.3.2. Arteriyel Stiffnessın Patofizyolojisi

Kan, arteriyel yapıların elastikiyet özelliği sayesinde periferik dokulara daha stabil bir şekilde iletilir (37). Vasküler elastikiyet ortalama arter basıncına (OAB) göre değişiklik göstermektedir. Basınç artışı kollajen liflerde artış ile vasküler elastikiyeti azaltır (39).

Arteriyel stiffness, vasküler yapının pek çok elemanını içeren patofizyolojik değişikliklerin bir sonucu olup hemodinamik kuvvetler, hormonlar, tuz ve glukoz regülasyonu gibi faktörlerden de etkilenmektedir(14).

Arter duvarı KB'deki akut değişikliklere dilatasyon ve konstrüksiyon, kronik değişikliklere ise hipertrofi ve remodeling yoluyla yanıt oluşturur (40). Vasküler duvar bileşenlerinden olan elastin ve kollajen, vasküler duvarda stabilite, kompliyans ve elastikiyet sağlamada önemlidir (14). Elastin ve kollajen arasındaki dengeyi lizil oksidaz ve matriks metalloproteinaz enzimleri sağlamaktadır (40). Metalloproteinaz aktivasyonu, proinflamatuvar maddeler ve basınç artışı gibi durumlar kollajenin artışına ve/veya elastinin azalmasına neden olarak vasküler elastikiyeti azaltırlar (41). Ayrıca proteinlerden nonenzimatik glikasyon ile oluşan ileri glikasyon ürünleri de kollajen ve elastin ile irreversibl çapraz bağ yaparak daha sert, suda çözünmeye daha az duyarlı yapılar oluşturarak arteriyel stiffnessa neden olabilmektedir. Bütün bunların sonucunda vasküler duvarda intima ve media kalınlığı artmakta ve vasküler düz kas tabakası hipertrofik hale gelmektedir (14).

Endotel disfonksiyonu ve vasküler düz kas tonusu da arteriyel sertlik üzerine güçlü etkilere sahiptir (14). Vasküler düz kas tonusu; anjiotensin II, endotelin, oksidatif stres ve nitrik oksit (NO) üretiminden doğrudan etkilenmektedir. Oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen türevleri; endotelyal disfonksiyona, vasküler sertlikte artışa, ventriküler relaksasyonda yavaşlamaya ve ateroskleroza katkıda bulunur (39).

Bazı hormonlar da vasküler remodeling üzerinden arteriyel stiffnessa katkı sağlamaktadır. Anjiotensin II, kollajen üretimini arttırarak matriks remodelingini ve vasküler hipertrofiyi tetikler. Ayrıca NO bağımlı sinyalizasyonu baskılayarak da oksidatif stresi arttırır ve elastin sentezini azaltır. Aldosteron ise endotelin-1 üzerinden vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi ve fibroza neden olurken fibronektin üretimi ile de arteriyel stiffnessa ve HT'ye neden olabilmektedir (14).

Diyetteki tuz ise, NO biyoyararlanımını azaltırken aldosteron sentezini ve reaktif oksijen radikallerini de arttırır (14,42). Böylece vasküler düz kas tonusu uyarılır, kollajen ve elastin miktarları etkilenir ve media tabakasında belirginleşme gözlenir (14). Sonuçta periferik vasküler direnç artar, arteriyel kompliyans azalır ve arter duvarında oksidatif hasar meydana gelir. Diyetle alınan tuz miktarı azaltıldıktan 1-2 hafta sonra diyetin pozitif etkileri gözlenebilmektedir (42).

İnsülin direncinin neden olduğu hormonal ve metabolik anormallikler, metabolik sendromdaki arteriyel stiffnessın esas nedenidir (14). İnsülin direncinde, insülinin kendi reseptörüne bağlı iken endotel bağımlı NO salınımını artırarak oluşturduğu vazodilatatör etki azalır. Böylece sempatik sinir sistemi aktivasyonunun neden olduğu KB yükselmeleri önlenemez ve vasküler duvarda hasarlanma sonucu arteriyel stiffness tetiklenir. Plazma glukozundaki artışlar ise arter duvarındaki proteinlerde glikasyona neden olduğu için ateroskleroz ve organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Obezitede de yüksek olan leptin düz kas hücresinde hipertrofi ve anjiogenezi uyararak arteriyel sertliğe katkı sağlar (43). Ayrıca metabolik sendromda yüksek LDL-K, serbest yağ asitleri, endotelin-1'in yetersiz vazodilatör etkileri veya azalmış adiponektin ve natriüretik peptit düzeylerinin neden olduğu endotel disfonksiyonu ile arteriyel stiffness daha da artmaktadır (14).

Bunların dışında arteriyel stifnessta; renin anjiotensin sistemi (RAS), beta adrenerjik reseptörler, vasküler düz kas hücrelerinin farklılaşması, elastik lif yapısal bileşenleri, metalloproteinazlar, endotelin reseptörleri, NO ve inflamatuar moleküllerinin de dahil olduğu pek çok genetik durum da rol alabilir (37).

2.3.3. Arteryel Stiffnessın Önemi

Arteriyel stiffness, klinikte KVH teşhis ve prognozu için iyi bir belirteç olması nedeniyle sıkça kullanılmaktadır (44). Arteriyel stiffnessın artması ile özellikle aort ve dallarının tamponlama yeteneği bozulur, santral ve periferik arterler arasındaki elastik gradiyent kaybolur (12).

Normalde diyastolde geri yansıyan nabız dalgası arteriyel stiffness artışı ile sistolde geri yansır ve sistolde oluşan nabız dalgasına eklenerek santral sistolik kan basıncını (SSKB) arttırır (45). Bu basınç artışı sol ventrikül art yükünü arttırıp ventrikülde hipertrofi ve fibrozise de neden olur (37,45). Bu durum, aorta pompalanan kan miktarında azalmaya neden olabilir. Ayrıca arteriyel stiffness artışı sonucu vasküler yapıda elastik geri çekilme ve rezervuar kapasitesinde azalma ile de santral diyastolik kan basıncı (SDKB) düşer ve santral nabız basıncı (SNB) artar (37). Kalbin iş yükündeki artış miyokardın oksijen ihtiyacını arttırır ancak SDKB'deki azalma nedeniyle arz talep dengesizliği meydana gelir. Böylece diyastolik disfonksiyon tabloya eklenir (37). Yapılan klinik çalışmalarda, düşük ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği formlarının ikisinde de arteriyel stiffnessın katkısı gösterilmiştir (46).

Arteriyel stiffness artışı yaşlanma, HT, ateroskleroz, diyabet ve romatoid artrit gibi pek çok hasta grubunda saptanmıştır (12). Ayrıca kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü ve inme gelişiminde bağımsız bir göstergedir ve bu durum genel popülasyon için de geçerlidir (11). Arteriyel stiffness serebral küçük damar hastalığının patogenezine katkıda bulunmasının yanı sıra genç ve orta yaşlılarda ise bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olabilmektedir. Bunların yanında arteriyel stiffness, kronik böbrek hastalığını hızlandırdığı gibi diyabetli hastalarda da albüminüri ve tGFH'de kötüleşmeyle ilişkilendirilmiştir (40). Selwaness ve ark. (47) tarafından yapılan bir çalışmada, artan aort sertliğinin sadece karotis

aterosklerozunun artmış prevalansı ile değil, aynı zamanda plak instabilitesinin bir belirteci olan plak içi kanamada artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

2.3.4. Arteriyel Stiffnessın Değerlendirilmesi

Arteriyel stiffnessta en doğru değerlendirme, doğrudan çıkan aorta uygulanan invaziv kateterizasyonla sağlanır. Bu yöntemin klinik pratikte kullanıma uygun olmaması nedeniyle aplanasyon tonometresi, mekanotransduserler, parmak fotopletismografisi, tek kanallı manşon temelli metotlar (osilometrik yöntem), multisinyal teknikleri doppler ultrasonografi, tomografi ve manyetik rezonans (MR) gibi noninvaziv yöntemler tercih edilmektedir. Arteriyel stiffnessı ifade etmek için kullanılan vasküler parametreler; NDH, augmentasyon indeksi (Aix), NB ve santral arteriyel KB olup bunlar NDA olarak adlandırılırlar (15).

Aorta kan pompalanması ile oluşan ileri nabız dalgası ve periferden diyastolde yansıyan nabız dalgasının birleşimine arter nabız dalga formu denir ve nabız dalga formunun arterlerde ilerleme hızı NDH olarak adlandırılır (39). Nabız dalga hızı, iki nokta arasındaki nabız geçiş süresini kullanarak arteriyel stiffnessı noninvaziv olarak değerlendirir (16). Bu parametre arteriyel stiffnessın doğrudan bir ölçüsü olarak kabul edilmekte olup aort ve dallarının viskoelastisitesini değerlendirmede altın standart kabul edilmektedir (48,49). Aplanasyon tonometrisi ile karotis ve femoral arter basınçlarının transkutanöz olarak ölçülmesi ile hesaplanan karotis-femoral NDH, KVH ve mortalite ile güçlü ilişkisi nedeniyle referans standart ölçü olarak kullanılmıştır (15,16).

Santral nabız basıncı ve Aix yansıyan dalgalar hakkında ek bilgi veren dolaylı ölçümlerdir. Giden ve yansıyan dalganın SKB ve DKB ile olan ilişkisi Aix aracılığı ile sayısal olarak gösterilebilir (48). Augmentasyon indeksi, augmentasyon basıncının (ikinci (yansıyan dalga) ve birinci (giden dalga) sistolik tepe noktaları arasındaki fark) NB'ye (SKB ile DKB arasındaki fark) oranının yüzdesel olarak ifadesidir (15). Augmentasyon indeksi, OAB'den etkilenmekte olup ayrıca nabız ve boy ile de ters orantıya sahiptir (50). Ayrıca Aix kalp hızından etkilendiğinden, Wilkinson ve arkadaşları tarafından 75 atım/dk kalp hızı için normalize edilmiş bir indeks olan Aix@75 kullanılmaktadır (51).

Brakiyal manşet ölçümlerini ve nabız dalga formunun analizini birleştiren tekniklerin kliniğe girmesi ile değerlendirme, çoğunlukla ölçüm yapan kişiden bağımsız hale gelmiştir. Bu sayede arteriyel stiffness ölçümü yaygınlaşmıştır. Bu osilometrik yöntemlerde nabız dalgaları, manşon yardımı ile brakiyal arter trasesi üzerinden yapılan klasik KB ölçümüne benzeyen bir ölçümden elde edilir. Cihaz ile diyastolik brakiyal basınç seviyesine kadar manşon şişirilip yüksek güvenirlikli baskı sensörü aracılığıyla 10 saniye boyunca nabız dalgaları kaydedilir. Bu nabız dalgalarından bir seri dönüştürme işlemleri ve jeneralize transfer fonksiyon aracılığıyla aort nabız dalgası hesaplanır ve bu veriler vasküler parametreleri hesaplamak için kullanılır. Bu sistemde, brakiyal basıncı santral basınca dönüştürmek için geç sistolik tepe noktası ve transfer fonksiyonu benzeri bir yöntem kullanılır. Ölçümden elde edilen veriler özel yazılım programları ile kaydedilmektedir (15).

Mobil-O-Graph cihazı da manşon temelli osilometrik yöntemlerdendir ve bu cihaz ile elde edilen sonuçların güvenilirliği, invaziv kataterizasyon, kardiyak MR ve tonometri ile yapılan ölçümler ile kanıtlanmıştır. Ayrıca bu cihazın brakiyal KB ölçümleri BHS ve ESH tarafından onaylanmış olup bu cihaz pek çok klinik çalışma da kullanılmıştır (15).

2.4. SPOT İDRAR SODYUM VE POTASYUM

Genel olarak diyetle alınan sodyumun yüksek, potasyumun ise düşük olduğu kabul edilmektedir. Türkiye'de ise tuz tüketimini tahmin etmek amacı ile yapılan SALTURK çalışmasında, 24 saatlik idrardan sodyum atılımı hesaplanmış ve ortalama günlük idrar sodyumu 308,3 ± 143,1 mmol olarak bulunmuştur. Bu değerler yaklaşık 18 gr/gün tuz alımına eşittir (52). Amerika'da yapılan 'National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)'' dayanan çalışmalarda günlük tuz tüketiminin 2300-2400 mg'dan az, potasyum tüketimi ise 4700 mg'dan fazla olması önerilmektedir (17). DSÖ ise günlük sodyum alımının <2000 mg, potasyum alımının ise >3510 mg olmasını ve idrar Na/K oranının <1,0 olmasını önermektedir (22,53).

Diyetle alınan sodyum ve potasyumu değerlendiren çoğu çalışmada kişilerin diyet anamnezine başvurulmaktadır. Ancak diyet anamnezi eksik bilgiler

içerebilmektedir. Bu nedenle idrar sodyum ve potasyum atılımının değerlendirilmesi, diyet anamnezinden bağımsız olup kişinin diyeti hakkında fikir vermektedir (17).

Sodyum ve potasyum atılımının değerlendirilmesinde altın standart yöntem 24 saatlik idrarda sodyum ve potasyum miktarının belirlenmesidir. Ancak 24 saat idrar toplamak pek çok hasta için zordur ve idrar toplama sırasında yanlışlıklar yapılabileceği için bu durum yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir (19). Bu nedenle spot idrar sodyum ve potasyum değerleri ile 24 saatlik idrar sodyum potasyumun tahmin edilebilmesi için pek çok çalışma yapılmış ve bazı formüller geliştirilmiştir (20). Spot idrar sodyum ve potasyumdan 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum tahmin etmede en sık kullanılan formüller, spot idrar sodyum için Tablo 2.3'te, spot idrar potasyum için Tablo 2.4'te gösterilmiştir (20).

Tablo 2.3. Spot idrar sodyum değerinden 24 saatlik idrar sodyum miktarının tahmin edildiği formüller

Yöntem	İdrar örneği	Formül
K-yöntemi	Sabah 2.idrar	$16{,}3 \times (Na_{su} / Cr_{su} \times 1/10 \times PrCr_{24h})^{0,5}$ Erkek: $PrCr_{24h} = 7{,}39 \times$ boy $+ 15{,}12 \times$ ağırlık $- 12{,}63 \times$ yaş $- 79{,}9$ Kadın: $PrCr_{24h} = 5.09 \times$ boy $+ 8{,}58 \times$ ağırlık $-4{,}72 \times$ yaş $- 74{,}95$
I-yöntemi	Spot idrar	Erkek: $4{,}10 \times$ VKİ $+ (0{,}46 \times Na_{su} + 25{,}46) - 2{,}75 \times Cr_{su} - 0{,}13 \times K_{su} + 0{,}26 \times$ yaş Kadın: $2{,}39 \times$ VKİ $+ (0{,}34 \times Na_{su} + 5{,}07) - 2{,}16 \times Cr_{su} - 0{,}09 \times K_{su} + 2{,}35 \times$ yaş $- 0{,}03 \times$ yaş^2
T-yöntemi	Spot idrar	$21{,}98 \times (Na_{su} / Cr_{su} \times 1/10 \times PrCr_{24h})^{0,392}$ $PrCr_{24h} = 16.14 \times$ boy $+ 14.89 \times$ ağırlık $-2.04 \times$ yaş $- 2244.45$

K yöntemi: Kawasaki yöntemi, I yöntemi: INTERSALT yöntemi, T yöntemi: Tanaka yöntemi, Na su: Spot idrar sodyum (mmol/l), Cr su: Spot idrar kreatinin (mg/dl), Ksu: Spot idrar potasyum (mmlo/l), PrCr: 24 saatlik tahmini idrar kreatinin (mg/gün), VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 2.4. Spot idrar potasyum değerinden 24 saatlik idrar potasyum miktarının tahmin edildiği formüller

Yöntem	İdrar örneği	Formül
K-yöntemi	Sabah 2.idrar	$7{,}2 \times (K_{su} / Cr_{su} \times 1/10 \times PrCr_{24h})^{0{,}5}$ Erkek: $PrCr_{24h} = 7{,}39 \times$ boy $+ 15{,}12 \times$ ağırlık $- 12{,}63 \times$ yaş $- 79{,}9$ Kadın: $PrCr_{24h} = 5.09 \times$ boy $+ 8{,}58 \times$ ağırlık $- 4{,}72 \times$ yaş $- 74{,}95$
T-yöntemi	Spot idrar	$7{,}59 \times (K_{su} / Cr_{su} \times 1/10 \times PrCr_{24h})^{0{,}431}$ $PrCr_{24\,h} = 16.14 \times$ boy $+ 14.89 \times$ ağırlık $- 2.04 \times$ yaş $- 2244.45$

K yöntemi: Kawasaki yöntemi, T yöntemi: Tanaka yöntemi, Ksu: Spot idrar potasyum (mmlo/l), Cr su: Spot idrar kreatinin (mg/dl), PrCr: 24 saatlik tahmini idrar kreatinin (mg/gün)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji ve Dahiliye polikliniklerine 15.06.2022-15.08.2022 tarihleri arasında başvuran ve dahil edilme kriterlerine uygun olan hipertansif hastalar alındı.

Hastaların serum glukoz, kreatinin, tGFH, ürik asit, albümin, sodyum, potasyum ve lipit parametreleri (LDL-K, HDL-K, TG, TK) ile spot idrar sodyum, potasyum, kreatinin, albümin ve protein değerlerine son 6 ay içindeki poliklinik kayıtlarından ulaşıldı. Çalışma retrospektif kesitsel olarak tasarlandı. Çalışma için onam veren hastaların demografik (yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT süresi, antihipertansif ilaçları, antilipemik tedavi kullanımı ve asetil salisilik asit kullanımı) özellikleri ile ofis şartlarında yapılan boy, vücut ağırlığı, KB ve arteriyel stiffness ölçümleri kaydedildi.

Hipertansiyon tanısı, poliklinik kayıtlarında antihipertansif ilaç kullanımı veya ev ölçümünde ortalama KB'nin ≥135 /85 mmHg üzerinde ya da ambulatuar KB ölçümü ile KB'nin 24 saatlik ortalaması ≥130/80 mmHg, gündüz ortalaması ≥135/85 mmHg veya gece ortalaması ≥120/70 mmHg (1) olması şeklinde tanımlandı. Sekonder HT düşündüren anamnez, klinik ya da laboratuvar verisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Diabetes mellitus tanısı olan veya açlık kan glukozu 126 mg/dl ve üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dk/1,73m^2'nin altında olan hastalar ile KVH tanısı olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri Tablo 3.1'de ve çalışmadan dışlama kriterleri Tablo 3.2'de görülmektedir.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

18 yaş ve üzeri
tGFH ≥60 ml/dk/1,73m^2
Esansiyel HT'si olan
Son 6 ay içinde rutin kontrollerde açlık serum glukozu, kreatinin, tGFH, sodyum, potasyum, albümin, ürik asit, lipit profili (LDL-K, HDL-K, TK, TG) ile spot idrar sodyum, potasyum, albümin, protein ve kreatinin değerleri sistemde bulunan hastalar
Arteriyel stiffness ölçümleri için onam veren hastalar

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HT: Hipertansiyon, LDL-K: Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit

Tablo 3.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

Sekonder HT Öyküsü
Koroner Arter Hastalığı
Diabetes Mellitus
Serebrovasküler Olay Öyküsü
Periferik Arter Hastalığı
Romatolojik Hastalık
Malignite Öyküsü
Aktif Enfeksiyon Varlığı
Gebeler
tGFH <60 ml/dk/1,73m^2

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, HT: Hipertansiyon

3.2. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

3.2.1. Rutin Biyokimyasal Ölçümler

Rutin biyokimyasal parametreler Beckman Coulter marka AU45800 model analizör sisteminde aynı üretici firmanın (BOME A.Ş) çözelti ve kalibratörleri kullanılarak belirlenmektedir. Kreatinin, Jaffe metoduna göre çalışılmaktadır. Glukoz, hekzokinaz yöntemi ile kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Kolesterol, kolesterol esteraz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. Trigliserid, glisero fosfo oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir. HDL-K ve LDL-K, kolesterol oksidaz yöntemi ile enzimatik kolorimetrik olarak ölçülmektedir.

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı CKD-EPI formülü ile aşağıdaki şekilde hesaplanmaktadır (54).

tGFH=141 X min (Scr/κ,1) α X max(Scr/κ,1)-1,209 X 0,993 yaş X 1,018 (Kadın) X 1,159 (Siyah ırk)

Scr=serum kreatinin (mg/dL); κ=kadınlar için 0,7 ve erkekler için 0,9; α=kadınlar için -0,329 ve erkekler için -0,411; Min=Scr/k minimumu ya da 1; Max=Scr/k maksimumu ya da 1.

3.2.2. Proteinüri ve Albüminüri Ölçümleri

Spot idrar örneğinden protein ve albümin değerleri fotometrik yöntem ile; spot idrar kreatinin enzimatik yöntem ile ölçülmektedir. Günlük protein atılımı için (idrar protein/idrar kreatinin) x1000 (mg/gün); günlük albümin atılımı için (idrar albümin/idrar kreatinin) x1000 (mg/gün) değerleri kullanıldı.

Proteinüri, idrarla atılan proteinin 150 mg/gün üzerindee olması, albüminüri ise idrarla atılan albüminin 30 mg/gün üzerinde olması şeklinde tanımlandı.

3.2.3. İdrar Sodyum ve Potasyum Miktarlarının Ölçülmesi

Spot idrar örneğinden sodyum ve potasyum değerleri iyon selektif elektrot yöntemi ile ölçülmektedir.

Hooft van Huysduynen EJ ve ark. (21) spot idrardan elde edilen sodyum/kreatinin, potasyum/kreatinin ve Na/K oranın, 24 saatlik idrardan elde edilen aynı parametreler ile oldukça tutarlı sonuçlara sahip olduğunu saptamışlardır.

Bu çalışmada hastaların spot idrar sodyum ve potasyum miktarlarından Tanaka formülü ile tahmini 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum değerleri hesaplanmıştır.

3.2.4. Günlük Alınan Tuz ve Potasyum Miktarlarının Hesaplanması

Hastaların günlük tükettikleri tuz miktarı SALTURK çalışması (52) referans alınarak tahmini 24 saatlik idrar sodyum miktarından, günlük tükettikleri potasyum miktarı ise Aburto ve ark. (55) çalışmalarında kullandıkları 1,3 dönüşüm faktörü kullanılarak tahmini 24 saatlik idrar potasyum değerinden hesaplanmıştır.

3.2.5. Vücut Ağırlığı, Boy ve Vücut Kitle İndeksi Ölçümleri

Hastaların vücut ağırlığı ölçümleri kg cinsinden, boy ölçümleri ise cm cinsinden elde edilmiştir. Nabız dalga analizini değerlendirmek üzere kullandığımız Mobil–O-Graph cihazına bu veriler kaydedilerek hastaların VKİ'leri cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanmıştır.

Vücut kitle indeksi hesaplanmasında ağırlık (kg)/boy (m^2) formülünden yararlanılmıştır.

3.2.6. Kan Basıncı, Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Stiffness Değerlendirilmesi

Çalışma için onam veren hastaların sakin bir ortamda 15 dakika oturur pozisyonda dinlenmeleri sağlandı. Hastaların kol çevresine uygun manşonlar belirlenerek manşon, dirsek hizasının hemen üzerine yerleştirildi. Brakiyal KB ölçümünde BHS ve ESH onayı olan ve NDA açısından güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan Mobil-O-Graph NDA/ambulatuvar KB ölçüm (I.E.M. GmBH, Stolberg, Germany) cihazı kullanıldı (Şekil 3.1). Hastalar oturur pozisyonda iken 5 dakika aralıklarla 4 kez NDA yapıldı. Ölçüm yapılan cihaz ile cihazdan sağlanan verileri izlemek adına geliştirilmiş yazılım arasında bluetooth aracılığı ile kablosuz bağlantı sağlandı. Bilgisayar ortamında bulunan yazılım programına hastanın doğum tarihi, boyu, kilosu, cinsiyeti ve sigara kullanım durumu kaydedildi. Cihaz ile öncelikle hastaların ofis ortamında KB ölçümleri yapıldı ve böylece brakiyal arterin tam komprese olduğu basınç değeri saptandı. Kan basıncı ölçümünden 30 saniyelik bekleme süresi sonrası brakiyal arter tekrar tamamen komprese edildi ve akımın

olmadığı bu değere ulaşılması ile cihazdaki özel sensörler aracılığı ile nabız dalgaları algılanıp büyütülerek tarandı ve böylece periferik nabız dalgası verileri sağlandı. Elde edilen veriler çok yüksek kaliteliden düşük kaliteliye doğru yazılım tarafından sınıflandırıldı ve çalışmamızda çok yüksek ve yüksek kaliteli veriler değerlendirmeye alındı.

Cihazın özel yazılımı ile ölçülen brakiyal arter nabız dalgasından santral aortik nabız dalgası hesaplanarak NDA tamamlandı. Ölçümler sonucunda; SKB, DKB, OAB, nabız, NB, SSKB, SDKB, SNB, kardiyak output (KO), periferik vasküler direnç, kardiyak indeks, augmentasyon basıncı, Aix@75, yansıtma büyüklüğü (YB) ve NDH verileri elde edildi. Bu veriler yazılım programına aktarılarak kaydedildi.

Şekil 3.1. Mobil-O-Graph 24h NDA ölçüm cihazının görünümü

3.3. ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı S.B.Ü Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 14.06.2022 tarih ve 2012-KEAK-15/2521 karar numaralı etik kurul izni ile yapılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel incelenmesinde SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmamızın power analizi

%80 güç ve 0,05 alfa hata düzeyinde PASS 11 (Hintze, J. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA 2011) paket programı ile yapıldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tanımlayıcı istatistikleri yapıldı. Kategorik değerler sayı ve yüzde ile belirtildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve verilerin histogram grafileri ile değerlendirildi. Verilerimiz normal dağıldığından ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

Hastalar spot idrar Na/K oranına göre 3 gruba (tertil) ayrıldı.

Spot idrar Na/K oranına göre belirlenen üç grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Anova Testi, kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare Testi kullanıldı.

Spot idrar Na/K oranı ile sürekli değişkenler arasındaki korelasyon varlığının değerlendirilmesi amacıyla korelasyon analizi yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya tGFH ≥60 ml/dk/1,73m^2 olan, bilinen diyabet ve KVH öyküsü olmayan 181 hipertansif hasta dahil edildi. Hastaların ortalama HT süresi 9,34 ± 7,8 yıl idi. Kullanılan ortalama antihipertansif sayısı 1,86 ± 0,89 olup hastaların %63,5'i kombine antihipertansif tedavi almaktaydı. Tedavide en sık kullanılan antihipertansif ilaç grubu RAS inhibitörleri (%74) idi. Çalışmaya dahil olan hastaların KVH'leri olmamasına rağmen yaklaşık %30'unun antiagregan kullandığı saptandı. Hastaların VKİ ortalama 30,52 ± 5,35 olup %15,5'i normal kiloda, %34,8'i fazla kilolu ve %49,7'si ise obezdi. Hastaların günlük tuz tüketimi 8,9±2,9 gr/gün potasyum tüketimleri ise 66±14 mmol/gün olarak hesaplandı. Hastaların ortalama spot idrar Na/K oranı 1,82±1,33 olup Na/K oranı 1'in altında olan hasta oranı %26'dır. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri Tablo 4.1 'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

Yaş(yıl)	56,9 ± 0,9
Cins (kadın %)	68
Hipertansiyon süresi (yıl)	9,34 ± 7,80
Antihipertansif ilaç sayısı (n) -0 ilaç (%) -1 ilaç (%) -2 ilaç (%) -3 ve üzeri ilaç (%)	1,86 ± 0,89 3,9 32,6 39,8 23,8
Antihipertansif ilaç türü (%) -RASİ -KKB -Diüretik -BB -AB	 74 45,9 42 21,5 2,8
Antiagregan kullanımı (%)	30,9
Antilipemik ilaç kullanımı (%)	8,9
Sigara öyküsü (%)	35,6

Tablo 4.1. (devam) Çalışmaya alınan hastaların demografik ve laboratuvar özellikleri

VKİ (kg/m^2)	30,52 ± 5,35
-normal kilolu (18,5-24,9 kg/m^2) (%)	15,5
-fazla kilolu (25-29,9 kg/m^2) (%)	34,8
-obez (≥30 kg/m^2) (%)	49,7
Laboratuvar verileri	
-kreatinin (mg/dl)	0,87 ± 0,14
-tGFH(ml/dk/1,73m^2)	84,13 ± 14,02
-ürik asit (mg/dl)	5,26 ± 1,27
-albümin (mg/dl)	41,87 ± 2,82
-TG (mg/dl)	158,59 ± 85,70
-LDL-K (mg/dl)	131,38 ± 40,06
-HDL-K(mg/dl)	50,31 ± 12,42
-TK (mg/dl)	212,14 ± 53,93
İdrar bulguları	
-spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/gün)	102,36 ± 56,65
-spot idrar albümin/kreatinin oranı (mg/gün)	15,73 ± 35,40
normoalbüminüri (%)	89,4
orta derecede artmış albüminüri (%)	10
ileri derecede artmış albüminüri (%)	0,6
-spot idrar Na/K oranı	1,82 ± 1,33
spot idrar Na/K oranı <1 (%)	26,1
-24 saatlik idrar sodyumu (mmol/gün) *	147±48
-günlük tuz tüketimi (gr/gün) **	8,9±2,9
-24 saatlik idrar potasyumu (mmol/gün) *	50,6±10,8
-günlük potasyum tüketimi (mmol/gün) ***	66±14

RASİ: Renin anjiotensin sistem inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker, AB: Alfa bloker, VKİ: Vücut kitle indeksi, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TG: Trigliserit, LDL-K: Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TK: total kolesterol, Na/K: Sodyum/potasyum

**Tanaka formülü kullanılarak spot idrar değerlerinden hesaplanmıştır.*

***SALTURK çalışması* (52) *referans alınarak tahmini 24 saatlik idrar sodyum miktarından hesaplanmıştır.*

****Aburto ve ark.* (55) *çalışmalarında kullandıkları 1,3 dönüşüm faktörü kullanılarak tahmini 24 saatlik idrar potasyum miktarından hesaplanmıştır.*

Çalışmaya dahil olan hastaların SKB/DKB değerleri 133,5±15,6/84,6±11,3 mmHg olup SSKB/SDKB değerleri ise 122,9±16,4/86±11,3 mmHg olarak saptandı. Hastaların KB ve arteriyel stiffness özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan hastaların kan basıncı ve arteriyel stiffness özellikleri

SKB (mmHg)	133,51 ± 15,63
DKB (mmHg)	84,61 ± 11,30
NB (mmHg)	49,23 ± 13,26
Nabız (atım/dk)	79,23 ± 13,11
OAB (mmHg)	107,02 ± 11,87
SSKB (mmHg)	122,91 ± 16,45
SDKB (mmHg)	86,04 ± 11,32
SNB (mmHg)	37,25 ± 10,34
KO (lt/dk)	5,19 ± 0,81
Kardiyak indeks (lt/dk/m^2)	2,73 ± 0,5
Periferik direnç (s*mmHg/ml)	1,27 ± 0,23
AB (mmHg)	9,99 ± 7,16
YB (%)	65,65 ± 8,82
Aix@75 (%)	27,96 ± 14,18
NDH (m/s)	8,47 ± 1,65

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SSKB: Santral sistolik kan basıncı; SDKB: Santral diyastolik kan basıncı; SNB: Santral nabız basıncı, KO: Kardiyak output, AB: Augmemntasyon basıncı, YB: Yansıtma büyüklüğü, Aix@75: Augmentasyon indeksi (nabız 75 atım/dk baz alınarak düzeltilmiş), NDH: Nabız dalga hızı

Çalışmaya alınan hastalar spot idrar Na/K oranlarına göre düşük (Na/K oranı= ≤1,17), orta (Na/K oranı=1,18-1,85) ve yüksek (Na/K oranı = >1,85) olmak üzere 3 gruba (tertil) ayrıldı. Düşük ve orta grupta KKB kullanım oranı yüksek gruba göre daha fazlaydı. Diğer demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinde 3 grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca santral ve periferik KB'leri ile arteriyel stiffness özellikleri açısından 3 grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Spot idrar Na/K oranına göre belirlenen 3 grup arasındaki klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 4.3'te; 3 grup ile KB ve arteriyel stiffness verilerinin karşılaştırılması ise Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.3. İdrar Na/K oranına göre 3 gruba ayrılmış hastaların klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Klinik ve Laboratuvar Özelikleri	**Düşük Na/K (≤1,17) (n=60)**	**Orta Na/K (1,18-1,85) (n=61)**	**Yüksek Na/K (>1,85) (n=60)**	**p**
Yaş(yıl)	59,07 ± 9,32	56,43 ± 11,65	55 ± 18	AD
Cins (kadın %)	78,3	62,3	63,3	AD
Hipertansiyon süresi (yıl)	11,09 ± 8,18	9,02 ± 7,83	7,93 ± 7,15	AD
Antihipertansif ilaç sayısı (n)	1,95 ± 0,91	1,92 ± 0,90	1,72 ± 0,85	AD
Antihipertansif ilaç türü (%)				
-RASİ	71,7	72,1	78,3	AD
-KKB	53,3	52,5	31,7	**0,026**
-Diüretik	40	41	45	AD
-BB	25	24,6	15	AD
-AB	5	1,6	1,7	AD
Antiagregan kullanımı (%)	45	24,6	23,3	**0,016**
Antilipemik ilaç kullanımı (%)	11,9	8,2	6,7	AD
Sigara öyküsü (%)	33,3	40	33,3	AD
VKİ (kg/m^2)	29,96 ± 5,08	29,82 ± 4,91	31,79 ± 5,86	AD
Laboratuvar verileri				
-kreatinin (mg/dl)	0,88 ± 0,12	0,88 ± 0,14	0,86 ± 0,14	AD
-tGFH (ml/dk/1,73m^2)	81,02 ± 12,28	84,94 ± 14,63	86,42 ± 14,67	AD
-ürik asit (mg/dl)	5,29 ± 1,36	5,29 ± 1,23	5,2 ± 1,25	AD
-albümin (mg/dl)	41,84 ± 2,6	42,26 ± 3,12	41,5 ± 2,72	AD
-TG (mg/dl)	155 ± 77,01	145,97 ± 77,14	175,57 ± 100,28	AD
-LDL-K (mg/dl)	133,51 ± 39,11	127,22 ± 36,62	133,64 ± 44,75	AD
-HDL-K(mg/dl)	51,4 ± 12,76	50,21 ± 12,54	49,28 ± 12,05	AD
-TK (mg/dl)	217,04 ± 64,05	205,47 ± 44,55	214,10 ± 51,7	AD
İdrar bulguları				
-spot idrar protein/kreatinin oranı (mg/gün)	98,62 ± 43,02	104,43 ± 66,7	104,11 ± 58,56	AD
-spot idrar albümin/kreatinin oranı (mg/gün)	13,83 ± 16,57	14,69 ± 20,28	11,41 ± 11,66	AD
Normoalbüminüri (%)	91,2	87,9	89,1	AD
Orta derecede artmış albüminüri (%)	8,8	12,1	9,1	AD
İleri derecede artmış albüminüri (%)	0	0	1,8	AD

Na/K: Sodyum/potasyum, RASİ: Renin anjiotensin sistem inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker, AB: Alfa bloker, VKİ: Vücut kitle indeksi, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TG: Trigliserit, LDL-K: Low density lipoprotein kolesterol, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, AD: Anlamlı değil

Tablo 4.4. İdrar Na/K oranına göre 3 gruba ayrılmış hastaların kan basıncı ve arteriyel stiffness verilerinin karşılaştırılması

Kan Basıncı ve Arteriyel Stiffness verileri	**Düşük Na/K (≤1,17) (n=60)**	**Orta Na/K (1,18-1,85) (n=61)**	**Yüksek Na/K (>1,85) (n=60)**	**p**
SKB (mmHg)	132,75 ± 15,4	131,49 ± 14,99	136,32 ± 16,33	AD
DKB (mmHg)	82,9 ± 11,37	84,36 ± 10,19	86,57 ± 12,17	AD
NB (mmHg)	49,93 ± 13,07	46,95 ± 12,59	50,83 ± 13,98	AD
Nabız (atım/dk)	79,72 ± 13,37	78,27 ± 12,78	79,72 ± 13,33	AD
OAB (mmHg)	105,87 ± 11,41	105,84 ± 11,05	109,38 ± 12,92	AD
SSKB (mmHg)	121 ± 19,86	122,11 ± 14,53	125,62 ± 14,31	AD
SDKB (mmHg)	84,45 ± 11,52	85,61 ± 9,94	88,07 ± 12,28	AD
SNB (mmHg)	38,5 ± 10,88	35,8 ± 10,42	37,48 ± 9,68	AD
KO (lt/dk)	5,25 ± 0,93	5,09 ± 0,67	5,24 ± 0,8	AD
Kardiyak indeks (lt/dk/m^2)	2,83 ± 0,53	2,66 ± 0,45	2,7 ± 0,5	AD
Periferik direnç (s*mmHg/ml)	1,24 ± 0,21	1,3 ± 0,28	1,28 ± 0,2	AD
AB (mmHg)	9,95 ± 7,7	9,54 ± 6,85	10,48 ± 7	AD
YB (%)	66,53 ± 10,05	66,13 ± 7,4	64,28 ± 8,81	AD
Aix@75 (%)	28,05 ± 15,73	26,7 ± 14,25	29,15 ± 12,53	AD
NDH (m/s)	8,69 ± 1,48	8,29 ± 1,66	8,43 ± 1,8	AD

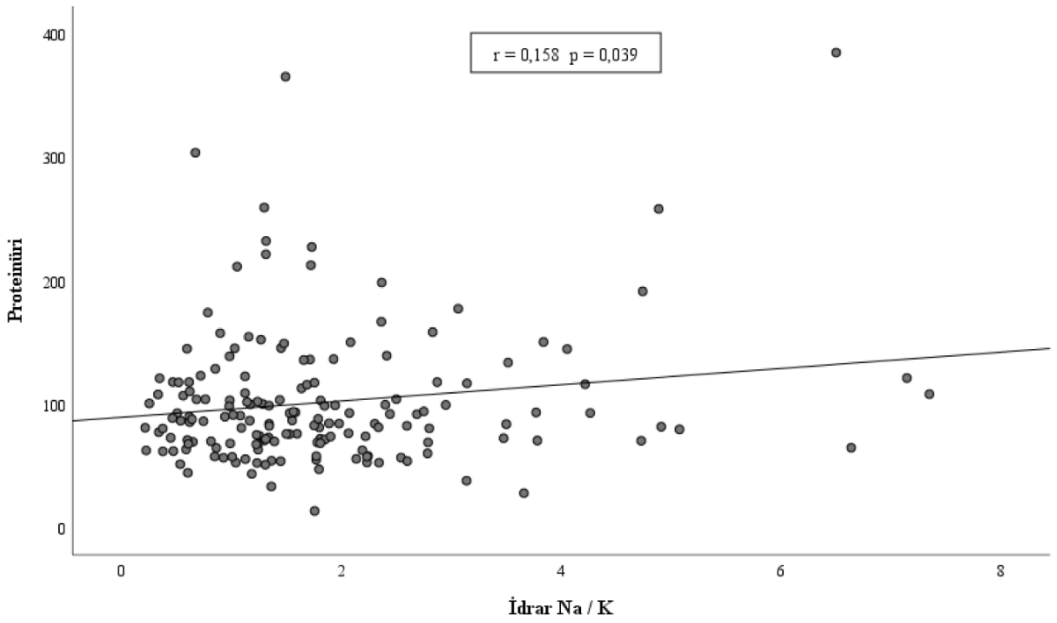
Na/K: Sodyum/potasyum, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, NB: Nabız basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, SSKB: Santral sistolik kan basıncı; SDKB: Santral diyastolik kan basıncı; SNB: Santral nabız basıncı, KO: Kardiyak output, AB: Augmentasyon basıncı, YB: Yansıtma büyüklüğü, Aix@75: Augmentasyon indeksi (nabız 75 atım/dk baz alınarak düzeltilmiş), NDH: Nabız dalga hızı, AD: Anlamlı değil

Spot idrar Na/K oranı ile çalışma verileri arasında korelasyon analizi yapıldı. Hipertansiyon süresi ile Na/K oranı arasında anlamlı zayıf negatif korelasyon bulundu (r=-0,149, p=0,045). Spot idrar Na/K ile proteinüri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (r=0,158, p=0,039). Spot idrar Na/K oranı ile diğer demografik, laboratuvar ve stiffness verileri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı. Spot idrar Na/K oranı ile çalışma verilerinin korelasyon analizi Tablo 4.5'te, spot idrar Na/K ile proteinüri arasındaki ilişki Şekil 4.1'de ve gruplar arasındaki proteinüri ve albüminüri dağılımları Şekil 4.2'de verilmiştir.

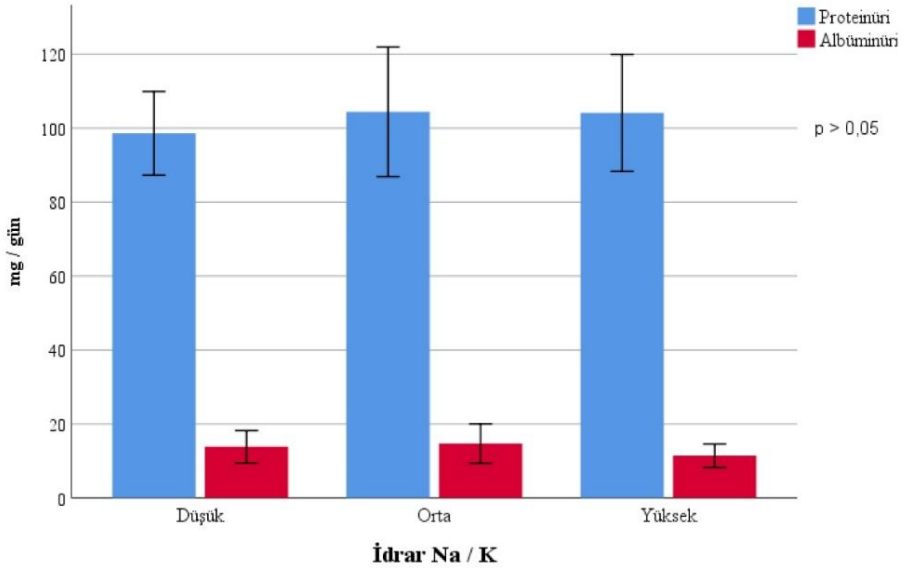
Tablo 4.5. Spot idrar Na/K oranı ile çalışma verilerinin korelasyon analizi

Parametreler	r	p
Yaş (yıl)	-,107	,151
Cinsiyet (kadın %)	,118	,114
VKİ (kg/m^2)	,098	,191
Sigara (%)	,037	,627
Antiagregan kullanımı (%)	-,107	,153
Antilipemik kullanımı (%)	-,087	,245
HT süresi (yıl)	**-,149**	**,045**
RASİ (%)	,068	,363
KKB (%)	-,082	,275
Diüretik (%)	-,020	,790
BB (%)	-,089	,237
AB (%)	-,103	,864
SKB (mmHg)	,104	,165
DKB (mmHg)	,066	,382
OAB (mmHg)	,097	,196
Nabız (atım/dk)	,013	,859
NB (mm/Hg)	,095	,207
SSKB (mm/Hg)	,107	,152
SDKB (mm/Hg)	,065	,385
SNB (mm/Hg)	,042	,572
Aix@75 (%)	,078	,295
NDH (m/s)	-,044	,555
Kreatinin (mg/dl)	-,102	,173
tGFH (ml/dk/1.73m^2)	,135	,070
Ürik asit (mg/dl)	-,021	,782
TG (mg/dl)	,126	,094
HDL-K (mg/dl)	-,111	,142
TK (mg/dl)	,040	,598
LDL-K (mg/dl)	,041	,586
Proteinüri (mg/gün)	**,158**	**,039**
Albüminüri (mg/gün)	,006	,941

VKI: Vücut kitle indeksi, HT: Hipertansiyon, RASİ: Renin anjiotensin sistem inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, BB: Beta bloker, AB: Alfa bloker, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, NB: Nabız basıncı, SSKB: Santral sistolik kan basıncı; SDKB: Santral diyastolik kan basıncı; SNB: Santral nabız basıncı, Aix@75: Augmentasyon indeksi (nabız 75 atım/dk baz alınarak düzeltilmiş), NDH: Nabız dalga hızı, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, TG: Trigliserit, HDL-K: High density lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, LDL-K: Low density lipoprotein kolesterol



Şekil 4.1.Proteinüri ile idrar Na/K arasındaki ilişki



Şekil 4.2.Gruplar arasında proteinüri ve albüminüri dağılımları

İdrar Na/K oranının yaş, cinsiyet, VKİ, tGFH ve ürik asite göre düzeltilerek arteriyel stiffness verileri ve idrar Na/K oranı arasındaki ilişkiye bakıldığında idrar Na/K oranı ile Aix@75 arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. Yaş,

cinsiyet, VKİ, tGFH ve ürik asite göre düzeltilerek bakılan idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness verileri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Yaş, cinsiyet, VKİ, tGFH ve ürik asite göre düzeltilerek bakılan idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness verileri arasındaki ilişkinin incelendiği korelasyon analizi

		SKB	DKB	OAB	Nabız	NB	SSKB	SDKB	SNB	Aix@ 75	NDH	Protein üri	Albümin üri
İdrar Na/K	*r*	,084	,056	,078	,039	,080	,074	,055	,045	**,165**	,105	,149	-,002
	p	,295	,481	,331	,624	,317	,356	,493	,574	**,037**	,189	,061	,983

Na/K: Sodyum/potasyum oranı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OAB: Ortalama arter basıncı, NB: Nabız basıncı, SSKB: Santral sistolik kan basıncı, SDKB: Santral diyastolik kan basıncı, SNB: Santral nabız basıncı, Aix@75: Augmentasyon indeksi (nabız 75 atım/dk baz alınarak düzeltilmiş), NDH: Nabız dalga hızı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, bilinen KVH öyküsü olmayan nondiyabetik hipertansif hastalarda idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness parametrelerinden biri olan Aix@75 arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur. İdrar Na/K oranı ile diğer arteriyel stiffness parametreleri ve santral KB arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca bu çalışmada idrar Na/K oranı ile proteinüri arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. Benzer ilişki idrar Na/K oranı ile albüminüri arasında bulunamamıştır. Bu çalışmadaki hastaların tamamı takipli hipertansif hastalar olup ortalama günlük tuz tüketimleri yaklaşık 9 gr olarak bulunmuştur. Bu miktar hipertansif hastalarda önerilen tuz tüketiminden oldukça fazladır.

En sık görülen kronik hastalıklardan biri olan HT, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, iskemik ve hemorajik inme, böbrek hastalığı ve erken ölüm gibi pek çok durumla ilişkili olup önemli bir sağlık sorunudur. Bununla birlikte HT tedavi edilebilir hatta önlenebilir bir hastalıktır (1,23). Türkiye'de "Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri" çalışmasına göre hipertansiyon prevalansı %33,7 olarak saptanmıştır (23). Dünya genelinde; yaşlanma, sağlıksız beslenme, sedanter yaşamın devam etmesi, HT prevalansını arttıracağı ve 2025 yılına kadar HT tanısı alan kişi sayısının 1,5 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (1).

Hipertansiyon tanısında ofis veya ofis dışı (ev veya ambulatuvar KB ölçümleri) brakiyal arter üzerinden yapılan ölçümler kullanılmaktadır (1). Brakiyal arterden ölçülen basınç esasen santral aortik basıncın dolaylı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (56). Santral KB periferik KB'den daha düşüktür ve santral ile periferik KB arasındaki farka nabız basınç amplifikasyonu denilmektedir (56,57). Nabız basınç amplifikasyonu; yaş, postür, egzersiz gibi pek çok durumdan etkilenebilmektedir (58). Ayrıca kalp, böbrek ve beyni besleyen arterler esas olarak santral aort basıncına maruz kalmaktadırlar ve nabız basınç amplifikasyonu nedeniyle periferik arter basıncı her zaman santral aort basıncını yansıtmayabilmektedir (56,58). Bu nedenle kardiyovasküler sonuçlar açısından santral aort basıncının ölçümü daha önemli bir gösterge olarak görülmektedir (56).

Diyetle alınan sodyum miktarının fazla olması HT ve dolayısı ile kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilendirilmektedir (59). Türkiye'de günlük tuz tüketimi, SALTURK çalışmasına göre 18,01 gr'dır ve bu çalışmada her 100 mmol/gün tuz alımı ile SKB'de 5,8 mmHg, DKB'de ise 3,8 mmHg artış gözlenmiştir (52). Diyetteki fazla tuz, RAS aktivasyonuna neden olur. Bu sistemin aktivasyonu anjiotensin II üzerinden matriks metalloproteinazları aktive eder ve reaktif oksijen radikallerini arttırır. Böylece endotel disfonksiyonu ve elastin yıkımı ile arteriyel stiffness karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonu ile azalan NO salımı da periferik vasküler dirençte artışa neden olmaktadır. Arteriyel stiffness ve periferik vasküler dirençteki artış KB artışı olarak kliniğe yansır (14,59). Ayrıca artan aldosteron da endotelin 1 üzerinden vasküler düz kasta hipertrofi ve fibroza; fibronektin üretimi üzerinden de arteriyel stiffness ve HT'ye neden olmaktadır (14). Bu mekanizmalar göz önüne alındığında, RAS'ı inhibe eden ajanlar anjiotensin II'nin vasküler yapı üzerindeki olumsuz etkilerini önleyerek KB'nin normotansif aralığa gelmesini sağlamakla birlikte, RAS'ın arteriyel stiffnessa neden olan etkilerini de azaltabilmektedirler.

Law ve ark. (60) 47.000 kişinin yayınlanan KB ve sodyum alımı raporlarını analiz ettikleri çalışmada sodyum alımındaki artışla SKB ve DKB'de artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada KB artışının ileri yaşta ve SKB'de daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca KB yüksek olanlarda tuz alımının kısıtlanması ile elde edilen KB düşüşünün daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde He ve ark. (61) İngiltere'de tuz alımının azaltılmasının inme, iskemik kalp hastalığı ve KB üzerine etkilerini araştırdıkları çalışmada, 2003 ile 2011 yılları arasındaki ulusal veriler incelenmiş ve bunun sonucunda tuz alımının azaltılması ile KB'de önemli ölçüde düşüş, inme ve iskemik KVH'lere bağlı mortalitede ise önemli azalma olduğunu ortaya koymuşlardır.

Endotel hücrelerinin dayanıklılığında plazma sodyum ve potasyum düzeyleri ana belirleyici olarak yer alır. Yukarıda da bahsedildiği gibi HT'de endotel disfonksiyonu sonucu NO sentezinde azalma olmaktadır. Plazma sodyum düzeyindeki artış endotel disfonksiyonu ile NO sentezini azaltırken plazma potasyum düzeyindeki artışlar ise bu durumu tersine çevirmektedir. Bu nedenle sodyumun fizyolojik alt sınırda, potasyumun ise fizyolojik üst sınırda tutulması önerilir (62).

Potasyum takviyesinin hipertansif hastalardaki etkilerini belirlemek adına yapılan bir meta analiz ve randomize kontrollü meta regresyon çalışmasında, 4 haftadan uzun süre potasyum takviyesi yapılan hipertansif hastaların verileri incelenmiştir. Potasyum takviyesi ile tüm hastaların SKB'de 4,48 mmHg, DKB'de 2,96 mmHg düşüş olduğu gözlenmiştir (63). Benzer şekilde KB, lipit düzeyleri, katekolamin düzeyleri ve böbrek fonksiyonları verilerini içeren 22 randomize kontrolü çalışmada ve yetişkinlerde tüm mortalite nedenleri, KVH, inme ve koroner kalp hastalıklarını bildiren 11 kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta analizde, hipertansif bireylerde potasyum alımındaki artış ile SKB'de 3,49 mmHg, DKB'de 1,96 mmHg düşüş gözlenmiştir. Ancak bu etki normotansif bireylerde saptanmamıştır. Ayrıca potasyum alımının artışı ile böbrek fonksiyonu, lipit düzeyleri ve katekolamin düzeylerinde önemli bir olumsuz etki gözlenmemiştir (55).

Hipertansif hastalarda sebze, meyve, tam tahıllı gıdalar ve poliansature yağların tüketilmesi; şeker ve satüre yağların ise mümkün olduğunca tüketilmemesi önerilir ki bu beslenme özellikleri DASH olarak bilinmektedir (26). Bahsi geçen bu diyet, sodyumdan fakir potasyumdan zengin besinleri içermektedir (18). Dünya Sağlık Örgütü diyet ile alınan sodyum miktarının 2000 mg/gün'den az, potasyum miktarının ise yaklaşık 90 mmol/gün olmasını önermektedir (53,55). Ancak pek çok ülkede potasyum tüketiminin bu değerin altında olduğu bilinmektedir (55).

Diyetle alınan sodyum ve potasyum miktarlarını belirlemek için kişilerden diyet anemnezi alınabilir ancak bu, yanlış hatırlama gibi faktörler nedeniyle eksik verilere neden olabileceğinden güvenilir olmayabilir. Bu nedenle diyet hakkında fikir sahibi olmak için idrar ile atılan sodyum ve potasyum miktarlarının değerlendirilmesi ile daha objektif sonuçlar elde edilebilmektedir (17). İdrar ile atılan sodyum ve potasyum miktarını belirlemede altın standart yöntem 24 saatlik idrarda ölçülen sodyum ve potasyum değerleridir. Ancak idrar toplamanın zor olması nedeniyle spot idrar sodyum ve potasyum değerlerinden çeşitli formüllerle günlük sodyum ve potasyum atılımı tahmin edilebilmektedir (19,20). Türkiye'de normotansif ve hipertansif katılımcılar ile 24 saatlik idrar toplanarak gerçekleştirilen SALTURK çalışmasında, günlük idrar sodyum atılımı 308,3±143,1 mmol olarak saptanmış olup bu değer günlük yaklaşık 18 gr sodyum alımına denk olarak bulunmuştur (52). Çalışmamızda ise spot idrardan elde edilen sodyum ve potasyum değerleri ile Tanaka

formülü kullanılarak tahmini 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum değerleri hesaplanmıştır. Buna göre çalışma popülasyonumuzun günlük tuz tüketim miktarının 8,9±2,9 gr/gün olduğu saptanmıştır. Bu değer SALTURK çalışmasında saptanan günlük tuz tüketiminden oldukça düşüktür. Ancak çalışmaya alınan hastaların tamamının takipli hipertansif hasta olduğu göz önüne alınırsa günlük tuz tüketiminin kılavuzda önerilen değerlerden oldukça fazla olması dikkat çekicidir. Optimal potasyum alımını belirlemek için yapılan bir meta analizde 90-120 mmol/gün potasyum alımının KB'de ve inme riskinde azalma sağladığı ortaya konmuştur (55). Aburto ve ark. (55) yaptıkları bu çalışmada, INTERMAP çalışmasına dayanarak, 24 saatlik idrar potasyum miktarından 1,3 dönüşüm faktörünü kullanarak günlük potasyum alımını tahmin etmişlerdir. Biz de bu dönüşüm faktörünü kullanarak çalışmaya dahil olan hastaların günlük potasyum tüketimlerini 66±14 mmol/gün olarak hesapladık. Çalışmamızda takipli hipertansif hastalar olmasına ve bu hastaların tedavisinde diyet değişikliği önemli olmasına rağmen hastaların ortalama potasyum alımının önerilen değerlerden oldukça düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda diyetle alınan sodyum ya da idrar sodyum miktarının tayin edilmesi yerine, idrar Na/K oranının KB ile daha yakın ilişkili olduğu görülmüştür (64). Literatürdeki bazı çalışmalarda da idrar Na/K oranının, sodyum ve potasyumun tek başına olduğundan daha güçlü bir kardiyovasküler gösterge olduğu öne sürülmektedir (17). İdrar Na/K oranının eşik değeri bilinmemekle birlikte DSÖ kılavuzlarında klinik yarar adına Na/K oranının 1'in altında olması önerilmektedir (22,64). Çalışmamızda ise idrar Na/K oranı 1'in altında olan hasta yüzdesi sadece %26 civarındadır. Bu durum takipli hipertansif hastaların antihipertansif ilaç kullanmalarına rağmen diyet uyumlarının iyi olmadığını düşündürmektedir.

İdrar Na/K oranı ile çeşitli hastalıklar arasında ilişki olup olmadığını araştıran çalışmalar mevcuttur. Averill ve ark. (17) idrar Na/K oranının 1'den büyük olması ile inme riskinde artış olduğunu saptamışlardır. Siroz hastalarında yapılan bir çalışmada, dekompanse siroz nedeniyle hastaneye yatan hastalarda spot idrar Na/K oranı 1 ve altında olanlarda akut böbrek hasarı gelişme oranı ve 30 günlük mortalite riskinin daha az olduğu sonucuna varılmıştır (65). Yapılan başka bir çalışmada da idrar Na/K oranının artması ile romatoid artrit hastalık aktivitesinde artış olduğu saptanmıştır (66).

Literatürde idrar Na/K oranının KVH'ler ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Yirmi dört saatlik idrarda sodyum ve potasyum atılımı ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, yüksek sodyum ve düşük potasyum alımının daha yüksek kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (67). Bununla birlikte başka bir çalışmada da idrar sodyum ve potasyum değerlerini ayrı ayrı kullanmak yerine Na/K oranının KVH riskini daha iyi yansıtabileceği öne sürülmüştür (17). Karotis aterosklerozu ile idrar Na/K oranın ilişkisinin incelendiği bir çalışmada ise karotis arterde aterom plakları olan kişilerde idrar Na/K oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (68).

Kanın periferik dokulara daha stabil ulaşmasını sağlayan arteriyel yapı elastikiyeti, arteriyel stiffnessı ifade etmektedir (37). Arteriyel stiffness artışı üzerine yaşlanma, obezite, cinsiyet, diyabet, HT, diyetteki tuz miktarı, anjiotensin II ve aldosteron gibi bazı hormonların da dahil olduğu pek çok faktör etkili olabilmektedir. Bu faktörlerden bir olan tuz alımının artması ile aldosteron sentezinde ve reaktif oksijen radikallerinde artış, vasküler düz kas tonusu uyarılması ve böylece de elastin ve kollajen dengesinin etkilenmesi gibi durumların sonucunda arteriyel stiffnessta artış meydana gelmektedir. Arteriyel stiffness artışı ile SKB ve NB'de artış, DKB'de ise azalma olmaktadır (14). Bu basınç değişiklikleri, kardiyak performansı ve organ perfüzyonunu olumsuz yönde etkilemekte olup arteriyel stiffness pek çok hastalık grubunda saptanmaktadır (12). Metabolik sendromu olan 680 kişide metabolik sendrom bileşenleri ile arteriyel stiffness arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, metabolik sendrom komponenti arttıkça özellikle hipertansif olan bireylerde olmak üzere arteriyel stiffness verilerinde artış izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada yaş, cinsiyet, metabolik komponent sayısı, nabız ve ürik asit düzeyinin arteriyel stiffness için belirleyici olduğu saptanmıştır (69).

Klinikte KVH teşhis ve prognozunda belirteç olarak kullanılan arteriyel stiffness (44) ile sodyum ve potasyum miktarları arasındaki ilişkiler çeşitli çalışmalar ile incelenmiştir. Han ve ark. (56) tedavi almayan hipertansif hastada 24 saatlik idrar toplayarak hastaların tuz alımını belirlemişler ve tuz alımı ile arteriyel stiffness göstergeleri arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yüksek tuz alımının arteriyel stiffnessa yol açabileceğini, tuz alımı ile santral KB ve stiffness arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Yüksek irtifada yaşayan rastgele seçilen

294 Tibetli ile yapılan diğer bir çalışmada da tahmini 24 saatlik idrar sodyum atılımı ile önceki çalışma ile benzer şekilde santral SKB ve santral NB arasında bağımsız pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (70). Park ve ark. (71) antihipertansif tedavi almayan hipertansif hastalar ile yaptıkları çalışmada spot idrar sodyum ve potasyum değerlerinden elde ettikleri tahmini 24 saatlik idrar sodyum miktarı ve Na/K oranının bağımsız olarak SNB, augmentasyon basıncı ve Aix ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Genel popülasyonda rastgele seçilmiş katılımcılar ile yapılan başka bir çalışmada ise 24 saatlik idrar Na/K oranının periferik NB'nin yanı sıra SNB ve Aix ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır (72). Çalışmamızda idrar Na/K oranı ile Aix@75 arasında anlamlı ancak zayıf pozitif bir korelasyon saptanmış olup, mevcut çalışmaların aksine idrar Na/K oranı ile diğer arteriyel stiffness göstergeleri arasında anlamlılık saptanmamıştır. Bu durumun nedeni, dahil olan hastaların tamamına yakınının antihipertansif tedavi almakta olup çoğu hastanın arteriyel stiffness üzerine olumlu etkileri olan, RAS inhibitörlerini kullanması olarak değerlendirilmektedir. Bu durum yüksek Na/K oranının stiffness üzerine olan olumsuz etkilerinin RAS inhibitörleri tarafından maskelenmiş olabileceğini düşündürmektedir. Albüminürisi olan hipertansif hastaların dahil edildiği bir çalışmada, RAS inhibitörlerinin kullanımı ile hem albüminüri hem de arteriyel stiffness üzerine olumlu etkiler görülmüştür (73).

Çalışmamızdaki hastaların önemli bir kısmı tiyazid diüretikleri kullanmaktaydı. Bu grup ilaçlar ilk başlandığında sodyum atılımını artırmaktadır ancak sodyum atılımı zaman içinde ‘‘steady state’’ denge durumuna ulaşmaktadırlar. Çalışmaya dahil olan hastaların hepsi 1 aydan uzun süredir aynı doz ve etken maddeyi kullanmaktaydı. Hipertansif tedavisi yeni başlanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Kalbin kasılması ile vasküler yapılara doğru bir basınç dalgası oluşur ve bu dalga ile vasküler yapılardan geri yansıyan dalganın birleşimi arteriyel basınç dalgasını oluşturur. Elastik damarlarda NDH daha düşük olduğu için yansıyan dalga diyastolde geri dönme eğilimindeyken, arteriyel stiffness artması ile NDH artar ve bu yansıyan dalga daha erken aorta dönüp vasküler yapılara doğru oluşmuş olan basınç dalgasına eklenir. Böylece SKB'de artış olur. Bu özelliğin sayısal ifadesi bir arteriyel stiffness parametresi olan Aix ile ifade edilir (48). Augmentasyon indeksi kalp

hızından etkilendiği için klinikte 75 atım/dk nabız için normalize edilmiş bir indeks olan Aix@75 kullanılmaktadır (51). Çalışmamızda idrar Na/K oranının yaş, cinsiyet, VKİ, tGFH ve ürik asit değerlerine göre düzeltilerek yapılan korelasyon analizinde idrar Na/K oranı ile Aix@75 arasında bağımsız ilişki olduğu saptanmıştır.

Proteinüri; sol ventrikül miyokart hastalığı, inme, periferik damarlarda aterosklerotik olay gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa neden olabilen bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca proteinüri; NO azalması ve infilamatuvar süreçler ile vasküler endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır ve aterogenez ile ilişkilendirilmektedir (5). Proteinüri gibi orta düzeyde artmış albüminüri (eski adı ile mikroalbuminüri) de inme, miyokart enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği için öngörücüdür (74).

Son dönemde yapılan çalışmalar normoalbüminüri düzeylerinde olsa bile albüminüri miktarındaki artışın kardiyovasküler riski arttırdığını öne sürmektedir. Gerstein ve ark. (74) yaptıkları bir çalışmada tüm düzeydeki albüminürinin diyabet varlığından bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olduğunu ve bu riskin normoalbüminüri seviyelerinde başladığını saptamışlardır. Bir diğer çalışma da normotansif diyabeti olmayan erkeklerde ≥9,6 mg/gün, kadınlarda ≥12 mg/gün albüminüri değerlerinin KVH insidansında ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olabileceği bildirilmiştir (75). Hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada ise normoalbüminürik hastalarda albüminüri ile sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu arasında ilişki saptanmıştır (76).

Proteinüri ve albüminürinin KVO'lar üzerine olan etkileri, KVO'larla yakın ilişkisi olduğu gösterilen arteriyel stiffnessın, proteinüri ve albüminüri ile arasındaki ilişki hakkında merak uyandırmıştır. Böylece proteinüri ve albüminüri ile arteriyel stiffness arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Liu ve ark. (77) diyabetlik hastalarda albüminüri ile arteriyel stiffness arasındaki ilişkiyi incelemişler ve albüminüri miktarındaki artış ile arteriyel stiffness için altın standart olarak kabul edilen NDH'de artış olduğunu ortaya koymuşlardır. Diyabetik hastalar ile yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışmada en düşük arteriyel stiffness değerlerine albüminürisi olmayan grupta rastlanmış olup albüminüri miktarı arttıkça stiffness değerlerinde artış izlenmiştir (78). Benzer şekilde koroner arter hastalığı, böbrek ve

karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk, malignite, bağ doku hastalığı ve akut enfeksiyon öyküsü olmayan 1343 Çinli bireyin dahil edildiği bir çalışmada, albüminüri miktarının artması ile arteriyel stiffness verilerinde artış saptanmıştır (79).

Sodyum ve potasyumum bir kısmı idrara geçen albümin miktarını da denetleyen tübülointertisyel alan taşıyıcıları ile atılmaktadır. Deney aşamasındaki bazı çalışmalarda da sodyumdan zengin, potasyumdan fakir beslenme sonucu tübülointertisyel ve glomerüler hasar olabileceği öne sürülmektedir (80). Bu bilgiler ışığında diyetle alınan sodyum miktarı ile proteinüri arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Genel popülasyondan seçilen hastalarla yapılan bir kohort çalışmasında, diyetle alınan sodyum ile albüminüri arasında bağımsız pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (81). Antihipertansif tedavi almayan farklı etnik kökenlerdeki hipertansif hastalar ile yapılan bir çalışmada da günlük tuz alımının azaltılmasının KB'de, albüminüride ve bazı etnik kökenlerdeki kişilerde NDH'de azalma sağladığı saptanmıştır (82). Heeg ve ark. (83) rastgele seçilen ve proteinürisi olan hastalarda RAS inhibitörü kullanırken diyetle alınan tuz miktarının proteinüri üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu hastalarda diyetle alınan sodyum miktarının artması ile proteinüride artış, sodyumdan fakir beslenme ile ise proteinüri miktarında azalma saptamışlardır.

İdrar Na/K oranı ve proteinüri arasındaki ilişkiyi inceleyen nispeten az sayıda çalışma bulunmaktadır. Herhangi bir hastalığı bulunmayan yetişkinler ile yapılan bir çalışmada spot idrar Na/K oranı ile albüminüri arasında anlamlı korelasyon bulunmuş ve idrar Na/K oranının renal hasarı gösterebileceği ifade edilmiştir (80). Çalışmamızda idrar Na/K oranı ile proteinüri arasında zayıf olmakla birlikte anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Ancak bu ilişki idrar Na/K oranı ile albüminüri arasında gösterilememiştir. Bunun nedeni hasta sayımızın az olması ve hastaların pek çoğunun anti proteinürik etkisi olan RAS inhibitörleri kullanması olabilir. İdrar Na/K oranı ile proteinüri, albüminüri arasındaki ilişkinin daha net incelenmesi için antihipertansif tedavi almayan hastalar ile bir çalışma planlanması faydalı olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi hastaların tamamına yakınının antihipertansif tedavi alması, özellikle de RAS

inhibitörü kullanması ve böylece Na/K oranının arteriyel stiffness üzerine olası etkisinin maskelenmesi olabilir. Ayrıca çalışmamızda 24 saatlik idrar toplanmamış olup spot idrar sodyum ve potasyum miktarlarından tahmini 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum değerleri hesaplanmıştır. Tahmini 24 saatlik idrar sodyum ve potasyum değerleri, sodyum ve potasyum atılımını değerlendirmede altın standart yöntem olan 24 saatlik idrar örneğinin değerlendirilmesine göre daha az güvenilir olabilir. Bununla birlikte bu çalışma kesitsel olması nedeniyle tek idrar örneğinden Na/K oranı hesaplanmıştır ki bu değerler hastanın sadece o günkü diyet durumunu yansıtacağından kişinin normal beslenme düzeni hakkında yeterince fikir verici olmayabilir. Ayrıca her kesitsel çalışmada olduğu gibi bu çalışma da değerlendirilen parametreler arasında net bir neden sonuç ilişkisi göstermemektedir.

Çalışmamızın mevcut kısıtlılıklarına rağmen güçlü yönleri de bulunmaktadır. Bunlardan ilki, hastaların tuz tüketimlerinin idrar örneği verileri üzerinden hesaplanmış olması ve diyet anamnezi alınarak belirlenen tuz tüketimine göre bu yöntemin daha güvenilir sonuçlar sağlamasıdır. Ayrıca çalışma grubumuz izole hipertansif hastalardan oluşmakta olup eşlik eden diyabet ve KVH'leri bulunmamaktaydı ve tüm hastaların tGFH'leri ≥60 ml/dk/1,73m^2 idi. Çalışmamızın bir diğer güçlü yönü ise hastaların arteriyel stiffness açısından değerlendirilmesinde pratikte ayaktan hastada kullanılabilen, BHS ve ESH onaylı noninvaziv bir yöntem kullanılmış olmasıdır. Bunlarla birlikte çalışmamız retrospektif olduğundan çalışmamızın hastalara ekstra maliyeti olmamıştır.

Sonuç olarak; bilinen KVH öyküsü olmayan, tGFH ≥60 ml/dk/1,73m^2 olan takipli hipertansif hastaların tuz tüketiminin kılavuzda önerilen miktarların üstünde, potasyum tüketimlerinin ise önerilen miktarların altında olduğunu saptadık. Ayrıca bu çalışmada idrar Na/K oranı ile proteinüri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. İdrar Na/K oranı ile HT süresi arasında ise negatif bir korelasyon saptanmıştır. Hastaların VKİ, ürik asit, tGFH ve yaşa göre düzeltilerek yapılan korelasyon analizinde idrar Na/K oranı ile Aix@75 arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Antihipertansif tedavi almayan hipertansif hastalar ile yapılacak prospektif ve kontrollü çalışmalar, idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness ve proteinüri ilişkisini değerlendirmede faydalı olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Hipertansif hastalarda KB regülasyonu için günlük sodyum tüketiminin 2000 mg'dan az, potasyum tüketiminin ise yaklaşık 90 mmol olması önerilmektedir. Çalışmamıza dahil olan hastalarda ise günlük sodyum tüketimi 8,9±2,9 gr, potasyum tüketimi ise 66±14 mmol olarak saptanmıştır. Bu değerler hipertansif hastalara önerilen miktarlar ile oldukça uyumsuzdur.
2. İdrar Na/K oranı için bir eşik değer olmamakla beraber klinik yarar gözetilerek bu oranın 1'in altında olması önerilmektedir. Çalışmamızda ise hastaların sadece yaklaşık %26 kadarı bu düzeydeki idrar Na/K oranına sahiptir.
3. Bu çalışmada proteinüri ile idrar Na/K arasında anlamlı ancak zayıf pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu durumun, hastaların pek çoğunun antihipertansif tedavi olarak klinik pratikte proteinürisi olan hastalarda proteinüriyi azaltıcı etkisi nedeniyle de sıkça tercih edilen RAS inhibitörü kullanıyor olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.
4. Hastalar spot idrar Na/K oranına göre üç gruba ayrılmış olup gruplar arasında proteinüri ve albüminüri değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum hasta sayısının az olması ve çalışmaya dahil olan hastaların çoğunun RAS inhibitörü kullanıyor olması olabilir.
5. Çalışmamızda; VKİ, yaş, cinsiyet, tGFH ve ürik asite göre düzeltme yapıldıktan sonra idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness parametrelerinden olan Aix@75 arasında anlamlı zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır. İdrar Na/K oranı ile bu parametre dışındaki arteriyel stiffness göstergeleri arasında anlamlılık saptanmamıştır.
6. Çalışmamızda spot idrar Na/K oranı ile proteinüri arasında anlamlı zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca spot idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness parametrelerinden Aix@75 arasında anlamlı zayıf bir korelasyon bulunmuş olup bu ilişki idrar Na/K oranı ile diğer arteriyel stiffness parametreleri arasında gösterilememiştir. Ancak spot idrar kolay bakılabilen ve ucuz bir yöntemdir. Bu nedenle idrar Na/K oranı ile arteriyel stiffness ve proteinüri arasındaki ilişkinin inceleneceği araştırmalar için bu tetkikin kullanışlı olabileceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021–3104.

2. Aydoğdu S, Güler K, Bayram F, Altun B, Derici Ü, Abacı A, et al. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology* 2019;46(6):535-546.

3. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334–1357.

4. DePalma SM, Himmelfarb CD, MacLaughlin EJ, Taler SJ. Hypertension guideline update. *J Am Acad Physician Assist* 2018;31(6):16–22.

5. Delles C, Currie G. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013;7:13–24.

6. Barratt J, Topham P. Urine proteomics: the present and future of measuring urinary protein components in disease. *Can Med Assoc J* 2007;177(4):361–368.

7. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Official Journal of the International Society of Nephrology* 2013;3(1):5–14.

8. Kocabaş RN, Başol G. Proteinüri ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2006;4(3):133–145.

9. Comper WD, Osicka TM. Detection of urinary albumin. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12(2):170–176.

10. Yeniçerioğlu Y, Güngör Ö, Arıcı M, et al. *Temel nefroloji*. Ankara; 2019; s:21-61. (ISBN:978-975-277-778-1)

11. Niiranen TJ, Kalesan B, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, Vasan RS. Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc* 2016;5(11).

12. Baykara M, Vicdan H, Yavuzatmaca İ, Emre Ö. Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Ultrasonografi ile Ölçümünde Ölçücülerin Uyumu. *KSÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2017;12(1):20–24.

13. Karakuş M, Akkurt S. Exercise and Arterial Stiffness. *Turkish Journal of Sports Medicine* 2017;52(1):025–035.

14. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):932–943.

15. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya Y v., Protogerou AD, Blacher J. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2016;18(10):72.

16. Alhalimi T, Lim J, Gourley D, Tanaka H. Converting and Standardizing Various Measures of Arterial Stiffness to Pulse Wave Velocity. *Pulse* 2021;9(3–4):72–82.

17. Averill MM, Young RL, Wood AC, Kurlak EO, Kramer H, Steffen L, et al. Spot Urine Sodium-to-Potassium Ratio Is a Predictor of Stroke. *Stroke* 2019;50(2):321–327.

18. Canale MP, Noce A, di Lauro M, Marrone G, Cantelmo M, Cardillo C, et al. Gut Dysbiosis and Western Diet in the Pathogenesis of Essential Arterial Hypertension: A Narrative Review. *Nutrients* 2021;13(4):1162.

19. Doenyas-Barak K, Beberashvili I, Bar-Chaim A, Averbukh Z, Vogel O, Efrati S. Daily Sodium and Potassium Excretion Can Be Estimated by Scheduled Spot Urine Collections. *Nephron* 2015;130(1):35–40.

20. Xu J, Du X, Bai Y, Fang L, Liu M, Ji N, et al. Assessment and validation of spot urine in estimating the 24-h urinary sodium, potassium, and sodium/potassium ratio in Chinese adults. *J Hum Hypertens* 2020;34(2):184–192.

21. Hooft van Huysduynen EJ, Hulshof PJ, van Lee L, Geelen A, Feskens EJ, van 't Veer P, et al. Evaluation of using spot urine to replace 24 h urine sodium and potassium excretions. *Public Health Nutr* 2014;17(11):2505–2511.

22. Kogure M, Nakamura T, Tsuchiya N, Hirata T, Nochioka K, Narita A, et al. Consideration of the reference value and number of measurements of the urinary sodium-to-potassium ratio based on the prevalence of untreated home hypertension: TMM Cohort Study. *Hypertension Research* 2022;45(5):866–875.

23. Aydoğdu A, Atlı T, Bayram F, Can SA, Cesur M, Eren MA, et al. *Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu* Ankara 2022; s:1-10. (ISBN:978-605-66410-4-6)

24. Hollander W. Role of hypertension in atherosclerosis and cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1976;38(6):786–800.

25. Irmak H, Yardım N, Keklik K, Temel F, et al. Türkiye beslenme ve sağlık araştırması 2019. *Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü* 2019; 1132:61-63. (ISBN: 978-975-590-722-2)

26. Aydoğdu A, Atlı T, Bayram F, Can SA, Cesur M, Eren MA, et al. *Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu* Ankara; 2022; s:91-94. (ISBN:978-605-66410-4-6)

27. Haider ZM., Aslam A. Proteinuria. *StatPearls* (Internet) 2022 Jan (cited 2022 Sep 18). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564390/

28. lsaza C, de Seigneux S, Martin P-Y. [Proteinuria: pathophysiology and clinical implications]. *Rev Med Suisse* 2012;8(330):466–72.

29. Miner JH. The glomerular basement membrane. *Exp Cell Res* 2012;318(9):973–978.

30. Tutal E, Sezer S. Proteinüri: tanısı, hasar mekanizmalar ve tedavisi. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2003;12(3):127–133.

31. Kocatürk E, Canik A, Alataş Ö. Mikroalbuminüri tespitinde spot idrar kullanımının araştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2014;12(3):115–119.

32. Busby DE, Bakris GL. Comparison of Commonly Used Assays for the Detection of Microalbuminuria. *The Journal of Clinical Hypertension* 2004;6(s11):8–12.

33. Dikker O, Şahin M. Serum immünfiksasyon elektroforezi verilerinin değerlendirilmesi: bir yıllık deneyim. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2018;16(3):170–176.

34. Comper WD, Jerums G, Osicka TM. Differences in urinary albumin detected by four immunoassays and high-performance liquid chromatography. *Clin Biochem* 2004;37(2):105–111.

35. Comper WD, Osicka TM, Jerums G. High prevalence of immuno-unreactive intact albumin in urine of diabetic patients. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41(2):336–342.

36. 9. Microvascular Complications and Foot Care. *Diabetes Care* 2016;39(Supplement_1):72-80.

37. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012;1(6):1–8.

38. Dumor K, Shoemaker-Moyle M, Nistala R, Whaley-Connell A. Arterial Stiffness in Hypertension: an Update. *Curr Hypertens Rep* 2018;20(8):72.

39. Steppan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular Stiffness and Increased Pulse Pressure in the Aging Cardiovascular System. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:1–8.

40. Lyle AN, Raaz U. Killing Me Unsoftly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37(2):e1–e11.

41. Alvim R de O, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira A da C. Arterial Stiffness: Pathophysiological and Genetic Aspects. *International Journal of Cardiovascular Sciences* 2017;30(5).

42. Bagrov AY, Lakatta EG. The Dietary Sodium-Blood Pressure Plot "Stiffens." *Hypertension* 2004;44(1):22–24.

43. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of Obesity Are Associated With Vascular Stiffness in Young and Older Adults. *Hypertension* 2003;42(4):468–473.

44. Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index. *J Hypertens* 2015;33(9):1742–1757.

45. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, Triantafyllidi H, Paraskevaidis I, Georgoula G, et al. Incremental Value of Pulse Wave Velocity in the Determination of Coronary Microcirculatory Dysfunction in Never-treated Patients With Essential Hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21(7):806–813.

46. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Levy D, Hamburg NM, Vita JA, et al. Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community. *J Am Heart Assoc* 2015;4(11):e002189.

47. Selwaness M, van den Bouwhuijsen Q, Mattace-Raso FUS, Verwoert GC, Hofman A, Franco OH, et al. Arterial Stiffness Is Associated With Carotid Intraplaque Hemorrhage in the General Population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34(4):927–932.

48. Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27(21):2588–2605.

49. Berk E, Demirel A. Assessment of Pulse Wave Velocity as Arterial Stiffness Parameter in Adolescent Elite Wrestlers. *Turkish Journal of Sports Medicine* 2018;53(4):167–173.

50. DeLoach SS, Townsend RR. Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008;3(1):184–192.

51. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, et al. Arterial Stiffness, Wave Reflections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2004;109(2):184–189.

52. Erdem Y, Arici M, Altun B, Turgan C, Sindel S, Erbay B, et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press* 2010;19(5):313–318.

53. Bailey RL, Parker EA, Rhodes DG, Goldman JD, Clemens JC, Moshfegh AJ, et al. Estimating Sodium and Potassium Intakes and Their Ratio in the American Diet: Data from the 2011–2012 NHANES. *J Nutr* 2015;146(4):745–750.

54. Cepni AI, Ucak Basat S, Pala E. Comparison of MDRD and CKD-EPI Formulas for Estimating Glomerular Filtration Rate in Elderly Preoperative Patients. *Journal of Academic Research in Medicine* 2018:9–14.

55. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2013;346(apr03 3):f1378–f1378.

56. Han W, Han X, Sun N, Chen Y, Jiang S, Li M. Relationships between urinary electrolytes excretion and central hemodynamics, and arterial stiffness in hypertensive patients. *Hypertension Research* 2017;40(8):746–751.

57. Pichler G, Martinez F, Vicente A, Solaz E, Calaforra O, Redon J. Pulse pressure amplification and its determinants. *Blood Press* 2016;25(1):21–27.

58. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol* 2001;530(3):541–550.

59. Grillo, Salvi, Coruzzi, Salvi, Parati. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients* 2019;11(9):1970.

60. Law MR, Frost CD, Wald NJ. By how much does dietary salt reduction lower blood pressure? I--Analysis of observational data among populations. *BMJ* 1991;302(6780):811–815.

61. He FJ, Pombo-Rodrigues S, MacGregor GA. Salt reduction in England from 2003 to 2011: its relationship to blood pressure, stroke and ischaemic heart disease mortality. *BMJ Open* 2014;4(4):e004549.

62. Büssemaker E, Hillebrand U, Hausberg M, Pavenstädt H, Oberleithner H. Pathogenesis of Hypertension: Interactions Among Sodium, Potassium, and Aldosterone. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;55(6):1111–1120.

63. Filippini T, Violi F, D'Amico R, Vinceti M. The effect of potassium supplementation on blood pressure in hypertensive subjects: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;230:127–135.

64. Tabara Y. The spot urine sodium-to-potassium ratio as a marker of hypertension risk. *Hypertension Research* 2022;45(5):924–925.

65. Morais Rateke EC, Matiollo C, de Andrade Moura EQ, Andrigueti M, Maccali C, Fonseca JS, et al. Low sodium to potassium ratio in spot urine sample is associated with progression to acute kidney injury and mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Digestive and Liver Disease* 2021;53(9):1159–1166.

66. Minamino H, Katsushima M, Hashimoto M, Fujita Y, Yoshida T, Ikeda K, et al. Urinary sodium-to-potassium ratio associates with hypertension and current disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2021;23(1):96.

67. Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, Kieneker LM, Curhan GC, et al. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine* 2022;386(3):252–263.

68. Peng S, Wang J, Xiao Y, Yin L, Peng Y, Yang L, et al. The association of carotid artery atherosclerosis with the estimated excretion levels of urinary sodium and potassium and their ratio in Chinese adults. *Nutr J* 2021;20(1):50.

69. Gong J, Xie Q, Han Y, Chen B, Li L, Zhou G, et al. Relationship between components of metabolic syndrome and arterial stiffness in Chinese hypertensives. *Clin Exp Hypertens* 2020;42(2):146–152.

70. Zhang Z, Liao H, Zhang X, Meng Q, Shi R, Feng J, et al. Associations of urinary sodium excretion with central hemodynamics and changes in vascular structure and function at high altitude. *The Journal of Clinical Hypertension* 2021;23(10):1907–1914.

71. Park S, Park JB, Lakatta EG. Association of central hemodynamics with estimated 24-h urinary sodium in patients with hypertension. *J Hypertens* 2011;29(8):1502–1507.

72. Redelinghuys M, Norton GR, Scott L, Maseko MJ, Brooksbank R, Majane OHI, et al. Relationship Between Urinary Salt Excretion and Pulse Pressure and Central Aortic Hemodynamics Independent of Steady State Pressure in the General Population. *Hypertension* 2010;56(4):584–590.

73. Spanos G, Kalaitzidis R, Karasavvidou D, Pappas K, Siamopoulos KC. Efficacy of aliskiren and valsartan in hypertensive patients with albuminuria: a randomized parallel-group study. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System* 2013;14(4):315–321.

74. Gerstein HC, Mann JFE, Yi Q. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals. *JAMA* 2001;286(4):421–426.

75. Tanaka F, Komi R, Makita S, Onoda T, Tanno K, Ohsawa M, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens* 2016;34(3):506–512.

76. Wang T, Zhong H, Lian G, Cai X, Gong J, Ye C, et al. Low-Grade Albuminuria Is Associated with Left Ventricular Hypertrophy and Diastolic Dysfunction in Patients with Hypertension. *Kidney Blood Press Res* 2019;44(4):590–603.

77. Liu J-J, Tavintharan S, Yeoh LY, Sum CF, Ng XW, Pek SLT, et al. High normal albuminuria is independently associated with aortic stiffness in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2014;31(10):1199–1204.

78. Zhang X, Bai R, Zou L, Zong J, Qin Y, Wang Y. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as a Novel Modality for Detecting Early Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Patients. *J Diabetes Res* 2021;2021:1–7.

79. Ye C, Gong J, Wang T, Luo L, Lian G, Wang H, et al. Relationship between high- normal albuminuria and arterial stiffness in Chinese population. *The Journal of Clinical Hypertension* 2020;22(9):1674–1681.

80. Kabasawa K, Takachi R, Nakamura K, Sawada N, Tsugane S, Ito Y, et al. Associations of urinary and dietary sodium-to-potassium ratios with albuminuria in community-dwelling Japanese adults: a cross-sectional study. *Kidney Blood Press Res* 2022;47(9):576-585.

81. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JGM, Janssen WMT, Gansevoort RT, Navis GJ, et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004;256(4):324–330.

82. He FJ, Marciniak M, Visagie E, Markandu ND, Anand V, Dalton RN, et al. Effect of Modest Salt Reduction on Blood Pressure, Urinary Albumin, and Pulse Wave Velocity in White, Black, and Asian Mild Hypertensives. *Hypertension* 2009;54(3):482–488.

83. Heeg JE, de Jong PE, van der Hem GK, de Zeeuw D. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989;36(2):272–279.

8. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 2012-KAEK-15/2521 14.06.2022
Konu: Etik Kurul Kararı

ANKARA ATATÜRK SANATORYUM EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMA ETİK KURULU

"Nondiyabetik hipertansif hastalarda spot idrar sodyum potasyum oranının arteriyel stiffness ve proteinüri ile ilişkisinin incelenmesi " adlı klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ve kurulumuz kararının başvuru sahibi tarafından Sağlık Bakanlığı'na arzına gerek olmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.

Etik Kurul Başkanı

Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

EK 2. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Sıdıka GÜLLÜ

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: Bekar

Yabancı dil: İngilizce

II-Eğitimi

01/02/2022'den itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi -İç Hastalıkları

13/12/2018-01/02/2022 S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi -İç Hastalıkları

2013-2018 Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

2012-2013 Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2012 Isparta Anadolu Öğretmen Lisesi

2000-2008 Isparta Ülkü İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

2018 Ağustos- 2018 Aralık: Isparta Şehir Hastanesi- Pratisyen hekim

13/12/2018-01/02/2022 S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Asistan doktor

01/02/2022'den itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

IV-Mesleki Deneyimi

2018 Ağustos- 2018 Aralık: Isparta Şehir Hastanesi- Pratisyen hekim

13/12/2018-01/02/2022 S.B.Ü. Ankara Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları-Asistan doktor

01/02/2022'den itibaren S.B.Ü. Ankara Atatürk Sanatoryum Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları-Asistan doktor