

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**KONYA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**  
**Eğitim Sorumlusu**  
**Prof. Dr. Şâmil ECİRLİ**

**PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA UYKU KALİTESİ VE**  
**PULSE WAVE VELOCITY İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Yavuz Sultan Selim AKGÜL**

**KONYA, 2015**

**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**KONYA EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu**  
**Prof. Dr. Şâmil ECİRLİ**

**PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA UYKU KALİTESİ VE**  
**PULSE WAVE VELOCITY İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Yavuz Sultan Selim AKGÜL**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. Şâmil ECİRLİ**

**KONYA, 2015**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimim boyunca desteğini ve yardımını esirgemeyen, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Şâmil ECİRLİ'ye saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında bana yardımcı olan, Nefroloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İbrahim GÜNEY'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım İç Hastalıkları Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Cevdet DURAN'a, Nefroloji Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Lütfullah ALTINTEPE'ye, Göğüs Hastalıkları Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Taha Tahir BEKCI'ye, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Prof. Dr. Mehmet YAZICI'ya, Radyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İsmet TOLU' ya, Uzm. Dr. Raziye YAZICI'ya, Uzm. Dr. Mustafa TOPAL'a, Uzm. Dr. Vedat GENCER'e teşekkür ederim.

Asistanlığımda birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm uzman, asistan, hemşire arkadaşlarıma ve hastane çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm yanlış ve doğrularımın koşulsuz arkamda olan, hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onlara borçlu olduğum sevgili annem ve babam ile aileme kalbimin en derinliklerinden sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

# PREDİYALİZ KRONİK BÖBREK HASTALARINDA UYKU KALİTESİ VE PULSE WAVE VELOCITY İLİŞKİSİ

**Dr. Yavuz Sultan Selim AKGÜL**

**Uzmanlık Tezi**

**Konya-2015**

**Giriş ve Amaç:** Kronik böbrek hastalığı (KBH) tüm dünyada ve ülkemizde oldukça sık görülen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Tüm dünyada KBH oranı % 10-16 arasında değişmektedir. KBH olan bireylerde uyku bozukluklarının ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü ve bu hastaların yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir. Erken ve hızlanmış ateroskleroz bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite için oldukça önemli bir sebeptir. Ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilen arteriyel sertlik, Pulse Wave Velocity (PWV) ve Augmentation Index (Ai) ile değerlendirilebilmektedir. Kronik böbrek hastalarında uyku bozukluğunu değerlendiren çalışmalarda kötü uyku kalitesi ile spesifik laboratuvar parametreleri arasında tutarsızlıklar vardır. Bu çalışmada prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesini, aterosklerozun erken göstergesi olan PWV ile Ai'ni, hastaların demografik özelliklerini, spesifik laboratuvar parametrelerini ve bunlar arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Bu kesitsel çalışma Kasım 2014 ile Mart 2015 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinden takipli prediyaliz kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile yapıldı. Hastaların uyku kalitesi Pittsburgh uyku kalitesi indeksi ile değerlendirildi. PWV ve Ai Mobil-O-Graph NG (İ.E.M GmbH Stolberg Germany) arteriyograf cihazı kullanılarak belirlendi. Çalışmanın istatistiki analizi SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular ve tartışma:** Çalışmaya 199 prediyaliz kronik böbrek hastası dahil edildi. Bu hastalardan 89 hastada (%44,7) kötü uyku kalitesi mevcuttu. Uyku kalitesi kötü olanların, uyku kalitesi iyi olanlara göre anlamlı olarak daha yaşlı oldukları görüldü ( $p=0,029$ ). Uyku kalitesi kadınlarda erkeklere oranla belirgin olarak daha kötüydü ( $p<0,001$ ). Obez olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede uyku kalitesinin daha kötü olduğu görüldü.

Kalça çevresinin uyku kalitesiyle ilişkisinin diğer antropometrik ölçümlerden daha kuvvetli olduğu görüldü ( $r=0,241$   $p=0,001$ ). Laboratuvar parametrelerinden sadece serum fosfor, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin uyku kalitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (sırasıyla  $r=0,222$   $p=0,002$ ,  $r=0,196$   $p=0,006$ ,  $r=0,142$   $p=0,048$ ). Aterosklerozun erken göstergesi olan PWV uyku kalitesi kötü olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,012$ ). Aynı zamanda PWV ile uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon da olduğu görüldü ( $r=0,153$   $p=0,034$ ). Uyku kalitesini etkileyen bağımsız parametreler; serum total kolesterol düzeyi, serum fosfor düzeyi ve kadın cinsiyet olarak bulundu. Serum fosfor düzeyi artışı, kalça çevresi artışı ve PWV artışı uyku kalitesini kötüleştiren risk faktörleri olarak tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak; diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının büyük bir bölümünde uyku kalitesi bozuktur. Bizim çalışmamızda, bu hasta grubunda uyku kalitesi ile ateroskleroz arasında yakın ilişki olduğu ilk defa gösterilmiş oldu.

**Anahtar Kelimeler:** prediyaliz kronik böbrek hastalığı, uyku kalitesi, Pulse Wave Velocity

## ABSTRACT

### ASSOCIATION BETWEEN SLEEP QUALITY AND PULSE WAVE VELOCITY IN PREDIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

Dr. Yavuz Sultan Selim AKGÜL

Thesis of specialty

Konya-2015

**Introduction and objective:** Chronic kidney disease (CKD) is common all over the world and in our country is a major cause of morbidity and mortality. CKD rates varies between 10-16% worldwide. Sleep disorders and cardiovascular disease are seen more frequently in patients with CKD and it is known that shortened the life expectancy of these patients. Early and accelerated atherosclerosis is an important cause of increased cardiovascular mortality in this group of patients. Arterial stiffness that is considered a risk factor for atherosclerosis can be evaluated with PWV (Pulse Wave Velocity) and AI (Augmentation Index). There are conflicting results between specific laboratory parameters and poor sleep quality in studies evaluating sleep disorders in patients with chronic kidney disease. In this study, we aimed to investigate sleep quality, AI and PWV early indicator of atherosclerosis, patients' demographic characteristics, specific laboratory parameters and investigate the relationship between them in patients with predialysis CKD.

**Material and Method:** This cross-sectional study was carried out with predialysis patients are followed in nephrology polyclinic in Konya Training and Research Hospital. Patients' sleep quality were evaluated with Pittsburgh sleep quality index. PWV and Ai was determined using Mobil-O-Graph NG (I.E.M GmbH Stolberg Germany) arteriography device. Statistical analysis was performed using SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences) software.

**Results:** One hundred and ninety nine predialysis patients with CKD were included in this study. Eighty nine of these patients (44.7%) had poor sleep quality. Those poor sleep quality was found to be significantly older than those with good sleep quality ( $p=0,029$ ). Sleep quality was significantly worse in women than men ( $p<0,001$ ). We found worse sleep quality in obese patients. The hip circumference relationship with sleep quality was found to be more potent than other anthropometric measurements ( $r=0,241$   $p=0,001$ ). There was a positive correlation between sleep quality and serum phosphorus, LDL

cholesterol and triglyceride levels (*respectively*  $r=0,222$   $p=0,002$ ,  $r=0,196$   $p=0,006$ ,  $r=0,142$   $p=0,048$ ). PWV that is an early indicator of atherosclerosis was significantly higher in patients with poor sleep quality ( $p=0,012$ ). At the same time, it also showed statistically positive correlation between sleep quality and PWV ( $r=0,153$   $p=0,034$ ). Independent parameters affecting the sleep quality were found as serum total cholesterol level, serum phosphorus level and female gender. Increasing in serum phosphorus, hip circumference and PWV was found independent risk factors that worsen sleep quality.

**Conclusion:** As a result; sleep quality is poor in predialysis patients with CKD. In this study, we showed firstly that there was a close relationship between atherosclerosis and sleep quality in this patient group.

**Keywords:** predialysis chronic kidney disease, sleep quality, Pulse Wave Velocity

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                |             |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>TEŞEKKÜRLER</b> .....                                                       | <b>ii</b>   |
| <b>ÖZET</b> .....                                                              | <b>iii</b>  |
| <b>ABSTRACT</b> .....                                                          | <b>v</b>    |
| <b>İÇİNDEKİLER</b> .....                                                       | <b>vii</b>  |
| <b>TABLolar LİSTESİ</b> .....                                                  | <b>viii</b> |
| <b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....                                                  | <b>ix</b>   |
| <b>KISALTMALAR</b> .....                                                       | <b>x</b>    |
| <b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....                                                  | <b>1</b>    |
| <b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....                                                 | <b>2</b>    |
| 2.1 Kronik Böbrek Hastalığı.....                                               | 2           |
| 2.1.1 Tanım ve Evre.....                                                       | 2           |
| 2.1.2 Tanı Testleri.....                                                       | 5           |
| 2.1.3 Epidemiyoloji.....                                                       | 7           |
| 2.1.4 Etyoloji.....                                                            | 8           |
| 2.2 Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....                | 10          |
| 2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri..... | 11          |
| 2.3 Arteriyel Sertlik, PWV, Ai.....                                            | 13          |
| 2.3.1. Arteriyel Sertlikle İlişkili Faktörler.....                             | 16          |
| 2.4 Uyku.....                                                                  | 18          |
| 2.4.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve Uyku.....                                     | 18          |
| 2.4.2 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Uyku.....                                 | 20          |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....                                                 | <b>22</b>   |
| 3.1. Çalışma Grubu.....                                                        | 22          |
| 3.2. Uyku Kalitesi Değerlendirmesi.....                                        | 22          |
| 3.3. PWV ve Ai Ölçümü (Arteriyel Sertlik Ölçümü).....                          | 23          |
| 3.4. İstatistiksel Analiz.....                                                 | 23          |
| <b>4. BULGULAR</b> .....                                                       | <b>24</b>   |
| <b>5. TARTIŞMA</b> .....                                                       | <b>31</b>   |
| <b>6. SONUÇ</b> .....                                                          | <b>35</b>   |
| <b>7. KAYNAKLAR</b> .....                                                      | <b>36</b>   |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri .....                                                                                     | 2  |
| <b>Tablo 2.</b> 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığı kriterleri .....                                                                             | 3  |
| <b>Tablo 3.</b> 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorileri .....                                                                                 | 4  |
| <b>Tablo 4.</b> Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik faktörlerin yıllara göre değişimi.....                                                        | 9  |
| <b>Tablo 5.</b> Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri .....                                           | 12 |
| <b>Tablo 6.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarının uyku kalitelerine göre demografik özellikleri .....                                                            | 24 |
| <b>Tablo 7.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarının uyku kalitelerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri .....                                                 | 26 |
| <b>Tablo 8.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesi ve PWV ile ilişkili olan faktörlerin korelasyon analizi .....                                    | 27 |
| <b>Tablo 9.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarının hastalık evrelerine göre klinik ve laboratuvar bulguları .....                                                 | 28 |
| <b>Tablo 10.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesinin bağımsız belirleyicilerini tanımlayan “Lineer regression” analizi .....                      | 29 |
| <b>Tablo 11.</b> Prediyaliz kronik böbrek hastalarında kötü uyku kalitesi için risk faktörlerinin değerlendirildiği “Multivariate logistic regression” analizi ..... | 30 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Şekil 1.</b> KDIGO 2012 klavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorilerine göre kronik böbrek hastalığı prognozu..... | <b>5</b>  |
| <b>Şekil 2.</b> Aortik basınç trasesi ve ana bileşenleri.....                                                         | <b>14</b> |
| <b>Şekil 3.</b> Arteriyel sertliğin sebep ve sonuçları.....                                                           | <b>15</b> |



## KISALTMALAR

|         |                                                         |
|---------|---------------------------------------------------------|
| Ai      | : Augmentation Index                                    |
| ACR     | : Albumin creatinine rate                               |
| AER     | : Albumin excretion rate                                |
| AASM    | : American Academy of Sleep Medicine                    |
| C-G     | : Cockcroft-Gault                                       |
| CKD-EPI | : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration     |
| CREDIT  | : Chronic RENal Disease In Turkey                       |
| DM      | : Diyabetes Mellitus                                    |
| eGFR    | : Estimated Glomeruler Filtration Rate                  |
| GFH     | : Glomerüler Filtrasyon Hızı                            |
| GFR     | : Glomeruler Filtration Rate                            |
| HCV     | : Hepatit C Virüsü                                      |
| HDL     | : High Density Lipoprotein                              |
| HIV     | : Human Immunodeficiency Virus                          |
| HT      | : Hipertansiyon                                         |
| KABGO   | : Koroner Arter By-pass Graft Operasyonu                |
| KAH:    | : Koroner Arter Hastalığı                               |
| KBH:    | : Krobik Böbrek Hastalığı                               |
| KDIGO   | : Kidney Disease Improving Global Outcomes              |
| KDOQI   | : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative            |
| K/DOQI  | : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative            |
| KY      | : Kalp Yetersizliği                                     |
| LDL     | : Low Density Lipoprotein                               |
| mGFH    | : Measured Glomerüler Filtrasyon Hızı                   |
| MDRD    | : Modification of Diet in Renal Disease                 |
| NICE    | : The National Institute for Health and Care Excellence |
| NKF     | : National Kidney Foundation                            |
| PTCA    | : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty        |
| PUKİ    | : Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi                      |
| PWV     | : Pulse Wave Velocity                                   |
| REM     | : Rapid Eye Movement                                    |
| SDBY    | : Son Dönem Böbrek Yetmezliği                           |
| SPSS    | : Statistical Package for Social Sciences               |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla ortaya çıkan, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bir azalmayı ifade eder. KBH tüm dünyada ve ülkemizde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Tüm dünyada KBH oranı % 10-16 arasında değişmektedir (1).

KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü ve bu hastaların yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir (2). Erken ve hızlanmış ateroskleroz bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite için oldukça önemli bir sebeptir (3). Arteriyel sertlik artışı aterosklerozdan önce oluşur ve ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilir (4). Oysa klasik risk faktörleri ateroskleroz hakkında dolaylı olarak bilgi verebilmektedir. PWV nabız basınç dalgasının arter içerisinde yayılım hızı demektir. PWV ve Ai böbrek yetmezliği olan hastalarda arteriyel sertliğin belirleyicileri olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Uykunun hormon salınımı, glukoz regülasyonu ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde büyük bir rolü vardır. Yapılan çalışmalarda kısa uyku süresi artmış kardiyovasküler hastalık sıklığı ile ilişkili bulunmuştur (6,7,8). Hem son dönem böbrek yetmezlikli (SDBY) hastalarda hem de prediyaliz KBH olanlarda uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu sıklığı hemodiyaliz hastalarında %45-83 arasında, periton diyaliz hastalarında %68-80 arasında, prediyaliz kronik böbrek hastalarında ise %14-85 arasında bulunmuştur (9,10,11). KBH'larında uyku bozukluğunu değerlendiren çalışmalarda kötü uyku kalitesi ile spesifik laboratuvar parametreleri arasında tutarsızlıklar vardır. Bazı çalışmalar glomeruler filtration rate (GFR), serum üre, fosfat ve parathormon seviyeleri ile uyku bozukluğu arasında korelasyon olduğunu gösterdiği halde (11,12), diğer bir kısım çalışmalarda böyle bir korelasyon gösterilememiş (13,14,15). Literatürde kronik böbrek hastalığı ile uyku kalitesi ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Biz bu çalışmada prediyaliz kronik böbrek hastalığı olanlarda uyku kalitesi ile aterosklerozun erken göstergesi olan PWV ve Ai, hastaların demografik özellikleri ve spesifik laboratuvar parametreleri arasında ilişki olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanım ve evre

KBH tanım ve sınıflandırması kılavuzları 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı [National Kidney Foundation (NKF)] Böbrek Hastalığı Sonuçlarının Kalite Önceliği [Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)] kılavuzları ile başlatıldı ve en son 2012 yılında Kronik Böbrek Hastalığı Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] uluslararası kılavuz grubu tarafından birtakım değişiklikler yapılarak yeniden düzenlendi. KBH, çeşitli sebeplere bağlı olarak, glomerül filtrasyon hızında (GFH) zamanla ortaya çıkan, ilerleyici ve genellikle geri dönüşümsüz bir azalmayı ifade eder. KBH böbrek hasarı varlığının ve böbrek fonksiyonlarındaki azalmanın gösterilmesi ile ortaya konur.

NKF-KDOQI tarafından hazırlanan 2002 yılı KBH değerlendirme ve sınıflama kılavuzuna göre KBH;

- 1) GFH’da azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay veya daha uzun süre devam eden yapısal veya fonksiyonel anormallikler olması,
- 2) Böbrek hasarı olsun ya da olmasın GFH’nın 3 ay veya daha uzun süredir 60 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>’den daha düşük olması olarak tanımlanmıştır (16).

Ortak bir dil ve hastaların tedavisinde uluslararası bir kriter oluşturulması için KBH, GFH değerine göre evrelere ayrılmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1. K/DOQI kılavuzuna göre kronik böbrek hastalığının evreleri.**

| EVRE | TANIM                                             | GFH (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) |
|------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1    | Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı | ≥90                              |
| 2    | Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı     | 60 – 89                          |
| 3    | Orta derecede böbrek yetmezliği                   | 30 – 59                          |
| 4    | Şiddetli böbrek yetmezliği                        | 15 – 29                          |
| 5    | SDBY                                              | <15                              |

KDIGO grubu, 2005 yılında söz konusu sınıflandırmayı gözden geçirmiş ve fonksiyone transplantlı hastaları tanımlamak için T, diyaliz tedavisi alan evre 5 hastalar için D son ekinin eklenmesini önermiştir (17). Diğer taraftan 2008 yılında Birleşik Krallık National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) grubu, prognoza etki ettiği düşünülen bir takım faktörlerin vurgulanması amacıyla K/DOQI kılavuzunda bazı değişiklikler yapılmasını önermiştir. NICE kılavuzunda evre 3 grubunun evre 3a (GFH 59-45 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) ve evre 3b (GFH 44-30 ml/dk/1,73 m<sup>2</sup>) olmak üzere iki alt gruba ayrılması ve proteinürisi olan hastaların evresinin sonuna “p” harfi eklenmesi önerilmiştir (18).

Son olarak, 2012 yılında KDIGO KBH değerlendirme ve yönetim kılavuzunda KBH’nın tanımında bazı değişiklikler yapılmıştır (19). Bu kılavuza göre KBH, 3 aydan uzun süredir devam eden, sağlığa etkileri olan böbreğin yapı ve fonksiyonundaki anormallikler olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu son klavuzdaki değişikliklerle birlikte Evre 3 olgular E3a ve E3b olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve albüminüriye dayanan KBH sınıflaması eklendi (Tablo 3).

**Tablo 2. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH kriterleri.**

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Böbrek hasarı göstergeleri (herhangi biri)</b> | -Albüminüri (AER >30 mg/24 saat; ACR >30 mg/g)<br>-İdrar sediment anormallikleri<br>-Tubuler bozukluklara bağlı anormallikler<br>-Histolojik olarak saptanmış anormallikler<br>-Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormallikler<br>-Böbrek transplantasyonu öyküsü |
| <b>Azalmış GFH</b>                                | -GFH <60 ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> (GFH kategorisi G3a–G5)                                                                                                                                                                                                        |

AER: Albümin atılım oranı

ACR: Albümin kreatinin oranı

**Tablo 3. 2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorileri.**

| GFH Evresi | GFH (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> ) | Tanım                 |
|------------|----------------------------------|-----------------------|
| E1         | ≥ 90                             | Normal veya yüksek    |
| E2         | 60-89                            | Hafif azalmış         |
| E3a        | 45-59                            | Hafif-orta azalmış    |
| E3b        | 30-44                            | Orta-şiddetli azalmış |
| E4         | 15-29                            | Şiddetli azalmış      |
| E5         | < 15                             | Böbrek yetmezliği     |

| Albüminüri Evresi | AER (mg/gün) | Tanım                |
|-------------------|--------------|----------------------|
| A1                | <30          | Normal/yüksek normal |
| A2                | 30-300       | Yüksek               |
| A3                | >300         | Çok yüksek           |

AER: Albümin atılım oranı

Son KDIGO klavuzunda KBH'nın evrelendirmesinin, progresyon ve komplikasyon risk tabakalandırmasına dayanan ve hastalık yönetimine yön verecek nitelikte olması gerektiği belirtilmektedir. Risk tabakalamasının hastaların izlenmesi, eğitimi ve uygun tedavilerinin seçiminde bir kılavuz olarak kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. KDIGO kılavuzunda önerilen bu yeni sınıflama, progresyon hızı ve komplikasyon riskleri açısından prognozun öngörülmesi, buna göre izlem sıklığının ve uzmana sevk zamanının belirlenmesi açısından yol gösterici nitelik taşımaktadır (Şekil 1). Ayrıca, KBH tanısı konulan her olguda progresyon hızını ve komplikasyon riskini önemli ölçüde etkileyebilmesi nedeniyle böbrek hastalığının etyolojisinin belirlenmesine de çaba gösterilmesi gerektiği önerilmektedir. Çünkü etyolojik nedenin saptanması, aynı zamanda spesifik tedavi yöntemlerinin uygulanmasına da olanak tanır.

|                                               |     |                                  |       | Persistan Albüminüri Kategorileri |                             |                          |
|-----------------------------------------------|-----|----------------------------------|-------|-----------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                               |     |                                  |       | A1                                | A2                          | A3                       |
|                                               |     |                                  |       | Normal /<br>yüksek normal         | Yüksek                      | Çok yüksek               |
|                                               |     |                                  |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol            | 30-300 mg/g<br>3-30 mg/mmol | >300 mg/g<br>>30 mg/mmol |
| GFH Kategorileri (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> ) | G1  | Normal veya yüksek               | ≥90   |                                   |                             |                          |
|                                               | G2  | Hafif azalmış                    | 60-89 |                                   |                             |                          |
|                                               | G3a | Hafif - orta derecede azalmış    | 45-59 |                                   |                             |                          |
|                                               | G3b | Orta - şiddetli derecede azalmış | 30-44 |                                   |                             |                          |
|                                               | G4  | Şiddetli azalmış                 | 15-29 |                                   |                             |                          |
|                                               | G5  | Böbrek yetmezliği                | <15   |                                   |                             |                          |

**Şekil 1. KDIGO 2012 klavuzuna göre GFH ve albüminüri kategorilerine göre KBH prognozu**

**Yeşil:** Düşük risk (Böbrek hastalığının diğer belirtileri, kronik böbrek yetmezliği yoksa)

**Sarı:** Orta derecede artmış risk

**Turuncu:** Yüksek risk

**Kırmızı:** Çok yüksek risk

## 2.1.2 Tanı Testleri

### a) Böbrek Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

**Serum kreatinin düzeyi:** Serum kreatinin düzeyi pratikliği ve ucuzluğu nedeniyle böbrek fonksiyonunun standart laboratuvar ölçütü olarak kullanılmakla birlikte, esasında GFH'nin iyi bir göstergesi değildir. Serum kreatinin düzeyi ile GFH arasında doğrusal olmayan bir ilişki mevcuttur. Genellikle GFH yüzde 50'den daha fazla azaldığı zaman serumda kreatinin düzeyi yükselmeye başlar. Bu nedenle, erken evre böbrek hastalığının saptanmasında serum kreatinin düzeyi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Ayrıca vücuttaki

toplam kas kitlesindeki değişiklikler, kas yıkımına yol açan durumlar, kreatininin proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eden bazı ilaçlar, diyetle et tüketimi gibi bazı faktörler kreatinin düzeyinde önemli değişikliklere yol açabilir. Büyük oranda kas kitlesindeki değişikliklerin sonucu olarak cinsiyet ve yaş da kreatinin düzeyini etkiler (20).

**Glomerüler Filtrasyon Hızı:** Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan en değerli tanısal araç GFH'dır. Optimum GFH belirteci yaş, ağırlık, kas kitlesinden bağımsız olmalı, tubuler atılım ve geri emilime uğramamalı ve sabit hızda endojen üretilmelidir. GFH'nın hesaplanması için kullanılan yöntemler şunlardır:

- **İnülin Klirensi:** GFH ölçümünün altın standart yöntemi olarak kabul edilen inülin klirensi böbrek fonksiyonunun en doğru ölçüm yöntemidir. Ancak, teknik zorluklar nedeniyle günümüzde araştırma amacıyla sadece belirli merkezlerde kullanılmaktadır.
- **Endojen Kreatinin Klirensi (24 saatlik idrar toplanarak):** GFH'nın ölçümünde en sık kullanılan güvenilir yöntemlerden birisi endojen kreatinin klirensidir. Ancak, kreatininin proksimal tübülüslerden sekresyonu nedeniyle GFH'yı olduğundan daha yüksek gösterir. Sağlıklı bireylerde yüzde 10-15 düzeyinde olan bu fark, ileri böbrek yetmezliği olması durumunda yüzde 40'a kadar yükselebilir. Ayrıca 24 saat süreyle idrar toplanma gereksinimi, endojen kreatinin klirensin rutin kullanımını kısıtlayan faktörlerdir.
- İdrar toplanmasına gerek kalmaksızın serum kreatinin düzeyi ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet ve ırk) kullanılarak tahmini GFH hesaplanabilmektedir. Hesaplanmış GFH (estimated GFH = eGFH) gerçek GFH olmamakla birlikte eksojen bir madde ile ölçülmüş GFH (measured GFH=mGFH) ile yüksek oranda korelasyon göstermektedir (21). GFH'yı daha iyi yansıtabileceği için serum kreatinini kullanılarak çeşitli formüller de oluşturulmuştur. En çok kullanılan formüller Cockcroft-Gault (C-G), The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ve The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülleridir (22,23). Serum kreatinin ölçümü yapılan bireylerde bu formüller kullanılarak tahmini GFH'nın rutin olarak tespit edilmesi, özellikle erken evre KBH'nin saptanmasında önemli katkı sağlayabilir (24,25).

## **b) Böbrek Hasarının Belirlenmesi**

Doğuştan var olan veya transplante böbrekte oluşan hasarın gösterilmesinde çeşitli bulguların varlığı araştırılır. Aşağıdaki bulguların bir veya birkaçının bulunması böbrek

hasarının kanıtı olarak kabul edilir ve böylece erken evre KBH tanımlaması yapılır (19,20).

- Persistan albüminüri
- İdrar sediment anormallikleri (eritrosit ve lökosit silendirleri görülmesi)
- Tübüler bozukluklara bağlı anormallikler
- Görüntüleme yöntemleriyle saptanan yapısal anormallikler (böbreklerin boyut, şekil ve yapısındaki anormallikler)
- Böbrek biyopsisi ile saptanan histopatolojik anormallikler
- Böbrek transplantasyonu öyküsü

Klinik uygulamada böbrek hasarının saptanmasında en yaygın kullanılan gösterge albüminüri veya proteinüri'dir. Normal koşullarda günlük albumin atılımı 30 mg'ın, protein atılımı ise 150 mg'ın altındadır. Belirtilen bu sınırların aşılması durumunda albüminüri veya proteinüri'den bahsedilir. Bu durumun üç aydan daha uzun sürmesi böbrek hasarının göstergesi olarak kabul edilir. Klinik uygulamada albüminüri veya proteinüri, sabah ilk idrarda albumin/kreatinin veya protein/kreatinin oranı ile basit ve doğruya oldukça yakın bir şekilde belirlenebilir (1).

### 2.1.3 Epidemiyoloji

Kronik böbrek hastalığının erken ve orta evreleri genellikle asemptomatik olduğundan, toplum temelli çalışmalar yapılmaksızın hastalığın insidans ve prevalansını tam olarak belirlemek oldukça zordur. Toplum temelli çalışmalarda KBH taramasında kullanılan testlerin (mikroalbuminüri, tahmini GFH hesaplama formülleri) bazı kısıtlılıkları ve GFH düşük olan yaşlıların toplumdaki oranının yüksekliği nedeniyle KBH sıklığının aslında normalde olduğundan daha yüksek düzeyde bulunduğu yorumları yapılmaktadır. Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik araştırmalar genellikle benzer sonuçlar vermiştir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre dünyada KBH oranı yüzde 10-16, mikroalbuminüri oranı ise yüzde 6-14 arasında değişmektedir. Sonuç olarak, dünyada 500 milyondan fazla insanda KBH olduğu tahmin edilmektedir. Diğer bir deyişle, genel olarak her 9-10 erişkinin birinde değişik derecelerde böbrek hastalığı olduğu düşünülmektedir (1,26).

Türk Nefroloji Derneği tarafından gerçekleştirilen CREDIT (Chronic RENal Disease In Turkey) çalışması ile ülkemizde KBH prevalansı ile eşlik eden komorbid durumların sıklığı araştırılmıştır. Türkiye'de 23 ilde küme örneklem yöntemiyle seçilen 18 yaşın üzerindeki 10.748 bireyde yapılan CREDIT kohortunun birinci fazının sonuçlarına göre; Türkiye'deki genel erişkin popülasyonda KBH prevalansı yüzde 15,7 bulunmuştur. Buna

göre, ülkemizde her 6-7 yetişkinden birinde çeşitli evrelerde böbrek hastalığı bulunmaktadır. GFH düşük (<60 ml/dk) olan hasta oranı ise yüzde 5,1 olup, yaklaşık olarak her 20 yetişkinden birisinde kritik düzeyde KBH olduğu tespit edilmiştir. Bu oranlara göre, KBH'nin ülkemizde yaklaşık 7,3 milyon erişkini etkilediği ve bunlardan 2,4 milyon kişinin 60 ml/dk'nın altında GFH'ye (evre 3-5) sahip olduğu tahmin edilmektedir. Böbrek hasarının göstergesi olan mikroalbüminüri oranı yüzde 10,2, makroalbüminüri oranı ise yüzde 2 bulunmuştur (27). Bu sonuçlar, KBH'nin tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

CREDIT çalışmasında KBH açısından risk oluşturan komorbid durumların sıklıkları da incelenmiştir. Hipertansiyon yüzde 32,7, diyabetes mellitus yüzde 12,7, obezite yüzde 20,1, abdominal obezite yüzde 32,1, metabolik sendrom yüzde 31,3, dislipidemi yüzde 76,3 ve aktif sigara kullanımı yüzde 35,2 oranında saptanmıştır.

Komorbid hastalığı veya durumu olanlarda KBH, olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık görülmektedir (27).

#### **2.1.4 Etyoloji**

KBH'nın altında yatan etiyolojiye bakıldığında farklı hastalık gruplarıyla karşılaşılır. Bu nedenlerin dağılımı ülkelere, ırka, yaşa ve cinsiyete göre farklılıklar göstermektedir. ABD Böbrek Veri Sistemine göre SDBY'ye yol açabilen 50 farklı neden bildirilmiştir (28). Fakat genel olarak dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY sıklığı giderek artmaktadır. Geçmişte KBH'ye götüren en önemli neden glomerülonefritler iken, günümüzde altta yatan en sık nedenler diyabetes mellitus ve hipertansiyondur. Diyabetik nefropati tüm ırk ve etnik kökenlerde ilk sırada yer almaktadır (28).

Türk Nefroloji Derneği böbrek kayıt sistemi verileri Türkiye'de de benzer bir tabloyu göstermektedir (Tablo 4). Ülkemizde SDBY nedenleri arasında diyabet ve hipertansiyon oranları zamanla giderek artmış, glomerülonefritlerin oranı ise azalmıştır (29). 2012 yılı verilerine göre SDBY'li hastaların yüzde 64'ünde etyolojik neden diyabetes mellitus veya hipertansiyondur (30).

**Tablo 4. Türkiye’de diyalize yeni başlayan hastalarda etyolojik faktörlerin yıllara göre değişimi**

| <b>Etyolojik Faktör</b>    | <b>1995</b> | <b>2000</b> | <b>2006</b> | <b>2012</b> |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Diabetes Mellitus          | 15,3        | 15,8        | 28,9        | 36,6        |
| Hipertansiyon/Nefroskleroz | 9,2         | 15,2        | 23,3        | 27,4        |
| Glomerulonefrit            | 28,1        | 22,8        | 6,6         | 7,3         |
| Tubulointerstisyel nefrit  | 12          | 4,8         | 3,9         | 2,7         |
| Ürolojik hastalıkları      | 7,6         | 9,6         | 6,1         | -           |
| Kistik böbrek hastalıkları | 5,2         | 4,4         | 5,3         | 4,2         |
| Bilinen diğer nedenler     | 4,4         | 9,6         | 10,7        | 11,3        |
| Nedeni bilinmeyenler       | 18,2        | 17,8        | 15,2        | 10,5        |

Kaynak: Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verileri

### **Kronik böbrek hastalığının başlıca sebepleri (31)**

#### **Glomerülopatiler**

##### **Primer glomerüler hastalıklar**

- 1-Fokal ve segmental glomerüloskleroz
- 2-Membranoproliferatif glomerulonefritler
- 3-IgA nefropatisi
- 4-Membranöz nefropati
- 5-Alport Sendromu (Hereditör Nefrit)

##### **Sekonder glomerüler hastalıklar**

- 1-Diyabetik nefropati
- 2-Amiloidoz
- 3-Postinfeksiyöz glomerulonefritler
- 4-HIV ilişkili nefropati
- 5-Kollajen-vasküler hastalıklar
- 6-HCV ilişkili membranoproliferatif glomerulonefritler

#### **Tubulointerstisyel nefritler**

- 1-İlaç hipersensitivitesi
- 2-Ağır metaller
- 3-Analjezik nefropatisi
- 4-Reflü/kronik pyelonefritler

5-Orak hücre nefropatisi

6-İdiyopatik

#### **Hereditör hastalıklar**

1-Polikistik böbrek hastalığı

2-Medüller kistik hastalık

#### **Obstruktif nefropatiler**

1-Prostatik hastalık

2-Nefrolitiyazis

3-Retroperitoneal fibrozis/tümör

4-Konjenital

#### **Vasküler hastalıklar**

1-Hipertansif nefroskleroz

2-Renal arter stenozu

### **2.2 Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalıklar**

KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıkların daha sık görüldüğü ve bu hastaların yaşam sürelerinin kısaldığı bilinmektedir (2). Hafif böbrek işlev bozukluğu bile kardiyovasküler risk artışına yol açan bir tıbbi durum olarak değerlendirilmektedir (2). Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara kullanımı, kalp yetmezliği (KY), endokrin ve metabolik bozukluklar gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri kronik böbrek hastalarında normal popülasyona göre daha fazla bildirilmektedir. Bunun dışında KBH'na ait çeşitli faktörleri de kardiyovasküler hastalık sıklığının artmasına katkıda bulunmaktadır. Erken ve hızlanmış ateroskleroz bu hasta grubunda artmış kardiyovasküler mortalite için oldukça önemli bir sebeptir. KBH'nın erken evrelerinden itibaren başlayarak giderek artan inflamatuvar süreç, prokoagülan bir durum oluşturmakta ve trombosit aktivasyonuna neden olarak ateroskleroz sürecini hızlandırmaktadır (3). KBH'da artmış olan bu inflamatuvar süreç diğer yandan koroner arter hastalığında artmış olan arteriyel kalsifikasyon, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu sürecine katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler mortalitenin artışında önemli rol oynamaktadır (32). Kardiyovasküler mortalite riskindeki artış genç KBH'lı hastalarda dahi belirgin olarak göze çarpmaktadır ve böbrek hastalığı olmayan 70, 80'li yaşlardaki insanların riskine benzer mortalite oranları görülmektedir. Bu yüzden KBH'lı hastalar KVH için yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir ve kronik böbrek hastalığının varlığı koroner arter hastalığı gibi bir

risk faktörü olarak kabul edilmektedir (2,33).

KBH'da kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite riski renal replasman tedavisi gerektirme riskinden daha fazladır. KBH'nın evresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır. GFH 90 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>'nin altında olan yaklaşık 30.000 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar 5 yıl süreyle izlenmiş. Evre 2, 3, 4 hastalarda renal replasman tedavisi gereksinimi sırasıyla %1.1, %1.3, %19.9 olarak bulunmuş. Mortalite oranı ise sırasıyla %19.5, %24.3 ve %45.7 olarak bulunmuştur. Ölen hastalarda koroner arter hastalığı (KAH), KY, DM ve anemi insidansı daha yüksek tespit edilmiştir (34).

Diyalize giren hastalardaki erken ölümlerin yaklaşık %50'sinden sorumlu olan kardiyovasküler hastalıklar bu hastaların 5 yıllık sağ kalımlarının kanser hastalarınınkinden daha kötü olmasına yol açmaktadır (2). Renal replasman tedavisi (hemodiyaliz/periton diyalizi) uygulanan hastalar kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı ölümler için en büyük riske sahip kronik böbrek hastalarıdır. Bu hasta grubunda sol ventrikül hipertrofisi, volüm yüklenmesi, ani kardiyak ölüm, aritmiler, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve perikardit gibi kardiyovasküler hastalıkların sıklığı belirgin olarak artmıştır (2). Tüm bu sonuçlar, özellikle SDBY hastalarında genel popülasyona göre kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskindeki 1000 kat artışı açıklamaktadır (35-36).

### **2.2.1 Kronik Böbrek Hastalığında Kardiyovasküler Hastalık Risk Faktörleri**

Kardiyovasküler hastalık, KBH'nın oldukça erken evrelerinde gelişmeye başlamaktadır. DM, yaşlılık, dislipidemi ve HT gibi KAH risk faktörlerine ek olarak KBH'na özgü bir takım risk faktörleri nedeniyle bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık prevelansının yüksek olması beklenen bir durumdur (37). KBH oluşumu ile ortaya çıkan ve hastalığa özgü risk faktörleri arasında; albüminüri/proteinüri, inflamasyon, artmış volüm yükü, üremik toksinler, protrombotik faktörler, anemi, sekonder hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, oksidatif stres, sempatik aktivasyon ve hiperhomosisteinemi yer almaktadır (38-41).

KBH'nda arter duvarında kalınlaşma ve aortta sertleşme gibi kardiyovasküler hastalık bulguları renal replasman tedavisinin başlamasından çok daha önce gelişmeye başlar. KBH'nın ikinci ya da üçüncü evresindeki yaşlı hasta grubunda kardiyovasküler hastalık için geleneksel risk faktörleri kardiyovasküler sebepli ölümlerin temel katkı sağlayıcılarıdır (2). KBH'nın özellikle dördüncü evresi ise hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörleri ile ilgili iken, diyaliz hastalarına ait çalışmalar geleneksel olmayan risk

faktörlerinin bu hasta popülasyonunda normal sağlıklı nüfusa göre çok daha fazla etkisini gösterdiğini desteklemektedir (2). Geleneksel risk faktörleriyle geleneksel olmayan risk faktörleri genellikle iç içe geçmiştir, ayrımları zordur ve aralarındaki önem farkı büyük oranda bilinmemektedir (2) (Tablo 5).

**Tablo 5. Kronik böbrek hastalığında geleneksel ve geleneksel olmayan kardiyovasküler hastalık risk faktörleri (38,42)**

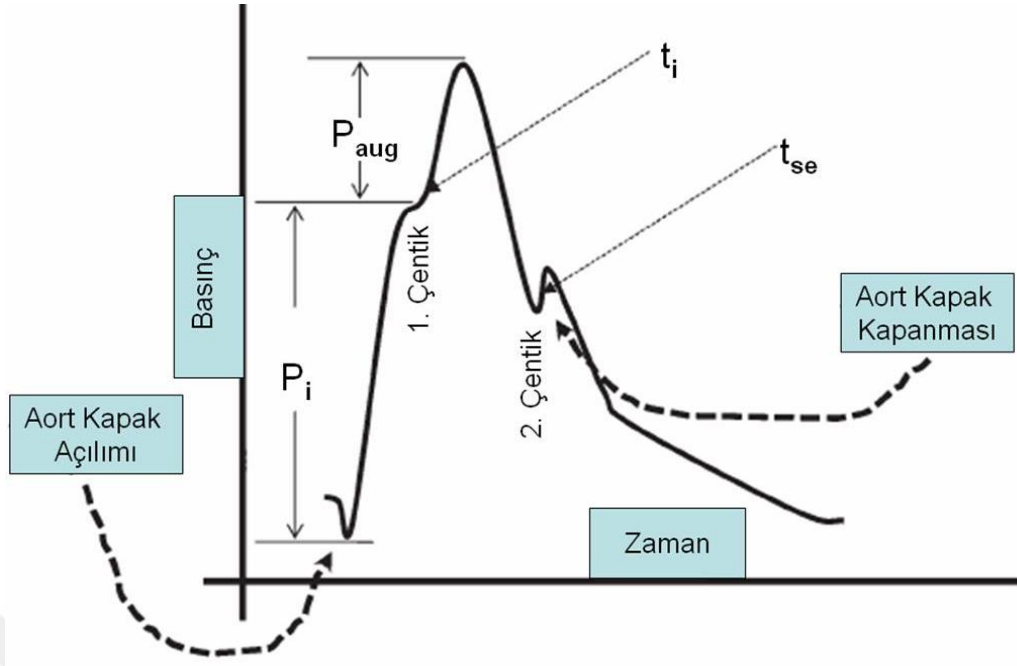
| <b>Geleneksel Risk Faktörleri</b> | <b>Geleneksel Olmayan Risk Faktörleri</b> |
|-----------------------------------|-------------------------------------------|
| Yaşlılık                          | Albüminüri                                |
| Erkek cinsiyet                    | Hiperhomosisteinemi                       |
| Hipertansiyon                     | Anormal kalsiyum/fosfor metabolizması     |
| DM                                | Volüm yüklenmesi/elektrolit bozukluğu     |
| Yüksek LDL                        | Oksidatif stres                           |
| Düşük HDL                         | İnflamasyon                               |
| Sol Ventrikül Hipertrofisi        | Malnutrisyon                              |
| Sigara                            | Trombojenik Faktörler                     |
| Hareketsizlik                     | Uyku Bozuklukları                         |
| Menopoz                           | Bozuk Nitrik Oksid-Endotelin Dengesi      |
| Kardiyovasküler Hastalık Öyküsü   | Lp(a) Lipoprotein                         |
|                                   | Anemi                                     |

Bu risk faktörlerine ek olarak kronik böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirildiği çalışmalarda GFH azalmasının kardiyovasküler hastalık gelişmesinde bağımsız bir risk faktörü olması ile ilgili giderek artan kanıtlar mevcuttur (38). Düşük GFH geleneksel olmayan üremik risk faktörleri arasında yer almaktadır. Diğer üremiye özgü kabul edilen risk faktörleri ise volüm yüklenmesi, üremik toksinler, anemi, vasküler kalsifikasyon, hiperparatiroidizm, fosfat birikimi ve hiperhomosisteinemidir (2).

### 2.3. Arteriyel Sertlik, PWV, Ai

Arteriyel sertlik esnek bir doku olan damar duvarının genişlemeye karşı direncini gösterir. Genişleyebilme özelliği olan arteriyel sistem, kalbin sistolü ile iletilen kanı içine alarak elastik özelliği sayesinde genişlemekte ve böylece kanın dokulara düzgün bir akımla ulaşmasını sağlamaktadır. Sol ventrikül kontraksiyonlarına rağmen dokulara oksijen ve besin gereksinimlerinin sürekli sağlanmasının temini açısından arteriyel sertlik kardiyovasküler fizyoloji için çok önemli bir role sahiptir. Sol ventrikül kontrakte olduğunda büyük arterlerde basınç artar. Bu sırada büyük arterlerde elastisite sayesinde genişleme olmakta ve sistol sırasında kalpten pompalanan kan aortada vücuttaki bütün damarlara iletilen basınç dalgası oluşturmaktadır ( $P_i$ ). Nabız dalga davranışı ventriküler kontraksiyon ve arterlerin elastisitesinden etkilenir. Basınç büyük arter bifurkasyonları ve yüksek dirençli arterler tarafından rezorbe edilir ve basıncın arteriyollere iletilmesi engellenir, geç sistol veya erken diyastolde aort köküne geri yansiyarak burada basınç artışına ve dolayısıyla koronerlerin perfüzyonuna katkıda bulunur. Bu basınç artışına augmentasyon basıncı ( $P_{aug}$ ) denmektedir (43).

Normal gençlerde, yani elastisitesi normal olanlarda pik sistolik kan basıncı sadece ileri yayılan basınç dalgası tarafından oluşturulur. Bu dalga yayılım hızı elastik arterlerde yavaş olduğundan distalden geri yansıdığında aort köküne diyastolde ulaşarak diyastolik basınç artışı oluşur ve böylece koroner perfüzyon desteklenir. Geç sistolde aortik kan azalmasıyla aortik nabız basıncı azalmaya başlar. Bu azalma aort kapağının kapanmasıyla oluşan 2. çentiğe kadar devam eder. Aort kapağı kapanınca hafif bir basınç artışı olup daha sonra diyastolik seviyelere geriler (şekil 2) (43) .



**Şekil 2;** Aortik basınç trasesi ve ana bileşenleri.  $P_i$ ; İleriye dalga basıncı,  $P_{aug}$ ; Yansıyan dalga basıncı,  $t_i$ ; yansıyan basınç dalgasının Aort köküne geri gelme zamanı,  $t_{se}$ ; sistolik ejeksiyon zamanı (43)

Arteriyel sertlik artışı aterosklerozdan önce ortaya çıkar ve ateroskleroz için risk faktörü olarak değerlendirilir (4). Klasik risk faktörleri ateroskleroz hakkında dolaylı olarak bilgi verir oysaki arteriyel sertlik doğrudan damar yapısı hakkında bilgi verir. Bu nedenle arteriyel sertliğin sadece klinik durumlarda değil asemptomatik hastalarda da kardiyovasküler riski belirlemede kullanımının yararlı olduğu düşünülmektedir. Arteriyel sertliğin sol ventrikül fonksiyonları ve koroner sirkülasyon üzerine olumlu etkileri vardır. Yaşla birlikte arterlerde elastin parçalanarak azalır ve yerini kollajen alır (44,45,46). Bu süreç zamanla aortik sertlikte ve santral augmentasyon basıncında artışa neden olur. Bu değişikliğin klinik yansıması ise sistolik kan basıncı ve nabız basıncı artışı şeklinde görülür (43).

Sistoldeki yüksek basınç sol ventrikül hipertrofisi, oksijen gereksiniminin artması, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve tüm bunların sonucunda sol ventrikül yetersizliğine neden olur. Diyastoldeki basınç düşüklüğü ise koroner perfüzyon azalması ve miyokardiyal iskemiye neden olur. Ayrıca kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliği büyük arterlerde artmış shear stres sonucu ateroskleroz gelişimine, plak rüptürüne ve akut arter tıkanıklığına neden olmaktadır. Arteriyel sertliğin sebep ve sonuçları şekil 3’de gösterilmiştir (43).



daha düşük olmasını açıklamaktadır. Sertlik artışı santral ve perifer arasındaki nabız basıncı farkının azalmasına neden olmaktadır. Arteriyel sertlik artışı aortadan perifere giden basınç dalgasının hızlı iletilmesine ve periferden geri yansıyan basınç dalgasının aort köküne erken dönemde, geç sistolde ulaşmasına sebep olmaktadır. Bu durumda yansıyan dalga ileri yayılan dalgaya eklenerek santral sistolik kan basıncında ve ventriküler afterloadda artışa neden olmaktadır. Yaşlı hastalarda bu mekanizma ile 30-40 mmHg kadar izole sistolik basınç artışı oluşabilmektedir. Geriye yansıma diyastolde değil de sistolde olduğu için santral diyastolik kan basıncı düşüşü ve koroner arterlerde perfüzyon bozukluğu meydana gelmektedir (43).

Erken yaşlarda aortik kompliyans çok iyi olduğundan PWV düşüktür ve bu nedenle yansıyan dalga geriye geç gelir. Geç sistoldeki basınç artışı çok küçük, basınç dalgasının başlangıç piki geç sistoldeki basınçtan çok yüksektir. Bu nedenle gençlerde aortik Ai sıfıra yakın veya yansıyan dalga ileriye yönelik dalga ile pik sistolik basınç oluştuktan sonra çarpışırse negatif değerlerde dahi olabilir. Yaş arttıkça aorta sertliği artışı ve PWV’de artış olmaktadır. Böylece geriye dönen dalga daha erken gelir ve geç sistolde basınç artışına neden olur. Bunun sonucunda yaşlılarda Ai pozitif değerlere yükselir, hatta yansıyan dalga çok erken gelirse Ai %50 düzeyine erişebilir. Aorta ve karotis Ai’nde olduğu gibi radial Ai de yaşlanma ile artmaktadır (43).

### **2.3.1. Arteriyel Sertlikle İlişkili Faktörler**

Artmış PWV güçlü ve bağımsız bir kardiyovasküler risk belirticidir (49). Santral aorta ve dallarında sertlik artışı sistolik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, inme, kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonla ilişkilidir (50). Kan basıncı ve yaş arteriyel sertliği etkileyen önemli faktörlerdir. Yaş arttıkça arteriyel sertlikte artış olmaktadır. Büyük arterlerde duvar kalınlığındaki artışla birlikte lümen genişlemesi, damar duvarında elastinin yerini gittikçe kollajenin almasıyla damar sertliği artar. Yaşın artmasıyla birlikte damar yapısındaki önemli değişikliklerden biri de damar duvarında kalsiyum birikmesidir. Damar duvarının kalsiyum içeriği yaşla birlikte artar ve özellikle 40-50’li yaşlardan sonra arteriyel sertlik artışında önemli rol oynar (51). Yaşlanma ile birlikte büyük arterlerde bu değişiklikler olmasına rağmen distaldeki musküler arterler ve arteriyoller bu değişikliklerden oldukça az etkilenirler. DM, HT den başka bazı genetik bozukluklarda ve inflamatuvar hastalıklarda da (Romatoit artrit ve Sistemik Lupus Eritomatozus vb) arteriyel sertlik artışı görülür (52). Arteriyel sertlik artışında endotel disfonksiyonu, medial

kalsifikasyon, matriks metalloproteinaz salınımı ve vazo vazorumlar çevresinde oluşan hücre infiltrasyona sekonder oluşan iskeminin etkili olduğu düşünülmektedir (43).

İzole sistolik HT arteriyel sertliğin klinik belirtisi olabilir. İzole sistolik HT’da nabız basıncı da artmaktadır. Sonuç olarak arteriyel sertliğin artması sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve PWV artışına neden olmakta ve böylece kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve kalp yetersizliği riski artmaktadır. Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Tedavi Klavuzu subklinik organ hasarı tayini için PWV değerlendirmesini önermektedir. Arteriyel sertlik artışı sol ventrikül afterloadını artırarak sol ventrikül hipertrofisine ve koroner perfüzyon bozukluğuna neden olmaktadır. Arteriyel sertlik klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız prediktif bir değere sahiptir. Klasik risk faktörlerine ilave olarak bu risk faktörleri dışındaki diğer tüm kişisel, genetik ve çevresel faktörlerin etkilerini bir arada değerlendiren bir prediktif veri sağlar (43).

SDBY olan hastaların kendileriyle aynı yaş ve kan basıncına sahip normal popülasyona göre arteriyel sertliklerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53). KBH olanlarda sertlik artışının kesin mekanizması net olmamakla birlikte volüm yüklenmesi, arteriyel kalsifikasyon, mikroinflamasyon, sempatik aktivite artışı, renin-anjiyotensin aldosteron sistem aktivasyonu ve nitrik oksit sistemindeki bozukluklar muhtemel etkenler olarak değerlendirilmektedir (54).

## 2.4. Uyku

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Uyku süresini ortalama sekiz saat kabul edersek insan ömrünün yaklaşık üçte biri uykuda geçmektedir (60).

American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2007 yılında uyku ve uykuyla ilişkili olayların skorlanması için bir uzlaş raporu hazırlamıştır. Buna göre uyku evrelemesinde kullanılan terminoloji; uyanıklık, Non-REM Evre 1, Non-REM Evre 2, Non-REM Evre 3 ve REM evresi olarak tanımlanmıştır (56).

NREM Evre 1 (%2-5) ve NREM Evre 2 (%45-55) yüzeysel uykudur, kolaylıkla uayandırılabilir.

NREM Evre 3 (%20-25) derin uyku dönemidir (57). Uykunun en dinlendirici dönemidir (56).

REM döneminin (%20-25) ruhsal dinlenmenin sağlandığı ve rüyaların görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir. REM uykusunun tanımlanmasından sonra bu uyku dönemi ile öğrenme ve bellek pekiştirme arasında bağlantı olduğunu gösteren önemli çalışmalar yapılmıştır (58). Beynin aktif olduğu bir dönemdir (56,59).

### 2.4.1 Kronik Böbrek Hastalığı ve Uyku

Hem SDBY'li hastalarda hem de prediyaliz KBH olanlarda uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir (9,60). Uyku bozukluğu evre 3-5 kronik böbrek hastalarının yaklaşık yarısını etkilemektedir (14). Skorlama sistemine dayanan standardize edilmiş anketlerle (Pittsburgh uyku kalitesi indeksi, Epworth skalası, Stanford skalası gibi) yapılan değerlendirmelerde hemodiyalize giren hastalarda uyku bozukluğu sıklığı %45-83 arasında bulunmuş. Periton diyalizi uygulayan hastalarda bu sıklık %68-75 arasında bulunmuş (10,11). Prediyaliz KBH olanlarda ise kötü uyku kalitesi oranları %14-85 arasında değişmektedir (9,60).

Uyku bozukluğu özellikle diyalize giren (hemodiyaliz veya periton diyalizi) kronik böbrek hastalarında daha siktir ve uyku bozukluğu renal fonksiyon azalmasıyla daha da ağırlaşır (15). Çeşitli çalışmalar SDBY'li hastalarda uyku apnesi, uykusuzluk, periyodik ekstremit hareket bozukluğu, huzursuz bacak sendromu ve genel kötü uyku kalitesi gibi uyku bozukluklarının prevalansının %30-%80 arasında olduğunu göstermiştir (9).

Depresyon, anksiyete ve stres gibi psikolojik faktörler, sigara kullanımı ve aşırı kahve kullanımı gibi yaşam biçimi faktörleri, böbrek yetmezliği hastalığının kendisine ait çeşitli faktörler (anemi, üremik semptomlar, metabolik değişiklikler vb.), diyaliz tedavisi ile ilgili faktörler (sıvı elektrolit ve asit baz dengesindeki hızlı değişiklikler, sitokin üretimi vb.) ve artmış yaş gibi faktörler kronik böbrek hastalarında uyku bozukluklarını kötü yönde etkilemektedir (61).

KBH olanlarda uyku bozukluklarının sık görülmesinde üremik toksinlerin ve volüm yüklenmesinin katkısının önemli olduğu düşünülmektedir. Bazı otörler diyaliz etkinliği ve total vücut sıvısı ile uyku apnesi arasında korelasyon olduğunu düşünülmektedir (62). Sıvı yüklenmesinde üst hava yolu ödeminin uyku bozukluğuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (63).

KBH olanlarda melatonin salınımının bozulması da uyku bozukluğuna katkıda bulunur (63). Son veriler KBH evresi ile melatonin salınım ritmi ve amplitüdü arasında ters bir korelasyon olduğunu göstermektedir. İleri evrelerde melatonin salınımındaki bozulma artmakta ve diyalize bağımlılık durumunda en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (64). Bu bulgular KBH’da uyku bozukluğu için melatonin kullanımının semptomları hafifletmek için kullanılabileceğini desteklemektedir. Gerçekten de hemodiyaliz hastalarında melatonin kullanımının uyku parametrelerinde düzelme sağladığı gösterilmiştir (64).

KBH hastalarında uyku bozukluğunu değerlendiren çalışmalarda kötü uyku kalitesi ile spesifik laboratuvar değişkenleri arasında tutarsızlıklar vardır. Kurella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada eGFR ile uyku kalitesi arasında belirgin ilişki olduğu gösterildiği halde (65), diğer bir kısım çalışmalarda renal fonksiyonla uyku kalitesi arasında ilişki olduğu gösterilememiş. Ek olarak bazı çalışmalarda serum üre, fosfat ve parathormon seviyeleri ile uyku bozukluğu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (11,12). Fakat çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur.

#### 2.4.2 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Uyku

Kronik böbrek hastalarında kötü uyku kalitesi artmış mortalite riski ile ilişkilidir (9). KBH'nın neredeyse tüm evrelerinde mortalitenin en sık sebebi kardiyovasküler hastalıklardır (9) ve yapılan son çalışmalar uyku bozukluğunun sadece hayat kalitesini azaltmakla kalmayıp kardiyovasküler hastalık progresyonuyla da ilişkili olduğunu göstermektedir (9,66,67). Bir çalışmada 8 saat uyku süresine göre 5 saat veya daha az uyku süresinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (68).

Uyku bozukluğu genel popülasyonda kognitif fonksiyonları ve birçok metabolik yolağı olumsuz şekilde etkilemektedir. Uyku durumunun ateroskleroz için primer bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar gittikçe artmaktadır. Kısa uyku süresi kardiyovasküler hastalıklara neden olan HT, Tip 2 DM, hiperkortizolemi ve artmış katekolaminerjik aktivite ile ilişkilidir (6,7,8). Kısa uyku süresiyle metabolik sendrom arasındaki ilişkide mekanizma tam olarak bilinmemesine rağmen sağlıklı bireylerde uyku bozukluğu bozulmuş glukoz toleransına, yüksek kolesterol seviyelerine ve artmış sempatik aktiviteye neden olmaktadır (69).

Uyku değişikliklerinin otonom sinir sistemi değişiklikleriyle birlikte kardiyovasküler regülasyonu da etkilediği artık bilinmektedir (70,71,72). Uyku bozukluklarının halen tartışmalı olmasına rağmen sempatik aktivasyonu tetiklediği ve sistemik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir (73-76). Bu durum uyku kaybıyla birlikte HT ve ilaca dirençli HT prevalansının artmasını kısmen açıklamaktadır (77,78).

Uykuyla birlikte belirgin kardiorespiratuvar değişiklikler oluşmaktadır. Uykunun evresine bağlı olarak çeşitli hemodinamik ve otonomik değişiklikler gözlenmektedir (70,79). Non REM evresi sırasında kalp hızında, sistolik basınçta ve kardiyak outputta %15 e kadar düşme olmaktadır. Bu değişiklikler yavaş dalga uykusunda belirgin olup otonomik değişiklikler sonucu olduğu düşünülmektedir. Non REM evresinde parasempatik aktivite artma eğilimindedir ve kalp hızındaki düşüşten büyük oranda bu artmış parasempatik aktivite sorumludur (70,71,79).

REM evresinde de oldukça önemli değişiklikler oluşmaktadır. Bu uyku evresi generalize kas atonisi, düzensiz solunum ve hızlı göz hareketleriyle karakterizedir. Bu evrede kararsız kalp hızı yükselmeleri ve kan basıncı yükselmeleri gibi hemodinamik değişiklikler olmaktadır. Sonuç olarak muhtemel kardiyovasküler risk faktörü olarak değerlendirilen REM evresindeki sempatik aktiviteye karşın non REM evresi kardiyovasküler dinlenme ile ilişkilidir (70,71,79). Uyku bozukluğu ile kardiyovasküler

sonuçları arasındaki ilişkide nokt rnel sempatik aktivite artışı anahtar role sahiptir. Bu artmış sempatik aktivite gece kan basıncı düşüşünü kısıtlar ve sempatik tonusun persistan di rnel olarak yüksek kalmasına yol açar. Nokt rnel kan basıncı düşüşü körelmiş olanların da büyük oranda daha yüksek hedef organ hasarına ve kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduğu bilinmektedir (79).

Ayrıca sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyon da uykuyla ilişkilidir ve hipertansiyonun yanı sıra diğer kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini ve progresyonunu da etkiler (79).

Uyku durumu aynı zamanda KAH ile de ilişklidir. Uzun uyku süresinin daha az koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada uykusuzluğun akut myokard infarktüsü riskini orta dercede artırdığı gösterilmiştir (81,82).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Bu kesitsel çalışma Kasım 2014 ile Mart 2015 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğinden takipli kronik böbrek hastalığı olan hastalar ile yapıldı. Dışlama kriterlerine göre hastalar çalışmaya dahil edildi.

Dışlama kriterleri;

- 1- 18yaşın altında olanlar,
- 2- Uyku ilacı kullananlar,
- 3- Koroner arter hastalığı (KABGO-Koroner Arter By-pass Greft Operasyonu/ PTCA-Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti/ Koroner Stent) olanlar,
- 4- Diyalize (hemodiyaliz/periton diyalizi) girenler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma için N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21/11/2014 tarihli 2014/22 sayılı karar ile onay alındı. Tüm hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildi ve kendilerine “bilgilendirilmiş onam formu” imzalatıldı.

Çalışma grubunun yaş, cinsiyet, kan basıncı, boy, kilo, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, sigara kullanım durumu, kullandığı ilaçlar kaydedildi. Tüm hastaların kan basıncı değerleri hasta oturur pozisyonda, kalibre edilmiş mercury sfingomanometre ve uygun boyutlarda manşon kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Rutin laboratuvar tetkiklerinden serum üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, albumin, ferritin, parathormon, glukoz, HbA1C, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, CRP, hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit, MCV, MPV, RDW, tam idrar tahlilindeki proteinüri ve eritorsitüri durumu, spot idrarda kreatin ve protein ile venöz kan gazı değerleri kaydedildi.

#### **3.2. Uyku Kalitesi Değerlendirmesi**

Hastaların uyku kalitesi Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ile değerlendirildi. Son bir aylık uyku kalitesini belirlemede yaygın olarak kullanılan PUKİ güvenilir ve tutarlı bir anket olup birçok hasta grubunda uygulanmaktadır. PUKİ, bireyde son bir aylık uyku kalitesinin, uyku miktarının, uyku bozukluğunun varlığının ve şiddetinin değerlendirilmesini sağlayan 19 soru içeren güvenli ve tutarlı bir uyku anketi olup Türk

hastalara uyarlaması Ağargün ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (83). Öznel uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğunun değerlendirildiği yedi bölümden oluşmaktadır. Her birinin yanıtı belirti sıklığına göre 0–3 arasında puanlanmaktadır. Puanlama; geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada birden az ise 1, haftada bir veya iki kez ise 2, haftada üç veya daha fazla ise 3 olarak yapılmaktadır. Ankette sorulan uyku kalitesi değerlendirmesi ise; çok iyi 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olacak şekilde puanlanmaktadır. Elde edilen toplam puan 0 ile 21 arasında değişmektedir. Toplam puanın 5 ve üzerinde olması klinik olarak uyku kalitesinin anlamlı düzeyde kötü olduğunu göstermektedir. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin tanısal duyarlılığı %89.6 ve özgüllüğü %86.5’dir (84,85).

### **3.3. PWV ve Ai Ölçümü (Arteriyel Sertlik Ölçümü)**

PWV ve Ai Mobil-O-Graph NG (İ.E.M GmbH Stolberg Germany) arteriyograf cihazı kullanılarak ölçüldü. Bu cihaz ossilometrik yöntemle üst ekstremiteden, brakial arter üzerinden tüm arteriyel sertlik parametrelerinin ölçülmesini sağlamaktadır. Hastalar çalışma için ayrılmış sessiz, dış uyaranlardan uzak bir odada en az 5 dk istirahatte bekledikten sonra ölçümleri yapıldı. İşlem öncesinde hastaların yarım saat süre ile tütün ve kahve gibi stimülanları almadığına dikkat edildi.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiki analizi SPSS 15.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Veriler  $\pm$  standart sapma olarak verildi ve  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi. Uyku kalitesi iyi ve kötü olan hastaların karşılaştırılmasında dağılım normal olduğunda “t testi”, olmadığına ise “Mann-Whitney Testi” uygulandı. Karşılaştırılan veriler kategorik olduğunda ise “ $X^2$  testi” uygulandı. İki den fazla grup ortalamalarının karşılaştırılmasında tek yönlü ANOVA kullanıldı ve anlamlılık tespit edilen değişkenlerde Post Hoc Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Pittsburgh uyku puanının bağımsız belirleyicilerini tespit etmek için liner regresyon analizi yapıldı. Kötü uyku kalitesi riskini belirlemek için multivaryans lojistik regresyon analizi uygulandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 199 prediyaliz kronik böbrek hastası dahil edildi. Bu hastalardan 89 hastada (%44,7) kötü uyku kalitesi mevcuttu. KBH zemininde yatan primer hastalığın uyku kalitesine anlamlı etkisi yoktu ( $p=0,634$ ). Primer hastalıkların oranları aşağıda gösterilmiştir (Tablo 6).

Uyku kalitesi kötü olanların, uyku kalitesi iyi olanlara göre anlamlı olarak daha yaşlı oldukları görüldü ( $p=0,029$ ). Uyku kalitesi iyi olanların yaş ortalaması  $54,7 \pm 13$  iken uyku kalitesi kötü olanların yaş ortalaması  $58,3 \pm 10,4$  idi (Tablo 6).

Uyku kalitesi kadınlarda erkeklere oranla belirgin olarak daha kötüydü ( $p<0,001$ ). Uyku kalitesi kötü olanların %66,3'ünü kadınlar oluşturmaktaydı (Tablo 6).

**Tablo 6. Prediyaliz kronik böbrek hastalarının uyku kalitelerine göre demografik özellikleri**

| Parametre                   | Uyku kalitesi iyi olanlar (n:110) | Uyku kalitesi kötü olanlar (n:89) | p değeri         |
|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| Yaş (yıl)                   | $54,7 \pm 13$                     | $58,3 \pm 10,4$                   | <b>0,029</b>     |
| Cinsiyet                    |                                   |                                   | <b>&lt;0,001</b> |
| -Kadın                      | 45 (%40,9)                        | 59 (66,3)                         |                  |
| -Erkek                      | 65 (%59,1)                        | 24 (33,7)                         |                  |
| Primer hastalık             |                                   |                                   | 0,634            |
| -Diyabetes Mellitus         | 27 (%24,9)                        | 29 (%32,6)                        |                  |
| -Hipertansiyon              | 25 (%22,7)                        | 16 (%18)                          |                  |
| -Glomerulonefrit            | 11 (%10)                          | 12 (%13,5)                        |                  |
| -Polikistik böbrek h.       | 14 (%12,7)                        | 12 (%13,5)                        |                  |
| -Amiloidoz                  | 3 (%2,7)                          | 0 (%0)                            |                  |
| -Kronik interstisyel nefrit | 6 (%5,5)                          | 4 (%4,5)                          |                  |
| -Ürolojik nedenler          | 4 (%3,6)                          | 2 (%2,2)                          |                  |
| -Bilinmeyen                 | 20 (%18,2)                        | 14 (%15,7)                        |                  |
| Sigara                      |                                   |                                   | 0,167            |
| -İçen                       | 13 (%11,8)                        | 6 (%6,7)                          |                  |
| -İçmeyen                    | 97 (%88,2)                        | 83 (%93,3)                        |                  |

Obez olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede uyku kalitesinin daha kötü olduğu görüldü. Obeziteyi değerlendirmek için vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı olmak üzere dört antropometrik ölçüm kullanıldı. Kalça çevresinin uyku kalitesiyle ilişkisinin diğer antropometrik ölçümlerden daha kuvvetli olduğu görüldü ( $r=0,241$   $p=0,001$ ) (Tablo 8).

Uyku kalitesi kötü olanlarda laboratuvar parametrelerinden serum fosfor, total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü (*sırasıyla*  $p=0,003$   $p=0,017$   $p=0,015$ ) (Tablo 7).

Laboratuvar parametrelerinden sadece serum fosfor, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin uyku kalitesiyle pozitif korelasyon gösterdiği bulundu (*sırasıyla*  $r=0,222$   $p=0,002$ ,  $r=0,196$   $p=0,006$ ,  $r=0,142$   $p=0,048$ ). Serum trigliserid düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi ile serum fosfor düzeyi yükseldikçe uyku kalitesi kötüleşmekteydi (Tablo 8).

Aterosklerozun erken göstergesi olan PWV uyku kalitesi kötü olanlarda anlamlı olarak daha yüksekti ( $p=0,012$ ). Aynı zamanda PWV ile uyku kalitesi arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon da olduğu görüldü ( $r=0,153$   $p=0,034$ ) (Tablo 8).

Sistolik kan basıncı ve nabız basıncının uyku kalitesi kötü olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (*sırasıyla*  $p=0,020$   $p=0,028$ ) (Tablo 7).

Uyku süresi kısa olanlarda anlamlı olarak uyku kalitesi daha kötüydü ( $p=0,045$ ). Aynı zamanda uyku süresi ile uyku kalitesi arasında negatif korelasyon tespit edildi ( $r=-0,650$   $p<0,001$ ) (Tablo 8).

**Tablo 7. Prediyaliz kronik böbrek hastalarının uyku kalitelerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri**

| Parametre                                     | Uyku kalitesi iyi olanlar (n:110) | Uyku kalitesi kötü olanlar (n:89) | P değeri         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| <b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 29,3 ± 5,5                        | 32,3 ± 7,3                        | <b>0,002</b>     |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>                       | 96,1 ± 14,0                       | 100,0 ± 13,5                      | <b>0,047</b>     |
| <b>Kalça çevresi (cm)</b>                     | <b>99,8 ± 14,7</b>                | <b>108,5 ± 16,7</b>               | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Bel/kalça oranı</b>                        | 0,97 ± 0,15                       | 0,93 ± 0,13                       | <b>0,045</b>     |
| Kreatinin (mg/dL)                             | 2,68 ± 1,30                       | 2,60 ± 2,20                       | 0,835            |
| Ürik asit (mg/dL)                             | 7,16 ± 1,65                       | 7,26 ± 1,53                       | 0,660            |
| Kalsiyum (mg/dL)                              | 9,0 ± 0,80                        | 9,0 ± 0,70                        | 0,842            |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>                         | <b>3,45 ± 0,91</b>                | <b>3,80 ± 0,74</b>                | <b>0,003</b>     |
| Albumin (g/dL)                                | 3,95 ± 0,40                       | 3,93 ± 0,35                       | 0,666            |
| Ferritin (ng/ml)                              | 129,5 ± 143,0                     | 116,8 ± 230,4                     | 0,118            |
| Parathormon (pg/mL)                           | 184,3 ± 157,7                     | 179,0 ± 135,8                     | 0,847            |
| <b>Total kolesterol (mg/dL)</b>               | <b>201,7 ± 43,0</b>               | <b>218,1 ± 52,0</b>               | <b>0,017</b>     |
| <b>LDL (mg/dL)</b>                            | <b>128,1 ± 34,8</b>               | <b>141,7 ± 42,3</b>               | <b>0,015</b>     |
| HDL (mg/dL)                                   | 40,9 ± 10,2                       | 42,2 ± 10,3                       | 0,381            |
| Trigliserid (mg/dL)                           | 179,6 ± 118,9                     | 176,7 ± 88,4                      | 0,531            |
| CRP (mg/l)                                    | 8,90 ± 16,0                       | 8,90 ± 10,6                       | 0,093            |
| Hemoglobin (g/dL)                             | 12,8 ± 2,20                       | 12,6 ± 1,8                        | 0,499            |
| Ph                                            | 7,35 ± 0,06                       | 7,33 ± 0,05                       | 0,094            |
| Bikarbonat (mEq/L)                            | 21,7 ± 3,20                       | 22,0 ± 3,3                        | 0,602            |
| <b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>            | <b>135,7 ± 18,0</b>               | <b>142,2 ± 20,5</b>               | <b>0,020</b>     |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg)                 | 88,3 ± 12,3                       | 90,1 ± 12,5                       | 0,316            |
| Ortalama arteriyel basınç (mmHg)              | 110,1 ± 13,3                      | 114,0 ± 14,6                      | 0,053            |
| Nabız sayısı (1/dk)                           | 73,2 ± 13,6                       | 77,1 ± 14,7                       | 0,059            |
| <b>Nabız basıncı (mmHg)</b>                   | <b>47,2 ± 14,8</b>                | <b>52,1 ± 16,0</b>                | <b>0,028</b>     |
| Augmentation İndeksi (%)                      | 25,1 ± 14,6                       | 28,4 ± 14,0                       | 0,116            |
| <b>Pulse Wave Velocity (m/s)</b>              | 8,30 ± 1,87                       | 8,94 ± 1,61                       | <b>0,012</b>     |
| <b>Uyku süresi (saat)</b>                     | 7,86 ± 1,18                       | 6,12 ± 1,83                       | <b>0,045</b>     |
| Spot idrarda protein/kreatinin                | 1,89 ± 2,04                       | 2,50 ± 2,48                       | 0,064            |
| GFR (ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )              |                                   |                                   | 0,981            |
| -Evre 3                                       | 41 (%37,3)                        | 34 (%38,2)                        |                  |
| -Evre 4                                       | 46 (%41,8)                        | 36 (%40,4)                        |                  |
| -Evre 5                                       | 23 (%20,9)                        | 19 (%21,3)                        |                  |

**Tablo 8. Prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesi ve PWV ile ilişkili olan faktörlerin korelasyon analizi**

|                                         | PUKİ puanı |                     | PWV       |                     |
|-----------------------------------------|------------|---------------------|-----------|---------------------|
| <b>PUKİ puanı</b>                       | r: 1       | p: -                | r: 0,153  | <b>p: 0,034</b>     |
| <b>PWV (m/s)</b>                        | r: 0,153   | <b>p: 0,034</b>     | r: 1      | p: -                |
| <b>Uyku süresi (saat)</b>               | r: -0,650  | <b>p: &lt;0,001</b> | r: -0,107 | p: 0,141            |
| <b>Yaş (yıl)</b>                        | r: 0,129   | p: 0,069            | r: 0,902  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>Cinsiyet (1:Kadın 2:Erkek)</b>       | r: -0,285  | <b>p: &lt;0,001</b> | r: 0      | p: 0,999            |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>           | r: 0,201   | <b>p: 0,005</b>     | r: 0,213  | <b>p: 0,003</b>     |
| <b>Bel çevresi (cm)</b>                 | r: 0,141   | <b>p: 0,050</b>     | r: 0,287  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>Kalça çevresi (cm)</b>               | r: 0,241   | <b>p: 0,001</b>     | r: 0,177  | <b>p: 0,015</b>     |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>                   | r: 0,222   | <b>p: 0,002</b>     | r: 0,122  | p: 0,093            |
| <b>Albümin (g/dL)</b>                   | r: 0,041   | p: 0,567            | r: -0,146 | <b>p: 0,043</b>     |
| <b>Total kolesterol (mg/dL)</b>         | r: 0,224   | <b>p: 0,002</b>     | r: 0,152  | <b>p: 0,039</b>     |
| <b>LDL (mg/dL)</b>                      | r: 0,196   | <b>p: 0,006</b>     | r: 0,150  | <b>p: 0,041</b>     |
| <b>Trigliserid (mg/dL)</b>              | r: 0,142   | <b>p: 0,048</b>     | r: 0,044  | p: 0,554            |
| <b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>      | r: 0,132   | p: 0,066            | r: 0,543  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>     | r: 0,053   | p: 0,468            | r: 0,163  | <b>p: 0,025</b>     |
| <b>Ortalama arteriyel basınç (mmHg)</b> | r: 0,109   | p: 0,132            | r: 0,424  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>Nabız basıncı (mmHg)</b>             | r: 0,137   | p: 0,059            | r: 0,555  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>Augmentasyon İndeksi (%)</b>         | r: 0,152   | <b>p: 0,036</b>     | r: 0,302  | <b>p: &lt;0,001</b> |
| <b>eGFR (ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>)</b>  | r: -0,041  | p: 0,565            | r: -0,164 | <b>p: 0,023</b>     |
| <b>CRP (mg/l)</b>                       | r: 0,152   | <b>p: 0,032</b>     | r: 0,236  | <b>p: 0,001</b>     |

Aterosklerozun erken göstergesi olan PWV ile ilişkili laboratuvar parametreleri serum albümin, total kolesterol, LDL kolesterol, CRP ve eGFR olarak bulundu. PWV ile eGFR arasında negatif korelasyon mevcuttu ( $r=-0,164$   $p=0,023$ ) (Tablo 8).

PWV'yi etkileyen klinik parametreler ise uyku kalitesi, ileri yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama arteriyel basınç, nabız basıncı ve Augmentasyon indeksi olarak bulundu (Tablo 8).

Uyku kalitesi ile laboratuvar parametrelerinden serum fosfor, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (*sırasıyla*  $r=0,222$   $p=0,002$ ,  $r=0,224$   $p=0,002$ ,  $r=0,196$   $p=0,006$ ,  $r=0,142$   $p=0,048$ ) (Tablo 8).

Klinik parametrelerden ise PWV, kadın cinsiyet, vücut kitle indeksi, bel çevresi ve kalça çevresi ile uyku kalitesi arasında pozitif korelasyon varken; yalnızca uyku süresi ile uyku kalitesi arasında negatif korelasyon mevcuttu (Tablo 8).

**Tablo 9. Prediyaliz kronik böbrek hastalarının hastalık evrelerine göre klinik ve laboratuvar bulguları**

|                                | <b>Evre 3</b> | <b>Evre 4</b> | <b>Evre 5</b> | <b>p</b>         |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|------------------|
| Yaş (yıl)                      | 55,4 ± 12,7   | 56,5 ± 12,0   | 57,6 ± 11,1   | 0,612            |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> )       | 31,8 ± 7,5    | 30,0 ± 5,9    | 29,9 ± 5,7    | 0,169            |
| Bel çevresi (cm)               | 98,2 ± 13,7   | 97,2 ± 12,6   | 98,6 ± 16,9   | 0,837            |
| Kalça çevresi (cm)             | 104,6 ± 17,1  | 102,8 ± 15,9  | 103,8 ± 15,4  | 0,794            |
| Bel/kalça oranı                | 0,95 ± 0,13   | 0,96 ± 0,13   | 0,97 ± 0,20   | 0,846            |
| <b>Kreatinin (mg/dL)</b>       | 1,64 ± 0,34   | 2,57 ± 0,59   | 4,57 ± 1,0    | <b>&lt;0,001</b> |
| Ürik asit (mg/dL)              | 7,13 ± 1,70   | 7,25 ± 1,53   | 7,25 ± 1,55   | 0,872            |
| <b>Kalsiyum (mg/dL)</b>        | 9,2 ± 0,57    | 9,3 ± 0,62    | 8,5 ± 0,98    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Fosfor (mg/dL)</b>          | 4,04 ± 0,30   | 3,95 ± 0,36   | 3,76 ± 0,48   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Ferritin (ng/ml)</b>        | 86,6 ± 81,4   | 122,5 ± 153,7 | 192,1 ± 317,3 | <b>0,013</b>     |
| <b>PTH (pg/mL)</b>             | 124,6 ± 112,0 | 117,7 ± 130,2 | 291,2 ± 176,1 | <b>&lt;0,001</b> |
| Total kolesterol (mg/dL)       | 211,2 ± 49,9  | 204,5 ± 45,7  | 214,0 ± 43,4  | 0,522            |
| LDL (mg/dL)                    | 135,6 ± 41,3  | 129,8 ± 35,7  | 140,3 ± 39,9  | 0,349            |
| HDL (mg/dL)                    | 41,9 ± 10,0   | 40,9 ± 10,5   | 41,8 ± 10,2   | 0,828            |
| Trigliserid (mg/dL)            | 191,7 ± 134,9 | 172,5 ± 82,1  | 165,4 ± 84,7  | 0,36             |
| CRP (mg/l)                     | 8,25 ± 12,23  | 8,49 ± 12,88  | 10,80 ± 17,86 | 0,6              |
| <b>Hemoglobin (g/dL)</b>       | 13,7 ± 1,9    | 12,6 ± 1,7    | 11,3 ± 1,8    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Ph</b>                      | 7,36 ± 0,06   | 7,33 ± 0,05   | 7,32 ± 0,06   | <b>0,025</b>     |
| <b>Bikarbonat (mEq/L)</b>      | 22,66 ± 3,12  | 21,84 ± 3,0   | 20,49 ± 3,44  | <b>0,025</b>     |
| <b>Sistolik KB (mmHg)</b>      | 134,0 ± 16,9  | 139,6 ± 17,0  | 144,8 ± 25,4  | <b>0,013</b>     |
| Diyastolik KB (mmHg)           | 86,9 ± 10,5   | 89,3 ± 12,5   | 92,6 ± 14,5   | 0,06             |
| <b>Ortalama AB (mmHg)</b>      | 108,5 ± 11,6  | 112,4 ± 12,4  | 116,6 ± 18,2  | <b>0,01</b>      |
| Nabız basıncı (mmHg)           | 46,7 ± 14,8   | 50,4 ± 14,6   | 52,2 ± 17,8   | 0,158            |
| Ai (%)                         | 26,1 ± 14,0   | 25,6 ± 14,8   | 29,4 ± 13,9   | 0,351            |
| PWV (m/s)                      | 8,32 ± 1,79   | 8,62 ± 1,74   | 9,0 ± 1,8     | 0,161            |
| PUKİ puanı                     | 5,05 ± 3,95   | 4,74 ± 3,82   | 5,02 ± 3,71   | 0,864            |
| Uyku süresi (saat)             | 6,9 ± 1,5     | 7,3 ± 1,9     | 7,0 ± 1,9     | 0,187            |
| <b>İdrar protein/kreatinin</b> | 1,27 ± 1,59   | 2,31 ± 2,27   | 3,43 ± 2,58   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Albümin (g/dL)</b>          | 4,04 ± 0,30   | 3,95 ± 0,36   | 3,76 ± 0,48   | <b>0,001</b>     |

Çalışmamızda; serum kalsiyum düzeyi kronik böbrek hastalığı evrelerinde farklılık gösterdi. Bu farklılık evre 3-5 arasındaki ve evre 4-5 arasındaki hasta gruplarında görülmekteydi (Tablo 9).

KBH'da böbrek fonksiyonları kötüleştikçe fosfor düzeyinde artış beklenirken; çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça fosfor düzeyi doğrusal olarak azalmaktaydı. Bu zıtlık hastaların fosfor bağlayıcı ilaç kullanımlarından kaynaklanabileceği gibi aynı zamanda malnütrisyona da ilişkili olabilir. Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça serum fosfor düzeyi gibi serum albümin düzeyinin de azaldığı tespit edildi (Tablo 9).

**Tablo 10: Prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesinin bağımsız belirleyicilerini tanımlayan “Lineer regression” analizi**

| Parametre                 | Standardize Beta | P      | %95 Confidence Interval |
|---------------------------|------------------|--------|-------------------------|
| <b>Step 1<sup>1</sup></b> |                  |        |                         |
| Cinsiyet                  | -0,281           | <0,001 | -3,265 – -1,085         |
| <b>Step 2<sup>2</sup></b> |                  |        |                         |
| Cinsiyet                  | -0,240           | 0,001  | -2,962 – -0,761         |
| Total koesterol           | 0,185            | 0,011  | 0,003 – 0,026           |
| <b>Step 3<sup>3</sup></b> |                  |        |                         |
| Cinsiyet                  | -0,208           | 0,005  | -2,718 – -0,503         |
| Total kolesterol          | 0,180            | 0,0012 | 0,003 – 0,026           |
| Fosfor                    | 0,166            | 0,002  | 0,116 – 1,372           |

“Lineer regression” analizinde araştırılan parametreler; VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, serum fosfor düzeyi, serum total kolesterol düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi, serum trigliserid düzeyi, serum CRP düzeyi, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, Aı, PWV

1- Step 1 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,74 p<0,001

2- Step 2 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,102 p<0,001

3- Step 3 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,123 p<0,001

Uyku kalitesini etkileyen bağımsız parametreler; serum total kolesterol düzeyi, serum fosfor düzeyi ve kadın cinsiyet olarak bulundu (Tablo 10).

**Tablo 11: Prediyaliz kronik böbrek hastalarında kötü uyku kalitesi için risk faktörlerinin değerlendirildiği “Multivariate logistic regression” analizi**

| Parametre                 | Exp (B) | P      | %95 Confidence Interval |
|---------------------------|---------|--------|-------------------------|
| <b>Step 1<sup>1</sup></b> |         |        |                         |
| Kalça çevresi             | 1,034   | 0,001  | 1,014 – 1,055           |
| <b>Step 2<sup>2</sup></b> |         |        |                         |
| Kalça çevresi             | 1,032   | 0,001  | -2,962 – -0,761         |
| Fosfor                    | 1,593   | 0,011  | 0,003 – 0,026           |
| <b>Step 3<sup>3</sup></b> |         |        |                         |
| Kalça çevresi             | 1,029   | 0,006  | 1,008 – 1,050           |
| Fosfor                    | 1,548   | 0,0023 | 1,063 – 2,254           |
| PWV                       | 1,230   | 0,029  | 1,022 – 1,481           |

“Multivariate logistic regression” analizinde araştırılan parametreler; VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, serum total kolesterol düzeyi, serum LDL kolesterol düzeyi, serum trigliserid düzeyi, serum CRP düzeyi, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, nabız basıncı, Ai, PWV

- 1- Step 1 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,085 p:0,001
- 2- Step 2 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,128 p:0,001
- 3- Step 3 için adjusted R<sup>2</sup>: 0,123 p:0,026

Prediyaliz kronik böbrek hastalarında kötü uyku kalitesini belirlemek için yapılan “multivariate logistic regression” analizinde serum fosfor düzeyi artışı, kalça çevresi artışı ve PWV artışı uyku kalitesini kötüleştiren risk faktörleri olarak tespit edildi (Tablo 11).

## 5. TARTIŞMA

### Kronik böbrek hastalığı ile uyku kalitesi ilişkisi

Hem SDBY'li hastalarda hem de prediyaliz KBH olanlarda uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda uyku bozukluğu sıklığı hemodiyaliz hastalarında %45-83 arasında, periton diyaliz hastalarında %68-80 arasında, prediyaliz kronik böbrek hastalarında ise %14-85 arasında bulunmuştur (9,10,11). Çalışmamızda uyku bozukluğu olanların oranı %44,7 olarak bulundu. Kurella ve arkadaşları kronik böbrek hastalarında yaptıkları bir çalışmada eGFR ile uyku kalitesi arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiş. Daha düşük eGFR değerlerinde uyku kalitesinin daha kötü olduğu tespit edilmiş (65). Fakat daha önceki birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da renal fonksiyon ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı (13,14,15). Çalışmamızda kronik böbrek hastalığı evresine göre uyku kalitesi ve uyku süresi değişmemektedir (Tablo 9).

### Ateroskleroz ile uyku kalitesi ilişkisi

Uyku kalitesi ile ateroskleroz ve/veya kardiyovasküler hastalık ilişkisi hem genel popülasyonda hem de diyaliz hastalarında açıkça gösterilmişken diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarında ise bu ilişki net olarak gösterilememiştir (9,66,67,86). Literatürde bu konuda yalnızca bir çalışma bulabildik (9). Toplam 427 hasta ile yapılan bu çalışmada prediyaliz kronik böbrek hastalarında uyku kalitesi ile kardiyovasküler hasar ve ilişkili faktörler incelenmiş. Çalışmada; uyku kalitesiyle ileri yaş, yüksek fosfat ve parathormon seviyesi ile KBH süresi arasında pozitif korelasyon bulunmuşken, uyku kalitesiyle hemoglobin seviyesi ve eGFR düzeyi arasında negatif korelasyon bulunmuş. Kardiyovasküler hasar sol ventrikül hipertrofisi ve E/A oranı (early diastolic peak flow velocity/late diastolic peak flow velocity ratio) ile değerlendirilmiş. Uyku kalitesi kötü olanlarda kardiyovasküler hasar lehine olarak sol ventrikül hipertrofisinin daha sık olduğu ve daha düşük E/A oranı olduğu tespit edilmiş. Aterosklerozla ilişkili faktörlerden serum lipid düzeyleri, vücut kitle indeksi ve sistolik ve diastolik kan basınçları ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunmamış (9).

Nakazaki ve arkadaşlarının yaşlı popülasyonda yaptığı başka bir çalışmada 7 saat veya daha fazla uyku süresine göre 5 saat veya daha az uyku süresi olanlarda karotis intima

media kalınlığı belirgin olarak daha fazla ve uyku kalitesi belirgin olarak daha düşük bulunmuş (81).

Çalışmamızda aterosklerozun erken göstergesi olan PWV ve Ai Mobil-O-Graph NG (İ.E.M GmbH Stolberg Germany) arteriyograf cihazı kullanılarak değerlendirildi. Yapılan analizlerde uyku kalitesi kötü olanlarda PWV anlamlı olarak artmış bulundu ( $p=0.012$ ). Aynı zamanda uyku kalitesi ile PWV arasında pozitif korelasyon da tespit edildi ( $r=0,153$   $p=0,034$ ). Bununla birlikte; kronik böbrek hastalığı evresi arttıkça PWV değeri de doğrusal olarak artmaktaydı, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ( $p=0,161$ ). Bu durumun çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Obezite, ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar için iyi bilinen bir risk faktörüdür (87). Bununla birlikte vücut kitle indeksi obezitenin neden olduğu metabolik riskleri tam olarak yansıtamamaktadır (88). Bunun yerine obezitenin metabolik risk faktörleriyle daha güçlü ilişkileri olduğu için bel çevresi ve bel/kalça oranı daha yaygın olarak kullanılmaktadır (89). Postmenopozal kadınlarda subklinik aterosklerozu göstermede bel/kalça oranının vücut kitle indeksi ve bel çevresine göre daha üstün olduğu düşünülmektedir (87).

Çalışmamızda obeziteyi değerlendirmek için vücut kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı olmak üzere dört antropometrik ölçüm kullanıldı. Dört antropometrik ölçüm de uyku kalitesiyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişkili bulundu. Uyku kalitesi kötü olanlar uyku kalitesi iyi olanlara göre belirgin olarak daha obezdi. Fakat kalça çevresinin uyku kalitesiyle ilişkisinin diğerlerinden daha kuvvetli olduğu görüldü ( $p<0,001$ ) (Tablo 7).

Aterosklerozun risk faktörleri olarak değerlendirilen total kolesterol, LDL kolesterol ve HDL kolesterol uyku kalitesini etkilemektedir. Dislipidemi ateroskleroz için majör bir risk faktörü olmasının yanısıra metabolik sendromun da bir parçasıdır. Birçok çalışmada uyku - solunum bozukluğu olanlarda anormal lipid seviyeleri bildirilmiştir (90-94). “Sleep Heart Health Study” çalışmasında obstrüktif uyku apnesinin ağırlık derecesiyle HDL kolesterol seviyeleri arasında sadece kadınlarda bağımsız ilişki bulunmuş. Erkeklerde ise obstrüktif uyku apnesinin ağırlık derecesiyle total kolesterol seviyeleri arasında küçük ama önemli bir ilişki bulunmuş (90). Bununla birlikte daha önce apneik obez, apneik olmayan obez ve obez olmayanlarda yapılan bir çalışmada apneik obezler ile apneik olmayan obezler arasında lipid profili açısından anlamlı fark bulunamamış (95). Çalışmamızda lipid parametreleri ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmiş olup; uyku kalitesi kötü

olanlarda daha yüksek total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri bulundu (sırasıyla  $p=0,017$ ,  $p=0,015$ ). Serum total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile kötü uyku kalitesi arasında doğrusal ilişki mevcuttu (sırasıyla  $r=0,224$   $p=0,002$ ,  $r=0,196$   $p=0,006$ ,  $r=0,142$   $p=0,048$ ). Uyku kalitesini etkileyen bağımsız parametreleri belirlemek için yapılan lineer regresyon analizinde serum total kolesterol düzeyi uyku kalitesinin bağımsız belirleyicilerinden birisi olarak bulundu (Tablo 5).

Benzer şekilde ateroskleroz için risk faktörü olan kan basıncı da uyku durumu ile ilişkilidir. Hatta uyku ile HT arasındaki ilişkinin cinsiyet spesifik olabileceği savunulmaktadır (96). Örneğin İngiliz ve Kore’li popülasyonda yapılan iki prospektif çalışmada (97,98) ve bazı çapraz kesitsel çalışmalarda (97,99,100,101) kısa uyku süresinin sadece kadın hastalarda HT insidansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Uyku durumu ile HT arasında cinsiyet spesifik ilişki olabileceğini açıklayan mekanizmalar henüz bilinmemesine rağmen hormon sekresyonu, stres cevabı, inflamatuvar reaksiyon ve sempatik sinir aktivitesindeki cinsiyet farklılıklarının etkili olabileceği düşünülmektedir (102-105). Güncel literatür her ne kadar uyku ile HT arasındaki ilişkinin kadınlarda erkeklere göre daha güçlü olduğunu gösterse de Fang ve arkadaşları tarafından yapılan çapraz kesitsel bir çalışmada uyku durumu ile HT arasında düşünülen daha kompleks bir ilişkinin olabileceğini göstermiştir (106). 4144 Çin’li erkek hastayla yapılan başka bir çalışmada 8 saat uyku süresi olanlarda HT prevalansı en az iken, 8 saatten daha az veya daha fazla uyuyanlarda HT prevalansı yüksek bulunmuştur (101). Çalışmamızda uyku kalitesiyle sistolik kan basıncı arasında anlamlı ilişki bulundu. Uyku kalitesi kötü olanlarda sistolik kan basıncı daha yüksekti ( $p=0,020$ ).

### **İnflamasyon ile uyku kalitesi ilişkisi**

İnflamasyonun renal hastalığı olmayanlarda, kötü uyku kalitesi ile ilişkisi daha önce gösterilmiştir (107). Son zamanlarda, kronik HD hastalarında yapılan çalışmalarda sistemik inflamasyonun kötü uyku kalitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kronik HD tedavisi alan 114 hasta ile yapılan bir çalışmada uyku kalitesi kötü olanların serum hs-CRP seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiş (108). Bizim çalışmamızda serum CRP değerine bakıldı. Fakat serum CRP düzeyi ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $p=0,807$ ). Ayrıca akut faz reaktanı olarak değerlendirilen serum ferritin düzeyi ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p=0,971$ ).

## **Malnutrisyon ile uyku kalitesi ilişkisi**

Kronik HD tedavisi altındaki 82 diyabetik hastayla yapılan bir çalışma düşük serum albümin düzeylerinin bu hastalarda uyku bozuklukları için ana risk faktörlerinden biri olduğunu göstermiştir (109). Sonrasında kronik HD tedavisi altındaki hastalarda yapılan iki benzer çalışma, düşük serum albümini ile yüksek PUKİ skoru arasındaki zıt yönlü korelasyonu göstererek beslenme durumunun insomniayı etkileyebileceğini ortaya koymuştur (108,110). Diğer bazı çalışmalar da ise serum albümini ve uyku kalitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır (111-114). Bizim çalışmamızda serum albumin düzeyi ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu durum hastaların serum albumin düzeylerinin uyku kalitesi iyi ve kötü olanlarda birbirine yakın değerlerde olması ile açıklanabilir.

## **Cinsiyet ile uyku ilişkisi**

Iliescu ve arkadaşları gerek kronik böbrek yetmezliği gerekse hemodiyaliz hastalarında yaptıkları çalışmalarda, cinsiyet farkı ile uyku kalitesi arasında ilişki saptamamışlardır (110). Ancak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadınlarda özellikle premenopozal ve postmenopozal dönemde, uyku kalitesi bozukluklarının erkeklerden daha sık olduğu gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamızda cinsiyet farklılığı ile uyku kalitesinde bozukluk arasında anlamlı ilişki saptandı. Uyku kalitesi kötü olanlarda anlamlı olarak kadın cinsiyet hakimiyeti mevcuttu ( $p=0,002$ ).

## **Yaş ile uyku ilişkisi**

Yaşla birlikte uyku kalitesi bozukluğu sıklığının arttığını gösteren çalışmalar vardır. Yaşlı popülasyonda, yaşla birlikte sıklığı artan fiziksel hastalıklara, ilaç kullanımına, primer uyku bozukluklarına ve yaşam tarzı değişikliğine bağlı olarak uyku kalitesinde bozukluk artmaktadır (116). Fakat Iliescu ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada uyku kalitesi ile yaş arasında bir ilişki bulamamışlardır (110). Çalışmamızda yaş ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0,029$ ). Uyku kalitesi bozuk olanlar anlamlı şekilde daha yaşlıydı.

## **Kemik mineral metabolizması ile uyku kalitesi ilişkisi**

Hüzmeli ve arkadaşları tarafından 112 hemodiyaliz hastasıyla yapılan bir çalışmada uyku kalitesinde bozukluk ile serum parathormon, kalsiyum ve fosfor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (117). Benzer şekilde Sabbatini ve arkadaşları tarafından çeşitli evrelerdeki 78 kronik böbrek hastasıyla yapılan bir çalışmada uyku kalitesi ile PTH seviyeleri arasında ilişki bulunamamış (15). Bizim çalışmamızda da serum kalsiyum ve PTH seviyeleri ile uyku kalitesi arasında ilişki bulunamadı. Fakat serum fosfor düzeyi ile kötü uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,003$ ). Kötü uyku kalitesi olanlarda daha yüksek fosfor seviyeleri mevcuttu.

## **Anemi ile uyku kalitesi ilişkisi**

Anemi ile uyku durumu arasındaki ilişki konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Düşük hemoglobin düzeyi ile bozulmuş uyku kalitesi arasında negatif ilişki “SLEEPO” çalışmasında bildirilmiştir. Bu çalışmada polisomnografi ile değerlendirilen 10 hemodiyaliz hastasında aneminin düzeltilmesinin uyku kalitesi ve uyku bozukluğu parametreleri üzerine etkisi araştırılmış ve aneminin düzeltilmesi ile uyku kalitesinin arttığı, gece uyanmalarında azalma olduğu, uykunun daha az parçalandığı böylece daha dinlendirici bir uyku sağlandığı ve gün içi uyuklamaların azaldığı gösterilmiştir (118). Fakat prediyaliz kronik böbrek hastalarıyla yapılan diğer bir çalışmada anemi ile uyku kalitesi arasında ilişki olduğu gösterilememiş (114). Bizim çalışmamızda hemoglobin düzeyi ile uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p=0,499$ ).

## **6. SONUÇ**

Sonuç olarak; diyalize girmeyen kronik böbrek hastalarının büyük bir bölümünde uyku kalitesi bozuktur. Bizim çalışmamızda, bu hasta grubunda uyku kalitesi ile ateroskleroz arasında yakın ilişki olduğu ilk defa gösterilmiş oldu.

## 7. KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Böbrek Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2014 – 2017, Ankara 2014; 4-5.
2. Feehally J, Floege J, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology 3rd Edition Türkçe. Mosby Elsevier 2007; 839-40.
3. Landray M, Wheeler D, Lip GY, Nwman DJ, Blann AD, McGlynn FJ. Inflammation, endothelial dysfunction, and latelet activation in patients with chronic kidney disease: The Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) Study. Am J Kidney Dis 2004; 43: 244– 53.
4. Davies JI, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. J Hypertens. 2003;21(3):463-72.
5. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34:647–651.
6. Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. Sleep 2009; 32:491–497.
7. Irwin M, Clark C, Kennedy B, Christian Gillin J, Ziegler M. Nocturnal catecholamines and immune function in insomniacs, depressed patients, and control subjects. Brain Behav Immun 2003; 17:365–372.
8. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, Kales A, Chrousos GP. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:3787–3794.

9. Zhang J, Wang C, Gong W, et al. Association between sleep quality and cardiovascular damage in pre-dialysis patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrology* 2014, 15:131
10. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995;26:751-756.
11. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplantation* 2002;17:852-856.
12. Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, et al, for the Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:802-810.
13. Kumar B, Tilea A, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Finkelstein F, Kotanko P, Levin N, Rajagopalan S: Significance of self-reported sleep quality (SQ) in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD study. *Clin Nephrol* 2010, 73:104–114.
14. Iliescu EA, Yeates KE, Holland DC. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplantation* 2004;19:95-99.
15. Sabbatini M, Pisani A, Crispo A, et al. Sleep quality in patients with chronic renal failure: a three-year longitudinal study. *Sleep Med* 2008;9:240-246.
16. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1):1-266.
17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.

18. Crowe E, Halpin D, Stevens P; Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008;29:337.
19. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
20. Rosner MH, Bolton WK. Renal function testing. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 174-83.
21. E. Premaratne . S. Panagiotopoulos . T. J. Smith . A. Poon . M. A. Jenkins . S. I. Ratnaike . D. A. Power . G. Jerums Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C- and creatininebased methods *Diabetologia* 2006;49:1686–1689
22. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
23. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
24. Richards N, Harris K, Whitfield M, et al. The impact of population-based identification of chronic kidney disease using estimated glomerular filtration rate (eGFR) reporting. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:556- 61.
25. Plantinga LC, Tuot DS, Grubbs V, et al. Chronic kidney disease identification in a high-risk urban population: Does automated eGFR reporting make a difference? *J Urban Health* 2012;89:965-76.
26. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.
27. Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1862-71.

28. U. S. Renal Data System, USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2013.
29. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>.
30. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013.
31. McPhee SJ, Papadakis MA. Current Medical Diagnosis and Treatment 53rd Edition. McGraw-Hill Professional 2014.
32. Schwarz U, Buzello M, Ritz E, Stein G, Raabe G, Wiest G, et al. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15: 218–23.
33. Chobanian, AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
34. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659.
35. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:16–23.
36. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ. Mortality and causes of death of end-stage renal disease: A Dutch cohort study. *Kidney Int* 2002;61:621– 9.

37. Shioi A, Nishizawa Y. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implications. *Journal of Renal Nutrition* 2009;19:78–81.
38. Edgar VL, Jeffrey SB, Allen RN. Current Diagnosis and Treatment: Nephrology and Hypertension 1st Edition Türkçe. McGraw-Hill 2009; 160-63.
39. Keough-Ryan T, Hutchinson T, MacGibbon B, Senecal M. Studies of prognostic factors in end-stage renal disease: an epidemiological statistical critique. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1196-205.
40. Jaradad MI, Molitoris BA. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2002;22(6):459-73.
41. MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(4 Suppl 1):117-31.
42. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992;19(6):505-13.
43. Yazıcı R. Soliter böbrekli ve tek taraflı küçük böbrekli hastalarda arteriyel kan basıncı monitörizasyonu ve arteriyel sertlikle böbrek fonksiyonlarının ilişkisi, Konya: Sağlık Bakanlığı Konya EAH Nefroloji Kliniği, Nefroloji Uzmanlık Tezi, 2012.
44. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652–8.
45. Kass DA. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Fail Rev* 2002;7:51–62.
46. Santhanam L, Christianson DW, Nyhan D, Berkowitz DE. Arginase and vascular aging. *J Appl Physiol* 2008;105:1632–42.

47. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis*. 2011;218(2):263-71.
48. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
49. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
50. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297: 709–15.
51. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: Mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008;105:1643 – 1651.
52. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, Vasiliadou C, Ioakeimidis N, Aggeli et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals. *Circulation* 2005;112: 2193–2200.
53. Konings CJ, Hermans M, Kooman JP, Meinders JM, Hoeks AP, van der Sande FM, et al: Arterial stiffness and renal replacement therapy. *Perit Dial Int* 2004;24:318-322.
54. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Adda H. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1713-1724.
55. Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders* (2nded). 2005. Blackwell Publishing. 229-62.
56. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st ed.: Westchester, Ilionis: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51.

57. Wwww.toraks. org.tr/merkezi-kurslar-2009-ppt-pdf/normal%20 uyku. ppt, Ursavaş A, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar 2009.
58. Öztürk L, Yanıtını arayan eski bir soru: niçin uyuyoruz?, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2007;70:114-121.
59. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine. 2002; pp 5–1.
60. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP: Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. Am J Kidney Dis 2012, 60:823–833.
61. Parker KP, Sleep disturbances in dialysis patients. Sleep Medicine Reviews 2003;7:2;131-43.
62. Tang SC, Lai KN. Sleep disturbances and sleep apnea in patients on chronic peritoneal dialysis. J Nephrol 2009;22:318-325.
63. Salama AD, A Better Night's Sleep in CKD. Nephrology Times Editorial Board 2010; 14.
64. Koch BC, Van der Putten K, Van Someren EJ, et al. Impairment of endogenous melatonin rhythm is related to the degree of chronic kidney disease (CREAM study). Nephrol Dial Transplantation 2009; ePub ahead of print.
65. Kurella M, Luan J, Lash JP, Chertow GM: Self-assessed sleep quality in chronic kidney disease. Int Urol Nephrol 2005. 37:159–165.
66. Hoevenaar-Blom MP, Spijkerman AM, Kromhout D, van den Berg JF, Verschuren WM: Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. Sleep 2011;34:1487–1492.

67. Suzuki E, Yorifuji T, Ueshima K, Takao S, Sugiyama M, Ohta T, Ishikawa-Takata K, Doi H: Sleep duration, sleep quality and cardiovascular disease mortality among the elderly: a population-based cohort study. *Prev Med* 2009; 49:135–141.
68. Ayas NT, White DP, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Malhotra A, Hu FB. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med* 2003;163:205–209.
69. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999; 354:1435–1439.
70. Smith, R. P. D. Veale, J. L. Pepin & P. A. Levy: Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev* 1998; 2:69-92.
71. Somers, V. K., M. E. Dyken, A. L. Mark & F. M. Abboud: Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328:303-7.
72. Murali, N. S., A. Svatikova & V. K. Somers: Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci* 2003;8:s636-52.
73. Irwin M, Thompson J, Miller C, Gillin JC, Ziegler M: Effects of sleep and sleep deprivation on catecholamine and interleukin-2 levels in humans: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1979-85 (1999).
74. Irwin M, Ziegler M: Sleep deprivation potentiates activation of cardiovascular and catecholamine responses in abstinent alcoholics. *Hypertension* 2005;45:252-7.
75. Kato MR, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK: Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension* 2000;35: 1173-5.
76. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S: Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166:1756-62.

77. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
78. Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG: Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens* 2010;23:174-9.
79. Patrick L, Renaud T, Claire A, Denis M. et al. Sleep deprivation, sleep apnea and cardiovascular diseases. *Frontiers in Bioscience* 2012;E4:2007-2021.
80. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *Jama* 2008;300:2859-66.
81. Laugsand LE, Vatten LJ, Platou C, Janszky I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation* 2011; 124:2073–2081.
82. Nakazaki C, Noda A, Koike Y. et al. Association of Insomnia and Short Sleep Duration with atherosclerosis in the elderly. *American Journal of Hypertension* 2012;25:1149-1155.
83. Ağargün MY, Kara H, Anlar O. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksinin geçerliliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7: 107–115.
84. Buysse DJ, Reynolds CF , Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28:193-213.
85. Buysse DJ, Reynolds CF , Monk TH, Hoch CC, Yeager AL, Kupfer DJ. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). *Sleep* 1991;14: 331-338.

- 86.** Li J, Guo Q, Ye X, Lin J, Yi C, Mao H, Yang X, Yu X. Prevalence and risk factors of sleep disturbance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Guangzhou, southern China. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(3):929-36.
- 87.** Lee HJ, Hwang SY, Hong HC, Ryu JY, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Choi DS, Baik SH, Choi KM, Yoo HJ. Waist-to-hip ratio is better at predicting subclinical atherosclerosis than body mass index and waist circumference in postmenopausal women. *Maturitas*. 2015;80:323-8.
- 88.** Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–13.
- 89.** Okura T, Nakata Y, Yamabuki K, Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:923–9.
- 90.** Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-9.
- 91.** Ip MSM, Lam KSL, Ho CM, Tsang KWT, Lam WK. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-6.
- 92.** McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G. Metabolic risk factors for vascular disease in obstructive sleep apnea – a matched controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:190-5.
- 93.** Can M, Acikgoz S, Mungan G, Bayraktaroglu T, Kocak E, Giiven B, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233-7.
- 94.** Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *EurHeart J* 2004;25:735-41.

95. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-7.
96. Lu K, Chen J, Wu S, Chen J. Interaction of Sleep Duration and Sleep Quality on Hypertension Prevalence in Adult Chinese Males. *J Epidemiol*. 2015;25:415-22.
97. Cappuccio FP, Stranges S, Kandala NB, Miller MA, Taggart FM, Kumari M, et al. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent and incident hypertension: the Whitehall II Study. *Hypertension*. 2007;50:693–700.
98. Kim SJ, Lee SK, Kim SH, Yun CH, Kim JH, Thomas RJ, et al. Genetic association of short sleep duration with hypertension incidence—a 6-year follow-up in the Korean genome and epidemiology study. *Circ J*. 2012;76:907–13.
99. Stang A, Moebus S, Möhlenkamp S, Erbel R, Jöckel KH. Gender-specific associations of short sleep duration with prevalent hypertension. *Hypertension*. 2008;51:e15–6; author reply e17.
100. Stranges S, Dorn JM, Shipley MJ, Kandala NB, Trevisan M, Miller MA, et al. Correlates of short and long sleep duration: a cross-cultural comparison between the United Kingdom and the United States: the Whitehall II Study and the Western New York Health Study. *Am J Epidemiol*. 2008;168:1353–64.
101. Stranges S, Dorn JM, Cappuccio FP, Donahue RP, Rafalson LB, Hovey KM, et al. A population-based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women. *J Hypertens*. 2010;28:896–902.
102. Sowers MR, La Pietra MT. Menopause: its epidemiology and potential association with chronic diseases. *Epidemiol Rev*. 1995;17:287–302.

- 103.** Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep Med Rev.* 2008;12:197–210.
- 104.** Matsukawa T, Sugiyama Y, Watanabe T, Kobayashi F, Mano T. Gender difference in age-related changes in muscle sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Am J Physiol.* 1998;275: R1600–4.
- 105.** Ohayon MM, Zulley J. Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep.* 2001;24:780–7.
- 106.** Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, Greenlund KJ, Perry GS, Croft JB. Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex. *Am J Hypertens.* 2012;25:335–41.
- 107.** Mills PJ, von Kanel R, Norman D, Natarajan L, Ziegler MG, Dimsdale JE. Inflammation and sleep in healthy individuals. *Sleep* 2007;30:729-735
- 108.** Chiu YL, Chuang YF, Fang KC. Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24:247-251.
- 109.** Han SY, Yoon JW, Jo SK. Insomnia in diabetic hemodialysis patients. Prevalence and risk factors by a multicenter study. *Nephron* 2002; 92:127-132.
- 110.** Iliescu EA, Coe H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, Hopman WM. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:126-132.
- 111.** Lui SL, Ng F, Lo WK. Factors associated with sleep disorders in Chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:677-682.

- 112.** Pai MF, Hsu SP, Yang SY, Ho TI, Lai CF, Peng YS. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. *Ren Fail* 2007;29:673-677.
- 113.** Guney I, Biyik M, Yeksan M, Biyik Z, Atalay H, Solak Y, Selcuk NY, Tonbul HZ, Turk S. Sleep quality and depression in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2008; 30:1017-1022.
- 114.** Cohen SD, Patel SS, Khetpal P, Peterson RA, Kimmel PL: Pain, sleep disturbance, and quality of life in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007, 2:919–925.
- 115.** Ohayon M. Epidemiological study on insomnia in the general population *Sleep* 1996; 19:7-15.
- 116.** Kamel NS, Gammack JK. Insomnia in the elderly: Cause, approach, and treatment. *Am J Med* 2006; 119: 463-9.
- 117.** Hüzmeli C, Candan F, Koçkara AŞ. Hemodiyaliz hastalarında uyku kalite bozukluğu ve huzursuz bacak sendromu arasındaki ilişki. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2014;36:466-473.
- 118.** Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). *Am J Kidney Dis.* 1999;34:1089-95.