

**T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RENAL TRANSPLANTASYON HASTALARINDA OFİS VE 24  
SAAT AMBULATUVAR KAN BASINCI ÖLÇÜMLERİ İLE  
EKOKARDİYOGRAFI BULGULARININ İNCELENMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

**DR. ÖZLEM KENDİRLİNAN DEMİRKOL**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nurhan Seyahi

İstanbul - 2011

## TEŞEKKÜR

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitimime katkıda bulunan başta Prof.Dr. Hasan Yazıcı olmak üzere dahiliye bilim dallarındaki tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı yöneten, her aşamasında bilgi ve deneyimi ile yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Nurhan Seyahi'ye ve arşiv taraması sırasında çok yardımını gördüğüm hemşire Emine Özel Çakır'a, Dr Ada Bulut Sinoplu, Dr Selin Sert, kardiyoloji A.B.D de görev yapan Uzm. Dr. Barış İkitimur ve Dr. Sevgi Yeşiloğlu Özcan, Dr. Ziya İsmailoğlu, Dr Aysel Yakıcı, Dr Ece Çayırıcılar, sekreter Dilek hanıma, eğitimim süresince aralarında olmaktan, birlikte çalışmaktan büyük zevk ve onur duyduğum tüm uzman, asistan, servis hemşiresi ve hastane çalışanları arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin yapım aşamasında maddi katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi bilimsel araştırma ve projelendirme kuruluna teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili annem, babam, kardeşlerime tez çalışması süresince desteğini esirgemeyen sevgili eşime teşekkür ederim.

Anneme ve babama...

Dr.Özlem Kendirlihan Demirkol

İstanbul, 2011

## **KISALTMALAR**

ACE I: Anjiyotensin converting enzim inhibitörleri

AKB: Ambulatuvar Kan Basıncı

AKB: Ambulatuvar kan basıncı

ARB: Anjiyotensin II reseptör blokleri

AVF: Arteriovenöz fistül

CSA: Siklosporin

DT: Deselerasyon zamanı

FK506: Takrolimus

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

IVRT: İzovolumetrik gevşeme zamanı

KKB: Kalsiyum kanal blokörleri

MDRD: Modification of Diet in Renal Disease

MMF: Mikofenolat mofetil

MPS: Mikofenolat sodyum

OKB: Ofis Kan Basıncı

RRT: Renal replasman tedavisi

SVKI: Sol ventrikül kitle indeksi

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	1
Şekiller dizini .....	4
Tablolar dizini.....	5
Genel bilgiler.....	6
Amaç.....	16
Hastalar ve yöntemler .....	17
İstatistik.....	21
Bulgular.....	22
Tartışma.....	38
Özet.....	43
İngilizce özet.....	44
Kaynaklar.....	46

## **Şekiller Dizini**

Şekil 1. Türkiyede 2009 yılı sonu itibariyle renal replasman tedavilerindeki hasta sayıları...7	
Şekil 2. Hastalarda bilinen etyolojilerin dağılımları.....24	
Şekil 3. Çeşitli hasta alt gruplarında non-dipping oranı.....29	
Şekil 4. Ambulatuvar ve Ofis sistolik kan basınçları arasındaki uyum .....31	
Şekil 5. Ambulatuvar ve Ofis diyastolik kan basınçları arasındaki uyum .....31	

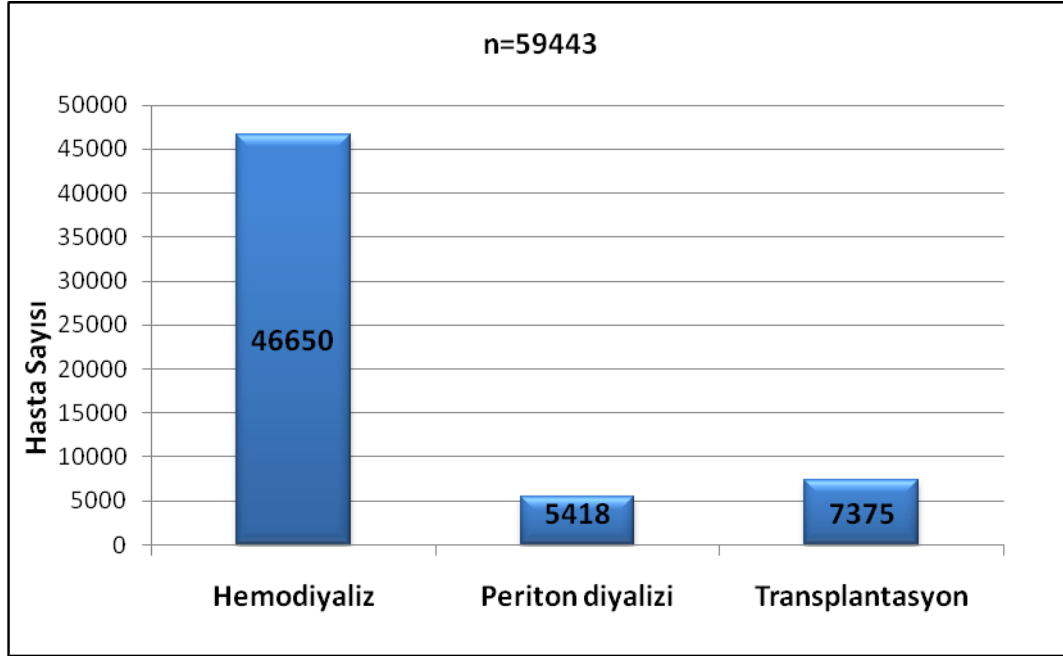
## **Tablolar Dizini**

Tablo 1. Diyastolik Disfonksiyon Evrelemesi .....	15
Tablo 2. Dışlama kriterleri .....	17
Tablo3. Hastaların demografik, klinik verileri ve immun supresif ilaç kullanımları .....	23
Tablo 4. Hastaların laboratuvar bulguları.....	25
Tablo 5. Hastaların kan basıncı takipleri.....	26
Tablo 6. Kullanılan antihipertansif tipleri.....	27
Tablo 7. Dipper ve nondipper grupta kan basıncı.....	28
Tablo 8. AKB ve OKB arasındaki sistolik kan basıncı korelasyonu.....	30
Tablo 9. AKB ve OKB göre hastaların sınıflandırılmalarındaki uyum.....	32
Tablo 10.Ekokardiografi bulguları ile Dipper ve non dipper grubun karşılaştırılması.....	34
Tablo 11. Sol ventrikül kitle indeksi ve AKB ölçümleri arasındaki ilişki.....	35
Tablo 12. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastaların klinik, laboratuvar bulguları..	36
Tablo 13. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastaların kan basıncı parametreleri.....	37

## **GİRİŞ, GENEL BİLGİLER**

Kronik böbrek hastalığı üç aydan uzun süren böbrek hasarı bulgusunun varlığı ve/veya glomerül filtrasyon hızının (GFR) 60ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olması şeklinde tanımlanır (1). GFR'nin seviyesine göre kronik böbrek hastalığı 5 evreye ayrılabilir. Güncel sınıflamalara göre GFR'nin 15 ml/dl/1.73m<sup>2</sup>'nin altına inmesi evre 5 veya son dönem böbrek yetmezliği olarak adlandırılır (1). Son dönem böbrek yetmezliği gelişen hastalarda renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulanması gereklidir. RRT hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Ülkemizdeki son dönem böbrek yetmezliği hastalarının RRT tipine göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir (2).

En yaygın kullanılan RRT tipi hemodiyaliz olsa da en iyi hasta sürvisi ve yaşam kalitesinde artış transplantasyon tedavisiyle sağlanmaktadır (3-7). Ayrıca tedavi masrafı açısından da en ekonomik tedavi renal transplantasyondur (8). Özellikle son on yıl içinde böbrek nakli sonrası hasta ve graft sürvisinde belirgin iyileşmeler olmuştur, örneğin 2002 yılı itibariyle 1 ve 5 yıllık graft sürvisi sırasıyla %94 ve %66 olarak bildirilmiş iken, hasta sürvisi %97 ve %90 olarak bildirilmiştir (9).



Şekil 1. Türkiyede 2009 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavilerindeki hasta sayıları.

Kardiyovasküler olaylar, böbrek nakli olan bireylerde yaklaşık olarak %40 oranıyla başta gelen ölüm nedenidir (10). Yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu genel toplum bireyleri ile karşılaştırıldığında, böbrek nakli alıcılarının belirgin bir şekilde artmış kardiyovasküler hastalık riski olduğu tespit edilmiştir (11). Böbrek nakli alıcıları arasında, var olan böbrek hastalığının ve/veya uygulanan immünsupresif tedavinin bir sonucu olarak sistemik hipertansiyon, yüksek kardiyovasküler hastalık insidansına katkıda bulunan geleneksel risk faktörlerinden biridir ve hipertansiyonun bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli bir katkısı vardır (12-14). İyi kan basıncının regülasyonu transplantasyondan yıllar sonra bile düzelmiş hasta ve graft sürvisi ile ilişkilidir (15). Ayrıca sol ventrikül hipertrofisinin patogeneğinde artmış kan basıncının etkili olduğu bilinmektedir (16). Önceden varolan veya nakil sonrası yeni ortaya çıkan sol ventrikül hipertrofisinin, tek değişkenli analiz

çalışmalarında ölüm ve konjestif kalp yetmezliği açısından bir bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (16).

### **Ayaktan Kan Basıncı Takibi**

Ayaktan kan basıncı takibi diurnal kan basıncı değişikliklerini ölçebilir. Normal diurnal değişimde, normotensif veya hipertensif bireylerde, kan basıncı uyku esnasında %10 veya daha fazla düşüş gösterir, buna “dipping patern” denir. Bu normal diurnal değişim kaybının (“non-dipping patern”) kronik böbrek hastalığı olan bireylerde gözlendiği belirtilmiştir. Bu durum daha yüksek oranda kardiyovasküler olay gelişimi ve böbrek hastalığının daha hızlı ilerleyişi ile ilişkilendirilmiştir (17,18).

Klinikte kan basıncı ölçümü daha kolay uygulanabilir ve daha az maliyetlidir ancak, ayakta kan basıncı takibinin kullanımı beyaz önlük hipertansiyonunun, nokturnal hipertansiyonunun, dirençli hipertansiyonunun, borderline hipertansiyonunun, antihipertansif tedavinin uygulanmasını güçleştiren hipotansif semptomların, episodik hipertansiyonunun ve otonom disfonksiyonunun tanımlanması ve değerlendirilmesinde daha anlamlı olabilir. Ayaktan kan basıncı takibinin belirttiğimiz kazanımlarına rağmen, bu yöntemin hipertansiyon takibi ve nakil hastalarında antihipertansif tedavinin yönlendirilmesi açısından en uygun strateji olarak önerilmesi için yeterli kanıt elde edilememiştir(19).

## **Sol Ventrikül Hipertrofisi ve Diyastolik Disfonksiyon**

Diyastol aort kapak kapanmasından (sistol sonu) mitral kapak kapanmasına (diyastol sonu) kadar geçen süredir. Diyastol 4 faza bölünebilir:

- İzovolumetrik gevşeme fazı (IVRT)
- Erken hızlı diyastolik doluş fazı
- Diyastazis
- Atriyal kasılmaya bağlı geç diyastolik doluş fazı

Diyastolik fonksiyonun klinikle ilgili parametreleri şunlardır:

- ventrikül gevşemesi
- miyokardial veya odacık uyumluluğu
- doluş basınçları

Sol ventrikül gevşemesi ile ilgili ölçümler izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT), basınç düşüşünün maksimum hızı ( $dp/dt$ ) ve gevşemeye ait zaman sabit elemanı (tau veya T) içerir. Diyastolik disfonksiyon dışında bazı fizyolojik parametreler diyastolik doluşu etkiler. Diyastolik fonksiyonlarda değişiklik olmadığında (örneğin gevşeme, esneklik vs.) zirve erken diyastolik doluş hızı şunlardan etkilenir; Ventrikül ve atrium akım arasındaki basınç farkını etkileyen önyük değişimleri (hacim yüklemesiyle artmış, hacim kaybıyla azalmış), transmitral hacim akım hızındaki değişme (örneğin, eşlik eden mitral yetersizliği ile artmış) veya atrium basıncında değişmedir. Geç diyastolik doluş ise kalp ritmi, atrial kontraktıl fonksiyon, ventrikül diyastol sonu basıncı, kalp hızı, atrial kontraksiyon zamanı (PR intervali) ve ventrikül diyastolik fonksiyonundan etkilenir.

## **Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri**

Diyastolik disfonksiyon geniş bir kardiyak bozukluklar yelpazesinde görülebildiği halde, diyastolik disfonksiyona yol açan 4 temel mekanizma mevcuttur.

- Primer miyokardial hastalıklar
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Koroner arter hastalığı
- Restriksiyon

## **Sol Ventrikül Doluşunun Doppler ile Değerlendirilmesi**

Normal Doppler ventriküler doluş patterni aort kapak kapanması ile ventrikül doluşunun (eş hacimli gevşeme zamanı) başlaması arasındaki kısa aralık ile karakterizedir.

Sol ventrikül içe doğru akımın standart klinik ölçümleri şunlardır:

- Erken diyastolik doluş velositesi (E)
- Atrial doluş velositesi (A)
- Yavaşlama zamanı (DT)
- Atrial doluş süresidir. (Adur )

## **Doku Doppler ile Miyokardiyal Görüntüleme**

Miyokard doku velositeleri mitral anulus yakınında apikal yaklaşım ile kayıt edildiğinde transduserden uzaklaşan erken diyastolik gevşemeye karşılık gelen 0,10 ile 0,14 cm/s arasında erken miyokardial velosite (Em) kısa erken sistolik tepe velositesidir. Atrial

kasılmayı takiben, apekten uzaklaşan normal bir Em/Am 1,0 oranı olan ikinci bir velosite (Am) görülür. Em/Am patterni ayrıca normal sol ventrikül doluşunu orta ile ileri diyastolik disfonksiyonda görülen yalancı normal paternde ayırmaya yardım eder.

Miyokardiyal doku Dopplerden yapılan standart klinik ölçümler şunlardır:

- Erken diyastolik doluş velositesi (Em) ve
- Atrial kontraksiyon sonrası doluş velositesi (Am) dir.

### **İzovolumetrik Gevşeme Zamanı**

İzovolumetrik gevşeme zamanı basitçe (IVRT) aort kapak kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki zaman aralığıdır. Normal eş hacimli gevşeme zamanı yaklaşık 80 ile 100 msn arasındadır, fakat normal değerler yaş ve kalp hızına göre değişir. Bozulmuş gevşeme uzamış IVRT ile birlikte, buna karşılık azalmış esneklik ve yükselmiş doluş basınçları kısalmış IVRT ile ilişkilidir. Bu ölçüm özellikle tıbbi tedavide veya hastalığın ilerlediği seri hasta incelemelerinde diyastolik disfonksiyon ciddiyetini belirlemede faydalıdır.

### **Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doppler Değerlendirmesini Etkileyen Faktörler**

Sol ventrikülün diyastolik doluşu yaşla değişmektedir. Yaş ilerledikçe E velositesi azalır ve atrial katkı belirginleşir, E ve A velositeleri yaklaşık 60 yaşında birbirine eşit olur ve normal kişilerde bu yaştan sonra E/A oranı tersine döner. Erken diyastolik deselerasyon zamanı gittikçe uzar ve eş hacimli gevşeme zamanı yaşla birlikte hafifçe artar. Yaşla birlikte sol ventrikül doluş paternlerindeki değişikliklerin mekanizması erken diyastolik gevşeme hızında gittikçe azalma şeklindedir.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon dışında önyük, hacim akım hızı(mitral yetersizliği gibi), sol ventrikül sistolik fonksiyonu, atrium kontraksiyonu gibi fizyolojik değişkenler de sol ventrikül diyastolik doluş paternini etkilerler. Sol atrium basıncı, önyük, dramatik biçimde sol ventrikül doluş paternini etkiler. Artmış ön yük E velositesinde artışa, IVRT kısalmasına ve erken diyastolik doluşta daha dik iniş eğimine neden olur. Sol ventrikül erken diyastolde hızlı doldukça sol ventrikül diyastolik basıncı yükselir, atrial kasılma sol atrium ve sol ventrikül arasında küçük bir basınç granyenti ve küçük bir A velositesi ile sonuçlanır.

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu diyastolik doluş patternini etkiler. Sol ventrikül diyastol sonu hacmindeki artış E velositesinde artışa ve A velositesinde azalmaya neden olur.

Hafif diyastolik disfonksiyon gecikmiş ventrikül gevşemesi ile birlikte gecikmiş klasik erken diyastolik doluş paterni ve total sol ventrikül doluşuna artmış atrial katkı ile karakterizedir. Gevşemede gecikme azalmış E velositesi, uzamış IVRT, uzamış erken diyastolik deselerasyon zamanı, E/A oranı  $< 1$  ve  $E_m/A_m$  oranı  $< 1$  olması ile ilişkilidir.(20)

### **Sol Ventrikül Kompliansı**

Ventrikül komplians (esneklik) bozukluğu mitral kapak açılımını takiben hızlı erken diyastolik doluş ile birlikte kısa IVRT ile akselerasyon zamanı ile sonuçlanır.

Özetle, azalmış komplians şunlarla birlikte:

- Artmış E velositesi ve E/A oranı
- Düşük  $E_m/A_m$  velositeleri ile birlikte  $E_m/A_m$  oranı  $< 1$
- Kısa IVRT
- Azalmış deselerasyon zamanı

- Pulmoner venöz diyastolik akımı sistolik akımdan büyük
- Pulmoner ven atrial ters akım velositesinde artış ve süresinde uzama

### **Diyastolik Disfonksiyon Evreleri**

**Uzamış Relaksasyon (grade 1):**Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler ;sol ventrikül hipertrofisi ,hipertrofik kardiomiyopati ve miyokard iskemisidir.Uzamış gevşeme örneğinde İVRT ve deselerasyon zamanı uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur. A hızındaki artma atrium katkısının artığının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir.

**Psödonormal Patern (grade 2):**Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarında geçişte, transmitral akım pulsed wave dopler analizinde, normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve deselerasyon zamanı normaldir (160-200 msn ). Bu durum sol atrium basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur.

**Geri dönüşümlü restriktif patern (grade 3):** Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiomiyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji, sol ventrikül kompliansında azalma ve sol atrium basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğini ilerlemiş restriktif kardiyomiyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği bunlara örnek sayılabilir. Sol atrium basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVRT kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir. Sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir

deselerasyon zamanına neden olur. Atrial kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji artmış E hızı ( $> 1\text{m/sn}$ ) azalmış A hızı ( $E>A$ ) ile kısalmış DT ( $< 160$ ) ve İVRT ( $<70\text{ msn}$ ) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı  $> 2$  dir ve bazen 5 den büyük olabilir. bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir.

### **Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Hafif sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun klasik paterni hipertansiyon veya valvüler aort stenozuna bağlı sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte görülür. Belirgin bozukluk azalmış erken diyastolik doluş paterni ve atrial doluşa artmış katkıya yol açan gevşeme gecikmesidir. Doppler velosite eğrisi tipik olarak uzamış İVRT, azalmış E velositesine bağlı azalmış akselerasyon, uzamış A velositesi ve E/A oranı  $<1$  gösterir. Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu takip ettiğinde, yükselmiş sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve yükselmiş sol atrium basıncı bu paternin artmış E velositesi (daha yüksek mitral kapak açılma gradyenti ile ilgili) ve azalmış A velositesi (sol ventrikül diyastol sonu basıncın yükselmesine bağlı) ile birlikte pseudonormalizasyonu ile sonuçlanır. (20)

**Tablo 1.**Diyastolik Disfonksiyon Evrelemesi (Feigenbaum's Echocardiography (21)).

	Normal	Evre1 Bozulmuş gevşeme	Evre2 Pseudonormalizasyon	Evre 3 Restriktif doluş (reversible)
IVRT (ms)	70-90	>90	60-90	<70
E/A Oranı	0.9-1.5	<0.9	0.9-1.5	>1.8
DT(ms)	140-240	>240	140-200	<140
E'velositesi (cm/sn)	>10	<10	<8	<5
E/E' Oranı	≤8	<8	9-12	>15

## **AMAÇ:**

Çalışmamızın iki temel amacı vardır. Birincisi böbrek nakilli hastalarında ofis ve ambulatuar kan basıncı ölçümleri arasındaki ilişkiyi incelemektir. İkinci amaç ise kan basıncı kontrolü ve ekokardiografi ile belirlenen kalp fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemektir. Ayrıca bu hasta grubunda demografik ve laboratuvar bulguların kan basıncı ve ekokardiografi bulgularına olan etkileri de incelenecektir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Transplantasyon Ünitesinde böbrek nakli sonrası poliklinikte takibi yapılan hastalar incelendi. Belirtilen tarih aralığında çalışmaya alınan tüm hastaların dosyaları Tablo 2’de belirtilen dışlama kriterlerine göre incelendi ve uygun olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmada incelenecek biyokimyasal parametreler hastaların poliklinik takibinde rutin olarak bakılan ve hastanın çalışmaya alındığı kontroldeki verilerinden elde edildi.

**Tablo 2.** Dışlama kriterleri

---

18 yaşından küçük alıcılar

Kan kreatinin değeri 1,5 mg/dl üzerinde olanlar ve çalışma süresince kreatinin değeri 1,5 mg/dl üzerine çıkanlar

Diabetes Mellitus tanısı olanlar

Hemoglobin 10 gr/dl altında olanlar

Böbrek nakli üzerinden 1 yıldan az süre geçmiş olan hastalar

Bilinen aritmi ve kardiyomiyopati tanısı olanlar

Kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, çalışma sırasında aktif enfeksiyon olması

---

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, nakil sonrası geçen süre veya diyaliz tedavisi görme süreleri, kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, ürik asit, glukoz, hemoglobin, hematokrit, değerleri, lipid profili, kullandıkları immünsupresif ve antihipertansif, ilaçlar kaydedilmiştir.

Tüm bireyler bu çalışmaya katılma yönünde aydınlatılmış onam alınmıştır. Kan üre nitrojen (BUN), kreatinin, ürik asit, glukoz, hemoglobin, hematokrit standart olarak belirlenmiş yöntemlerle ölçülmüştür. Vücut yüzey alanı (VYA) ise Du Bois formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Hastaların GFR (Glomeruler filtrasyon hızı) değeri MDRD (Modification of Diet in Renal Disease )formülüne göre hesaplanmıştır;  $MDRD:186 \times (\text{serum kreatinin}/88.4)^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203} \times 0.742$  (kadın hasta için) (22).

### **Kan basıncının belirlenmesi**

Hastalarda rutin poliklinik takipleri hasta kliniğine göre 2 veya 3 ayda bir yapılmaktadır, buna göre ofis kan basıncı ölçümleri 6-9 aylık dönemde ölçülen 3 kan basıncı takibinin ortalaması olarak alındı. Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg veya daha yüksek ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya daha yüksek olması veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

### **Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi**

Ayakta kan basıncı takibi RZ250 model ABP Recorder (Rozinn Glendale, New York, ABD) ve SE-25S model Blood Pressure Monitor (Genexel-Sein, Kyunggi-do, Korea) osilometrik aleti ile 24 saat süresince fistül olmayan koldan yapılmıştır. Fistülü olmayan hastaların nondominant olan kollarından kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Kan basıncının 08.00 ile 24.00 saatleri arasında her 30 dakikada bir ve 24.00 ile 08.00 saatleri arasında ise her 60 dakikada bir ölçülmesi ayarlanmıştır. Kullanımdan önce aletin kalibrasyonu test edilmiş ve doğruluğu elektronik kalibrasyon cihazı ile kontrol edilmiştir. Kalibrasyon cihazı ile

kıyaslandığında basınç farkı 3 mmHg'nın altında olacak şekilde kalibrasyon sağlanmıştır. 24 saat ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon ise 135/85 mmHg üzeri ortalama kan basıncı olarak tanımlanmıştır. Normal diurnal değişimde, normotansif veya hipertansif bireylerde, kan basıncının uyku esnasında %10 veya daha fazla düşmesi “dipping patern” olarak kabul edildi. Bu normal diurnal değişimin olmaması “non-dipping patern” kabul edildi.

### **Ekokardiyografik Değerlendirme**

Olguların trans-torasik ekokardiyografileri, klinik durumlarını bilmeyen bir kardiyolog tarafından, Vivid 3 (General Electric, Milwaukee, Wisconsin) ekokardiyografi cihazı ve 3S prob kullanılarak 1,7 Mhz harmonik görüntüleme modunda yapılmıştır. Hastalar sol lateral dekübit konumda yatırılarak parasternal pencereden uzun eksen görüntüleri alınmış ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine (23) uyularak M-Mod ve iki boyutlu ekokardiyografik görüntülerden interventriküler septum, sol ventrikül arka duvarı, diyastolik kalınlıkları, sol ventrikül diyastol ve sistol sonu çapları ölçülmüştür. Sol ventrikül kitlesi ASE formülü aracılığıyla  $LVM = 1.04 \times [(LVID + IVST + PWT)^3 - (LVID)^3]$  formülü ile hesaplandı(24). Elde edilen değer Du Bois formülüne göre hesaplanan vücut yüzey alanına bölünerek, sol ventrikül kitle indeksi gram/metre<sup>2</sup> cinsinden her olgu için hesaplanmıştır. Erkeklerde  $LVM \geq 134 \text{ g/m}^2$  ve kadınlarda  $110 \geq \text{g/m}^2$  sol ventrikül hipertrofisi kabul edildi(25). Bundan sonra apikal pencereden dört boşluk görüntüsü elde edilmiş ve mitral yaprakçıkların birleşme noktasına pulsed wave doppler işaretleyicisi yerleştirilerek diyastolik mitral akımın spektral trasesi elde edilmiştir. Bu trasede erken (E) ve atriyum kontraksiyonu (A) dalgaları tanımlanmış ve bu dalgaların hızları metre/saniye cinsinden ölçülerek kaydedilmiştir. Bu veriler kullanılarak her hasta için E/A oranı hesaplanmıştır. Yine aynı traseden E dalgasının zirve noktasından, sıfır çizgisine kadar olan zaman milisaniye cinsinden

ölçülerek deselerasyon zamanı ( DT) elde edilmiştir. Bundan sonra pulsed wave Doppler'in örneklem volümü, apikal beş boşluk görüntüsünde aort kapak ventrikül yüzünün altına, sol ventrikül çıkış yolu ile mitral ön yaprakçık arasına gelecek şekilde yerleştirilerek eş zamanlı sol ventrikül çıkış yolu akımı ve mitral diyastolik akımı kaydedilmiştir. Bu traselerden, sol ventrikül çıkış yolu akımının bitmesinden, mitral E dalgasının başlamasına kadar geçen süre milisaniye cinsinden ölçülmüş ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) olarak kaydedilmiştir. Apikal dört boşluk görüntüden kaydedilen diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül imajlarından, ekokardiyografi cihazının yazılımı kullanılarak endokardiyal sınırlar trase edilmiş ve diyastol sonu ve sistol sonu sol ventrikül hacimlerinin “area-length” metodu ile elde edilmesini takiben, (diyasol sonu hacim-sistol sonu hacim)/diyasol sonu hacim x 100 formülü ile ejeksiyon fraksiyonu yüzde olarak hesaplanmıştır. Daha sonra doku Doppler görüntüleme moduna geçilmiş ve pulsed wave doku Doppler örneklem volümü mitral kapak ön yaprakçığı ile septum birleşme yerine, mitral anulus üzerine gelecek şekilde yerleştirilerek, anulusun sistolik (S), birinci (E') ve ikinci (A') diyastolik dalgalarının spektral traseleri elde edilmiştir. Bu traselerden E' ve A' dalgalarının hızları metre/saniye cinsinden ölçülerek kaydedilmiştir. Yapılan tüm Doppler ölçümleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplamaları için sinüs ritmi ile oluşmuş üç kardiyak siklusta ölçümler yapılarak elde edilen değerlerin ortalaması alınmıştır. Hastaların diyastolik disfonksiyon evrelemesi Tablo 1'deki sınıflamaya göre yapılmıştır (21).

## **İstatisik Yöntemi**

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi. Seçilmiş parametreler ortanca ve aralık şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında karşılaştırma parametrik değişkenler için bağımsız örnekle t-testi ile, parametrik değişkenler için ki-kare (Fischer kesin Testi ) testi ile karşılaştırıldılar. Parametrik değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. İki ölçüm yöntemi arasındaki uyum binary ölçütler için kappa testi ile parametrik ölçütler için Blant-Altman yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiki hesaplamalar SPSS 17.0 (SPSS inc, Chigago,IL ABD) istatistik program ile yapıldı.  $P < 0.05$  istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## **BULGULAR**

Çalışma için 150 hasta ile görüşülmüş, 57 kişi şehir dışında oturduğu ve AKB ölçümü süresince şehirde kalacak yeri olmadığı için çalışmaya alınamamıştır. Çalışmaya 93 hasta alınmış olup, bu hastalardan 3 kişinin gece ölçümleri sırasında AKB cihazı teknik nedenlerle ölçüm yapmamıştır ve bu hastalar ambulatuvar holter cihazını tekrar taktırmayı kabul etmemişlerdir, 2 hasta AKB takıldığı halde ekokardiyografi randevularına gelmemişlerdir ve kendilerine ulaşılamamıştır, Bir hastada kronik hepatit C tanısı ile takipteyken Child Evre A karaciğer sirozu saptanmış olup hastanın genel durumunun iyi olmaması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmada toplam 87 hasta incelenmiştir.

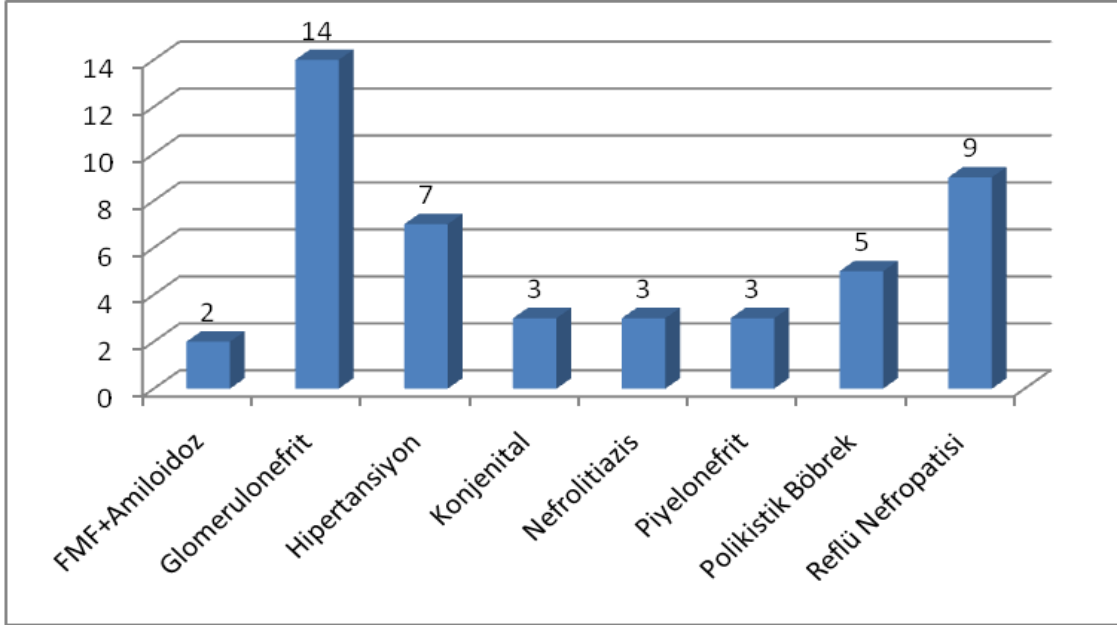
### **Demografik Klinik ve Laboratuvar Bulgular**

Hastaların demografik ve klinik bulguları ile immunsupresif ilaç kullanımları Tablo 3’de gösterilmiştir. Hastaların yaşları 18-64 arasında değişiyordu, genellikle orta yaşlıydılar (median yaş: 36), kadınlar daha fazlaydı. Nakillerin büyük kısmı canlı vericiden yapılmıştı, nakil sonrası süre 13 ile 254 ay arasında değişmekte olup median süre 37 aydı. Hastaların hemen hemen hepsi steroid kullanmaktaydı (%98.8), kalsinörin inhibitörü olarak genellikle takrolimus (%79.3), anti metabolit olarakta genelde mikofenolik asit türevi kullanmaktaydılar. Primer etyolojilerin dağılımı Şekil 1’ de görülmektedir. Bilinen etyolojiler arasında sırasıyla glomerulonefrit, reflü nefropatisi ve hipertansiyon ilk üç sırada yer almaktaydı.

Hastaların hesaplanmış GFR değerleri 46.5 ile 165.2 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> arasında değişmekte olup median 81 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> bulunmuştur. Diğer ortalama biyokimyasal verileri normal değerlerdeydi. Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 4’de görülmektedir.

**Tablo3.** Hastaların demografik, klinik verileri ve immün supresif ilaç kullanımları

	(n=87)
Yaş (yıl)	37.8 ± 11.6
Cins (erkek, %)	43.7
Tranplant üzerinden geçen süre (ay)	60.3 ± 53
Kadavra nakil (%)	23
Renal Replasman Süresi (ay)	36.5±40.7, median 21 [0-252]
Çalışan Fistül Oranı (%)	42.5
Steroid (%)	98.9
Takrolimus (%)	79.3
Siklosporin (%)	13.8
MMF(Mycofenolat mofetil) (%)	34.5
MPS(Mikofenolat sodyum) (%)	42.5
Azathioprin (%)	12.1
Rapamisin (%)	1.1
Everolimus (%)	5.7



**Şekil 2.** Hastalarda bilinen etyolojilerin dağılımları (n=46)

**Tablo 4.** Hastaların laboratuvar bulguları

	(n=87)
Üre (mg/dl)	33.9 ± 10.5
Kreatinin (mg/dl)	0.95± 0.2
MDRD (ml/dk/1,73 m <sup>2</sup> )	86.5 ± 27.4
Ürik Asit (mg/dl)	5.0 ± 1.5
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	86.2 ± 9.7
Albumin (g/dl)	4.0 ± 0.2
Hemoglobin (g/dl)	13.4 ± 1.8
Hematokrit (%)	40.9 ± 4.9
Total Kolesterol (mg/dl)	193.0±32.7
Trigliserid (mg/dl)	148.3 ± 78.8
LDL Kolesterol (mg/dl)	113.4 ± 26.2
HDL Kolesterol (mg/dl)	52.6 ± 15.7

## Kan Basıncı Değerleri ve Antihipertansif Kullanımı

Ofis kan basıncı ölçümlerine göre hastaların % 72.4' ü, AKB göre %70.1'i hipertansifti. Hastaların ortalama AKB ve OKB değerleri Tablo 5' de görülmektedir. AKB ile ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin gündüz, gece, tüm gün ortalamaları anlamlı olarak OKB değerlerinden düşüktü (p=0.000). Ortalama değerlere göre hastaların kan basınçları normal seyretmekteydi. Ancak hastalar tek tek ele alındığında OKB değerlerine göre %24.1' inde kan basıncının  $\geq 140/90$  mmHg olduğu görüldü (kontrolsüz hipertansiyon). AKB bulgularına göre hastaların %67.8' i non-dipperdi. Tüm hastaların % 64.4'ü antihipertansif ilaç kullanıyordu, antihipertansif alanların %31'i tek antihipertansif, %26.4'ü iki antihipertansif, % 6.9' u üç veya daha fazla antihipertansif alıyordu. Kullanılan antihipertansif tipleri Tablo 6'da görülmektedir. En sık kullanılan grup RAS blokerleriydi (ACE I ve ARB). Antihipertansif alanlarla almayanlar arasında sistolik ofis kan basıncı ( $126.7 \pm 14.2$  mmHg vs  $120.4 \pm 10.4$  mmHg; p=0.05) açısından istatiki olarak sınırda anlamlı fark saptandı, bunun dışında diğer kan basıncı parametleri benzerdi. Dipper grubunda hastaların % 62' si, nondipper grubunda % 64' ü antihipertansif kullanıyordu (p: 0.345).

**Tablo 5.** Hastaların kan basıncı takipleri

	<b>Sistolik</b>	<b>Diyastolik</b>
Ofis kan basıncı (mm Hg)	123.8 $\pm$ 13.1	79.6 $\pm$ 8.7
Holter gündüz kan basıncı(mm Hg)	118.8 $\pm$ 12.2	76.1 $\pm$ 9.2
Holter gece kan basıncı(mm Hg)	111.5 $\pm$ 12.4	70.2 $\pm$ 8.3
Holter tüm gün kan basıncı(mm Hg)	117.1 $\pm$ 11.9	74.7 $\pm$ 8.7
Dipper (%)	32.2	

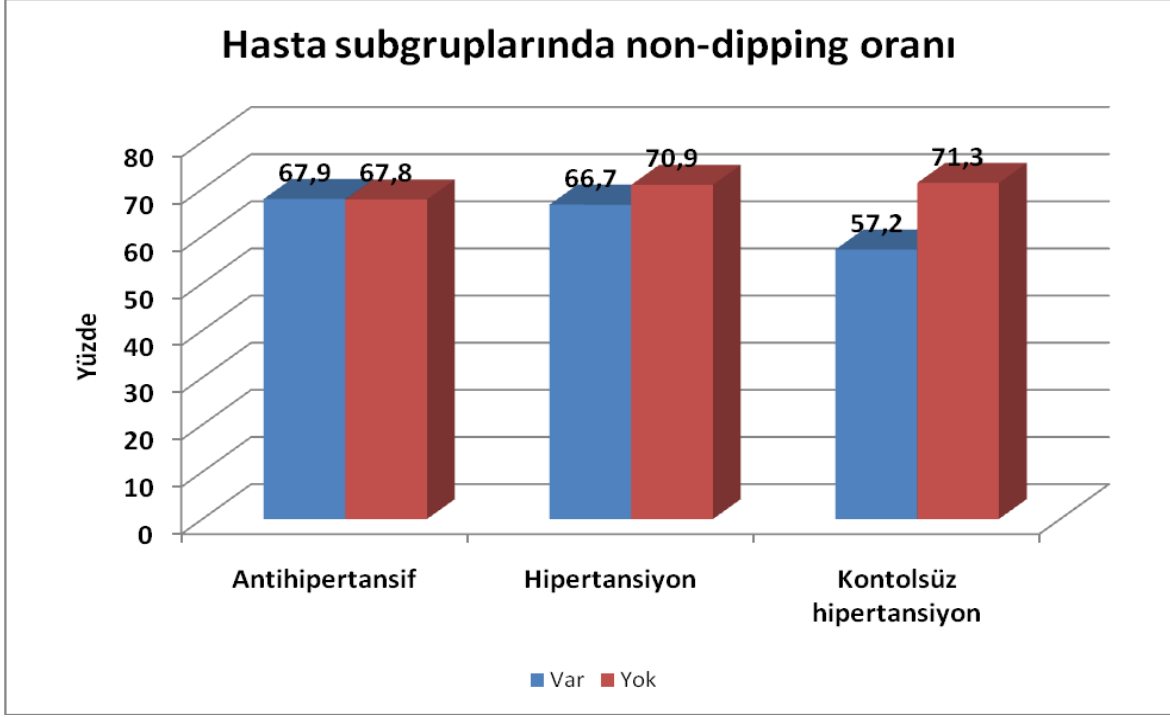
Dipper ve nondipper hastaların çeşitli kan basıncı parametrelerinin karşılaştırılması Tablo 7’de görülmektedir. Buna göre her iki grup arasında kan basıncı parametreleri açısından anlamlı fark yoktu. Nondipping oranlarını çeşitli hasta alt gruplarında inceledik. Dipper ve nondipper hastalar antihipertansif kullanımı, AKB’ ye göre hipertansif olmaları ve kan basıncı kontrolüne göre altgruplara ayrılarak incelendiğinde nondipping olma oranları arasında fark olmadığı görüldü (Şekil 2). Ayrıca dipper ve nondipper grupları arasında nakil sırasındaki yaş ortalaması, cins, kadaverik nakil olma ve fistül açısından anlamlı fark yoktu. İki grubun takip süresi benzerdi. Gruplar arasında üre, kreatinin, ürik asit, GFR, kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (veri gösterilmemiştir).

**Tablo 6.** Kullanılan antihipertansif tipleri

	(n=87)
Kalsiyum kanal blokeri (%)	14.9
Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü (%)	18.4
Anjiyotensin1 Reseptör Blokeri (%)	28
Beta Bloker (%)	39.1
Alfa 1 Bloker (%)	2.3

**Tablo 7.** Dipper ve nondipper grupta kan basıncı

	<b>Dipper ( n:28)</b>	<b>Nondipper (n:59)</b>	<b>P</b>
Holter sistolik kan basıncı(mm Hg)	118.6±14.1	115.0±11.1	0.210
Holter diyastolik kan basıncı(mm Hg)	76.6±11.2	72.4±7.4	0.084
Ofis sistolik kan basıncı (mm Hg)	125.1±13.6	123.3±13.0	0.565
Ofis kan diyastolik basıncı (mm Hg)	80.1±9.5	79.5±8.5	0.747



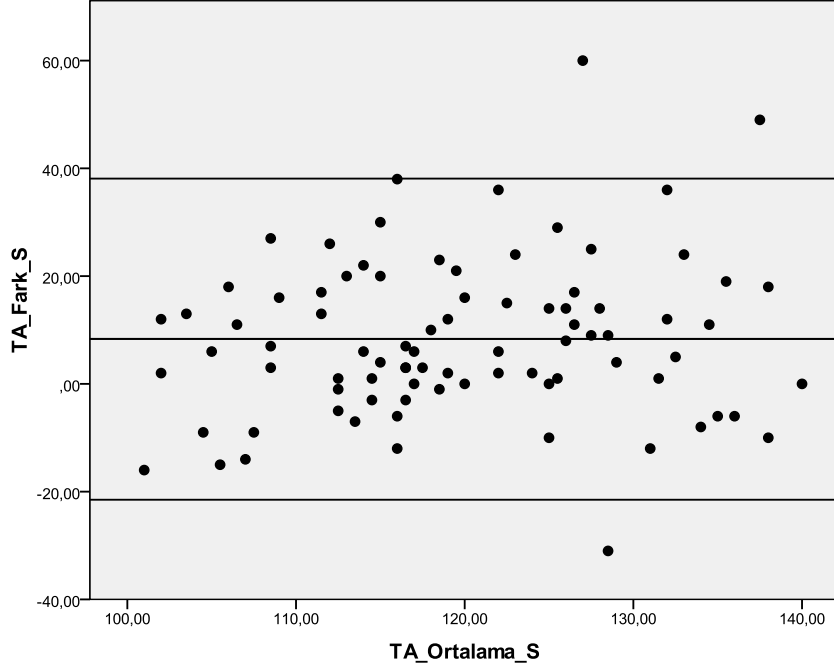
Şekil 3. Çeşitli hasta alt gruplarında non-dipping oranı

## AKB ve OKB Ölçümlerinin İlişkisi

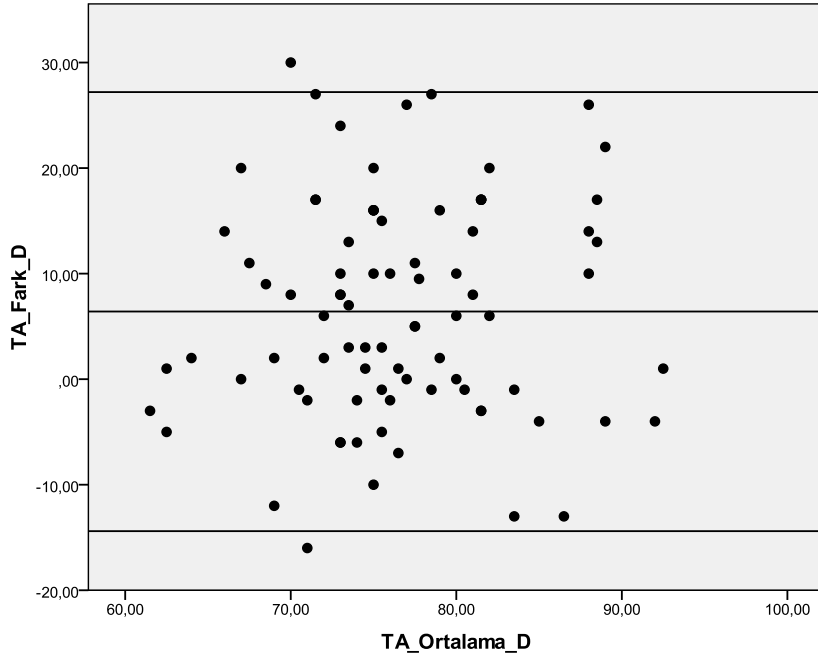
AKB ve OKB değerleri 3 yöntem ile karşılaştırıldılar; ilk olarak her iki ölçüm yöntemi arasındaki ilişki korelasyon testi ile araştırıldı (Tablo 8). Buna göre AKB ve OKB arasında anlamlı ancak zayıf bir ilişki saptandı. İkinci olarak her iki ölçüm yöntemi uyumluluğu Blant-Altman analizi ile belirlendi (Şekil 4 ve 5). Buna göre sistolik OKB, AKB den ortalama olarak 8,3 mmHg daha fazlaydı ve ölçümlerin üçü hariç hepsi %95 güven sınırındaydı [38.1-(-21.5)] mmHg. Diyastolik ölçümler açısından ise OKB AKB den ortalama olarak 6,4 mmHg daha fazla idi ve iki ölçüm hariç hepsi %95 güven sınırına uyuyordu [27,2-(-14.2)]mmHg.

**Tablo 8.** AKB ve OKB arasındaki sistolik kan basıncı korelasyonu

	<b>R</b>	<b>P</b>
<b>Ortalama Poliklinik</b>		
<b>Sistolik</b>		
Holter ortalama sistolik	0.275	0.011
Holter Gündüz sistolik	0.273	0.011
Holter Gece sistolik	0.231	0.033
<b>Ortalama Poliklinik</b>		
<b>Diyastolik</b>		
Holter ortalama Diyastolik	0.260	0.017
Holter Gündüz Diyastolik	0.264	0.015
Holter Gece Diyastolik	0.217	0.048



**Şekil 4.** Ambulatuvar (tüm gün) ve Ofis sistolik kan basınçları arasındaki uyum (Bland-Altman grafiği)



**Şekil 5.** Ambulatuvar (tüm gün) ve Ofis diyastolik kan basınçları arasındaki uyum (Bland-Altman grafiği)

Son olarak her iki yöntemle göre hastaların sınıflandırılması arasındaki uyum kappa istatistiği ile değerlendirildi (Tablo 9). Buna göre her iki yöntemle göre hipertansiyonun belirlenmesi açısından iyi bir uyum varken kontrolsüz hipertansiyonun belirlenmesi açısından her iki yöntem uyumlu değildi. Holter ve ofis kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tanımlaması büyük ölçüde anlaşıyordu (kappa:0.78, P:0.000) ancak kontrolsüz hipertansiyon konusunda her iki yöntem arasında anlamlı bir anlaşma yoktu (kappa:0.03, P:0.795). OKB göre hipertansif olan hastaların hemen hemen yarısı AKB'na göre normotansif bulunmuştur.

**Tablo 9.** Ambulatuvar kan basıncı ve ofis kan basıncına göre hastaların sınıflandırılmalarındaki uyum.

	Holtere göre HT	Ofise göre HT	Kappa	P
Hipertansiyon(%) (n:87)	70.1	72.4	0.77	0.000
Kontrolsüz HT (%) (n:87)	12.6	24.1	0.026	0.795

## **Hastaların Ekokardiyografi Bulguları**

Hastaların ekokardiyografi bulguları Tablo 10' da görülmektedir Hastaların hemen hemen hepsinde ejeksiyon fraksiyonu korunmuştu. EF en düşük %45, en yüksek %80 median %61 idi. Sol ventrikül kitle indeksi artışı erkeklerin %24.5' inde, kadınların %18.4'ünde olmak üzere hastaların %21.8' inde mevcuttu.

## **Ekokardiyografi ve Kan Basıncı Bulgularının İlişkisi**

Hastaların ekokardiyografi ve kan basıncı bulgularının karşılaştırılırken, dipper olma durumuna göre ekokardiyografi bulgularının değişimi, EF ve SVKI ile kan basıncı parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Dipper olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması Tablo 11'de görülmektedir. Dipper olan hastaların EF' si non- dipper olan gruba göre daha yüksekti, bunun dışındaki parametreler açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10). AKB ve OKB parametreleri ile EF ve SVKI arasında anlamlı ilişki olan parametreler Tablo 10'da gösterilmiştir. EF ile AKB ve OKB parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (veri gösterilmemiştir). SVKI ise AKB gündüz, tüm gün sistolik ve OKB sistolik değerleri ile ilişki gösteriyordu (Tablo 11).

**Tablo 10.** Hastalarda ekokardiografi bulguları. Dipper ve non dipper grubun karşılaştırılması

	<b>Tüm Grup(n:87)</b>	<b>Dipper (n:28)</b>	<b>Nondipper (n:59)</b>	<b>p*</b>
Septum Kalınlığı (mm)	11.1 ± 1.53	10.9±1.3	11.2±1.6	0.667
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	64.3 ± 5.8	66.4±4.7	63.3±6.1	0.020
E Dalgası (m/sn)	0.91 ± 0.20	0.88±0.16	0.92±0.21	0.358
A Dalgası (m/sn)	0.79 ± 0.20	0.75±0.16	0.81±0.22	0.195
E/A Oranı	1.33± 1.55	1.21±0.26	1.38±1.88	0.637
E' Dalgası (m/sn)	0.11 ± 0.07	0.11±0.03	0.12±0.09	0.659
A' Dalgası (m/sn)	0.10 ± 0.08	0.10±0.03	0.11±0.09	0.927
E/E' Oranı	8.77 ± 3.0	8.6±2.7	8.9±3.1	0.645
IVRT (msn)	85.99±15.3	87.03±9.95	85.5±17.3	0.662
DT (msn)	217.9 ±35.1	228.03±27.4	213.1±37.5	0.064
SVKI(g/m <sup>2</sup> )	101.6±25.2	101.5± 21.9	100.6± 26.7	0.990
Diyastolik disfonksiyonu olan (%)	32.2	28.5	33.8	0.806

\*Dipper ve non-dipper grup arasında

**Tablo 11.** Sol ventrikül kitle indeksi ile AKB, OKB ölçümleri arasındaki ilişki.

	<b>R</b>	<b>P</b>
<b>Sol ventrikül kitle indeksi</b>		
Ambulatuvar sistolik kan basıncı (gündüz)	0.240	0.025
Ambulatuvar sistolik kan basıncı (tüm gün)	0.242	0.025
Ofis sistolik kan basıncı	0.220	0.042

### **Diyastolik Disfonksiyon ve Diyastolik Disfonksiyonun Belirleyicileri**

Hastaların %32.2' sinde diyastolik disfonksiyon vardı, %20.7' sinde evre 1 diyastolik disfonksiyon , %11.5' inde evre 2 diyastolik disfonksiyon mevcuttu, evre 3 ve 4 diyastolik disfonksiyonu olan hasta yoktu. Hastalar diyastolik disfonksiyon varlığına göre iki ayrı gruba ayrılarak karşılaştırıldılar (Tablo 12).

Kadaverik vericiden nakil yapılanlar ve yaşlı hastalarda diyastolik disfonksiyon daha sıktı (p:0.027, p:0.000), (Tablo 11). Diyastolik disfonksiyonu olanlarda ofis sistolik kan basıncı olmayanlara göre daha yüksekti(p:0.008) ancak diğer kan basıncı parametreleri bakımından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 13). Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında dipper olma oranı benzerdi (%28.5 vs %33.9, p=0.806).

**Tablo 12.** Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	<b>Diyastolik disfonksiyon olanlar (n: 28)</b>	<b>Diyastolik disfonksiyon olmayanlar (n: 59)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş (yıl)	45.6±10.3	33.7±10.3	0.000
Cinsiyet (%)	50	40.6	0.490
Kadavra (%)	39	15	0.027
Fistül (%)	35.7	45.7	0.487
Tranplant üzerinden geçen süre(ay)	62.6± 51.3	59.2± 54.2	0.784
Üre(mg/dl)	32.4±11.6	34.6± 9.9	0.374
Kreatinin (mg/dl)	0.89±0.21	0.98±0.21	0.068
MDRD(ml/dk/1.73 m <sup>2</sup> )	92.9±23.5	84.6±20.7	0.099
Ürik Asit(mg/dl)	5.2±1.6	4.9±1.5	0.322
AKŞ(mg/dl)	87.5±9.5	85.6±9.9	0.389
Hemoglobin(g/dl)	13.7±1.6	13.2±1.2	0.216
Hematokrit(%)	41.9±4.5	40.4±5.1	0.191
Total kolesterol (mg/dl)	200.1±33.4	189.7±32.2	0.168
Trigliserid (mg/dl)	175.7±104.3	135.3±60	0.025
LDL (mg/dl)	113.5±28.4	113.3±25.4	0.162
HDL (mg/dl)	54.9±16.1	51.5±15.5	0.351

**Tablo 13.** Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan hastaların kan basıncı parametreleri

	<b>Diyastolik disfonksiyon olanlar</b>	<b>Diyastolik disfonksiyon olmayanlar</b>	<b>P</b>
Ofis Sistolik KB(mmHg)	129.17±12.7	116.2±12.4	0.008
Ofis Diyastolik KB (mmHg)	74.4±7.9	73.3±9.3	0.053
Holter Gündüz Sistolik KB (mmHg)	117.1±11.8	118±12.6	0.741
Holter Gündüz Diyastolik KB (mmHg)	75.3±8.1	74.8±9.8	0.818
Holter Gece Sistolik KB(mmHg)	111.7±14.5	109.8±11.8	0.513
Holter Gece Diyastolik KB(mmHg)	71±9.3	68.2±8.2	0.164
Holter Ortalama Sistolik KB(mmHg)	115.8±11.8	116.2±12.4	0.892
Holter Ortalama Diyastolik KB(mmHg)	74.4± 7.9	73.3±9.3	0.589

## TARTIŞMA

Çalışmamızda iyi allogreft fonksiyonu olan renal transplantasyon hastalarını inceledik, nispeten genç olan hasta grubumuzda ciddi oranda hipertansiyon tespit ettik. Daha önce yapılan çalışmalarda da böbrek nakli hastalarında hipertansiyonun %75 ile %90 oranında bulunduğu tespit edilmiştir (26). Opelz ve arkadaşlarının yaptığı geniş bir çalışmada renal transplantasyonlu hastaların %55'inden fazlasında hedeflenen kan basıncı değerlerine ulaşamadığını bildirmişlerdir (27).

Renal transplantasyon sonrası gelişen hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyeldir. Bunların arasında özellikle nakil öncesi dönemde gelişmiş olan vasküler kalsifikasyona bağlı damar komplians azalması (28-29), kullanılan kalsinörin inhibitörlerine bağlı gelişen vazokonstriksiyon, sistemik damar direnci artışı (30), GFR düşüşü ve artmış sodyum geri emilimi ayrıca steroid kullanımına bağlı su, tuz tutulumu ve damar düz kasında kasılma gibi faktörler sayılabilir (31,32). Bizim hastalarımızda da transplantasyon öncesi renal replasman süreleri ortalama 3 yıldır, ayrıca hemen hemen hepsi steroid, %90' dan fazlası kalsinörin inhibitörü kullanıyordu.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonu iyi korunmuş olan ve nakil sonrası 1 yıl süreyi geçirmiş stabil hastaların yüksek oranda nondipping patern göstermesi önemli bir bulgudur. Hastaların büyük kısmında antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanmış olsa da yüksek oranda nondipping paterne rastladık. Dipper olma durumu hastaların kan basıncı kontrolünden bağımsız idi, yani hastaların ofis kan basınçları veya ambulatuvar kan basınçları istenen seviyede olsa da nondipper olabiliyorlardı. Nondipping patern renal transplantasyonlu hastalarla yapılan birçok çalışmada yaygın olarak bulunmuş, farklı çalışmalarda anormal diurnal patern %25-90 oranında bildirilmiştir (33-38).

Graft fonksiyonlarındaki değişiklik, kullanılan immunsupresiflerdeki farklar, nakil sonrası süre gibi faktörler farklı oranlarda dipper saptanmasının nedeni olabilir (39). İmmunsupresif ilaçların dozlarının göreceli olarak azaldığı birinci yıldan sonra diurnal paternde düzelme olabileceği öne sürülmüştür (39). Graft disfonksiyonu geliştiğinde nondipping paternin daha sık görülebileceği öne sürülmüştür (33,39). Yeni bir çalışmada ofis kan basıncından ziyade gece hipertansiyonunun kronik allograft disfonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Çalışmamızda %67.8 oranında nondipper hasta olduğunu saptadık. Nondipper oranı yüksek olsa da revers dipper hastaya rastlamamış olmamız çalışmamızda iyi greft fonksiyonu olan ve nakil sonrası bir yılı geçirmiş olan hastaların incelenmiş olmasına bağlı olabilir.

Önemli olan bir nokta da ofis kan basıncı veya ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile kan basıncı kontrolü iyi olsa da hastaların nondipper olabileceğidir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Wadei ve arkadaşlarına göre ofis kan basıncı değerleri dipper olma durumu ile ilişkili bulunmamış, ayrıca transplant tipi, preemtif transplantasyon, alıcı yaşı, kalsinörin inhibitörü içermeyen immunsupresyon, takrolimus seviyeleri, antihipertansif tedavi sınıfları, proteinüri derecesi, donör yaşı, donör cinsiyetinin de sirkadyen kan basıncı ile ilişkisi bulunamamıştır (40). Biz de çalışmanın farklı parametreleri ile dipper olma durumu arasında ilişki bulamadık.

Nondipper olmanın kardiyak fonksiyonlara olan etkisini inceledik, buna göre nondipper olanlarda dipper olanlara göre ejeksiyon fraksiyonu daha düşüktü ancak hastalarımızın hepsinde ejeksiyon fraksiyonunun normal seviyelerde olduğunu dikkate almak gerekir. Toprak ve arkadaşlarının renal transplantasyonlu hastalarda yaptığı bir çalışmada nondipper olma durumunu sol ventrikül kitle artışı ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir (41) ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak adı geçen çalışmada nondipper olan hastalarda kan

basıncı değerleri belirgin olarak dipper olanlara göre daha yüksekti. Bizim alışmamızda ise her iki grupta kan basıncı kontrolü benzer seviyelerde idi bu nedenle nondipper olma ile sol ventrikül kitle indeksi artması arasında ilişki bulamamış olabiliriz. Nitekim bizim çalışmamızda da SVKI ile sistolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0.05$ ).

Çalışmamızda AKB ve OKB arasındaki uyumu da değerlendirdik. OKB ve AKB arasında istatistiki olarak anlamlı ancak orta-zayıf kuvvette bir ilişki bulduk, Stenehjem ve arkadaşlarının çalışmasında bizim çalışmamıza göre daha kuvvetli bir korelasyon bulmuşlardır (49). Bland Altman grafiğine göre bulduğumuz uyum ise daha önce yapılan 177 hastanın incelendiği geniş bir çalışma ile uyumludur (42), burada unutulmaması gereken nokta bizim ofis kan basıncı lmlerimizin bir gündeki ardışık ölçümlerin ortalaması olmaması, 6-9 aylık süreyi kapsayan 3 ölçümün ortalaması olmasıdır.

Bir diğer önemli bulgu da ofis ölçümüne göre kan basıncı yüksek tespit edilen hastaların hemen hemen yarısının AKB kriterlerine göre normotansif bulunduğundan hastaların yaklaşık % 12'sinde beyaz önlük etkisine rastlandığını düşündürmektedir. Her ne kadar böbrek nakli hastalarının dahil edildiği topluluklar üzerinde beyaz önlük hipertansiyonu yaygınlığını değerlendirmek için oluşturulmuş büyük çalışmalar olmasa da, iki ayrı çalışma %12 ve %32'lik yaygınlık oranları çıkar mıştır (33,43). Ancak biz çalışmamızda beyaz önlük hipertansiyonunun tanımlanması için kesin kriterler kullanmadık.

AKB lmlerinin diurnal kan basıncı ritmini tespit etme dışında, hipertansiyonun kardiyak etkilerini öngörmede OKB' ye göre daha üstün olduğunu gösteren bulgular vardır (37). Bizde holter ile dipping tespit edilmesi dışında, holter ile tespit edilen sistolik kan basıncı değerleri ile sol ventrikül kitle indeksi arasında anlamlı ve OKB'ye göre daha kuvvetli ilişki tespit ettik.

Özellikle son yıllarda önem kazanmış olan diyastolik disfonksiyon hastalarının %32.2' sinde tespit edildi. Ancak tespit edilen diyastolik disfonksiyon genelde hafif veya orta derecedeydi. Bu göreceli olarak genç, genelde iyi kan basıncı kontrolü olan ve greft fonksiyonu iyi olan bir hasta grubunun incelemiş olmamızdan kaynaklanabilir. Diyastolik disfonksiyonu olanlarda sistolik OKB diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre daha yüksekti. Ancak AKB ölçümleri açısından böyle bir fark bulamadık. Ofis kan basıncı ölçümleri 6-9 aylık bir dönemde bakılan üç ölçümün ortalaması olarak alındığı için ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre daha uzun bir süreyi yansıtıyordu. Ayrıca Sega ve arkadaşlarının yaptığı 3200 hastayı kapsayan geniş ölçekli bir çalışmada AKB ve OKB ölçümleri değerlendirilmiş genel kanının aksine OKB yüksekliğinde kardiyak yapıda bozulma (sol ventrikül hipertrofisi) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (44).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı; kesitsel bir çalışma olmasıdır. Kesitsel çalışmalarda nedensellik ilişkisi kurmak uygun olmayabilir. Çalışmaya diyabetik hastalar ve greft fonksiyonu bozulmuş olan hastalar alınmamıştır, bu nedenle sonuçlarımızın tüm renal transplantasyon hastalarına genelleştirilmesi uygun olmayabilir. OKB ölçümlerinde günlük pratikte kullanılan yöntemlerle değerlendirildi. Bu yöntem günlük pratikle daha uyumlu olsa da standardize bir yöntem değildir. Ayrıca renal fonksiyonu iyi hastaları çalışmaya almış olmamız nedeniyle kontrolsüz hipertansiyon ile bozuk greft fonksiyonu arasında ilişki bulamamızın sebebi olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda allogreft fonksiyonu iyi olan renal transplantasyon hastalarında yüksek oranda hipertansiyon tespit ettik. İyi kan basıncı kontrolü sağlanmış olsa da yüksek oranda nondipping hasta vardı. Nondipping durumu azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili idi. Ayrıca AKB ile tespit edilen sistolik kan basıncı değerlerinin sol ventrikül kitle indeksi ile olan korelasyonu OKB ile olan korelasyondan daha kuvvetli idi. Bu bulgular bu

hasta grubunda AKB monitörizasyonunun önemini vurgulamaktadır ve bu yöntemle kan basıncı takibinin standart bakımın bir parçası olması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca poliklinik takipleri boyunca izlenen ofis kan basıncının diyastolik disfonksiyonu öngörmede yararlı olduğunu tespit ettik. OKB ölçümleri ve AKB monitörizasyonunun birbirinin yerine değil birbirini tamamlayan yöntemler olarak kullanılmalıdır.

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda böbrek nakilli hastalarında ofis kan basıncı (OKB) ve ambulatuvar kan basıncı (AKB) ölçümleri arasındaki ilişkiyi ve kan basıncı kontrolü ile ekokardiografik bulgularla belirlenen kalp fonksiyonları arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

**Hastalar ve yöntem:** Ocak 2010 ile Nisan 2011 tarihleri arasında Cerrahpaşa T.F. Transplantasyon Ünitesinde böbrek nakli sonrası takip edilen hastalar OKB ortalaması, AKB ölçümleri ve ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül kitlesi, ejeksiyon fraksiyonu ve diyastolik disfonksiyon açısından incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza 87 hasta (38E/49K) alındı, hastaların yaş ortalaması  $37.8 \pm 11.6$ , ortalama ofis kan basıncı sistolik  $123.8 \pm 13.1$  mmHg, diyastolik  $79.6 \pm 8.7$  mmHg, ambulatuvar kan basıncı ortalama sistolik  $117.1 \pm 11.9$  mmHg, diyastolik  $74.7 \pm 8.7$  mmHg ve nondipper oranı % 67.8 bulundu. Dipper olan ve olmayanlarda kan basıncı parametreleri farklı bulunmadı. Ekokardiyografik parametrelerden ejeksiyon fraksiyonu nondipper grupta daha düşüktü ( $66.4 \pm 4.7$  vs  $66.3 \pm 6.1$  p:0.020). Sistolik ölçümler açısından OKB AKB'den ortalama olarak 8,3 mmHg daha fazla idi ve ölçümlerin üçü hariç hepsi %95 güven aralığındaydı [ $38.1 - (-21.5)$ ] mmHg. Diyastolik ölçümler açısından ise OKB AKB den ortalama olarak 6,4 mmHg daha fazla idi ve iki ölçüm hariç hepsi %95 güven aralığına uyuyordu [ $27,2 - (-14.2)$ ]mmHg. Diyastolik disfonksiyon hastaların %32.2'sinde mevcuttu. Diyastolik disfonksiyon ileri yaş, kadaverik nakil, yüksek trigliserid seviyesi ve yüksek ofis kan basıncı ile ilişkiliydi.

**Sonuç:** Korunmuş böbrek fonksiyonu ve iyi kan basıncı regülasyonuna rağmen böbrek nakli sonrası yüksek oranda nondipping paterne rastlanabilir, bunu belirlemek için AKB ölçümü yararlıdır. OKB ölçümleri ve AKB monitörizasyonunun birbirinin yerine değil birbirini tamamlayan yöntemler olarak kullanılmalıdır.

## **ABSTRACT**

**Aim:** We intended to analyze the difference between the office blood pressure (OBP) and ambulatory blood pressure (ABP) measurements and the association of blood pressure (BP) control with echocardiographic parameters in renal transplant recipients.

**Methods:** The posttransplant patients followed in Cerrahpaşa Medical Faculty Renal Transplant Unit between January 2010 - April 2011 are included in the study with the evaluation of mean OBP level, ABP measurements and echocardiographic assessment of left ventricular mass, ejection fraction and diastolic dysfunction.

**Results:** We included 87 (38M/49F) patients to the study, mean age  $37.8 \pm 11.6$  years, mean office systolic BP  $123.8 \pm 13.1$  mmHg, diastolic BP  $74.7 \pm 8.7$  mmHg and nondipper rate %67.8. There were no different BP parameters between the dipping and nondipping individuals. Among echocardiographic findings, ejection fraction was lower in nondippers than that in dippers ( $66.4 \pm 4.7$  vs  $66.3 \pm 6.1$  p:0.020). In the terms of systolic BP measurements, office readings were on average 8.3 mmHg higher than ambulatory reciprocal values and in stead of 3 measurements, the rest were in the %95 confidence interval, [38.1-(-21.5)]mmHg. In the terms of diastolic BP measurements, office readings were on average 6.4 mmHg higher than ambulatory reciprocal values and in stead of 2 measurements, the rest were in the %95 confidence interval, [27.2-(-14.2)]mmHg. Diastolic dysfunction is found with 32.2% of the patients and was related with advanced age, transplant from cadaveric donor, high plasma triglyceride levels and high OBP levels.

**Conclusion:** In spite of preserved kidney function and good BP regulation, nondipping pattern of BP is frequently encountered between posttransplant kidney recipients and to make

diagnosis of this ABPM is beneficial. OBP measurements and ABPM should be used as substitutients.

## **KAYNAKLAR**

1-National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 suppl 1):S73.

2-Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A. “Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon, Registry 2008” Türk Nefroloji Derneği yayınları, Pasifik reklam ve tanıtım hizmetleri / Metris matbaacılık, İstanbul, 2009

3- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N Engl J Med. 1999 Dec 2;341(23):1725-30

4- Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. J Am Soc Nephrol. 1998 Nov;9(11):2135-41.

5- Rabbat CG, Thorpe KE, Russell JD, Churchill DN. Comparison of mortality risk for dialysis patients and cadaveric first renal transplant recipients in Ontario, Canada. J Am Soc Nephrol. 2000 May;11(5):917-22.

6- Oniscu GC, Brown H, Forsythe JL. Impact of cadaveric renal transplantation on survival in patients listed for transplantation. J Am Soc Nephrol. 2005 Jun;16(6):1859-65.

- 7- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000 Mar 2;342(9):605-12.
- 8- Erek E, Sever MS, Akoglu E, Sariyar M, Bozfakioglu S, Apaydin S, Ataman R, Sarsmaz N, Altiparmak MR, Seyahi N, Serdengeçti K. “Cost of renal replacement therapy in Turkey.” *Nephrology (Carlton).* 9, 33-38 (2004)
- 9- Wynn JJ, Distant DA, Pirsch JD ve ark. Kidney and pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:64-77
- 10-Ojo A, Hanson JA, Wolfe RA, et al:Long-term survival in renal transplant withgraft function. *Kidney Int* 57:307-313, 2000
- 11-Kasiske BL, Chakkerla HA; Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11:1735-1743, 2000
- 12-Wheeler DC, Steiger J: Evolution and etiology of cardiovascular disease in renal transplant recipients.*Transplantation* 70:41-45, 2000(suppl)
- 13-Webster A:Tacrolimus vs cyclosporin as primary immunosupresion for kidney transplant recipient. *Cochrane Database Sys Rev* 4:CD003961,2005
- 14-Ostovan MA:How to decrease cardiovascular mortalityin renal transplant recipients.*Transplant Proc*38:2887,2006
- 15-Raiss Jalali GA:Effect of hypertension on transplant kidney function :tree years of follow up.*Transplant Proc*39:941,2007

- 16-Rigatto C, Foley R, Jeffery J, et al:Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: Prognostic value and impact of blood pressure and anemia.J Am Soc Nephrol 14:462-468,2003
- 17-Verdecchia P, Porcellati C,Schillaci G,et al: Ambulatory blood pressure : An independent predictor of prognosis in essential hypertension. Hypertension 24:793-801,1994
- 18- Fernández-Vega, F ,Tejada F, Baltar J, et al: Ambulatory blood pressure after renal transplantation . Nephrol Dial Transplant 16:110-113,2001(suppl)
- 19-National Kidney Foundation :K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 43:252-261, 2004(suppl)
- 20- Otto CM.Ventricular filling and diastolic function. In:Textbook of Clinical Echocardiography. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co;2009:157-181.
- 21- Armstrong WF. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function.In the textbook of Feigenbaum's echocardiography . Lippincott Williams and Wilkins;2009:175
- 22- Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck G:A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine .J Am Soc Nephrol 11: A0828, 2000
- 23-Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al: Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology
- 24- Troy BL, Pombo J, Rackley CE. Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. Circulation 1972; 45: 602–611.

- 25- Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular pressure by M-mode echocardiographic determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J* 1982; 103: 202–209.
- 26-Ojo AO: Cardiovascular complications after renal transplantation and their prevention. *Transplantation* 82 :603– 611,2006
- 27- Opelz G, Zeier M, Laux G, Morath C, Dohler B: No improvement of patient or graft survival in transplant recipients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers: A collaborative transplant study report. *J Am Soc Nephrol* 17 :3257– 3262,2006
- 28-Bahous SA, Stephan A, Blacher J, Safar ME. Aortic stiffness, living donors, and renal transplantation. *Hypertension* 2006;47:216-21
- 29-Delahousse M, Chaignon M, Mesnard L, et al. Aortic stiffness of kidney transplant recipients correlates with donor age. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:798-805
- 30-Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, et al. Cyclosporine-induced hypertension after transplantation. *Mayo Clinic Proc* 1994;69:1182-93
- 31-Taler SJ, Textor SJ, Canzanello VJ, et al. Role of steroid dose in hypertension early after liver transplantation with tacrolimus (FK506) and cyclosporine. *Transplantation* 1996;62:1588-92
- 32-Goodwin JE, Zhang J, Geller DS. A critical role for vascular smooth muscle in acute glucocorticoid-induced hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1291-9

- 33- Kooman JP, Christiaans MHC, Boots JMM, et al: A comparison between office and ambulatory blood pressure measurements in renal transplant patients with chronic transplant nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1170-1176
- 34-Sorof JM, Poffenbarger T, Portman R. Abnormal 24-hour blood pressure patterns in children after renal transplantation.*Am J Kidney Dis* 2000;35:681-686
- 35-Farmer CK, Goldsmith DJ, Cox J, Dallyn P, Kingswood JC, Sharpstone P. An investigation of the effect advancing uremia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2301-2307
- 36-McGregor DO, Olsson C, Lynn KL. Autonomic dysfunction and ambulatory blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:1277-1281
- 37- Covic A, Segall L, Goldsmith DJA: Ambulatory blood pressure monitoring in renal transplantation: Should ABPM be routinely performed in renal transplant patients? *Transplantation* 76:1640-1642, 2003
- 38-Gatzka CD, Schobel HP, Klingbeil AU, et al: Normalization of circadian blood pressure profiles after renal transplantation. *Transplantation* 59:1270-1274, 1995
- 39- Stenehjem AE, Gudmundsdottir H, Os I: Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in renal transplant patients. *Blood Press Monit.* 11:125-33, 2006
- 40- Wadei HM, Amer H, Taler SJ, et al : Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: relationship to allograft function, histology, resistif index. *J AM Soc Nephrol* 18:1607, 2007

- 41- Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Oktay A, Akoglu E.:Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients.J Hum Hypertens. 17:239-44,2003
- 42-Haydar AA, Covic A, Jayawardene S, Agharazii M, Smith E, Gordon I, O'Sullivan H, Goldsmith DJ.:Insights from ambulatory blood pressure monitoring: diagnosis of hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. Transplantation. 77:849-53,2004
- 43-Covic A, Goldsmith DJ, Gusbeth-Tatomir P, et al: What added value does ambulatory blood pressure monitoring brings to the management of post renal transplantation hypertension? Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi107:89-97,2003
- 44-Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S. et al:Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation. 18;104(12):1385-92. 2001