

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**RECEP TAYYIP
ERDOĞAN
ÜNİVERSİTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KAN BASINCI
VARIABİLİTESİ İLE RENAL PROGRESYON İLİŞKİSİ**

Dr. HÜSEYİN DURU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. EKREM KARA

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RİZE-2019

Her Hakkı Saklıdır.

**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KAN BASINCI
VARIABİLİTESİ İLE RENAL PROGRESYON İLİŞKİSİ**

Dr. HÜSEYİN DURU

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. EKREM KARA**

**UZMANLIK TEZİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**RİZE-2019
Her Hakkı Saklıdır.**

T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KAN BASINCI
VARIABİLİTESİ İLE RENAL PROGRESYON İLİŞKİSİ

Doç. Dr. Ekrem Kara danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Hüseyin Duru tarafından hazırlanan bu çalışma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 18/12/2019 tarihinde İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.12.2019

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ekrem KARA
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Remzi Adnan AKDOĞAN
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Gör. İrfan NUHOĞLU
(Karadeniz Teknik Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Gör. Hatice BEYAZAL POLAT
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Gör. Halil RAKICI
(Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi)

Prof. Dr. Hüseyin KARAMAN

Tıp Fakültesi Dekanı
(Dekan uhdesinde)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalıŐmayı, değerli bilimsel bilgi ve katkıları ile yöneten, tezimin her aşamasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, tez danışmanı hocam Doç. Dr. Ekrem KARA' ya en derin saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Tez kapsamında araŐtırmam süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimi yazmam için fırsat oluşturan hocam Doç. Dr. Teslime AYZ' a, çalıŐmam esnasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Adile Berna DURSUN ve eğitim süresince her türlü desteğini eksik etmeyen sevgili anneme, üzerimde emeği olan tüm hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma, yoğun eğitim dönemimde sürekli yanımda olan fedakar eŐime ve aileme teŐekkürlerimi sunarım.

Hüseyin DURU
Aralık 2019

ÖZET

KRONİK BÖBREK HASTALARINDA KAN BASINCI VARIABİLİTESİ İLE RENAL PROGRESYON İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Kan basıncı (KB) yüksekliğinin (hipertansiyon) kronik böbrek hastalığı (KBH) nedeni olduğu gibi aynı zamanda renal progresyonu ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırdığı bilinmektedir. Kan basıncında meydana gelen değişimlere variabilite (varyans) denilmektedir. Güncel çalışmalarda KB variabilitesinin artmış hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde bu konuda farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda KBH ve hipertansiyon (HT) tespit edilen hastalarda KB variabilitesinin renal progresyon üzerine olan etkisi değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Tanımlayıcı tipte ve retrospektif olarak veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza, 01.01.2013 ile 31.12.2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde KBH ve HT tanısı ile takip-tedavi edilen ve çeşitli endikasyonlarla 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü (AKBÖ) yapılan 59 hasta dahil edilmiştir. 3 aydan daha uzun süredir KBH ve HT tanıları ile takip altında olan, 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, ardışık gece ve gündüz AKBÖ takibi yapılmamış, HT tanısı olmayan, 3 aydan daha uzun süre takipte olmayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik KB değerleri (gündüz, gece, ortalama ve standart sapma olarak) kaydedildi. Kan basıncı variabilite katsayıları (VK) hem sistolik (SKB-VK) hem de diyastolik (DKB-VK) kan basınçları için ayrı ayrı hesaplandı. Hastaların tahmini e-GFH değerleri CKD-EPI formülü ile hesaplandı. e-GFH değerinde <5 ml/dk/yıl kadar düşüş olması normal progresyon, ≥ 5 ml/dk/yıl düşüş olması ise hızlı renal progresyon olarak kabul edildi. Hızlı renal progresyon varlığı primer sonlanım noktası olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 59 hastanın (yaş: $54,2 \pm 14,6$ yıl, %50,8'i erkek) %39'u diyabetikti. Hastanın %40,6'sinde kontrolsüz HT mevcut iken %45,8'inde non-dipper patern görüldü. Tüm hastaların 24 saatlik AKBÖ sonuçları hesaplanmış olup buna göre; gündüz sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması $135,3 \pm 17,9$ (min:104-

maks:184) mmHg, gündüz sistolik kan basıncı varyasyon katsayısı (SKB-VK) ortalaması $11,7 \pm 2,8$ (min:5,8-maks:18,9), gece SKB ortalaması $128,6 \pm 23,0$ (min:89-maks:195) mmHg, gece SKB-VK ortalaması $9,5 \pm 3,6$ (min:4,1-maks:23,2) iken toplam SKB ortalaması $134,0 \pm 18,4$ (min:101-maks:175) mmHg ve toplam SKB-VK ortalaması $12,0 \pm 2,7$ (min:6,1-maks:17,6) saptandı. Diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerine bakılacak olursa; gündüz DKB ortalaması $84,5 \pm 13,4$ (min:50-maks:110) mmHg, gündüz diyastolik kan basıncı varyasyon katsayısı (DKB-VK) ortalaması $13,8 \pm 3,8$ (min:5,7-maks:26,1), gece DKB ortalaması $77,2 \pm 16,1$ (min:45-maks:109) mmHg, gece DKB-VK ortalaması $12,0 \pm 3,7$ (min:4,1-maks:23,1) iken toplam DKB ortalaması $82,9 \pm 13,9$ (min:49-maks:109) mmHg ve toplam DKB-VK ortalaması $14,3 \pm 3,6$ (min:7,1-maks:25,7) saptandı. Tüm hastaların çalışma başlangıcında bakılan serum kreatinin: $1,9 \pm 1,8$ mg/dl, e-GFH: $64,6 \pm 38,1$ ml/dk, proteinüri: $1419,9 \pm 1973,3$ mg/gr olduğu görüldü. Ortalama $15,4 \pm 8,0$ ay takip süresi sonunda serum kreatinin: $2,2 \pm 2,2$ mg/dl, e-GFH: $61,3 \pm 38,0$ ml/dk, proteinüri: $1488,2 \pm 2009,3$ mg/gr olduğu ve 59 hastanın 15'i (%25,4) hızlı progresyon geliştiği belirlendi. Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösterenler arasında gündüz, gece ve toplam SKB, SKB-VK, DKB ve DKB-VK değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Yaş, cinsiyet, DM varlığı, başlangıç e-GFH değeri, dipping durumu gibi parametreler kontrol altına alınarak SKB-VK ve DKB-VK'nin hızlı progresyonu öngörmedeki bağımsız etkisi incelendi. Buna göre hem SKB-VK hem de DKB-VK'nin hızlı progresyonu öngörmede etkisinin olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda KBH ve HT olan hastalarda kan basıncı variabilitesi ile renal progresyon arasında bir ilişki saptamadık. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ve daha uzun süreli takip ile randomize kontrollü prospektif planlanmış ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD PRESSURE VARIABILITY AND RENAL PROGRESS IN CHRONIC KIDNEY PATIENTS

BACKGROUND and OBJECTIVES: Elevated blood pressure (BP) (hypertension; HT) is known to cause of chronic kidney disease (CKD), as well as accelerate renal progression and progression to end-stage renal failure (ESRF). Variations in BP are called variability. Current studies have shown that blood pressure variability (BPV) is associated with increased target organ damage and cardiovascular events. However, there are also studies in the literature with different results. In this study, we aimed to evaluate the effect of 24 hour systolic and diastolic BPV on renal progression in patients with CKD and HT.

METHODS: In our study, a descriptive and retrospective data collection method was used between the dates 01.01.2013 and 31.12.2017 in Recep Tayyip Erdoğan University, Faculty of Medicine, Education and Research Hospital, Nephrology Department outpatient clinic. Fifty nine (59) patients which is older than 18 years of age and who had been followed up for CKD and HT for more than 3 months and underwent 24 hours ambulatory blood pressure measurement (ABPM) were included in the study. Patients who refused to participate in the study, did not follow consecutive day and night ABPM, who were not diagnosed with CKD and/or HT and who were not followed up for more than 3 months were excluded. Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) values (day, night, mean and standard deviation) of all patients were recorded. Blood pressure variability (BPV) coefficients (VC) were calculated separately for both systolic (SBP-CV) and diastolic (DBP-CV) blood pressures. Estimated glomerular filtration (e-GFR) values of the patients were calculated with CKD-EPI formula. A decrease in e-GFR of <5 ml/min/year was accepted as normal progression and a decrease in ≥ 5 ml/min/year was considered as rapid renal progression. The presence of rapid renal progression was determined as the primary endpoint.

RESULTS: Of the 59 patients (mean age: 54.2 ± 14.6 years, 50.8% male), 39% were diabetic. 40.6% of the patients had uncontrolled HT, while 45.8% had non-dipper pattern. SBP values are considered; mean daytime SBP was 135.3 ± 17.9 (min:104-max:184) mmHg, mean day SBP-VC was 11.7 ± 2.8 (min:5.8-max:18.9), night SBP average 128.6 ± 23.0 (min:89-max:195) mmHg, night SBP-VC average of 9.5 ± 3.6 (min:4.1-max:23.2), the total SBP mean was 134.0 ± 18.4 (min:101-max:175) mmHg and the total SBP-VC was 12.0 ± 2.7 (min:6.1-max:17.6) detected. Diastolic blood pressure (DBP) values are considered; mean DBP at daytime 84.5 ± 13.4 (min:50-max:110) mmHg, mean DBP-VC at daytime was 13.8 ± 3.8 (min:5.7-max:26.1), the mean night DBP was 77.2 ± 16.1 (min:45-max:109) mmHg, the average night DBP-VC was 12.0 ± 3.7 (min:4.1-max:23.1) total DBP mean was 82.9 ± 13.9 (min:49-max:109) mmHg and total DBP-VC was 14.3 ± 3.6 (min:7.1-max:25.7). Serum creatinine levels of all patients at the beginning of the study were 1.9 ± 1.8 mg/dl, e-GFR: 64.6 ± 38.1 ml/min, and proteinuria: 1419.9 ± 1973.3 mg/g. Serum creatinine: 2.2 ± 2.2 mg/dl, e-GFR: 61.3 ± 38.0 ml/min and proteinuria: 1488.2 ± 2009.3 mg/g were determined after a mean follow-up period of 15.4 ± 8.0 months. Rapid renal progression was detected in 15 of 59 patients (25.4%). There was no significant difference between daytime, nighttime and total SBP, SBP-VC, DBP and DBP-VC values between patients with rapid renal progression and those with natural progression ($p > 0.05$). Independent effect of SBP-VC and DBP-VC in predicting rapid renal progression was examined with regression analysis by controlling the parameters such as age, gender, presence of DM, baseline e-GFR value and dipping status. Accordingly, both SBP-VC and DBP-VC were not effective in predicting rapid progression ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: In our study, we found no relationship between BPV and renal progression in CKD and HT patients. We believe that prospective, randomized controlled trials with more patients and longer follow-up are needed to clarify this issue.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	v
İÇİNDEKİLER	vii
SEMBOLLER ve KISATMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Kronik Böbrek Hastalığı	2
2.1.1.Kronik böbrek hastalığı nedir	2
2.1.2. Kronik böbrek hastalığı evreleri ve prevalansı	3
2.1.3. Kronik böbrek hastalığı kliniği	4
2.1.4. Kronik böbrek hastalığı takip ve tedavisi	7
2.2. Kronik Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon.....	8
2.2.1. Hipertansiyonun tanımı	8
2.2.2. Primer hipertansiyon	9
2.2.3. Sekonder hipertansiyon	10
2.2.4. Hipertansiyon ve organ hasarı	11
2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü ve Variabilite	12
2.3.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü	12
2.3.2. Kan basıncı variabilitesi	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. Çalışmanın Tasarımı	15
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri	15
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri	15
3.4. Çalışma Protokolü	15
3.5. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	17
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokörü
DM	: Diabetes Mellitus
VK	: Varyasyon Katsayısı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
NHANESIII	: Third National Health and Nutritional Examination Study
TND	: Türkiye Nefroloji Derneği
ACEİ	: Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörü
USG	: Ultrason Görüntüleme
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
ESH/ESC	: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu
HDL	: High Density lipoprotein
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
KB-VK	: Kan Basıncı Variabilite Katsayısı
SVO	: Serebrovasküler Olay
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
e-GFH	: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
PTH	: Parathormon
WBC	: White Blood Cell
HGB	: Hemoglobin
LDL	: Low Density Lipoprotein
CRP	: C Reaktif Protein
Mmol	: Milimol
Mg	: Miligram
dL	: Desilitre
L	: Litre
Kg	: Kilogram
Gr	: Gram
Pg	: Pikogram
Ng	: Nanogram

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1 Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	2
Tablo 2.2 Kronik böbrek hastalığında patogenez ve etyoloji.....	3
Tablo 2.3 Kronik böbrek hastalığı evreleri ve prevelansı.....	4
Tablo 2.4 Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri.....	6
Tablo 2.5 Kan basıncı variabilitesinin sınıflandırılması ve klinik uygulamaları.....	13
Tablo 4.1 Tüm hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	18
Tablo 4.2 Tüm hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri.....	19
Tablo 4.3 Tüm hastaların kan basıncı kontrolü ve dipping durumu açısından değerlendirilmesi.....	19
Tablo 4.4 Hastaların hastaların başlangıç laboratuvar değerleri	20
Tablo 4.5 Tüm hastaların takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı.....	21
Tablo 4.6 SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri	22
Tablo 4.7 SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinin dağılımı	23
Tablo 4.8 SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının zamanla e-GFH değerlerindeki değişimi.....	24
Tablo 4.9 DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	25
Tablo 4.10 DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri	26
Tablo 4.11 DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının zamanla e-GFH değerlerindeki değişimi.....	27
Tablo 4.12 Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri.....	28
Tablo 4.13 Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı.....	29
Tablo 4.14 Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinin dağılımı	30
Tablo 4.15 Hızlı progresyonu öngörmede SKB-VK'nın bağımsız etkisi.....	30
Tablo 4.16 Hızlı progresyonu öngörmede DKB-VK'nın bağımsız etkisi.....	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 4.1. Hasta akış diyagramı.....	17
Şekil 4.2. Sistolik kan basıncı varyasyon katsayısı'na (SKB-VK) göre belirlenmiş çalışma gurupları.....	21
Şekil 4.3. Diyastolik kan basıncı varyasyon katsayısı'na (DKB-VK) göre belirlenmiş çalışma gurupları.....	24



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH) çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilen, nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize patofizyolojik bir süreçtir. Kan basıncı yüksekliğinin (hipertansiyon) KBH nedeni olduğu gibi aynı zamanda renal progresyonu ve son dönem böbrek yetmezliğine gidişi hızlandırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda hipertansiyon ve KBH tanılı hastalarda 24 saatlik ambulatuvar ölçümlerle elde edilmiş günlük kan basıncı variabilitesinin renal progresyona katkısı olup olmadığını saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım:

Kronik böbrek hastalığı (KBH), nefronların ilerleyici ve geri dönüşümü mümkün olmayan kaybı ile karakterize birçok nedene bağlı olarak gelişebilen patofizyolojik bir süreçtir. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma olsun veya olmasın, böbrekte 3 ay ve daha uzun süren yapısal veya işlevsel bozukluklarla giden idrar, kan ya da görüntüleme yöntemleri ile saptanan bir hasar olması veya GFH'nın 3 aydan uzun bir sürede 60 mL/dk/1,73 m² 'den düşük olması KBH için tanı koydurur (Tablo 2.1)[1].

Tablo 2.1: Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

<i>Aşağıdakilerden herhangi birisinin > 3 ay varlığı:</i>
1. Böbrek hasar belirteçleri: <ul style="list-style-type: none">• Albuminüri (AER \geq 30 mg/24 saat veya ACR \geq 30 mg/g)• İdrar sediment patolojileri• Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar• Histopatolojik değişiklikler• Görüntüleme ile saptanan yapısal bozuklukları• Böbrek nakli hikayesi
2. Azalmış GFH: <ul style="list-style-type: none">• GFH < 60 ml/dk/1.73 m²

AER: Albumin atılım hızı ACR: Albumin kreatin oranı, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı. Tablo 2012 yılı KDIGO KBH kılavuzundan uyarlanarak hazırlanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı, medikal yönünün yanı sıra hastaların sosyal, psikolojik ve ekonomik durumlarını da etkilemektedir. Ülkemiz de ve dünyada erişkin her 6-7 kişiden birisi KBH hastasıdır. Tüm dünyada 2 milyonu aşkın kişi diyaliz ve böbrek nakli tedavileri ile yaşamını sürdürmektedir [2]. 2018 yılı sonu itibariyle Türk Nefroloji Derneği (TND) verilerine göre ülkemizde diyaliz uygulanan veya böbrek nakli yapılmış yaklaşık 81000 son dönem böbrek yetmezliği hasta bulunmakta ve toplam sağlık bütçesinin %5'den fazlası bu hastaların tedavisi için harcanmaktadır [3]. Tip 2 diyabet ve hipertansiyonun artmasına paralel olarak KBH insidans ve prevalansının giderek artması beklenmektedir.

Ülkeler arası farklı nedenler olmakla birlikte en sık KBH sebepleri diyabet, hipertansiyon, kronik glomerülonefrit, edinsel ve genetik kistik böbrek hastalıkları, kronik interstisyel nefrit, herediter/konjenital hastalıklar ve nefrotoksinlerdir [3-5]. TND verilerine göre ülkemizde 2018 yılı sonu itibariyle renal replasman tedavisi gören hastalardan %36,7'sında diyabet, %30,4'ünde hipertansiyon ve %5,3'ünde kronik glomerülonefrit son dönem böbrek yetersizliği nedenleri arasında ilk üç sırayı almaktadır [3] (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Kronik böbrek hastalığında patogenez ve etyoloji

PATOLOJİ	ETYOLOJİ
Diyabetik Glomerüloskleroz	Diyabetes Mellitus
Glomerüler Hastalıklar	Primer glomerulonefritler, SLE, Vaskülit, Viral Enfeksiyon, Solid Tümör, Alport Sendromu
Vasküler Hastalıklar	Renal Arter Stenoza, Hipertansiyon, HÜS
Tübülointerstisyel Hastalıklar	İnfeksiyon, Taş, Non-steroid anti-inflamatuarlar, VUR, Malignite, Multipl Myelom
Kistik Hastalıklar	Otozomal Dominant/Resesif
Transplant Böbrekte Nefropati	Siklosporin, Takrolimus, Glomerüler Hastalıklar

Bu tablo 5 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri ve Prevalansı

Kronik böbrek hastalığı GFH düzeylerine göre 5 evrede incelenir. Hastaların takip sıklığı, tedavi hedefleri, komplikasyonların yönetimi ve renal replasman tedavi kararı verilmesi bu evrelere göre belirlenir. Kronik böbrek hastalığının evreleri ve prevalansı tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3: Kronik böbrek hastalığı evreleri ve prevalansı

Evre	Prevelans (%)	Tanım	GFH (ml/dk/1.73m ²)
1	64,3	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	>90
2	31,2	Hafif GFH azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
3	4,3	Orta derecede böbrek yetmezliği 3A 3B	30-59 59-45 44-30
4	0,27	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
5	0,13	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Tablo KDIGO KBH Kılavuzu 2012'den adapte edilerek hazırlanmıştır. GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı Klinik:

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. GFH 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri (uykudan kalkıp gece idrara çıkma) ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH 20-25 ml/dakika olunca hastalarda üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 2.4). Son dönem böbrek yetmezliği aşamasında (GFH<15 ml/dk) bütün sistemler etkilenir (üremik sendrom). Bu aşamada hastalar diyaliz (hemodiyaliz, periton diyalizi) ve renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyar. KBH'da en önemli ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır[5].

GFH 30 ml/dakikanın altına indiği durumlarda renal asit atılımının azalmasına bağlı olarak metabolik asidoz gelişmeye başlar. GFH 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken GFH<20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir. Hastalar evre 4'den itibaren sıvı elektrolit ve asid baz dengesi bozuklukları açısından yakından takip edilmelidir [6].

KBH seyirinde görülen divalan iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen ve eskiden ‘renal osteodistrofi’ olarak bilinen metabolik kemik hastalığı için artık Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Kemik Bozukluğu (KBH-MKB) terimi kullanılmaktadır. Azalmış fonksiyone nefron sayısı sonucunda meydana gelen fosfor retansiyonunun patogenezi temel problem olduğu bu bozuklukta eşlik eden aktif D vitamini eksikliği, hipokalsemi ve fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ile birlikte sekonder parathormon (PTH) artışı sonucunda hastalarda kompleks mineral kemik bozukluğu gelişir. KBH-MKB yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst formlar da görülebilmektedir. KBH-MKB kemik, kas ve eklem ağrıları, kırıklar, metastatik kalsifikasyonlar ve artmış kardiyovasküler morbidite-mortalite nedenidir. Bu yüzden bu hastaların serum kalsiyum, fosfor ve PTH seviyeleri düzenli olarak ölçülerek, diyet önerileri (fosfor kısıtlı beslenme), çeşitli ilaçlar (oral fosfor bağlayıcı ajanlar, aktif D vitamini analogları ve cinacalcet gibi) ve diyaliz tedavileri ile hedef aralıklarda tutulmaya çalışılır [7, 8].

KBH hastalarında şiddeti ve sıklığı yine GFH derecesi ile korele olacak şekilde çeşitli hematolojik sorunlar da görülmektedir. Bu hastalarının günlük yaşam aktivitelerini ve üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi renal anemidir. Genellikle GFH<60 ml/dk altına inince renal anemi gelişir, GFH 30-35 ml/dk'nın altına indiğinde ise anemi derinleşir. Eritropoetin (epo) eksikliği sonucunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir. KBH'da kanamaya meyil artmıştır. Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı-trombosit etkileşimi bozukluklarıdır. KBH'da lökosit fonksiyonları bozulduğu için bağışıklık sistemi zayıflamıştır. Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir [8]

Tablo 2.4: Kronik böbrek hastalığının klinik özellikleri

SIVI-ELEKTROLİT ve ASİD BAZ BOZUKLUKLARI
Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
SİNİR SİSTEMİ
Şuur ve konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramplar, yorgunluk, huzursuz bacak sendromu, tremor, myoklonus, ruhsal bozukluklar
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM
Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit, intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ
Normokrom normositer anemi, kanama, infeksiyonlara yatkınlık, immüsupresyon, kanser, aşılarla yanıtızsızlık, tüberkülin gibi tanısız testlerde bozulma (yalancı negatiflik)
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM
Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış ateroskleroz, aritmi, kapak hastalığı, vasküler kalsifikasyonlar, koroner iskemi
PULMONER SİSTEM
Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem, akciğer enfeksiyonları
CİLT
Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, nekroz
METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM
Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
KEMİK
Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit, kemik ağrıları, kırıklar
DİĞER
Malnütrisyon, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, akkiz renal kistik hastalık

Bu tablo 5 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır.

2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Takip ve Tedavisi:

Diyaliz tedavisi uygulanmayan konservatif süreçteki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır [9]:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren geri dönüşebilir faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin (progresyonun) durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süresinin ve kalitesinin artırılması
5. Alta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon hızını saptamak için sıklıkla tahmini GFH formülleri (CKD-EPI, MDRD gibi) veya 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi kullanılır. Bu yolla böbreklerin fonksiyonel rezervi ve hastanın durumu hakkında detaylı bilgi edinilir. KBH progresyonunu önlemek için primer hastalığın tedavisi yanı sıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında GFH 30 ml/dk'dan daha düşük olduğunda diyetin protein içeriğinin kısıtlanması (0,8 mg/kg/gün) gelmektedir. KBH sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerül içi basıncı arttırarak glomerüloskleroza hızlandırır ve üremik semptomların daha erken ortaya çıkmasına neden olabilir. Malnütrisyonundan kaçınmak için hastaların yeterli enerji (35 kcal/kg/gün) ve besin desteğini enerji almaları sağlanmalıdır. İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipidemini düzeltilmesidir. KBH hastalarında kan basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Hedef değerler hastaya göre kişiselleştirilmiş olmakla birlikte özellikle proteinürisi olan bir KBH hastasında kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında tutulmalıdır [10]. Klinik çalışmalar renin angiotensin aldosteron sistemi (RAAS) blokerlerinin sistemik kan basıncının düşürülmesi yanında glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltarak ek avantajlar sağladığını göstermiştir [11]. Hiperlipidemi için diyet tedavisi yetersiz kalırsa öncelikle statinler başta olmak üzere çeşitli ilaç tedavilerine başvurulabilir.

Kronik böbrek hastalığının yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonlarından birisi de sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Hastalara solüt birikimini önlemek için yeterli sıvı verilmelidir, ancak hipervolemi riski nedeniyle

aşırı sıvı yüklenmemelidir. Son dönem böbrek yetmezliği gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmeli ve nefrotoksik ajanların kullanımından kaçınılmalıdır. Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır. Anemisi olan hastalarda aneminin diğer nedenleri (demir eksikliği, kronik hastalık anemisi, vitamin eksiklikleri, kanama, hemoliz, hematolojik maligniteler gibi) ekarte edildikten sonra renal anemi düşünülüyorsa eritropoeitin tedavisi verilmelidir [10-12]. Renal osteodistrofiyi önlemek için serum kalsiyum, fosfor, 25 OH D vitamini ve parathormon değerleri hedef aralıklarda tutulacak şekilde diyet önerileri, aktif D vitamini ve oral fosfor bağlayıcılar ile tedavi planlanır. Metabolik asidoz saptanan hastalarda oral sodyum bikarbonat tedavisi verilir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalara renal replasman tedavileri olarak diyaliz (hemodiyaliz veya periton diyalizi) veya renal transplantasyon yapılması gerekir.

2.2 Kronik Böbrek Hastalığı ve Hipertansiyon

Kan basıncı kanın arteriyel sistemde damar duvarına yaptığı basınçtır (mm Hg olarak ifade edilir). Arteriyel kan basıncının belirli bir aralıkta tutulması organ perfüzyonu açısından elzem olup, kan basıncı sempatik sinir sistemi aktivitesi, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve plazma hacmi gibi birçok etmen tarafından kontrol edilmektedir. Kan basıncı hesaplaması aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanmaktadır.

$$\text{Kan Basıncı} = \text{Kalp debisi} \times \text{Sistemik vasküler rezistans}$$

Hipertansiyon ise kan basıncının hedef organlara zarar verecek şekilde yüksek olması durumudur. Hipertansiyon tüm dünyada en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9,4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45' inden, inmeye bağlı ölümlerin %51' inden hipertansiyon sorumludur [13]. HT ve KBH birlikteliği sık karşılaşılan ve hastalar açısından yüksek risk oluşturan bir durumdur. HT prevelansı KBH evresine ve nedenine bağlı olarak %60 ile %90 arasında değişmektedir. KBH'da HT gelişim mekanizmaları; volüm yüklenmesi (su ve tuz retansiyonu), sempatik hiperaktivitesi, RAAS aktivasyonu ve endotelial disfonksiyon olarak sıralanabilir. Kontrolsüz yüksek kan basıncı KBH hastalarında hızlı renal progresyonun

en önemli risk faktörlerindedir. Bu yüzden KBH hastalarında kan basıncı mutlaka kontrol altında tutulmalıdır.

2.2.1. Hipertansiyon tanımı

HT ve normal tansiyon değerleri, 2013 yılı Avrupa Hipertansiyon Topluluğu ve Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (ESH/ESC) tarafından şu şekilde tanımlanmıştır (iki veya daha fazla klinik ziyaret sırasında ölçüm yapılması şartıyla) [14]:

- **Optimal tansiyon değerleri;** sistolik<120 mmHg ve diyastolik<90 mmHg
- **Normal;** sistolik 120-129 mmHg ve/veya diyastolik 80-84 mmHg
- **Yüksek normal;** sistolik 130-139 mmHg ve/veya diyastolik 85-89 mmHg

Hipertansiyon evreleri;

- **Evre 1;** sistolik 140-159 mmHg ve/veya diyastolik 90-99 mmHg
- **Evre 2;** sistolik 160-179 mmHg ve/veya diyastolik 100-109 mmHg
- **Evre 3;** sistolik ≥ 180 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 110 mmHg

Bu tanımlamalara ek olarak hipertansiyon açısından tedavi almakta olan hastalar tansiyon değerlerine bakılmaksızın hipertansiyon tanısı almış olarak kabul edilmektedir.

Sistolik kan basıncı değeri ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı değerinin normal olmasına izole sistolik hipertansiyon denir [15]. Yaşlılarda daha sık görülen izole sistolik hipertansiyon vasküler sertlik (arteriel stiffness) göstergesidir ve kardiyovasküler sistem hasarı ile yakından ilişkilidir. Özellikle 50-60 yaş arasında sistolik tansiyon, 50 yaş altında ise diyastolik tansiyon önemli bir mortalite belirleyicisidir [16].

2.2.2. Primer (Esansiyel) hipertansiyon

Yüksek tansiyonu olanların %95'i primer (esansiyel) hipertansiyon olup %5'inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur [17]. Primer (esansiyel) hipertansiyonun mekanizması tam olarak anlaşılmış olmasa da patogeneizde çevresel ve genetik etmenlerin sonucunda kan basıncını düzenleyen sistemlerde oluşan değişikliklerin sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. Esansiyel hipertansiyon aşağıdaki risk faktörleri ile ilişkilidir;

- Yaş, vücut kitle indeksi
- Aile öyküsü, ırk, doğum anındaki nefron sayısı
- Diyet (sodyumdan zengin, potasyumdan fakir beslenme)
- Alkol kullanımı
- Egzersiz
- Depresyon ve kişisel duygu durumu şeklinde sıralanabilir.

Obez ya da kilolu hastalar ile hipertansiyonun ilişkisi gösterilmiş olup [18], özellikle bu hasta grubunda hem hipertansiyon hem de sedanter yaşam, hastaların morbidite ve mortalitelerinde artışa neden olmakta ve efor kapasiteleri ve kardiyak fonksiyonlarına olumsuz yönde etki etmektedir.

2.2.3. Sekonder hipertansiyon:

Bazı durumlarda kan basıncı başka nedenlerin etkisi sonucunda artmakta olup, sekonder hipertansiyon olarak tanımlanan durum ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlarda esansiyel hipertansiyona da neden olabilecek risk faktörleri de eşlik edebilir.

Sekonder hipertansiyona neden olan başlıca durumlar:

- İlaçlar (oral kontraseptifler-özellikle yüksek östrojen içerenler, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri, glukokortikoidler, eritropoetin, siklosporin, amfetaminler)
- Renal hastalıkları (akut ve kronik böbrek yetersizliği, glomerüler ve vasküler hastalıklar)
- Renovasküler hipertansiyon (renal arter stenozu; genç hastalarda fibromusküler displazi, yaşlı hastalarda ateroskleroz)
- Endokrin nedenler (primer aldosteronizm, feokrositoma, cushing sendromu, kongenital adrenal hiperplazi, hipertiroidi, hipotiroidi, hiperparatiroidizm gibi)
- Uyku apne sendromu
- Aort koarktasyonu

2.2.4. Hipertansiyon ve organ hasarı

Hipertansiyon; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm gibi durumlarla ilişkili olup, sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır [19]. Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıkların gelişmesinde en önemli risk faktörlerinden biri olmakla beraber, tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir [20].

Tansiyon yüksekliği ile kardiyovasküler hastalıklar ve renal hastalıklar arasındaki ilişki çalışmalar ile gösterilmiştir [21, 22]. Bu hasar, tansiyon ne kadar yüksek ise o kadar fazla olarak görülmektedir. Hipertansiyona maruz kaldıkça organlarda şu etkiler ortaya çıkabilir:

- Sol ventrikül hipertrofisi; hipertansiyonun erken görülen organ hasarlarından olup, sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi durumunda kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölüm ve inme riski artmaktadır [19, 23].
- Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş ve azalmış kalp yetersizliği iskemiye sekonder ya da iskemiden bağımsız olarak gelişebilmektedir [24].
- Hipertansiyon, iskemik inme riskini arttıran en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır [25]. Aynı zamanda intraserebral kanamanın en önemli risk faktörü hipertansiyondur [26].
- Hipertansiyon ateroskleroz gelişimine yol açarak periferik arter hastalığına yol açabilir.
- Hipertansiyondaki fundus görünümü vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışına bağlı göllenme ve arterioskleroza bağlıdır. Hipertansiyonda fundusda görülebilen ilk bulgu vazokonstriksiyon sonucunda difüz arteriolar daralmadır. Hipertansiyona bağlı oluşan anormal vasküler permeabilite retina yüzeyinde hemorajilerin, retina ödeminin ve sert eksüdaların gelişmesinden sorumludur.
- Kronik ve son dönem böbrek yetersizliğinin en önemli risk faktörlerinden birisi hipertansiyondur (hipertansif nefroskleroz) [27].

2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü ve Variabilite

2.3.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu, tansiyon Holter cihazı ile 24-48 saat boyunca, gündüz yarım saatte, gece saatte bir yapılan kan basıncı ölçümüne dayalı bir metoddur [28]. Ölçümler bilgisayar ortamına aktarılarak holter programı yardımıyla gündüz, gece ve günlük ölçümler olarak gruplanmaktadır [29].

Ambulatuvar ölçümler ofis ölçümlerinden daha düşük olup hasta takip ve tedavi planlanmasında konvansiyonel ofis ölçümüne üstünlüğünü gösteren birçok çalışma bulunmaktadır [14, 30]. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tanısı koyabilmek için aşağıdaki değerler kabul edilmiştir:

- 24 saatlik ortalama tansiyon değeri $\geq 130/80$ mmHg
- Gündüz ortalama tansiyon değeri $\geq 135/85$ mmHg
- Gece ortalama tansiyon değeri $\geq 120/70$ mmHg

Ambulatuvar 24 saatlik kan basıncı ölçümü endikasyonları; özellikle beyaz önlük ve maskelenmiş hipertansiyon şüphesi, epizodik hipertansiyon (nokturnal hipertansiyon, feokromasitoma gibi), yaşlı hipertansif hastaların takibi, dirençli hipertansiyon varlığı, hipertansif gebenin takibi, tedavi altında hipotansiyon atakları ve otonom fonksiyon bozukluğu şüphesi gibi durumlarda özellikle faydalıdır ve önerilmektedir [14]. Bunlara ek olarak tetkik sonucunda dipping durumunun değerlendirilmesi (nokturnal hipertansiyon), günlük tansiyon değerlerinin varyasyonu gibi parametreler de incelenebilmektedir. Tekrarlanabilirliğinin yüksek olması, beyaz önlük ve plasebo etkisinden bağımsız olması, nokturnal değişimleri ölçmeye olanak sağlaması, gece ölçümlerinin prognostik değerinin, gündüz ölçümlerinden fazla olması gibi nedenlerle klinik pratikte hipertansif hastaların takibinde ambulatuvar kan basıncı ölçümünün sıklıkla kullanılması önerilmektedir.

Normal (sağlıklı) kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla

düşme olmasına ‘‘dipping’’, %10 veya daha fazla düşme olmamasına ise ‘‘non-dipping’’ denilmektedir. Dipping varlığına göre hipertansif bireyler de dipper ve non-dipper HT olarak sınıflandırılır. Non-dipper HT paterninin daha erken ve daha şiddetli organ hasarı ile birlikte olduğu, kardiyovasküler olaylar ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir [31-33].

2.3.2. Kan Basıncı Variabilitesi

Ardışık ziyaretlerde ölçülen kan basıncındaki değişimlere variabilite (varyans; değişkenlik) denir. Zaman aralığına göre ultra kısa, kısa ve uzun dönem olmak üzere 3 çeşit variabilite tanımlanmıştır (Tablo 2. 5) [34, 35].

Tablo 2.5: Kan basıncı variabilitesinin sınıflandırılması ve klinik uygulamaları

Variabilite çeşidi	Zaman aralığı	Ölçüm cihazı	Klinik uygulamalar
Ultra kısa süreli	Vurumdan vuruma olan varyasyon	Sürekli intraarteriyel kayıt analizi	Kan basıncı regülasyonunda yer alan nörohumoral sistemlerin tahmini
Kısa dönem	Dakikalar-saattler içindeki varyasyon	Sürekli intra arteriyel kayıt analizi, AKBÖ	Hedef organ hasarı ile ilişkili
Uzun dönem	Günden güne, vizitten vizite olan varyasyon	Ofis kan basıncı ölçümü, AKBÖ, Evde kan basıncı monitörizasyonu	Hedef organ hasarı ile ilişkili

Bu tablo 35 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır. AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Ultra kısa vadeli kan basıncı değişkenliği; Farklı nörohümorale sistemlerin kan basıncı üzerine etkisini inceleyebilmek için ölçülür. Vurumdan vuruma ölçüm esasına dayanır.

Kısa süreli kan basıncı değişkenliği; Tansiyonun dakikadan saate kadar değişen zaman aralıklarındaki dalgalanması esas olarak merkezi ve otonomik modülasyonun etkisini ve arterlerin elastik özelliklerini yansıtır.

Uzun süreli kan basıncı değişkenliği; Kan basıncındaki uzun süreli değişiklikleri yansıtır. Günümüzde, uzun vadeli kan basıncı değişikliğine katkıda bulunan faktörler nispeten bilinmemektedir. Davranışsal değişikliklerin günlük değişimlerinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmüştür [35].

Kuzey avrupada yapılan bir çalışmada yüksek kan basıncı variabilitesine sahip bireylerdeki organ hasarı riski düşük olanlara kıyasla 3.25 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir [33]. Hem kısa hem de uzun vadeli kan basıncı değişimleri, bağımsız olarak, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur [34]. Sistolik kan basıncındaki büyük değişiklikler, kohort çalışmalarında yüksek mortalite nedeni olduğu gösterilmiştir. Kan basıncındaki aşırı dalgalanmalar, miyokard, vasküler ve renal hasar olasılığını artırır ve mortalite ve kardiyovasküler olaylarda artış olmasına katkıda bulunur. Tip 1 ve 2 diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda vizitten vizite kan basıncı ölçümleri mikrovasküler komplikasyonların güçlü bir belirleyicisi olmuştur [35, 36].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Tanımlayıcı tipte ve retrospektif olarak veri toplama yönteminin kullanıldığı çalışmamıza, 01.01.2013 ile 31.12.2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı polikliniğinde KBH ve hipertansiyon tanısı ile takip-tedavi edilen ve çeşitli endikasyonlarla 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapılan 59 hasta dahil edilmiştir.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Ölçütleri

Çalışmamıza, nefroloji bilim dalı polikliniğinde kronik böbrek hastalığı ve hipertansiyon tanısı ile takip edilen, 3 aydan daha uzun süredir takip altında olan, 18 yaşından büyük hastalar dahil edilmiştir.

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Ölçütleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, ardışık gece ve gündüz holter takibi yapılmamış, hipertansiyon tanısı olmayan, 3 aydan daha uzun süre takipte olmayan hastalar dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışmamıza, nefroloji bilim dalı polikliniğinde KBH ve hipertansiyon tanısı ile takip edilen ve çeşitli endikasyonlarla 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış hastalar edildi. Tüm hastalar demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, komorbiditeler gibi) ve KBH risk faktörleri açısından sorgulandı, klinik özgeçmişleri ve kullanmakta oldukları medikal tedaviler not edildi. Hastaların KBH takibinde rutin olarak tetkik edilen hemogram ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri (glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, elektrolitler, lipidler, anemi parametreleri, parathormon, proteinüri gibi) hastanemiz sistemi üzerinden hasta dosyaları taranarak elde edildi. Hastaların beden kitle endeksi (BKİ (kg/m^2)) boy ve kiloları üzerinden hesaplandı. Hastaların sigara kullanımı kaydedildi. Hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı değerleri tansiyon holter cihazı (Mobil-O-Graph PWA (S/N: CP1629)) ile elde edildi. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri (gündüz, gece, ortalama ve standart sapma olarak) kaydedildi. Aşağıdaki formül kullanılarak kan basıncı variabilite katsayıları (VK) hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı için ayrı ayrı hesaplandı:

Kan basıncı (KB) variabilite katsayısı (VK) hesabı:

SKB-VK:100* (SKB Standart Sapma/Ortalama SKB)

DKB-VK:100*(DKB Standart sapma/Ortalama DKB)

Tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki (e-GFH) yıllık ortalama düşüş miktarı (renal progresyon) primer sonlanım noktası olarak kabul edildi. Hastaların e-GFH değerleri CKD-EPI formülü ile hesaplandı. e-GFH değeri < 5 ml/dk/yıl kadar düşüş olması normal progresyon, ≥ 5 ml/dk/yıl düşüş olması ise hızlı renal progresyon olarak kabul edildi. Günlük proteinüri miktarını spot idrarda protein/kreatinin oranı (mg/gram) hesaplanarak elde edilmiştir.

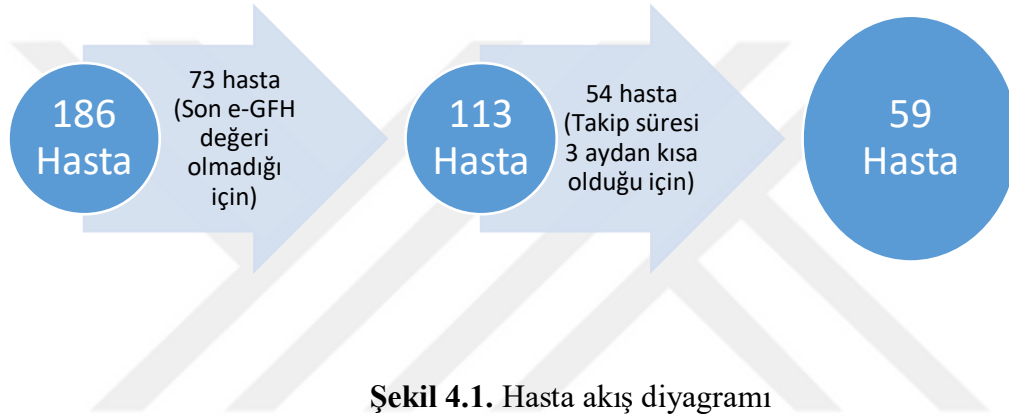
Çalışmamız, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 148 protokol kodlu kararı doğrultusunda onay almıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için “Statistical Packageforthe Social Science (SPSS) 20.0 for Windows, Chicago, IL, USA” yazılımı kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde olarak tanımlandı ve “ki-kare” testleri ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenler, ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi. Verilerin dağılımı Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Kategorik parametrelerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında; 2013-2017 yılları arasında hastanemiz nefroloji polikliniğinde, kronik böbrek hastalığı (KBH) ve hipertansiyon (HT) tanısı ile takip edilen ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü (tansiyon holter) yapılmış toplam 186 hasta incelendi. İncelenen hastalardan 73'ü (%39,2) son e-GFH değeri olmadığı için, 54'ü (%29) ise takip süresi 3 aydan daha kısa olduğu için araştırmadan çıkarıldı. Geriye kalan 59 hastayla araştırmaya devam edildi (**Şekil 4.1**).



Çalışmaya alınan 59 hastanın (yaş ortalaması: $54,2 \pm 14,6$ (min:19-maks:76) yıl, %50,8'i erkek, ortalama takip süresi: $15,4 \pm 8,0$ (min:3-maks:31) ay, beden kütle indeksi (BKİ) ortalaması: $30,9 \pm 6,2$ (min:20,1-maks:49,6) kg/m^2) %39'u diyabetikti. Hastaların %23,7'si sigara kullanıyordu.

Hastaların kullandıkları antihipertansif ilaçlara bakılacak olursa; %57,6 ile en sık kullanılan antihipertansif kalsiyum kanal blokeri (KKB) iken bunu %42,4 ile beta-bloker, %35,6 ile diüretik ve %23,7 ile anjiotensin reseptör blokeri (ARB) izliyordu. En az kullanılan antihipertansifler %22 ile ACE inhibitörü (ACEİ) ve %15,3 ile alfa-blokerdi. Hastaların kullandıkları ortalama antihipertansif sayısı $2,0 \pm 0,9$ (min:1-maks:4) olarak belirlendi (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1. Tüm hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Parametre	Tüm hastalar (n=59)
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	54,2±14,6 (19-76)
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	30 (50,8)
Kadın	29 (49,2)
BKİ (kg/m ²), ort±SD (min-maks)	30,9±6,2 (20,1-49,6)
DM, n (%)	23 (39,0)
Sigara Kullanımı, n (%)	14 (23,7)
Takip Süresi (ay), ort±SD (min-maks)	15,4±8,0 (3-31)
Kalsiyum Kanal Blokörü, n (%)	34 (57,6)
Beta-Bloker, n (%)	25 (42,4)
Diüretik, n (%)	21 (35,6)
Anjiotensin Reseptör Blokörü, n (%)	14 (23,7)
ACEİ, n (%)	13 (22,0)
Alfa Bloker, n (%)	9 (15,3)
Kullanılan Antihipertansif Sayısı, ort±SD (min-maks)	2,0±0,9 (1-4)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus

Tüm hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçüm sonuçları **Tablo 4.2**'de sunulmuştur. Buna göre; hastaların gündüz sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması 135,3±17,9 (min:104-maks:184) mmHg, sistolik kan basıncı varyasyon katsayısı (SKB-VK) ortalaması 11,7±2,8 (min:5,8-maks:18,9), gece SKB ortalaması 128,6±23,0 (min:89-maks:195) mmHg, SKB-VK ortalaması 9,5±3,6 (min:4,1-maks:23,2) iken toplam SKB ortalaması 134,0±18,4 (min:101-maks:175) mmHg ve toplam SKB-VK ortalaması 12,0±2,7 (min:6,1-maks:17,6) saptandı (**Tablo 4.2**).

Diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerine bakılacak olursa; hastaların gündüz DKB ortalaması 84,5±13,4 (min:50-maks:110) mmHg, diyastolik kan basıncı varyasyon katsayısı (DKB-VK) ortalaması 13,8±3,8 (min:5,7-maks:26,1), gece DKB ortalaması 77,2±16,1 (min:45-maks:109) mmHg, DKB-VK ortalaması 12,0±3,7 (min:4,1-maks:23,1) iken toplam DKB ortalaması 82,9±13,9 (min:49-maks:109) mmHg ve toplam DKB-VK ortalaması 14,3±3,6 (min:7,1-maks:25,7) saptandı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2. Tüm hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri

Parametre		ort±SD (min-maks)
Sistolik Kan Basıncı (SKB)		
Gündüz	SKB	135,3±17,9 (104-184)
(n=59)	SKB-VK	11,7±2,8 (5,8-18,9)
Gece	SKB	128,6±23,0 (89-195)
(n=56)	SKB-VK	9,5±3,6 (4,1-23,2)
Toplam	SKB	134,0±18,4 (101-175)
(n=59)	SKB-VK	12,0±2,7 (6,1-17,6)
Diastolik Kan Basıncı (DKB)		
Gündüz	DKB	84,5±13,4 (50-110)
(n=59)	DKB-VK	13,8±3,8 (5,7-26,1)
Gece	DKB	77,2±16,1 (45-109)
(n=56)	DKB-VK	12,0±3,7 (4,1-23,1)
Toplam	DKB	82,9±13,9 (49-109)
(n=59)	DKB-VK	14,3±3,6 (7,1-25,7)

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; Std-SKB: Standart sistolik kan basıncı; SKB-VK: Sistolik kan basıncı variabilite katsayısı; DKB: Diastolik kan basıncı

Hastaların %52,5'inin gündüz SKB değeri 135 mmHg'nın altında iken bu oran gece ölçümlerinde %60,7 ve toplamda %59,3'tü. Ayrıca hastaların %54,2'sinin gündüz DKB değeri 85 mmHg'nın altında iken bu oran gece %33,9 ve toplamda %57,6 idi. Araştırma kapsamında incelenen 59 hastanın %40,6'sinde kontrolsüz HT mevcut iken %45,8'inde non-dipper patern saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tüm hastaların kan basıncı kontrolü ve dipping durumu açısından değerlendirilmesi

	Toplam	SKB<135 mmHg	DKB<85 mmHg	Kontrolsüz HT	Dipping	
					Dipper	Non-Dipper
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Gündüz	59 (100)	31 (52,5)	32 (54,2)			
Gece	56 (100)	34 (60,7)	19 (33,9)	24 (40,6)	32 (54,2)	27 (45,8)
Toplam	59 (100)	35 (59,3)	34 (57,6)			

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; SKB: Sistolik kan basıncı; DKB: Diastolik kan basıncı; HT: Hipertansiyon

Araştırma kapsamında incelenen hastaların başlangıç laboratuvar sonuçları **Tablo 4.4**'te sunulmuştur. Buna göre hastaların başlangıç ortalama serum kreatinin ve e-GFH değerleri sırasıyla $1,9\pm 1,8$ (0,6-9,0) mg/dl ve $64,6\pm 38,1$ (5-125) ml/dk olarak belirlendi.

Tablo 4.4. Tüm hastaların başlangıç laboratuvar değerleri

Parametre	n	ort±SD (min-maks)
Beyaz küre (K/mm ³)	59	7,2±1,8 (3,7-10,7)
Hemoglobin (g/dL)	59	13,1±2,0 (7,2-16,9)
Hematokrit (%)	59	40,4±5,2 (24,9-49,3)
Trombosit (K/mm ³)	59	261,2±62,4 (141-456)
Glukoz (g/dL)	59	114,3±40,8 (71-334)
Ürik asit (mg/dL)	52	6,6±2,1 (3,0-12,8)
Sodyum (mEq/L)	58	139,6±2,6 (134-147)
Potasyum (mEq/L)	58	4,6±0,7 (3,2-7,5)
Kalsiyum (mg/dL)	57	9,2±0,7 (6,6-10,5)
Fosfor (mg/dL)	54	4,1±1,5 (2,3-12,2)
Demir (mg/dL)	37	80,4±30,6 (32,0-140,0)
Total Demir Bağlama Kapasitesi (ug/dL)	37	236,0±90,8 (40-411)
Ferritin (ng/ml)	37	140,5±185,2 (7,4-850,4)
Total Protein (g/dL)	51	7,2±0,9 (3,7-8,3)
Albümin (g/dL)	54	4,2±0,5 (2,0-4,9)
Total Kolesterol (mg/dL)	37	222,7±61,2 (56,6-363,0)
Trigliserid (mg/dL)	36	194,4±120,5 (44-433)
LDL (mg/dL)	36	137,4±42,5 (69-237)
HDL (mg/dL)	36	46,3±12,1 (27,0-72,9)
CRP	54	1,0±1,7 (0,1-9,0)
Üre (mg/dL)	59	60,8±50,9 (17-234)
Kreatinin (mg/dL)	59	1,9±1,8 (0,6-9,0)
e-GFH (ml/dk)	59	64,6±38,1 (5-125)
Proteinüri (mg/gr)	48	1419,9±1973,3 (34-7894)

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma e-GFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı **Tablo 4.5**'te sunulmuştur. Hastaların takip sonunda başlangıç değerlerine göre serum kreatinin değerlerinin anlamlı olarak arttığı ve e-GFH değerlerinin anlamlı olarak

azaldığı görüldü (sırasıyla $p=0,025$; $p=0,034$). Diğer taraftan başlangıca göre takip bitiminde hastaların üre ve proteinüri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p<0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tüm hastaların takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı

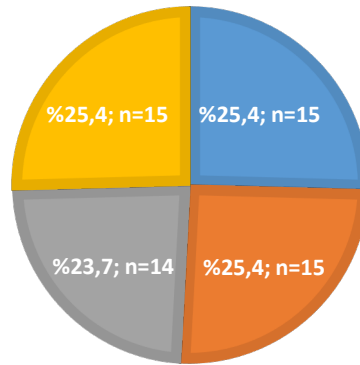
Parametre	n	Başlangıç	Bitiş	p*
		ort±SD (min-maks)	ort±SD (min-maks)	
Üre (mg/dL)	59	60,8±50,9 (17-234)	65,8±52,2 (13-268)	0,268
Kreatinin (mg/dL)	59	1,9±1,8 (0,6-9,0)	2,2±2,2 (0,6-9,1)	0,025
e-GFH (ml/dk)	59	64,6±38,1 (5-125)	61,3±38,0 (5-123)	0,034
Proteinüri (mg/gr)	48	1419,9±1973,3 (34-7894)	1488,2±2009,3 (34-8116)	0,151

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi

Araştırma kapsamında incelenen 59 hasta sistolik kan basıncı varyasyon katsayısı (SKB-VK) değerine göre 4 gruba ayrılarak bu gruplar çalışma grupları olarak kabul edildi (Şekil 4.2).

SKB-VK'YA GÖRE BELİRLENMİŞ ÇALIŞMA GRUPLARI

- 1. Çeyrek (SKB-VK≤10.08)
- 2. Çeyrek (SKB-VK=10.09-12.05)
- 3. Çeyrek (SKB-VK=12.06-14.02)
- 4. Çeyrek (SKB-VK≥14.03)



Şekil 4.2. Sistolik Kan Basıncı-Varyasyon Katsayısı'na (SKB-VK) göre belirlenmiş çalışma grupları

SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri ile takip süresinin dağılımı **Tablo 4.6**'da sunulmuştur. SKB-VK'ye göre

belirlenmiş çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ değeri, DM varlığı, sigara kullanma durumu, takip süresi, kullanılan antihipertansif sayısı ve çeşidi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	P
Yaş (yıl)	48,5±12,3 (27-65)	51,9±14,9 (21-76)	57,4±13,0 (29-75)	59,3±16,7 (19-79)	0,084 ^x
Cinsiyet					
Erkek	11 (73,3)	8 (53,3)	5 (35,7)	6 (40,0)	0,167 ^y
Kadın	4 (26,7)	7 (46,7)	9 (64,3)	9 (60,0)	
BKİ (kg/m²)	30,8±4,9 (20,9-39,8) ^d	30,9±7,3 (20,9-45,2)	30,2±5,4 (20,1-37,2)	31,6±7,6 (20,2-49,6)	0,971 ^x
DM	4 (26,7)	6 (40,0)	6 (42,9)	7 (46,7)	0,700 ^y
Sigara Kullanımı	7 (46,7)	4 (26,7)	1 (7,1)	2 (13,3)	0,059 ^y
Takip Süresi (ay)	16,1±8,1 (5-28)	14,5±7,4 (4-29)	15,9±8,7 (3-30)	15,3±8,5 (3-31)	0,949 ^x
KKB	9 (60,0)	5 (33,3)	11 (78,6)	9 (60,0)	0,102 ^y
Beta-Bloker	5 (33,3)	7 (46,7)	6 (42,9)	7 (46,7)	0,866 ^y
Diüretik	4 (26,7)	6 (40,0)	6 (40,0)	5 (33,3)	0,800 ^y
ARB	1 (6,7)	5 (33,3)	5 (35,7)	3 (20,0)	0,221 ^y
ACEİ	3 (20,0)	4 (26,7)	2 (14,3)	4 (26,7)	0,825 ^y
Alfa Bloker	3 (20,0)	1 (6,7)	3 (21,4)	2 (13,3)	0,666 ^y
Anti-HT Sayısı	1,7±0,9 (1-3)	2,0±0,9 (1-4)	2,4±1,0 (1-4)	2,0±0,8 (1-3)	0,367 ^x

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler ise "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^xKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarına göre hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümleri dağılımı **Tablo 4.7**'de sunulmuştur. SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında gündüz, gece ve toplam DKB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,014$; $p=0,012$; $p=0,013$), Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu tüm anlamlı farkların 1. çeyrekte kaynaklandığı; 1. çeyrekte yer alan hastaların gündüz, gece ve toplam DKB değerlerinin diğer çeyreklerden anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (**Tablo 4.7**).

Varyasyon katsayılarına bakılacak olursa; SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında gündüz, gece ve toplam DKB-VK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0,001$; $p=0,001$; $p<0,001$), Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu gündüz DKB-VK'deki anlamlı farkın 1. çeyrekte kaynağı, gece ve toplam DKB-VK'deki anlamlı farkların ise 1. çeyrek ile 3. ve 4. çeyrekler arasında olduğu görüldü. SKB-VK'ye göre 1. çeyrekte yer alan hastaların gündüz DKB-VK değeri diğer çeyreklerden anlamlı olarak düşük iken gece ve toplam DKB-VK değerleri 3. ve 4. çeyreklerden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan çalışma grupları arasında sistolik, diyastolik ve sistolik/diyastolik dipping durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin dağılımı

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	p ^x
DKB-Gündüz	93,3±11,3 (76-110) ^{bcd}	79,6±11,2 (65-103)	79,9±10,7 (59-105)	84,8±16,0 (50-104)	0,014
DKB-VK-Gündüz	10,8±2,7 (5,7-16,9) ^{bcd}	13,4±3,0 (7,8-21,9)	14,9±4,2 (11,2-26,1)	16,2±3,2 (12,5-22,6)	<0,001
DKB-Gece	88,7±14,4 (67-109) ^{bcd}	72,1±15,7 (67-109)	71,1±11,1 (52-89)	75,8±17,1 (45-101)	0,012
DKB-VK-Gece	9,7±2,8 (5,7-15,8) ^{cd}	10,9±1,5 (8,6-14,6)	14,8±4,2 (10,0-23,1)	12,9±3,9 (4,1-20,4)	0,001
DKB-Toplam	92,3±11,9 (75-109) ^{bcd}	78,1±12,2 (63-103)	77,7±10,2 (58-101)	83,1±16,4 (49-104)	0,013
DKB-VK-Toplam	11,0±2,5 (7,1-15,8) ^{cd}	14,1±2,8 (8,8-20,8)	16,0±3,7 (12,5-25,7)	16,4±2,8 (13,3-21,4)	<0,001
Sistolik Non-Dipper	12 (80,0)	9 (60,0)	10 (71,4)	8 (53,3)	0,422 ^y
Diyastolik Non-Dipper	11 (73,3)	7 (46,7)	7 (50,0)	5 (33,3)	0,173 ^y
Sistolik/Diyastolik Non-Dipper	9 (60,0)	7 (46,7)	6 (42,9)	5 (33,3)	0,530 ^y

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^xKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarına ile e-GFH'nin zamanla değişiminin ilişkisi Tablo 4.8'de sunulmuştur. SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma

grupları arasında takip başlangıcına göre takip sonunda e-GFH'deki azalış miktarı ve hızlı progresyon gösterme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,108$; $p=0,243$) (Tablo 4.8).

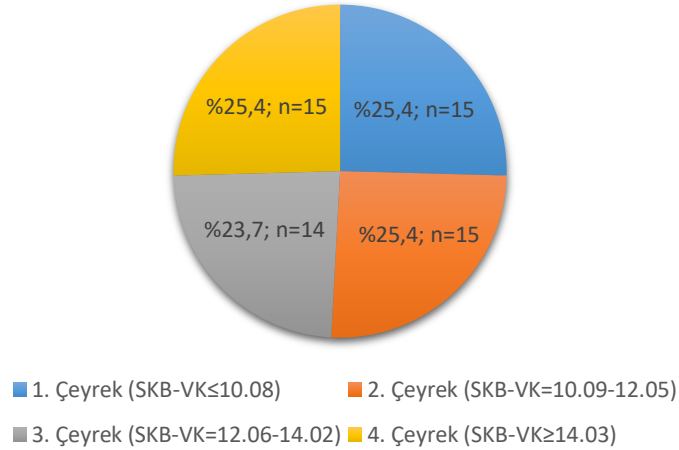
Tablo 4.8. SKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının zamanla e-GFH değerlerindeki değişimi

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	P
e-GFH'deki azalış miktarı	0,2±8,5 (-14;18)	9,7±21,4 (-6;81)	-0,1±4,8 (-9;10)	3,1±4,1 (-3;14)	0,108 ^x
Hızlı progresyon gösteren hastalar	4 (26,7)	6 (40,0)	1 (7,1)	4 (26,7)	0,243 ^y

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^xKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

SKB-VK'ye ek olarak araştırma kapsamında incelenen 59 hasta DKB-VK değerine göre de 4 gruba ayrılarak bu gruplar çalışma grupları olarak kabul edildi (Şekil 4.3).

DKB-VK'ya Göre Belirlenmiş Çalışma Grupları



Şekil 4.3. Diyastolik Kan Basıncı-Varyasyon Katsayısı'na (DKB-VK) göre belirlenmiş çalışma grupları

DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarına göre bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri ile takip süresinin dağılımı Tablo 4.9'da sunulmuştur. DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet ve sigara kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,009$; $p=0,015$; $p=0,025$). Yapılan

post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu yaştaki anlamlı farkın 1. çeyrek ile 2. çeyrek arasında olduğu görüldü. 1. çeyrekte yer alanların yaşı 2. çeyrekte yer alanlardan anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca 1. çeyrekte yer alanlar içinde erkeklerin yüzdesi diğer çeyreklerden anlamlı olarak yüksek iken 4. çeyrekte sigara kullananların yüzdesi diğer çeyreklerden anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında BKİ değeri, DM varlığı, takip süresi, antihipertansiflerden KKB, beta-bloker, diüretik, ARB, ACEİ ve alfa-bloker kullanımı ile kullanılan antihipertansif sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	P
Yaş (yıl)	47,9±11,9 (24-64) ^b	64,2±8,0 (52-76)	49,8±18,0 (19-70)	54,6±14,5 (29-75)	0,009^x
Cinsiyet					
Erkek	12 (80,0)	9 (60,0)	5 (35,7)	4 (26,7)	0,015^y
Kadın	3 (20,0)	6 (40,0)	9 (64,3)	11 (73,3)	
BKİ (kg/m ²)	27,9±4,3 (20,9-35,3) ^d	30,4±6,3 (20,1-41,0)	33,4±8,2 (22,7-49,6)	32,0±4,9 (20,2-41,9)	0,163 ^x
DM	3 (20,0)	10 (66,7)	5 (35,7)	5 (33,3)	0,061 ^y
Sigara Kullanımı	7 (46,7)	3 (20,0)	4 (28,6)	0	0,025^y
Takip Süresi (ay)	16,3±8,0 (4-28)	15,3±8,8 (4-29)	15,6±6,7 (6-27)	14,4±9,1 (3-31)	0,914 ^x
ACEİ	3 (20,0)	2 (13,3)	6 (42,9)	2 (13,3)	0,180 ^y
ARB	2 (13,3)	4 (26,7)	3 (21,4)	5 (33,3)	0,621 ^y
Beta-Bloker	6 (40,0)	7 (46,7)	6 (42,9)	6 (40,0)	0,980 ^y
KKB	8 (53,3)	10 (66,7)	7 (50,0)	9 (60,0)	0,805 ^y
Alfa Bloker	1 (6,7)	4 (26,7)	2 (14,3)	2 (13,3)	0,490 ^y
Diüretik	4 (26,7)	6 (40,0)	6 (42,9)	5 (33,3)	0,800 ^y
Anti-HT Sayısı	1,7±0,8 (1-3)	2,2±0,7 (1-3)	2,2±1,0 (1-4)	2,0±1,1 (1-4)	0,259 ^x

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler ise "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^xKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma gruplarına göre hastaların 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri dağılımı **Tablo 4.10**'da sunulmuştur.

Tablo 4.10. DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	p ^x
SKB-Gündüz	139,7±16,3 (117-171)	144,2±18,4 (121-184)	129,7±19,5 (104-171)	127,4±13,2 (109-149)	0,053
SKB-VK-Gündüz	8,9±1,8 (5,8-12,3) ^{bcd}	12,5±2,0 (9,1-16,5)	11,8±2,6 (7,0-16,2)	13,6±2,6 (10,2-18,9)	<0,001
SKB-Gece	136,7±19,1 (105-170)	141,0±24,8 (108-195)	117,2±20,1 (92-155)	118,3±19,1 (89-151)	0,057
SKB-VK-Gece	7,6±1,9 (4,7-11,7) ^d	9,6±4,7 (4,5-23,2)	9,6±3,6 (4,1-18,5)	11,4±3,1 (6,8-17,2)	0,009
SKB-Toplam	139,3±16,3 (117-171)	143,1±18,2 (118-175)	127,9±19,9 (101-168)	125,1±14,2 (105-146) ^{ab}	0,018
SKB-VK-Toplam	9,0±1,9 (6,1-13,5) ^{bcd}	12,7±2,0 (9,5-16,4)	12,3±2,2 (8,4-16,2)	14,0±2,0 (11,8-17,6)	<0,001
Sistolik Non-Dipper	12 (80,0)	12 (80,0)	6 (42,9)	9 (60,0)	0,102 ^y
Diastolik Non-Dipper	13 (86,7)	11 (73,3)	4 (28,6)	2 (13,3)	<0,001 ^y
Sistolik/Diastolik Non-Dipper	11 (73,3)	11 (73,3)	3 (21,4)	2 (13,3)	<0,001 ^y

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^aKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında toplam SKB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,018). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın 4. çeyrek ile 1. ve 2. çeyrekler arasında olduğu görüldü. DKB-VK'ye göre 4. çeyrekte yer alan hastaların toplam SKB değeri 1. ve 2. çeyreklerden anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.10**).

Varyasyon katsayılarına bakılacak olursa; DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında gündüz, gece ve toplam SKB-VK değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; p<0,001; p=0,009; p<0,001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu gündüz ve toplam SKB-VK'deki anlamlı farkların 1. çeyrekte kaynaklandığı, gece SKB-VK'deki anlamlı farkın ise 1. çeyrek ile 4. çeyrek arasında olduğu görüldü. DKB-VK'ye göre 1. çeyrekte yer alan hastaların gündüz ve toplam SKB-VK değeri diğer çeyreklerden anlamlı olarak düşük iken gece SKB-VK değerleri 4. çeyreklerden anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.10**).

Ayrıca DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında diyastolik dipping durumu ve sistolik/diyastolik dipping durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (her ikisi için de $p < 0,001$). Birinci ve ikinci çeyrekte yer alanlar içinde diyastolik ve sistolik/diyastolik nondipper olanların yüzdesi üçüncü ve dördüncü çeyreklerden anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan DKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında gündüz ve gece ölçülen SKB değerleri ile sistolik dipping durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (**Tablo 4.10**).

DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarına ile e-GFH'nin zamanla değişiminin ilişkisi **Tablo 4.11**'de sunulmuştur. DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma grupları arasında takip başlangıcına göre takip sonunda e-GFH'deki azalış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,028$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın 1. çeyrek ile 3. çeyrek arasında olduğu görüldü. Birinci çeyrekte yer alan hastaların e-GFH'deki azalış miktarı üçüncü çeyrekte yer alanlardan anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.11**).

Diğer taraftan DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma grupları arasında hızlı progresyon gösterme durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,168$) (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11. DKB-VK'ya göre belirlenmiş çalışma gruplarının zamanla e-GFH değerlerindeki değişimi

Parametre	1. Çeyrek (n=15)	2. Çeyrek (n=15)	3. Çeyrek (n=14)	4. Çeyrek (n=15)	P
e-GFH'deki azalış miktarı (ml/dk/yıl)	0,7±8,1 (-14;18) ^c	3,9±21,6 (-9;81)	6,6±7,4 (0;20)	2,1±5,5 (-9;14)	0,028^x
Hızlı progresyon gösteren hastalar (n, %)	4 (26,7)	1 (6,7)	6 (42,9)	4 (26,7)	0,168 ^y

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; DM: Diyabetes mellitus; Sürekli değişkenler "ortalama±standart sapma (minimum-maksimum)", kategorik değişkenler "hasta sayısı (sütun yüzdesi)" şeklinde sunulmuştur; ^xKruskal Wallis Testi; ^yKi-Kare Testi

Araştırma kapsamında incelenen 59 hastanın 15'i (%25,4) hızlı progresyon göstermişti. Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösteren hastalar arasında bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri ile takip süresinin dağılımı **Tablo 4.12**'de sunulmuştur. Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösterenler arasında yaş, cinsiyet, BKİ, DM varlığı, sigara kullanma durumu, takip süresi,

antihipertansiflerden ACEİ, ARB, beta bloker, KKB ve alfa bloker ilaç kullanma durumu ile kullanılan antihipertansif sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.12**).

Tablo 4.12. Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların tanımlayıcı ve klinik özellikleri

Parametre	Hızlı Progresyon (n=15)	Doğal Progresyon (n=44)	P
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	47,7±14,7 (21-74)	56,4±14,1 (19-76)	0,035 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	8 (53,3)	22 (50,0)	0,824 ^b
Kadın	7 (46,7)	22 (50,0)	
BKİ (kg/m ²), ort±SD (min-maks)	32,2±6,7 (22,7-45,2)	30,5±6,1 (20,1-49,6)	0,497 ^a
DM, n (%)	5 (33,3)	18 (40,9)	0,603 ^b
Sigara Kullanımı, n (%)	6 (40,0)	8 (18,2)	0,156 ^b
Takip Süresi (ay), ort±SD (min-maks)	16,7±6,4 (6-30)	15,0±8,5 (3-31)	0,459 ^a
ACEİ, n (%)	2 (13,3)	11 (25,0)	0,482 ^c
Anjiyotensin Reseptör Blokörü, n (%)	3 (20,0)	11 (25,0)	1,000 ^c
Beta-Bloker, n (%)	5 (33,3)	20 (45,5)	0,412 ^c
Kalsiyum Kanal Blokörü, n (%)	9 (60,0)	25 (56,8)	0,829 ^b
Alfa Bloker, n (%)	3 (20,0)	6 (13,6)	0,680 ^c
Diüretik, n (%)	5 (33,3)	16 (36,4)	0,832 ^b
Kullanılan Antihipertansif Sayısı, ort±SD (min-maks)	1,9±1,0 (1-4)	2,0±0,9 (1-4)	0,620 ^a

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; BKİ: Beden kütle indeksi; KBH: Kronik böbrek hastalığı; HT: Hipertansiyon; DM: Diyabetes mellitus; ^aMann-Whitney U Testi; ^bKi-Kare Testi; ^cFisher'in Kesin Testi

Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösteren hastalar arasında takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı **Tablo 4.13**'te sunulmuştur.

Hızlı progresyon gösteren hastalar içinde başlangıç değerine göre takip sonundaki üre ve kreatinin değeri anlamlı olarak artarken e-GFH değeri anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla $p=0,013$; $p=0,001$; $p=0,001$). Buna karşın doğal progresyon gösteren hastalarda takip başlangıcına göre takip sonunda üre, kreatinin ve e-GFH değerlerinde anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$). Hem hızlı progresyon gösterenlerde hem de

doğal progresyon gösteren hastalarda takip başlangıcına göre takip sonunda proteinüri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.13**).

Tablo 4.13. Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların takip başlangıcında ve sonundaki böbrek fonksiyon test sonuçlarının dağılımı

Parametre		n	Hızlı Progresyon		Doğal Progresyon		p**
			ort±SD (min-maks)	n	ort±SD (min-maks)		
Üre (mg/dL)	Başlangıç	15	46,8±28,6 (17-126)	44	65,6±56,0 (18-234)	0,304	
	Bitiş	15	63,6±42,4 (21-152)	44	66,6±55,6 (13-268)	0,801	
	<i>p*</i>		0,013		0,695		
Kreatinin (mg/dL)	Başlangıç	15	1,5±1,1 (0,7-4,4)	44	2,0±2,0 (0,6-9,0)	0,503	
	Bitiş	15	2,5±2,4 (0,7-8,9)	44	2,1±2,1 (0,6-9,1)	0,519	
	<i>p*</i>		0,001		0,922		
e-GFH (ml/dk)	Başlangıç	15	73,6±38,2 (13-125)	44	61,5±38,0 (5-123)	0,236	
	Bitiş	15	57,5±38,3 (6-105)	44	62,6±38,3 (5-123)	0,657	
	<i>p*</i>		0,001		0,181		
Proteinüri (mg/gr)	Başlangıç	12	907,7±1125,5 (34-3163)	36	1590,7±2170,4 (54-7894)	0,199	
	Bitiş	12	1039,8±1291,1 (34-3365)	36	1637,8±2192,2 (54-8116)	0,432	
	<i>p*</i>		0,345		0,259		

n: Hasta sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi; **Mann-Whitney U Testi

Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösteren hastalar arasında 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümlerinin dağılımı **Tablo 4.14**'te sunulmuştur.

Hızlı progresyon gösteren hastalarla doğal progresyon gösterenler arasında gündüz, gece ve toplam SKB, SKB-VK, DKB ve DKB-VK değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Hızlı progresyon ve doğal progresyon gösteren hastaların 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümlerinin dağılımı

Parametre	Hızlı Progresyon			Doğal Progresyon		p ^a
	n	ort±SD (min-maks)	n	ort±SD (min-maks)		
Sistolik Kan Basıncı (SKB)						
Gündüz	SKB	15	129,5±15,1 (109-158)	44	137,3±18,5 (104-184)	0,148
	SKB-VK	15	11,7±3,3 (7,6-18,9)	44	11,7±2,7 (5,8-17,4)	0,508
Gece	SKB	15	124,0±21,3 (89-155)	41	130,3±23,6 (92-195)	0,470
	SKB-VK	15	9,1±3,8 (4,1-17,2)	41	9,7±3,6 (4,5-23,2)	0,511
Toplam	SKB	15	128,3±16,2 (105-156)	44	135,9±18,9 (101-175)	0,177
	SKB-VK	15	11,8±3,2 (7,3-17,6)	44	12,1±2,6 (6,1-16,4)	0,423
Diastolik Kan Basıncı (DKB)						
Gündüz	DKB	15	82,6±14,7 (50-103)	44	85,1±13,1 (59-110)	0,663
	DKB-VK	15	14,1±3,9 (9,2-22,6)	44	13,7±3,8 (5,7-26,1)	0,917
Gece	DKB	15	76,5±18,9 (45-102)	41	77,5±15,2 (52-109)	0,846
	DKB-VK	15	11,8±3,8 (6,3-23,1)	41	12,1±3,7 (4,1-21,9)	0,846
Toplam	DKB	15	81,1±15,3 (49-103)	44	83,5±13,5 (58-109)	0,657
	DKB-VK	15	14,6±3,6 (9,0-21,4)	44	14,2±3,6 (7,1-25,7)	0,572

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; SKB: Sistolik kan basıncı; Std-SKB: Standart sistolik kan basıncı; SKB-VK: Sistolik kan basıncı variabilite katsayısı; DKB: Diastolik kan basıncı; ^aMann-Whitney U Testi

Farklı değişkenler kontrol altına alınarak SKB-VK'nin hızlı progresyonu öngörmedeki bağımsız etkisi incelendi. Buna göre SKB-VK'nin hızlı progresyonu öngörmede etkisinin olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hızlı progresyonu öngörmede SKB-VK'nin bağımsız etkisi

İncelenen Değişken	Kontrol Altına Alınan Değişken	OR	%95 GA	P
SKB-VK	Yok	0,96	0,77-1,19	0,708
	Yaş ve Cinsiyet	1,04	0,82-1,32	0,739
	Yaş, Cinsiyet ve Başlangıç e-GFH	1,04	0,91-1,32	0,738
	Yaş, Cinsiyet, Başlangıç e-GFH, DM, Ortalama Toplam SKB ve DKB	1,08	0,83-1,40	0,581
	Yaş, Cinsiyet, Başlangıç e-GFH, DM, Ortalama Toplam SKB ve DKB ve Dipping (sistolik veya diastolik)	1,09	0,83-1,43	0,536

OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; SKB-VK: Sistolik kan basıncı-Varyasyon katsayısı

Aynı şekilde farklı değişkenler kontrol altına alınarak DKB-VK'nin hızlı progresyonu öngörmedeki bağımsız etkisi incelendi, Buna göre DKB-VK'nin de hızlı progresyonu öngörmede etkisinin olmadığı saptandı ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Hızlı progresyonu öngörmede DKB-VK'nin bağımsız etkisi

İncelenen Değişken	Kontrol Altına Alınan Değişken	OR	%95 GA	P
DKB-VK	Yok	1,03	0,88-1,21	0,707
	Yaş ve Cinsiyet	0,96	0,92-1,00	0,052
	Yaş, Cinsiyet ve Başlangıç e-GFH	0,95	0,90-1,01	0,084
	Yaş, Cinsiyet, Başlangıç e-GFH, DM, Ortalama Toplam SKB ve DKB	0,95	0,89-1,01	0,100
	Yaş, Cinsiyet, Başlangıç e-GFH, DM, Ortalama Toplam SKB ve DKB ve Dipping (sistolik veya diyastolik)	0,95	0,89-1,01	0,948

OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; DKB-VK: Diyastolik kan basıncı-Varyasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HT ve KBH tanıları ile yaklaşık 2 yıllık bir takip süresince izlediğimiz görece genç bir hasta popülasyonunda 24 saatlik ambulatuvar ölçümlerle elde edilen günlük kan basıncı variabilitesi ile renal progresyon arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık. Sonuç olarak KBH ve HT olan hastalarda kan basıncı variabilitesi ile renal progresyon arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

HT ve KBH birlikteliği sık karşılaşılan (%60-90) ve hastalar için morbidite ve mortalite açısından yüksek risk oluşturan bir durumdur. Her iki hastalık birbirleri için hem sebep hem de sonuçtur. Daha da kötüsü HT ve KBH birbirlerini agra ve ederler. Hipertansiyon tüm dünyada ve ülkemizde diyabetes mellitus'tan sonra KBH'nın en sık görülen ikinci nedenidir. Aynı şekilde KBH'nın kendisi de sekonder hipertansiyonun önemli bir nedenidir. Kontrolsüz yüksek kan basıncı KBH hastalarında hızlı renal progresyonun en önemli risk faktörlerindedir. Bu yüzden KBH hastalarında kan basıncı mutlaka kontrol altında tutulmalıdır.

Güncel kılavuzlar KBH gibi yüksek riskli hipertansif popülasyonlarda 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümlerini tanı ve tedavinin etkinliğinin takibi için daha sık kullanılmasını, hatta mümkünse her hastaya uygulanmasını önermektedir. KBH hastalarında, özellikle proteinüri eşlik ediyorsa ve hasta tolere edebiliyorsa KBH olmayan popülasyona göre daha düşük KB değerleri hedeflenir. 24 saatlik KB ölçümlerinde KB'nın gündüz <135/85 mmHg, gece <120/70 mmHg ve tüm gün ortalamasının da <130/80 mmHg olması KB'nın kontrol altında olduğunu gösterir. Çalışmamıza katılan hastaların kullandığı ortalama antihipertansif sayısı: $2,0 \pm 0,9$ adet olmasına rağmen %40,6 hastada kontrolsüz HT olduğunu saptadık. Kliniğimizde rutin uygulamada imkanlar doğrultusunda her hastaya 24 saatlik ambulatuvar KB ölçümü (AKBÖ) yapılamaması nedeniyle dirençli ve/veya kontrolsüz HT şüphesinin en önemli AKBÖ endikasyonu olması sonucunda bu hastaların seçildiğini, ayrıca çalışma popülasyonunun obez olması (BKİ ortalaması: $30,9 \pm 6,2$ kg/m²) ve muhtemel diyet ve/veya ilaç uyumsuzluğunun da bu duruma katkıda bulunabileceğini düşünüyoruz.

Kan basıncında gündüze göre gece %10 ve daha fazla düşme olmaması olarak tanımlanan non-dipper HT paterni, daha hızlı hedef organ hasarın gelişmesine neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttıran kötü prognoz belirtisidir [31]. Non-dipper HT

paterninin KBH hastalarında daha sık görüldüğü bilinmektedir. Non-dipper HT varlığının artmış kardiyovasküler olaylara neden olduğu kanıtlanmıştır, ancak non-dipper HT ile KBH progresyonu ilişkisi net değildir. Her ne kadar GFH'daki progresif azalma ile non-dipper HT prevalansında artış olduğu bilirse de, kesitsel araştırmalarda, minimum derecelerde proteinürinin varlığının bile sirkadiyen ritimlerdeki derin bozulmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Herhangi bir KBH safhasında, daha yüksek proteinüri olanlarda daha az dipping görülür. Proteinüri hesaba katıldığında, KBH'nın non-dipping patern ile ilişkisi önemli ölçüde zayıflar. Literatürdeki bazı çalışmalar non-dipper HT varlığının KBH progresyonunu hızlandırdığını saptasa da bu çalışmaların çoğu hem KBH progresyonu hem de non-dipper HT gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olan proteinüri varlığını kontrol etmemiştir [33, 34]. İstisna olarak, Minutolo ve arkadaşlarının 2011 yılında 436 KBH hastasıyla yaptığı bir kohort çalışmasında 24 saatlik ABKÖ, proteinüri, kardiyovasküler öykü ve diğer risk faktörleri için ayarlama yapılmasına rağmen, non-dipper HT varlığının KBH progresyonu, SDBY'ne gidiş ve kardiyovasküler olaylar için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [36]. Biz de çalışmamızda hastalarımızda non-dipper HT paterninin sık (%45,8) olduğunu belirledik. Hastalarımızda ciddi proteinüri (1419,9±1973,3 mg/gr) olmasının non-dipper HT sıklığının bu denli yüksek olmasının bir sebebi olabileceğini düşünüyoruz. Ancak çalışmamızda non-dipper HT paterni ile hızlı renal progresyon arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Bu sonuç günümüzde non-dipper HT varlığının KBH progresyonunun bir nedeni olmaktan çok hızlı renal progresyona neden olan patolojik sürecin bir sonucu veya işareti olabileceği düşüncesiyle uyumluydu.

Son yıllarda KB variabilitesi ile hedef organ hasarı gelişimi ilişkisi popülerlik kazanmıştır ve bu konuda yapılan çalışma sayısı her geçen gün artmaya devam etmektedir. Ancak literatürdeki çalışmalar arasında KB variabilitesinin çeşidi (sistolik, diyastolik), periyodu (kısa, orta ve uzun dönem), ölçüm methodu (intraarteryel ölçüm, 24 saat AKBÖ, ev ölçümleri, vizitten vizite ölçümler) gibi parametrelerde yöntem açısından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Ayrıca bu çalışmalardaki popülasyonlar arasında KB variabilitesini etkilediği bilinen yaş, cinsiyet, antihipertansif ilaç çeşidi ve geçirilmiş kardiyovasküler olay gibi değişkenler de farklılık göstermektedir. Benetos ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş artışı ile KB değişkenliği arasında ciddi bir ilişki saptamışlardır [37]. Di Iorio ve arkadaşları da artan sistolik ve diyastolik kan basıncı variabilitesinin yaş artışıyla bağlantılı olduğunu göstermişlerdir [38]. Biz çalışmamızda

24 saatlik AKBÖ ile hastaların günlük (24 saatlik) KB variabilite değerlerini ölçtük. Çalışmamıza kadın-erkek oranı nerdeyse eşit (%50,8 erkek) olan görece genç hastalar (yaş ortalaması: 54,2±14,6 yıl) katıldı. SKB-VK'ye göre belirlenmiş çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ değeri, DM varlığı, antihipertansif ilaçların çeşidi ve sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Ancak DKB-VK gruplarına bakıldığında literatürle uyumlu olarak DKB-VK en düşük olan grubun daha genç olduğunu ve daha fazla erkeklerden oluştuğunu gördük.

Farklı antihipertansif ilaç sınıfları ile yapılan tedavinin sistolik kan basıncı variabilitesini etkilediği bilinmektedir. Kalsiyum kanal blokerleri ve non-loop diüretiklerin variabiliteyi azalttığı, diğer antihipertansif sınıflarının (özellikle ACE inhibitörlerinin) variabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir [39]. Çalışmamızda hastaların en sık kullandığı antihipertansif ilaç grubu %57,6 ile kalsiyum kanal blokerleri (KKB) iken, en az kullanılan antihipertansif ilaçlar ise %22 ile ACE inhibitörleri (ACEİ) ve %15,3 ile alfa-blokerleriydi. Gruplar arasında kullanılan antihipertansif ilaç çeşidi açısından fark saptamadık.

Tatasciore ve arkadaşlarının kesitsel bir çalışmada, uyanık SKB variabilitesi ile mikroalbuminüri varlığı arasında güçlü bir ilişki olduğu belirlenmiştir [40]. Bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda proteinüri ile KB değişkenliği arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Çalışmamıza katılan hasta sayısının az olması bunun bir nedeni olabilir.

Günümüzde KB variabilitesi konusunda bir farkındalık olmasına rağmen, bu değişkenin klinik sonuçlar ile ilişkisi tarihsel olarak önemli olarak kabul edilmemiştir. Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) / Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2013'te yayınlanan hipertansiyon kılavuzu KB variabilitesinin hedef organ hasarı açısından önemi ve bu durumun yönetimi ile ilgili kesin bir karar ve yaklaşım belirtmiyordu (14). Güncel literatür ağırlıklı olarak KB variabilitesindeki artışın hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu yönündedir. Kikuya M. ve arkadaşlarının yaptığı Ohasama gözlemsel çalışmada, hipertansif Japon hastalarda artmış günden güne KB variabilitesinin kardiyovasküler olaylar ve inme için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır [41]. Hastie ve arkadaşları 14522 orta derecede hipertansif hastayla yaptıkları çalışmalarında sistolik KB variabilitesindeki artışın tedavinin 1. yılında tüm nedenlere bağlı ölümden %60 risk artışıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir [42]. Kan

basıncı variabilitesi ile renal sağkalım ilişkisini araştıran çalışmalara bakıldığında; burada da genel olarak kanıtlar variabilite artışının renal fonksiyonlarda kötüleşme ile bağlantılı olduğu yönündedir. Tahmini GFH ≥ 60 mL/dak/1.73m² olan yaklaşık 3 milyon kişiyi içeren yakın tarihli bir retrospektif çalışmada, HT olan ve olmayan bireylerde artan SKB variabilitesinin tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp yetmezliği, inme ve SDBY gelişme riskinde anlamlı derecede artışla ilişkili olduğu saptanmıştır [43]. RENAAL ve ALLHAT çalışmalarının post-hoc analiz sonuçları, artmış sistolik KB variabilitesinin KBH gelişimi ve SDBY gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir [44, 45]. Bununla birlikte, vizitten vizite KB variabilitesinden farklı olarak, 24 saatlik AKBÖ ile elde edilen günlük KB variabilitesi ile renal sağkalım arasındaki ilişki hakkında kanıt sayısı daha azdır. Ayrıca literatürde genel görüşün aksi yönde, farklı sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur. Şahutoğlu T. tarafından Türkiye’den yapılmış bir çalışmada, KBH hastalarında 24 saatlik ambulatuvar ölçümlerde artmış DKB variabilitesinin daha iyi renal sonuçlarla ilişkili olduğu ve DKB variabilitesindeki artışın KBH hastalarında iyi prognostik faktör olabileceği saptanmıştır [46]. Biz çalışmamızda her ne kadar DKB variabilitesi en düşük olan grupta yıllık e-GFH azalma miktarında anlamlı bir düşüş saptasak da KBH hastalarında sistolik ve diyastolik KB variabilitesi ile hızlı renal progresyon gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Yaş, cinsiyet, DM varlığı, başlangıç e-GFH değeri ve dipping durumu gibi parametreler kontrol altına alınarak yapılan regresyon analizinde sistolik ve diyastolik KB variabilitesinin hızlı renal progresyonu öngörmedeki bağımsız etkisinin olmadığını saptadık. Çalışmamızla benzer şekilde, Manios ve arkadaşlarının yaptığı 803 tedavisiz hipertansif hastanın alındığı bir çalışmada 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB variabilitesinin KBH progresyonu üzerine etkisi incelenmiş ve anlamlı ilişki saptanmamıştır [47]. Yine çalışmamız ile benzer bir şekilde, Di Iorio ve arkadaşlarının e-GFH <60 mL/dak/1.73m² olan 374 KBH hastasıyla yaptıkları çok merkezli çalışmalarında sistolik KB variabilitesi arttıkça tüm nedenlere bağlı mortalitede artış olduğu, sistolik KB variabilitesinin bu hastalarda bağımsız bir mortalite belirteci olabileceği ancak KB variabilitesi ile KBH progresyonu arasında ilişki olmadığı saptanmıştır [38]. Literatürde konu hakkında bu denli çelişkili sonuçların olmasını yapılan çalışmaların hasta seçimi, materyal method ve dizayn açısından farklılıklara bağlı olabileceğini düşünüyoruz. Bununla birlikte KB variabilitesini etkileyebilecek önemli bir parametre olan fiziksel aktivitenin çalışmalarda ölçülememesi de önemli bir

kısıtlama olabilir. Konuyla ilgili olarak 24 saatlik AKBÖ'ne ek olarak hastaların fizik aktivitesinin de takip edildiği, daha detaylı ve büyük ölçekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyöruz. Ayrıca KBH hastalarının antihipertansif tedavi yönetiminde kan basıncı variabilitesinin terapötik bir amaç olarak kabul edilip edilmemesi gerektiğini değerlendirmek için prospektif çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif ve gözlemsel bir çalışma olması, hasta sayısının ve takip süresinin az olması, hastalara sadece çalışma başında bir kez 24 AKBÖ yapılması (kontrol AKBÖ yapılmaması), AKBÖ sırasında hastaların fiziksel aktivitelerinin kaydedilmemesi olarak sıralanabilir.



6. SONUÇLAR

1. KBH hastalarında kontrolsüz ve non-dipper HT sık görülen bir problemdir.
2. Kontrolsüz HT varlığı hızlı renal progresyon ve son dönem böbrek yetmezliğine gidiş için en önemli risk faktörlerinden birisidir.
3. Kan basıncı variabilitesi ile hızlı renal progresyon arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.



7. KAYNAKLAR

1. Levey, A.S., et al., *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. American Journal of Kidney Diseases, 2002.
2. Grassmann, A., et al., *End-stage Renal Disease—Global Demographics in 2005 and Observed Trends*. Artificial organs, 2006. 30(12): p. 895-897.
3. Seyahi, N. et al. *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2018*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2019.
4. Süleymanlar, G., et al., *Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon-Registry 2012*. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013.
5. Akpolat, T., C. Utağ, and G. Süleymanlar, *Kronik böbrek hastalığı*. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul, 2013: p. 273-305.
6. Marath, B. and S. Cheng, *Art and Science of Urinalysis*. The Washington Manual of Nephrology Subspecialty Consult, 2012.
7. Tuna, M., *Takrolimus nefrotoksisitesinde curcuminin koruyucu etkisinin ratlarda histopatolojik olarak incelenmesi*. 2016, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
8. Gold, R. and S. Bowman, *The codes for chronic kidney disease. Help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency*. Journal of AHIMA, 2006. 77(1): p. 76-78.
9. O’Hare, A.M., et al., *Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages?* Journal of the American Society of Nephrology, 2006. 17(3): p. 846-853.
10. Pereira, B., *Overcoming barriers to the early detection and treatment of chronic kidney disease and improving outcomes for end-stage renal disease*. The American journal of managed care, 2002. 8(4 Suppl): p. S122-35; quiz S136-9.
11. Hebert, L.A., *Optimizing ACE-inhibitor therapy for chronic kidney disease*. 2006, Mass Medical Soc.
12. Adamson, J.W. and J.W. Eschbach, *Erythropoietin for end-stage renal disease*. 1998, Mass Medical Soc.
13. Egan, B.M., Y. Zhao, and R.N. Axon, *US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008*. Jama, 2010. 303(20): p. 2043-2050.
14. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Blood pressure, 2013. 22(4): p. 193-278.

15. Staessen, J.A., et al., *Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials*. The Lancet, 2000. 355(9207): p. 865-872.
16. Franklin, S.S., et al., *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging?: The Framingham Heart Study*. Circulation, 2001. 103(9): p. 1245-1249.
17. Weber, M.A., et al., *Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension*. The journal of clinical hypertension, 2014. 16(1): p. 14-26.
18. Feng, B., et al., *Relationship between overweight/obesity and hypertension among adults in China: a prospective study*. Zhonghua liu xing bing xue za zhi= Zhonghua liuxingbingxue zazhi, 2016. 37(5): p. 606-611.
19. Wilson, P.W., *Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study*. American journal of hypertension, 1994: p. 7S-12S.
20. Jackson, R., et al., *Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk*. The Lancet, 2005. 365(9457): p. 434-441.
21. Collaboration, P.S., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. The Lancet, 2002. 360(9349): p. 1903-1913.
22. Stamler, J., R. Stamler, and J.D. Neaton, *Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks: US population data*. Archives of internal medicine, 1993. 153(5): p. 598-615.
23. Vakili, B.A., P.M. Okin, and R.B. Devereux, *Prognostic implications of left ventricular hypertrophy*. American heart journal, 2001. 141(3): p. 334-341.
24. Levy, D., et al., *The Progression From Hypertension to Congestive Heart Failure*. ACC Current Journal Review, 1997. 2(6): p. 37.
25. Staessen, J.A., et al., *Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension*. The Lancet, 1997. 350(9080): p. 757-764.
26. Thrift, A.G., et al., *Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group*. Stroke, 1996. 27(11): p. 2020-2025.
27. Hsu CY, M.C., Darbinian J, Go AS, Iribarren C. *Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease*. Arch Intern Med. 2005 Apr 25;165(8):923-8.

28. Pickering TG, M.N., Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D., et al., *Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association*. Lancet, 2008.
29. Kaplan NM, *Hypertension: Prevalence, Risks, and Effect of Therapy*, 2016.
30. Head GA, M.A., Duggan KA, Beilin LJ, Berry N, Brown MA, Bune AJ, Cowley D, Chalmers JP, Howe PR, Hodgson J, Ludbrook J, Mangoni AA, McGrath, et al., *Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: Prospective cohort study*. BMJ, 2010.
31. Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. Arch Intern Med. 2006;166:846–852.
32. J. Redon, “The importance of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients at risk of cardiovascular events,” High Blood Press Cardiovasc Prev (2013) 20: 13.
33. Rothwell, PM, H.S., Dolan E, O’Brien E, Dobson JE, Dahlof, et al. *Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension*. Lancet, 2010.
34. Muntner P, S.D., Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil, et al., *Association Between Visit-to-Visit Variability in Blood Pressure and Cardiovascular Events in Hypertensive Patients After Successful Percutaneous Coronary Intervention*. JCMR, 2011.
35. Christian Höcht, “Blood Pressure Variability: Prognostic Value and Therapeutic Implications” ISRN Hypertension, vol. 2013, Article ID 398485, 16 pages, 2013. <https://doi.org/10.5402/2013/398485>.
36. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, et al. *Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease*. Arch Intern Med. 2011;171:1090–1098.
37. Benetos A, Salvi P, Locolley P. *Blood pressure regulation during the aging process: the end of the ‘hypertension era’?*, J Hypertens , 2011, vol. 29 (pg. 646-652)
38. Di Iorio, Biagio, et al. "Blood pressure variability and outcomes in chronic kidney disease." *Nephrology Dialysis Transplantation* 27.12 (2012): 4404-4410.
39. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. *Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis*. Lancet. 2010 Mar 13;375(9718):906-15.
40. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. *Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects*. Hypertension. 2007; 50: 325-332.

41. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. *Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study*. Hypertension. 2008 Dec;52(6):1045-50.
42. Hastie CE, et al. *Long-term and ultra long-term blood pressure variability during follow-up and mortality in 14,522 patients with hypertension*. Hypertension. 2013 Oct;62(4):698-705.
43. Gosmanova EO, Mikkelsen MK, Molnar MZ, Lu JL, Yessayan LT, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. *Association of Systolic Blood Pressure Variability With Mortality, Coronary Heart Disease, Stroke, and Renal Disease*. J Am Coll Cardiol. 2016; 68: 1375-1386.
44. Whittle J, Lynch AI, Tanner RM, Simpson LM, Davis BR, Rahman M, Whelton PK, Oparil S, Muntner P. *Visit-to-Visit Variability of BP and CKD Outcomes: Results from the ALLHAT*. Clin J Am Soc Nephrol. 2016; 11: 471-480.
45. McMullan CJ, Lambers Heerspink HJ, Parving H-H, Dwyer JP, Forman JP, de Zeeuw D. *Visit-to-visit variability in blood pressure and kidney and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: a post hoc analysis from the RENAAL study and the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*. Am J Kidney Dis. 2014; 64: 714-722.
46. Sahutoglu T, Sakaci T. *Diastolic blood pressure variability in 24 hour-ABPM and outcomes of chronic kidney disease*. Clin Nephrol. 2018 Jul;90(1):46-52.
47. Manios, Efstathios, et al. "Time rate of blood pressure variation is associated with impaired renal function in hypertensive patients." *Journal of hypertension* 27.11 (2009): 2244-2248.