



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA İDRAR SODYUM ATILIMI İLE
METABOLİK SENDROM, HİPERTANSİYON, GREFT FONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Araştırma Görevlisi: Dr. Tuğba İZCİ

ANKARA, 2016



1993

T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BÖBREK NAKLİ HASTALARINDA İDRAR SODYUM ATILIMI İLE
METABOLİK SENDROM, HİPERTANSİYON, GREFT FONKSİYONU
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak SAYIN

Araştırma Görevlisi: Dr. Tuğba İZCİ

ANKARA, 2016

ÖNSÖZ

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlandığım, değerli hocam Prof. Dr. Eftal Yücel'e ve nezdinde bilimsel katkı ve emekleri için tüm bölüm hocalarıma,

Tezimin hazırlanmasında ve yürütülmesinde her türlü ilgi ve emeği esirgemeyen, asistanlık hayatım boyunca her zaman desteğini hissettiğim, doktor olarak örnek aldığım hocam, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Cihat Burak Sayın'a,

Asistanlık hayatım boyunca her zorlukta yanımda olan, desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Gökhan Atay'a, Uzm. Dr. Zeynep Melekoğlu Ellik'e, Uzm. Dr. İlkin İyigündoğdu'ya,

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Dosttan öte, canım kardeşim Dr. Andaç Komaç'a,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, varlıklarıyla güç veren, beni karşılıksız, koşulsuz seven canımdan kıymetli; babam Rüstem İzci, annem Birgül İzci ve ağabeyim Türker İzci'ye,

Sevgisini, saygısını ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim, hayatımda olduğu için mutluluk duyduğum Dr. M. Berkan Duran'a teşekkür ederim...

Dr. Tuğba İzci

Ankara, 2016

ÖZET

Kronik böbrek hastalığı(KBH) GFR'nin seviyesine göre 5 evreye ayrılabilir. Evre 5 böbrek yetmezliği GFR $<15 \text{ mL/dk/1,73 m}^2$ ve renal replasman tedavisinin(RRT) gerekli olduğu evredir. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur. Metabolik sendrom; aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişimi için abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi klasik risk faktörlerini içerir. Hipertansiyon; kan basıncının sistolik $\geq 140 \text{ mmHg}$ ve/veya diyastolik $\geq 90 \text{ mmHg}$ olarak tanımlanmış, sık görülen bir kardiyovasküler hastalık olup Dünya Sağlık Örgütü(WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedeni olarak belirtilmiştir. Hipertansiyon yalnızca kardiyovasküler komplikasyonlar için major bir risk faktörü değildir; aynı zamanda sistolik kan basıncı $\geq 140 \text{ mmHg}$ olduğunda renal greft kaybını artırmaktadır.

Bu çalışmadaki amaç; böbrek nakli hastalarında idrar sodyum atılımı ile metabolik sendrom, hipertansiyon, greft fonksiyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamıza; böbrek nakli yapılmış ve böbrek fonksiyonları stabil olan, 18 yaşından büyük erişkin 152 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi, transvers bel çevresi, antihiperlipidemik ilaç kullanımı, takrolimus, sirolimus ve siklosporin kullanımı "var/yok" olarak değerlendirilip kaydedildi. Beden kitle indeksi, boy ve kiloları ölçülmüş olan hastalardan, ağırlık (kg)/boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Hastaların kan basıncı ölçümleri sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg) olarak kaydedildi. Hipertansiyon tanı kriteri olarak kan basıncının $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ olarak ölçülmesi alınmıştır. Aynı zamanda kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından son 1 yıl içerisinde yapılmış transtorasik ekokardiyografi raporları incelenerek sol ventrikül hipertrofisi "var/yok" olarak değerlendirilip, ejeksiyon fraksiyonlarının dikkate alınması planlandı. BUN, kreatinin, sodyum, spot idrarda sodyum, spot idrarda protein, eGFR, açlık kan şekeri, insülin, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol , trigliserid, albumin değerleri enzimatik metod ile ölçülmüştür.

Düşük sodyum grubundaki (spot idrar sodyum ≤ 57) kadınlarda kreatinin anlamlı derecede düşük ($p < 0,001$) ve eGFR anlamlı derece yüksek saptandı ($p = 0,03$). Spot idrarda bakılan protein ortalaması kadınlarda daha düşük saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,03$). HDL düzeyi kadınlarda anlamlı derecede yüksek bulundu

(p=0,04). Ayrıca trigliserid düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha düşük saptanmış ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,02).

Yüksek sodyum grubunda (spot idrar sodyum ≥ 58) BUN ve kreatinin düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkeklerde sırasıyla anlamlı derecede yüksektir [(p=0,04), (p=0,02)]. HDL düzeyi kadınlarda anlamlı derecede yüksektir (p=0,003). Ayrıca trigliserid düzeyi erkeklerde kadınlara göre yüksek bulundu ve bu bulgular arasında anlamlı farklılık vardır (p=0,01). Aynı zamanda erkeklerde insülin kadınlara göre daha yüksek bulundu ve bu farklılık anlamlıdır (p=0,009). EF ölçümü erkek hastalarda kadın hastalardan anlamlı derecede düşüktür (p=0,008).

Cinsiyetten bağımsız olarak gruplar idrar sodyum düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise ölçümler arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların spot idrar sodyum atımları karşılaştırılmış ve her iki grupta spot idrar sodyum atılım medyan değerleri 57 olarak saptanmış ve fark bulunmamıştır (p=0,99). Statin kullanan hastaların %63,6'sı, kullanmayanların ise %45,4'ü düşük sodyum grubundadır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,04). Kan basıncı kontrollü olan ve olmayan hastalarda spot idrar sodyum atılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0).

Spot idrar sodyum atılımı genel toplumda olduğu gibi özel bir hasta grubu olan böbrek nakilli hastalarda da sodyum alımını değerlendirmek için kullanılabilecek ucuz ve görece etkili bir tarama yöntemi olarak görülebilir. Özellikle erkek cinsiyet, böbrek fonksiyonunda bozukluk ve kan basıncı yüksek olan böbrek nakli alıcılarında daha değerli bir takip yöntemi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Böbrek nakli, spot idrar sodyum, hipertansiyon, metabolik sendrom, greft fonksiyonu

ABSTRACT

The Relationship Between Spot Urine Sodium and Metabolic Syndrome, Hypertension, Graft Function in Kidney Transplantation Patients

Chronic kidney disease (CKD) can be divided into five stages according to the GFR level. Stage 5 renal failure is GFR <15 mL/min/1.73 m² and the phase that renal replacement therapy (RRT) is needed. Renal replacement therapies are hemodialysis, peritoneal dialysis and transplantation. Metabolic syndrome is a constellation of classic risk factors, including abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, and glucose intolerance for the development of atherosclerotic cardiovascular disease. Hypertension is defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg. It is common cardiovascular disease and the World Health Organization (WHO) report is stated to be the leading cause of death in the world. Hypertension is not only a major risk for cardiovascular (cv) complications but also it is associated with a significant graduated increase of graft failure when systolic blood pressure is 140 mmHg or higher.

The aim of this study is to evaluate the relationship between spot urine sodium and metabolic syndrome, HT and graft function in kidney transplantation patients.

In this study, we included 152 patients with kidney transplantation and kidney function is stable adults aged 18 and older. Patients gender, age, body weight, height, body mass index, transverse waist circumference, antihyperlipidemic medications, tacrolimus, sirolimus ve cyclosporine use evaluated as 'yes/no' and was recorded. Body mass index was calculated by the formula of weight (kg)/height² (m²) with measured height and weight of the patients. During polyclinic check-up, patients systolic and diastolic blood pressure (mmHg) were recorded. Blood pressure $\geq 140/90$ mmHg was admitted for diagnostic criteria of hypertension. And also for the evaluation of cardiac functions, reports of transthoracic echocardiography in last 1 year were analyzed and left ventricular hypertrophy was considered as 'yes/ no'. BUN, creatinine, sodium, spot urine sodium, spot urine protein, eGFR, fasting blood glucose, insulin, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, albumin were measured by the enzymatic method.

Women in low sodium group (spot urine sodium ≤ 57), serume creatinine was significantly low ($p < 0,001$) and eGFR was significantly high ($p = 0.03$). Mean protein in spot urine in women was statistically low ($p = 0.03$). Serum HDL level in women was

significantly high ($p=0.04$), and also serum triglycerides level was statistically lower in women than in men ($p=0.02$).

In high sodium group (spot urine sodium ≥ 58) if we compare BUN and serum creatinine level by gender, in men they were significantly high [$(p=0.04)$, $(p=0.02)$]. Serum HDL levels were significantly high in women ($p=0.003$), in contrast serum triglycerides levels were statistically higher in men than women ($p=0.01$). And also serum insulin levels were significantly higher in men than women ($p=0.009$). Men's EF measurements were significantly lower than women ($p=0.008$).

When groups were independent from gender, there was no difference between evaluation of serum sodium levels ($p>0.05$). Patients with and without MS were compared to their spot urine sodium excretion and in both groups mean value of spot urine sodium was found 57 and there was no difference between in two groups ($p=0.99$). %63.6 of patients taking statins, and %45.4 of patients who don't take statins were in low sodium group and this difference was statistically significant ($p=0.04$). If we compare spot urine sodium excretion in patients with controlled and uncontrolled blood pressure, there was high significant difference between two groups ($p=0$).

Spot urine sodium excretion, can be seen as an effective and relatively inexpensive screening method that can be used to evaluate the sodium intake in a special group of patients with renal transplantation as in the general population. Especially, kidney transplant recipients with male gender, renal function impairment and high blood pressure it can be considered more valuable as a follow-up procedure.

Key words: Kidney transplantation, spot urine sodium, hypertension, metabolic syndrome, graft function

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sodyum Metabolizması	3
2.2. Metabolik Sendrom	4
2.2.1.Tanım	4
2.2.2.Epidemiyoloji.....	5
2.2.3.Tanı Kriterleri	5
2.2.4. Etiyoloji	9
2.2.5. Metabolik Sendrom ve İlişkili Olduğu Klinik Durumlar	11
2.2.5.1 İnsülin Direnci	11
2.2.5.1.1 İnsülinin Yapısı.....	11
2.2.5.1.2 İnsülin Sentezi.....	12
2.2.5.1.3 İnsülin Salgılanması	13
2.2.5.1.4 İnsülinin Etkileri.....	14
2.2.5.1.5 İskelet Kasında İnsülin Direnci	15
2.2.5.1.6 Yağ Dokusunda İnsülin Direnci	15
2.2.5.1.7 Karaciğerde İnsülin Direnci	16
2.2.5.1.8 Beta Hücrelerinde İnsülin Direnci	16

2.2.5.1.9 Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci.....	16
2.2.5.2 Obezite	17
2.2.5.3 Dislipidemi.....	18
2.2.5.4 Hipertansiyon.....	19
2.2.5.5 Hiperkoagülabilité	20
2.2.5.6 Proinflamasyon	11
2.3 Hipertansiyon	20
2.3.1 Tanım ve Epidemiyoloji.....	20
2.3.2 Patogenez.....	22
2.3.2.1 Genetik.....	22
2.3.2.2 Çevre	22
2.3.2.3 Nöral mekanizma.....	23
2.3.2.4. Hormonal mekanizma	23
2.3.2.5. Vasküler mekanizma	24
2.3.2.6. Sodyum retansiyonu	24
2.3.3 Kan Basıncı Ölçümü	25
2.3.4 Hedef Organ Hasarı.....	26
2.3.4.1 Kardiyak tutulum	26
2.3.4.2. Büyük damar tutulumu	27
2.3.4.3. Serebrovasküler tutulum	27
2.3.4.4. Böbrek tutulumu	27
2.3.4.5. Göz tutulumu	27
3. MATERYAL VE METOD	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	45
KAYNAKLAR.....	47

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD : Amerika Birlesik Devletleri

ADA : Amerikan Diabet Cemiyeti

AHA : Amerikan Kalp Cemiyeti

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

cm : Santimetre

Cys : Sistein

DKB : Diyastolik Kan Basıncı

DM : Diabetes Mellitus

EGIR : Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu

ELİSA : Enzim bağlı immunoassay

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GLP-1 : Glukoz Like Peptid 1

GLUT : Glukoz Transporter

HDL-kol : Yüksek Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

HT : Hipertansiyon

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu

IFT : Bozulmuş Açlık Glukozu

IGT : Bozulmuş Glukoz Toleransı

IR : İnsülin Reseptörü

IU : İnternasyonal Ünite

IV : İntrevenöz

KAH : Koroner Arter Hastalığı

kDA : KiloDalton

kg : Kilogram

LDL-kol : Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

METSAR : Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

mg : Miligram

µg : Mikrogram

MS : Metabolik Sendrom

NCEP-ATP III : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NHANES : Ulusal Kalp ve Beslenme Çalışma Grubu

NHLBI : Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü

OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-I : Plazminojen Aktivatör İnhibitör-I

RRT : Renal Replasman Tedavisi

SKB : Sistolik Kan Basıncı

TEKHARF : Türk Erişkin Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

TG : Trigliserid

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLDL-kol : Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein- Kolesterol

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

Zn : Çinko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye’de 2009 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavilerindeki hasta sayıları	1
Şekil 2. Türkiye’de renal replasman tedavisi uygulanan hasta sayılarının yıllar içinde değişimi	2
Şekil 3. Renal sodyum absorpsiyonu	4
Şekil 4. Metabolik sendrom patogenezi	10
Şekil 5. İnsülin sentezi	12



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MS için WHO tanı kriterleri.....	6
Tablo 2. EGIR-1999, MS tanı kriterleri.....	7
Tablo 3. NCEP-ATP III 2001; MS tanı kriterleri	7
Tablo 4. IDF- 2005, MS tanı kriterleri.....	8
Tablo 5. ADA önerileri doğrultusunda düzenlenmiş NCEP-ATP III, 2005; MS tanı kriterleri	9
Tablo 6. Metabolik sendroma katkıda bulunan faktörler.....	11
Tablo 7. WHO' ya göre Obezitenin Sınıflandırılması	17
Tablo 8. ESC ve JNC' ye göre kan basıncı sınıflaması.....	21
Tablo 9. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular	25
Tablo 10. Hastaların ana özelliklerinin dağılımları	30
Tablo 11. Hastaların kan ve idrar parametreleri ve bazı özelliklerinin dağılımı	31
Tablo 12. Hastaların sodyum grupları ve cinsiyetlerine göre bazı özelliklerinin karşılaştırılması.....	33
Tablo 13. Hastaların bazı özelliklerine göre sodyum düzeylerinin karşılaştırılması.....	35

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların spot idrar sodyum atılımlarının karşılaştırılması.....	36
Grafik 2. Takrolimus kullanan ve kullanmayan hastaların sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması.....	37
Grafik 3. Kontrollü ve kontrolsüz kan basıncı olan hastaların spot idrar sodyum atılımlarının karşılaştırılması	38

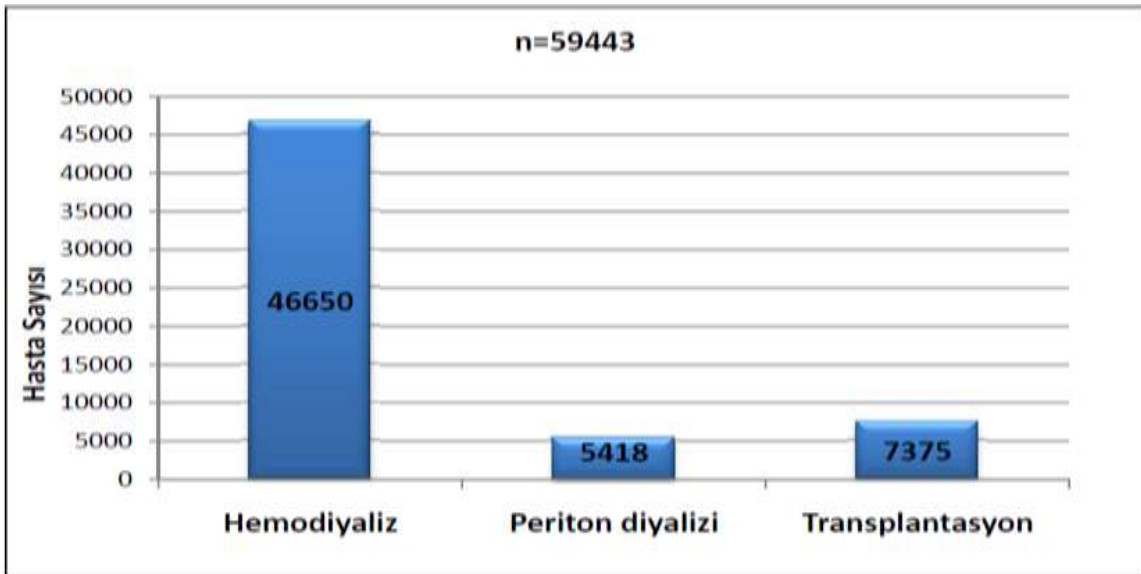


1. GİRİŞ

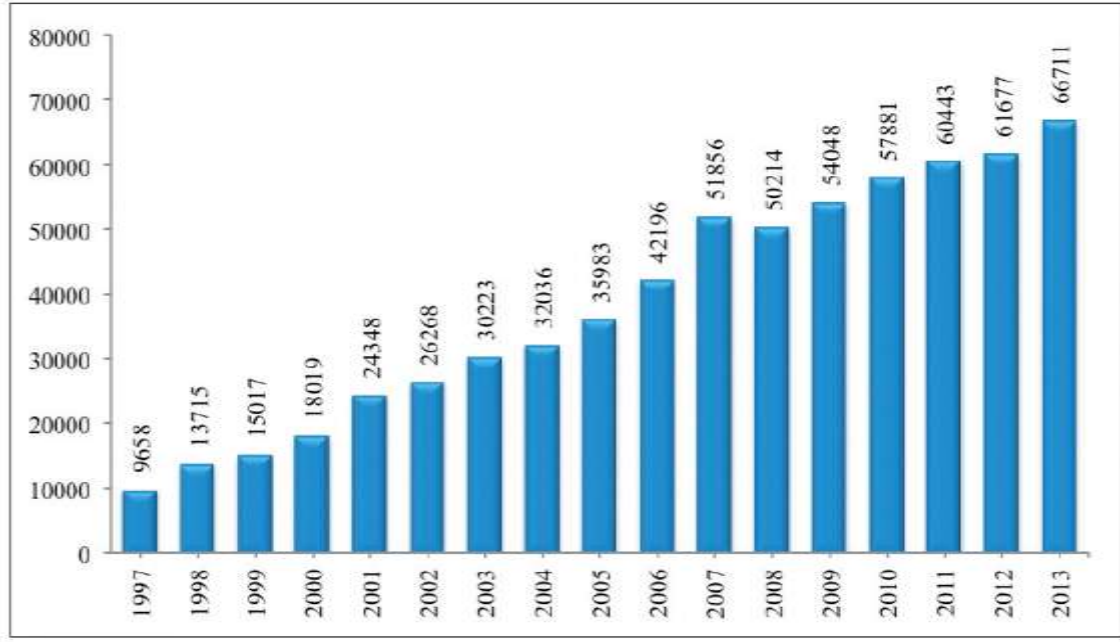
Renal Transplantasyon

Kronik böbrek hastalığının tanımı ve evrelerine ilişkin kılavuz 2002 yılında National Kidney Foundation (NKF-KDOQI) tarafından yayınlanmıştır. 2004 yılında da Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Tartışma Konferansında modifiye edilmiştir. Kronik böbrek hastalığı üç aydan uzun süren temelde yatan etiyolojiye bakılmaksızın böbrek hasarı bulgusu ve/veya glomerül filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi olarak tanımlanabilir (1). GFR'nin seviyesine göre kronik böbrek hastalığı 5 evreye ayrılır. Böbrek hasarına ait kanıtlar yapısal veya fonksiyonel nitelikte olabilir; bu bulgular idrar, kan testleri, görüntüleme çalışmalarından ve böbrek biyopsisinden elde edilebilir. Evre 5, böbrek yetmezliği aşaması olup GFR 15 mL/dk/1,73 m²'nin altına indiği renal replasman tedavisinin (RRT) gerekli olduğu evredir. Renal replasman tedavileri hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyondur.

Türkiye'de 2009 yıl sonu itibariyle son dönem böbrek yetmezliği hastalarının RRT tipine göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir (2). Merkez temelli verilere göre 2013 yıl sonu itibariyle toplam 66711 hastaya RRT uygulandığı saptanmıştır. RRT uygulanan hastaların sayısındaki artış eğilimi, son yıllarda artış hızı bir miktar azalmış olsa da devam etmektedir (Şekil 2). En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz (%79) olup, bunu transplantasyon (%14) ve periton diyalizi (%7) takip etmektedir (3).



Şekil 1. Türkiye'de 2009 yıl sonu itibariyle renal replasman tedavilerindeki hasta sayıları.



Şekil 2. Türkiye’de renal replasman tedavisi uygulanan hasta sayılarının yıllar içinde değişimi.

En sık uygulanan RRT tipi hemodiyaliz olarak kullanılsa da en iyi hasta sağkalımı ve yaşam kalitesi artışı renal transplantasyon ile sağlanmaktadır (4,5). Tedavi masrafı açısından değerlendirildiğinde de en ekonomik tedavi transplantasyondur (6). Renal transplantasyon canlı veya kadaverik vericilerden yapılabilir. Kadaverik vericiden yapılan nakillerin yaygınlaşması tercih edilse de halen ülkemizde canlı vericilerden yapılan nakiller ön plandadır (2). Böbrek nakillerinin %80,1’i canlı vericilerden yapılmış ve genellikle %20-30 arasında bulunan kadavra verici oranının %19,9’a gerilemesi istenmeyen bir durumdur (3).

Böbrek nakli sonrası hasta ve greft sağkalımında son on yıl içinde belirgin iyileşmeler olmuştur. 2002 yılı itibariyle 1 ve 5 yıllık greft sağkalımı sırasıyla %94 ve %66 olarak bildirilmiş ve hasta sağkalımı %97 ve %90 olarak bildirilmiştir (7).

Greft kaybında en sık neden kronik allograft nefropatisi (%43) olarak belirtilmiş ve bunu fonksiyone greft ile ölüm (%27,6), geri dönmeyen akut rejeksiyon (%4,7) ve orjinal hastalığın nüksü (%2,1) takip etmektedir (3,7). Kardiyovasküler hastalık nedeni ölümler yeni gelişen tedaviler nedeniyle azalmayı sağlamış olmasına rağmen (8,9) böbrek transplantasyonu hastalarında en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (10). Ülkemizde de 2014 verilerine göre transplantasyon hastalarında en önde gelen ölüm

nedenleri infeksiyon (%43,24), kardiyovasküler hastalıklar (%32.43), serebrovasküler olaylar (%5.41) ve akciğer yetmezliğidir (%2.70) (3).

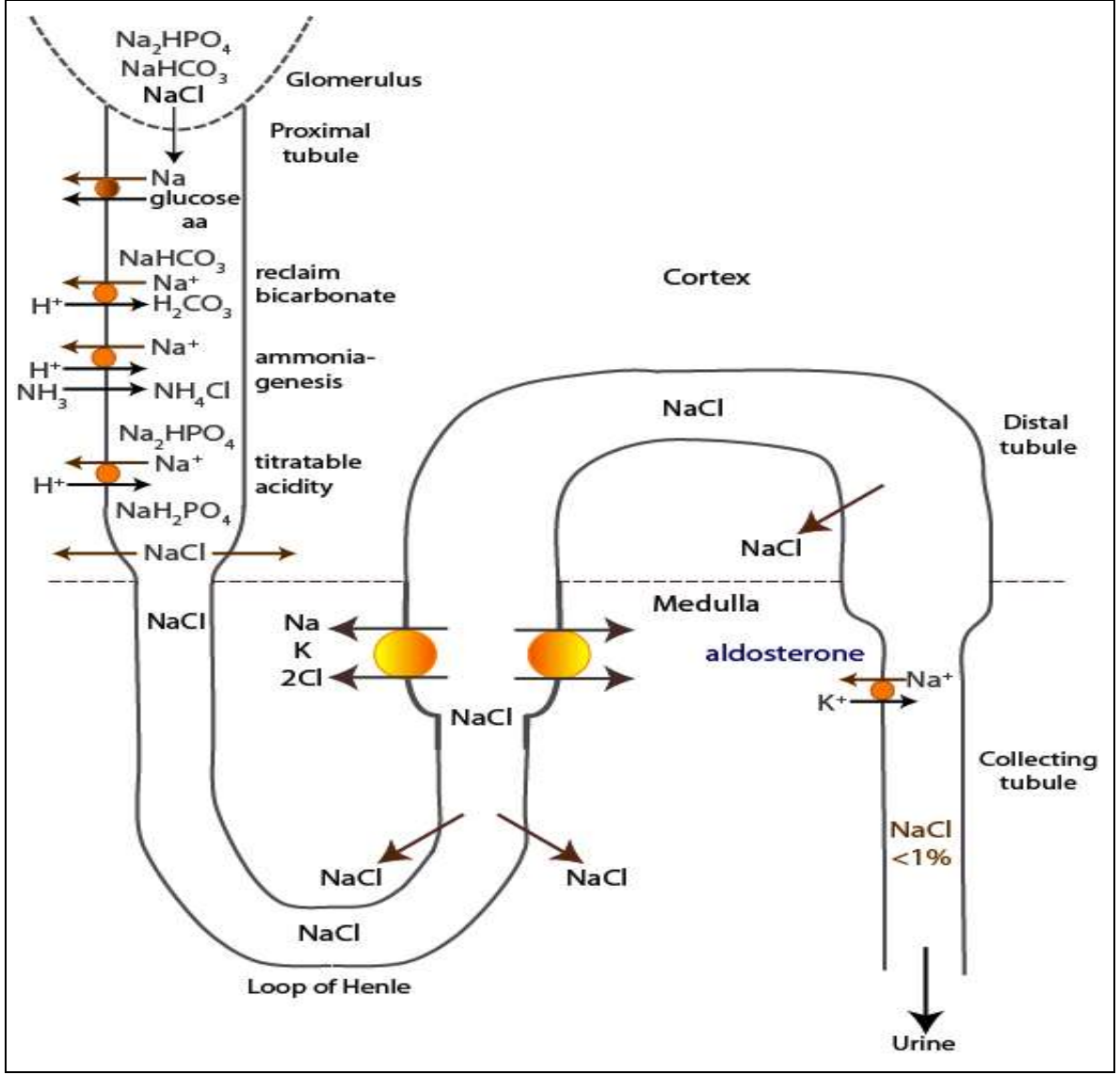
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sodyum Metabolizması

Sodyum hücre dışı ana katyondur. Toplam vücut sodyumunun yaklaşık %85-90'ı hücre dışı bölümde bulunur. Toplumların ve bireylerin beslenme alışkanlıklarına göre oldukça değişken olmakla beraber, normal bir diyetle günde yaklaşık 150 mmol sodyum alınır ve bunun %95'i böbrekler, geri kalanı dışkı ve ter yoluyla olmak üzere tamamı vücuttan atılır. Günde yaklaşık 20.000-25.000 mmol sodyum yükünün glomerüllerden filtre edilmesi gerekir. Glomerüllerden serbestçe süzülerek ultrafiltrata geçen sodyumun %65'i proksimal tübüller, %25'i henle kulbunun çıkan kalın kolu, %5'i distal kıvrıntılı tübüller ve %4-5'i toplayıcı kanallardan olmak üzere %99'undan fazlası geri emilir, ancak %1'den azı idrarla atılır. Sodyumun geri emilimi büyük oranda Na/K-ATPaz pompası aracılığıyla gerçekleşir (Şekil 3).

Diyetle alınan tuz miktarının oldukça geniş oynamalar göstermesine karşın, vücutta sodyum dengesi sabit olarak korunur. Diyetle tuz alımının tamamen kesilmesinden sonra idrarla sodyum atılımı 3-5 gün içinde 5 mmol/L'nin altı gibi oldukça düşük düzeylere azaltılır. Akut bir tuz yüklenmesinden sonra ise hızlı bir natriürez yanıtı ortaya çıkar.

Renal sodyum atılımı büyük ölçüde etkin arteriyel volüm tarafından düzenlenir. Etkin arteriyel volüm normal ise böbrekler yaklaşık diyetle alınan miktar kadar sodyumu uzaklaştırırlar. Etkin arteriyel volüm azaldığında baroreseptörler uyarılır ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktifleşir. Sistemin efektör hormonları olan anjiotensin II proksimal, aldosteron ise distal tübüllerden sodyum geri emilimini artırır (Şekil 3).



Şekil 3. Renal sodyum absorpsiyonu

2.2. Metabolik Sendrom

2.2.1. Tanım:

Metabolik sendrom (MS), insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus (DM), dislipidemi, hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dörtlü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır (11,12). MS ilk olarak 1988 yılında tanımlanmıştır. Metabolik sendromu olan hastalarda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı da

gösterilmiştir. Bu nedenle metabolik sendrom ile uzun dönemde kardiyovasküler hastalık gelişmesi açısından riskleri öngörmede kullanılabilir (11).

2.2.2. Epidemiyoloji

MS, 2000'li yılların epidemisi olarak kabul edilmektedir ve sıklığı yaş ile artış göstermektedir. National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)'de National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) kriterleri kullanılarak yapılan kapsamlı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de MS prevalansı %23,7 olarak belirtilmiştir. MS prevalansı 20-29 yaş grubunda %7, 60-69 yaş grubunda %44 saptanmıştır (13). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR)'nun Avrupa'da yapılmış sekiz çalışmanın analiz sonuçlarına göre yayınlamış olduğu raporda, MS sıklığını 40-50 yaş arası kadınlarda %5 ile %22, aynı yaş grubundaki erkeklerde ise %7 ile %36 olarak belirtmiştir. (14).

Türkiye'de yapılmış olan çalışmalarda da MS'un ciddi bir tehdit oluşturduğu gösterilmiştir. TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında (15) MS sıklığı 2000 yılı itibarı ile 30 yaş ve üstü kadınlarda %45, erkeklerde %28 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılmış olan METSAR-2004 (Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması) araştırma sonuçlarına göre 3. dekat ve sonrasında erişkinlerde MS sıklığı %35 olarak tespit edilmiştir ve kadınlarda MS sıklığı erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (kadınlarda %41,1, erkeklerde % 28,8) (16). Türkiye'de yapılan ve dört ilde genel popülasyondan 767 kişinin dahil edildiği ve NCEP-ATP III kriterlerinin kullanıldığı bir epidemiyolojik çalışmada MS prevalansı erkeklerde %45,1, kadınlarda %54,9 oranında saptanmıştır (17). Yine Türkiye'de yedi bölgeden ve genel popülasyondan 4309 kişinin dahil edildiği başka bir epidemiyolojik çalışmada ise MS prevalansı %36,6 (erkeklerde %30,3, kadınlarda % 41,8) saptanmıştır (18).

2.2.3. Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa İnsülin Rezistansı Çalışma Grubu, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, Uluslararası Diyabet Federasyonu, Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği gibi çeşitli sağlık ve meslek örgütleri MS tanımları önermişlerdir. İlk 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (World Health

Organization, WHO) tarafından bozulmuş açlık glukozu, glukoz intoleransı, DM veya insülin direnci ile birlikte HT, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya düşük HDL-kol), obezite veya mikroalbuminüriden en az ikisinin bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Obeziteyi tanımlayabilmek için WHO tarafından bel/kalça oranı veya beden kitle indeksi (BKİ) kullanılması önerilmiştir (19).

WHO kriterlerinin klinik uygulamalarda kullanımının pratik olmaması nedeniyle EGIR temel unsur olarak insülin direncini almış ve benzer bir tanımlama yapmış. İnsülin direnci tanımı için açlık kan şekeri ölçümünü, obezite tanımı için de bel çevresi ölçümünü yeterli olarak kabul etmiştir (14). Farklı olarak sendrom tanımı içine diyabetik hastalar dahil edilmemiştir.

Tablo 1. MS için WHO tanı kriterleri

Aşağıdakilerden birisine ilaveten	En az ilave iki kriter
- Tip 2 DM	Antihipertansif tedavi veya ≥140/90 mmHg
- Bozulmuş açlık glukozu	Dislipidemi Trigliserid ≥150 mg/dL veya HDL-K; Erkeklerde <35 mg/dL Kadınlarda <40 mg/dL
- Bozulmuş glukoz toleransı	BKİ ≥ 30 kg/m ² veya BKO; Erkeklerde >0,9 Kadınlarda >0,85
- İnsülin direnci	Mikroalbuminüri (Üriner albumin atılımı ≥ 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin ≥30 mg/gün)

Bozulmuş açlık glukozu: Açlık kan şekeri değerinin 110-126 mg/dL arasında olması;

Bozulmuş glukoz toleransı: 75 gr glukoz ile yapılan OGTT'nin 2. saatinde ölçülen kan şekeri değerinin 140-200 mg/dL arasında olması.

Tablo 2. EGIR-1999, MS tanı kriterleri

<p>1) Açlık insülin düzeyi yüksekliği ve</p> <p>2) Aşağıdakilerden iki ya da daha fazlası</p> <ul style="list-style-type: none">- Bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu- Arteriyel kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi alıyor olmak- Trigliserid ≥ 200 mg/dL- HDL < 50 mg/dL veya dislipidemi tedavisi alıyor olmak- Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olması
--

NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli III) tarafından toplum taramalarına uygun olmadığı anlaşılmaması nedeni ile 2001 yılında MS için yeniden farklı tanı kriterleri sunulmuştur ve artık insülin direncinin gösterilmesi gerekmediği belirtilmiştir. NCEP-ATP III kriterleri açlık kan şekeri yüksekliği (IGT veya tip2 DM), kan basıncı yüksekliği, abdominal obezite, trigliserid yüksekliği ve HDL-kol düşüklüğü olarak belirtilmiş, tanı için risk faktörlerinden birini zorunlu kılmayıp, bunun yerine risk faktörlerinden en az üçünün varlığını temel almıştır (20).

Tablo 3. NCEP-ATP III 2001; MS tanı kriterleri

<p>Aşağıdakilerden en az üçü;</p> <ul style="list-style-type: none">- Abdominal obezite; Bel çevresi; Erkeklerde >102 cm, Kadınlarda >88 cm- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dL)- Düşük HDL; Erkeklerde <40 mg/dL, Kadınlarda <50 mg/dL- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
--

Klinik çalışmalarda NCEP-ATP III tanı kriterleri günümüzde en sık kullanılan kılavuz olmuştur. Ancak NCEP-ATP III tanı kriterlerinin açlık kan glukozu için 110 mg/dL'yi sınır olarak kabul etmesi, bu değerin altında kan şekerine sahip olan ve aynı zamanda insülin direnci bulunan hastaların MS tanısı dışında kalabilecek olma ihtimali önemli bir eksik yönünü göstermektedir. 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation:IDF) yeni bir tanımlama yapmıştır ve bu yeni sınıflama, NCEP-ATP III kriterlerinde birtakım değişiklikler ortaya koymuş ve MS tanısı için abdominal obezitenin zorunlu olduğunu belirtmiştir (21).

NCEP-ATP III tanı kriterlerinde açlık kan glukozu sınırı 110 mg/dL iken IDF sınıflamasında 100 mg/dL'ye düşürülmüştür. MS tanısı için bir zorunluluk olmadığını belirterek açlık kan glukozu >100 mg/dL olan hastalara 2 saatlik Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) önerilmiş (21).

Tablo 4. IDF- 2005, MS tanı kriterleri.

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Abdominal obezite (Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve Aşağıdakilerden en az ikisi;- Trigliserid ≥ 150 mg/dL- HDL; erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg /dL- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg- Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL veya Tip 2 DM |
|---|

Birçok tanı kriterleri içerisinde en sık kullanılan NCEP-ATP III ve IDF kriterleridir. 2005 yılında NHLBI (Ulusal Kalp-Akciğer-Kan Enstitüsü) ve AHA (Amerikan Kalp Cemiyeti) önerileri doğrultusunda ATP III kriterleri yeniden düzenlenmiştir.

ADA (Amerikan Diabet Cemiyeti), açlık kan glukozu için eşik değer olarak 100 mg/dL'yi kabul etmiş ve hiperlipidemi, HT için ilaç kullanımı da tanı kriterleri içerisine alınmıştır. Ve yine MS tanısı konulabilmesi için üç kriterin sağlanması şartı gerekli görülmüştür (22).

Tablo 5. ADA önerileri doğrultusunda düzenlenmiş NCEP-ATP III, 2005; MS tanı kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü;

- Abdominal obezite; Bel çevresi; Erkeklerde ≥ 102 cm,
Kadınlarda ≥ 88 cm
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dL)
- Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dL)
- Düşük HDL; Erkeklerde < 40 mg/dL,
Kadınlarda < 50 mg/dL
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) veya antihipertansif ilaç kullanımı

2.2.4. Etiyoloji

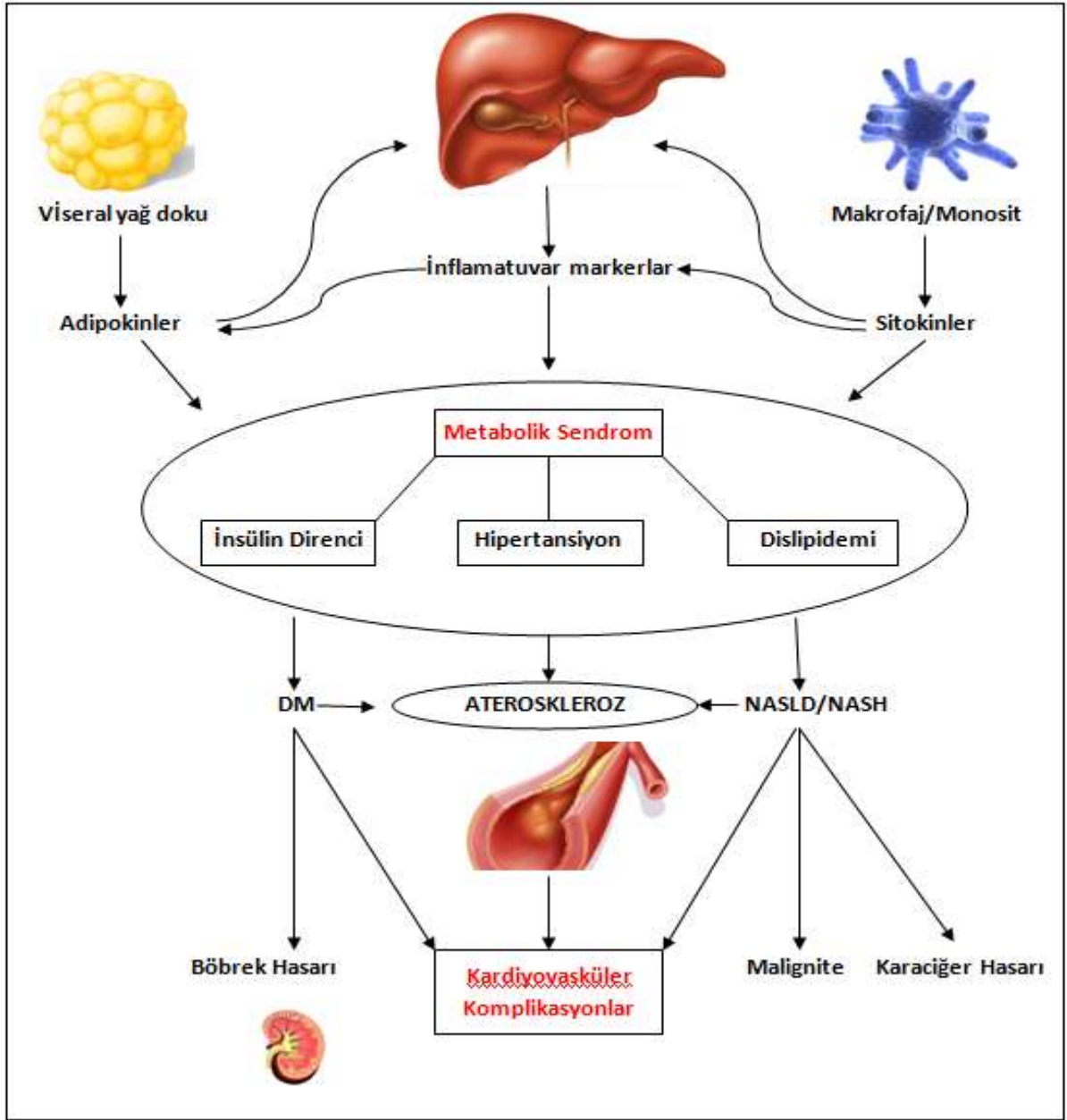
Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etiyopatogenezini açıklayabilecek tek bir infeksiyöz, genetik ya da çevresel faktör tanımı henüz yapılamamıştır. Metabolik sendrom, insülin direnci zemininde gelişen heterojen bir hastalıktır. Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme sendromun seyrini alevlendirmektedir. Obezite/yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörlerin (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir (23). Çeşitli risk faktörlerinin birlikteliği ya da ortak fizyopatolojik bir süreç sonucu oluştuğu halen tartışmalı bir konudur (Şekil 4).

MS patogenezi ile ilgili birkaç olası mekanizma öne sürülmektedir (23);

1. İnsülin direnci
2. Obezite
3. Dislipidemi
4. HT
5. Hiperkoagülabilité
6. Proinflamasyon

Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ve sonucunda etiyopatogenezin temelini insülin direnci ve hiperinsülineminin oluşturduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ve

hiperinsülinemi zemininden meydana gelen obezite, DM, HT, dislipidemi ve aterosklerotik damar hastalığı da MS'nin komponentlerini oluştururlar (24).



Şekil 4. Metabolik sendrom patogenezi.

Glukoz transporterleri (GLUT) hücelere glukoz taşımaktadırlar. GLUT4 en önemli glukoz transporterlerinden biri olup, insülin tarafından regüle edilir. GLUT4 aracılığıyla glukoz internalizasyonu insülin aracılı glukoz alımında ve glikojen sentezinde en önemli

hız kısıtlayıcı basamaktır. Diyabetiklerde ve obezlerde GLUT4 hücrel konsantrasyonu azalmamıştır fakat disfonksiyoneldir (25).

Tablo 6. Metabolik sendroma katkıda bulunan faktörler

<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel inaktivite• Diyet• İnsülin reseptör ve sinyalizasyon anormallikleri• Mitokondriyal disfonksiyon• Endokanabinoid reseptörler• Nükleer reseptörler• Hormonlar• Poligenisite• Etnisite	<ul style="list-style-type: none">• Yağ dokusu faktörleri• TNF-α• IL-6• Adiponektin• Leptin• PAI-1• Resistin• Anjiotensinojen
--	--

İnsulinin hücreler üzerindeki etkisi reseptör üzerinden olur ve insulin reseptörleri bir glikoproteindir; hücre dışı iki α -alt birim ve hücre membranına saplanmış iki β -alt birimden oluşur. α - ve β -alt birimler disülfid bağlarıyla bağlıdır. İnsulin reseptörü protein kinaz şeklinde etki gösterir ve hedef protein substrat moleküllerini (IRS-1 ve IRS-2) fosforlaştırır. Peroksizom proliferatörleri tarafından aktive olan reseptörler (PPAR) glukoz ve lipid metabolizmasının regülasyonunda anahtar transkripsiyon faktörleridir. PPAR- γ insüline hassas dokularda bulunur ve insülin duyarlılığını artırır. PPAR- γ 'nın, yağ dokusunda insülin sinyal iletim yolağı üzerine direkt etkileri ile GLUT4 transporterlerini artırarak glukozun hücreye girişini ve kullanımını artırdığı düşünülmektedir (26).

2.2.5. Metabolik Sendrom ve İlişkili Olduğu Klinik Durumlar

2.2.5.1. İnsülin Direnci

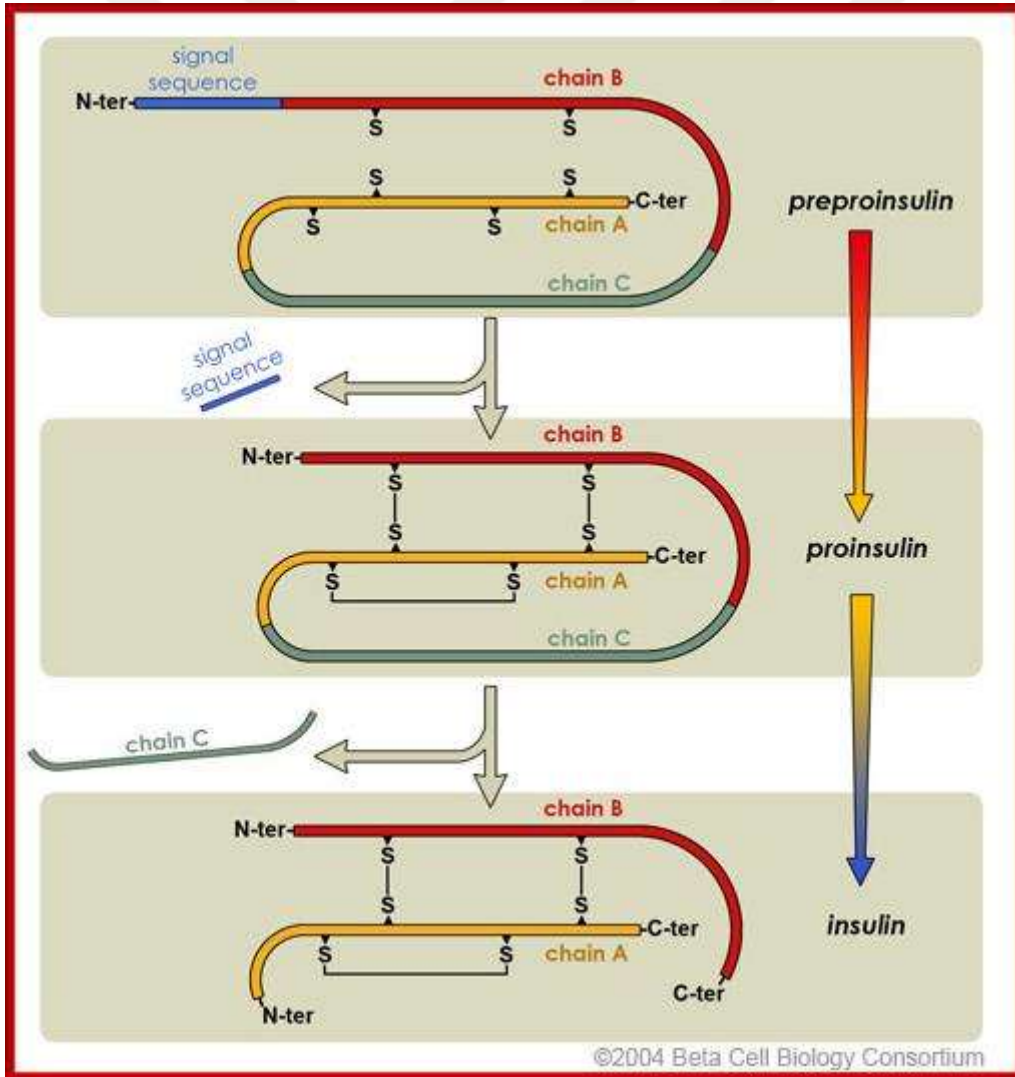
2.2.5.1.1. İnsülinin Yapısı

İnsülin molekül ağırlığı 6 kDa olan nispeten küçük bir proteindir. Bilinen insülinlerin hepsi iki disülfid bağı ile birbirine bağlı, iki aminoasit zincirinden oluşmaktadır. İnsan, domuz ve sığır insülinlerinin A ve B zincirleri, sırasıyla 21 ve 30

aminoasitten meydana gelir ve her iki peptid zinciri sistin disülfid ile birbirine bağlanmıştır. Ayrıca zincir içi bir disülfid de sistein A6 ve A11'i bağlar.

2.2.5.1.2. İnsülin Sentezi

Beta hücrelerindeki ribozomlarda önce prepro-insülin adı verilen tek zincirli, 110 aminoasitli bir öncü molekül sentezlenir. Prepro-insülinin 24 aminoasitlik N terminalinin kopması ile proinsülin meydana gelir. Proinsülinin kendi içinde kıvrılması ve üç disülfür köprüsü oluşması sonucu golgi aygıtına taşınarak burada yer alan proteazların etkisiyle 35 aminoasitlik bir segmenti (C peptid) daha ayrılarak veziküller içinde insülin olarak depolanır. İnsülin ekzositozla salgılanırken beraberinde Zn^{+2} , C-peptid ve az bir miktarda proinsülin de salgılanır (27).



Şekil 5. İnsülin sentezi.

2.2.5.1.3. İnsülin Salgılanması

İnsülin salgısı primer normalde 80-90 mg/dL arasında tutulan açlık kan glukozu düzeyinin yükselmesine yanıt olarak gerçekleşmektedir. Bazal ve postprandiyal insülin salgısı olarak iki ayrı şekilde meydana gelmektedir. Açlıkta bazal insülin düzeyi 10 U/mL civarında salgılanmakta ve pankreas insülin atılımının %40'ını oluşturan bu salınım 9-14 dakikada bir tekrar eden dalgalanmalar halinde gerçekleşmektedir. Bazal insülin salgılanması açlıkta karaciğer glukoz atılımını sınırlamakta ve lipolizi önlemektedir. Pankreas, normal erişkinde günde 40-50 IU insülin salgılar (28). İnsülin salgısı pulsatildir (29). Yemekten 8-10 dakika sonra insülin düzeyi artmaya başlar, 30-45 dakika sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bunu postprandiyal plazma glukozunda hızlı düşme izler ve glukoz 90-120 dakika içinde bazal düzeye iner (28).

Bazal insülin salgısı, dışardan bir uyarın olmaksızın, açlık durumunda salgılanan insülin miktarıdır. 80-100 mg/dL'nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Uyarılmış insülin salgısı, ekzojen uyarana cevap olarak ortaya çıkar. *In vivo* koşullarda bu, yemeğe karşı beta hücrelerinin yanıtıdır. Öğündeki uyarınlar (örneğin; glukoz ve aminoasitler) ve gastrointestinal hormonlar (örneğin; GLP-1) gıda alımını takip eden dakikalarda hızla artış gösteren ve bazalin yaklaşık beş katına ulaşan postprandiyal insülin artışına yol açmaktadır. Bu sayede sağlıklı bireylerde plazma glukoz düzeyi 70-140 mg/dl arasında tutulabilmektedir.

İnsülin yanıtı bifaziktir; glukoz düzeyi aniden arttığında, insülin ani olarak yükselir (1. Faz). Eğer glukoz düzeyi bu seviyede kalırsa, insülin salgısı tedricen azalır ve daha sonra tekrar sabit bir düzeye yükselir (2. Faz) (29). Yüksek glukoz ile uzun süre uyarıldığında (*in vitro* >4 saat), beta hücrelerinin glukoz yanıtında geçici desensitizasyon olur (29).

İnsülin, pankreas beta hücrelerinden salgılandıktan sonra, portal ven yoluyla karaciğere gelir, oradan sistemik dolaşıma karışarak damar endotelini aşp interstisyuma ve sonunda hedef doku hücresine ulaşır. Hücre zarındaki spesifik 11 reseptörü ile temasa geçer ve hücre içine alınarak postreseptör düzeyde etkilerini gösterir (30).

2.2.5.1.4. İnsülinin Etkileri

İnsülin glukoz, aminoasit ve lipidlerin hücre içine alınmasını sağlayan anabolik bir hormondur. Glukoz, sinir hücreleri gibi nadir bazı dokuların dışında hemen tüm dokulara insülinin aracılığıyla girer. İnsülinin glukoz metabolizması üzerine etkileri özellikle üç dokuda belirgindir; karaciğer, kas ve yağ dokusu.

İnsülin, karaciğerde glikojen sentez ve depolanmasını artırıp, glikojenolizi inhibe ederek anabolik etki gösterirken, VLDL-kol yapımı, protein ve trigliserid (TG) sentezini de artırır. Ayrıca glukoneogenezi ve hepatik ketogenezi inhibe edip, glikolizi uyarır (28).

İnsülin, kas dokusunda ribozomal protein sentezi ve aminoasit transportunu artırarak protein sentezini uyarır. Kas içine glukoz girişini sağlayıp, glikojen sentazı aktive ve glikojen fosforilazı inhibe ederek glikojen sentezini artırır (28). İnsülin, yağ dokusunda hormon sensitif lipazı inhibe ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive ederek de dolaşımdaki lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi transferini kolaylaştırır (30). İnsülin, karaciğere ulaşan yağ asit miktarını azaltarak, hepatik glukoneogenez ve ketogenezi azaltmaktaki kilit rolü üstlenir (28).

İnsülin direnci, belli bir konsantrasyondaki insüline subnormal bir biyolojik yanıt alınması veya glukoz homeostazisinde insülinin beklenen etkisinin bozulması ve insüline verilen yanıtta eksiklik olarak tanımlanabilir, bir başka deyişle normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlara denmektedir (30). İnsülin direnci, insülinin yapım yeri olan pankreasın hücrelerinden salınmasından, hedef hücrelerde beklenen etkilerini oluşturuncaya kadar olan herhangi bir aşamada ortaya çıkabilecek herhangi bir aksama olarak tanımlanabilir (24).

İnsülin direncine neden olan mekanizmalar başlıca 4 grupta toplanabilir:

- 1.Pre-reseptör nedenler: Anormal insülin ve insülin antikoru, kan akım bozukluğu
- 2.Reseptöre ait nedenler: Azalmış reseptör sayısı ve afinitesi
- 3.Post-reseptör nedenler: Anormal sinyal iletimi ve fosforilasyonu
- 4.GLUT4'ün azalması

İnsülin bir büyüme faktörüdür ve karbonhidrat, lipid, protein metabolizmasına, büyümeye, diferansiyasyona, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezine ve gen transkripsiyonu üzerine etki eder. Klinik olarak insüline duyarlı periferik dokularda (yağ

dokusu, kaslar vs.) glukoz alımını uyarır. Tip 2 DM gelişiminden yıllarca önce açlık glukoz düzeyinin normal olduğu safhalarda saptanan en erken metabolik bozukluk insülin direncidir. Öglisemi oluşturan hiperinsülinemi, kompensasyonunun insülin direncini aşmadığı zamana kadar devam edebilir. Beta hücreleri insülin direncini telafi etmede yetersiz kaldıklarında, dekompanse hiperglisemi evresi ve klinik tip 2 DM ortaya çıkar (31).

2.2.5.1.5. İskelet Kasında İnsülin Direnci

Sağlıklı insanlarda glukoz kullanımının %75-80'i iskelet kasında gerçekleşmektedir. Yapılan birçok çalışmada tip 2 DM'de insülin ile uyarılmış glukoz kullanımındaki defektin en yoğun görüldüğü dokunun iskelet kası olduğu gösterilmiştir (32,33). Özellikle beslenme sonrasında insülin direncinin primer yeridir. İskelet kasında insüline bağlı glukoz kullanımında defekt tip 2 diyabetikler dışında nondiyabetiklerde de görülmektedir. İnsülin direnci çoğunlukla post-reseptör düzeydedir ve insülinin glikojen sentetazı aktive etmesi ve öğün sonrası glukozun oksidasyonu bozulmuştur.

2.2.5.1.6. Yağ Dokusunda İnsülin Direnci

Yağ dokusundaki TG'leri esterleşmemiş yağ asidi ve gliserole parçalayan hormon sensitif lipazdır ve bu işlem insülin tarafından inhibe edilir. Bu nedenle yağ dokusundaki lipoliz insüline hassastır. Tip 2 DM ve obezitede ise insülinin bu antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir. İnsülin direnci ile hormon sensitif lipaz aktivitesi ve esterleşmemiş yağ asidi salınımı artar. Esterleşmemiş yağ asitleri diyabetiklerde hipergliseminin daha da artmasına neden olur. Büyük miktarlarda artan plazma esterleşmemiş yağ asidi konsantrasyonları insülin ile uyarılmış glukoz tutulumunu azaltmaktadır. Üstelik kronik olarak yükselmiş bu esterleşmemiş yağ asidi düzeyleri beta hücresinin insülin salgılama kapasitesi üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır (33). İnsülin direncinin post-reseptör düzeyde olduğu gösterilmiştir (34).

2.2.5.1.7. Karaciğerde İnsülin Direnci

Karaciğer açlık durumunda insülin direncinin primer bölgesidir. Hepatik glukoz üretimindeki artış açlık kan şekerinin artmasına yol açar. Hatta açlık hiperglisemisinin tamamının karaciğer glukoz yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir (35). Karaciğerden glukoz yapımı glikojenoliz veya glukoneogenez yolu ile olmaktadır. Hepatik glukoneogenezdeki artışın kesin mekanizması bilinmemekle beraber hiperglukagonemi ve laktat, alanin ve gliserol gibi glukoneojenik prekürsörlerin artışı söz konusudur (35). Hepatik glukoz üretimi çok bariz bir şekilde yükselmekte ve özellikle, hafif-orta derecedeki hiperglisemili hastalardaki açlık hiperglisemisini tek başına açıklayamamaktadır. Ancak, ağır hiperglisemili vakalarda hepatic glukoz çıkışında orta derecedeki artışlar kandaki glukozun yükselmesine katkıda bulunacaktır; çünkü üretilen glukoz özellikle normal olarak periferik dokular tarafından kullanılamamaktadır. Ayrıca tip 2 diyabetik hastalarda hepatic glukoz çıkışının normal olması karaciğerin normal metabolik fonksiyon gösterdiği anlamına gelmez; çünkü hiperglisemi sağlıklı kişilerde hepatic glukoz üretimini baskılar (35).

2.2.5.1.8. Beta Hücresinde İnsülin Direnci

Periferik insülin direnci, MS'de erken ve temel sorun olsa bile, hiperglisemiye belirleyen faktör, beta hücresinin yeterliliğidir. Beta hücresinde bir anormallik yok ise, insülin direnci hiperinsülinemi ile aşılabılır ve hiperglisemi gelişmeyecektir. Beta hücre fonksiyonunda yetersizlik başladığında, glukoz tolerans bozukluğu da başlar. Beta hücre insülin reseptör gen ablasyonu yapılan farelerde, beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ve tip 2 DM'dekine benzer insülin sekresyon bozukluğu ortaya çıkar. Bunun glukokinaz enzim ekspresyonundaki bozukluktan kaynaklandığı düşünülmektedir (35).

2.2.5.1.9. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci

MS, ilk tanımlandığından beri patogenezindeki birliktelikten dolayı, insülin ve insülin direnci ile birlikte anılmıştır. Bu durum bir dönem MS'nin "İnsülin Direnci Sendromu" olarak adlandırılmasına da neden olmuştur.

İnsülin direncinin MS'nin temelini oluşturduğuna inanan birçok araştırmacı bulunmakta ve yapılan çalışmalar, insülin direnci derecesi ile MS sıklığı arasında ilişki

olduğunu göstermektedir. Obeziteye insülin direnci eşlik etmekte, fakat MS hastalarında obeziteden bağımsız olarak, insülin direnci temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturmaktadır. Bu hastalarda obezitenin insülin direncine bağlı olması daha olası gözükmemektedir. Yağ dokusu (özellikle de visseral) artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra, kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insüline duyarlılığın değiştiği durumlarda önemli rolünün olduğu bilinmektedir (36).

Prediyabet ve tip 2 DM, MS'nin değişmez bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. MS tedavisinin hedefleri tip 2 DM tedavisinin hedefleri ile benzer olmak zorundadır. Her iki durumun tedavisi veya önlenmesi aynı patofizyolojik sürecin geriye döndürülmesi ile olasıdır.

2.2.5.2. Obezite

Obezite MS'nin temel unsurlarındandır ve günümüzde pek çok gelişmiş ülkede epidemiktir. Obezite gelişiminde genetik faktörler, beslenme ve fizik aktivite gibi yaşam tarzı alışkanlıkları ve metabolizmanın karşılıklı etkileşimi başlıca belirleyici faktörlerdir.

Beden kitle indeksi (BKİ) (“Body Mass Index”, “Quetelet İndeks”) obezitenin değerlendirilmesi için kullanılan en pratik ve en kabul gören methodur. 1835 yılında, Quetelet tarafından tanımlanan bu indeks; ölçülen ağırlığın(kg), boyun(m) karesine oranıdır [(BKİ= ağırlık(kg)/boy²(m²)] (37).

Tablo 7. WHO' ya göre obezitenin Sınıflandırılması

Sınıflandırma	BKI (kg/m ²)
Zayıf	≤ 18,5
Normal	18,5 – 24,9
Aşırı kilo	≥ 25
• Preobez	25 – 29,9
• Obez Sınıf 1 (Hafif)	30 – 34,9
• Obez Sınıf 2 (Orta)	35 – 39,9
• Obez Sınıf 3 (Ağır = Morbid Obez)	≥40

Bel çevresi ölçümü:

WHO tarafından önerilen bel çevresi ölçümü noktaları; kosta alt kenarı ile spina iliaka arasındaki mesafenin ortasından yapılan ölçümdür.

WHO beyaz ırk için overweight (aşırı kilo) ve obezite için her iki cinste bel çevresi (WC) cutoff değerleri belirlemiştir (38). Bu değerler erkekte overweight için 94 cm, obezite için 102 cm; kadında overweight için 80 cm, obezite için 88 cm'dir. Türkiye genelinde yapılmış bir çalışmada WC cutoff değerlerinin erkeklerde overweight için 90öcm, obezite için 100 cm; kadında overweight için 80 cm, obezite için 90 cm olarak alınması önerilmiştir (39).

Bel çevresi ölçümlerinde en büyük problem ölçümün içine hem visseral, hem de cilt altı yağ dokusu kalınlığının girmesi, yani ölçümün hem visseral yağ doku miktarını hem de cilt altı yağ dokusu miktarını yansıttığıdır (40). Bel çevresindeki yağ, tüm vücut yağına oranla hastalık prevalansları ile daha çok ilişkilidir (41).

2.2.5.3. Dislipidemi

MS'li hastalarda visseral obezite ve insülin direnci etkisi ile dislipidemi gelişmektedir. Lipid parametrelerindeki bu değişiklik HDL-kol düşüklüğü ve TG yüksekliği ile karakterizedir. LDL-kol genellikle normal düzeydedir ancak apolipoprotein-B partikülleri artmıştır. Bunun sebebi, daha kolay okside olan ve dolayısıyla daha fazla aterosjenik özelliği olan küçük ve yoğun LDL-kol alt grubundaki artıştır (42).

MS'de görülen bu dislipidemi tipinde temel bozukluklar ve oluşum aşamaları şunlardır (43).

1. Abdominal obez bireylerde insülin direnci varlığında hormona duyarlı lipaz aktivitesi baskılanamaz.

2. Adipoz dokudan aşırı serbest yağ asidi salınımı olur.

3. Karaciğere fazla miktarda gelen bu yağ asitleri, trigliseridden zengin ve Apo-B içeren VLDL-kol yapımını artırır.

4. VLDL-kol obezlerde aktivitesi artmış olan kolesterol ester transfer protein (CETP) ve hepatic lipaz yoluyla aterojenik etkili küçük-yoğun LDL-kol'e dönüşür.

5. Artmış enzim aktivitesi, anti-aterojen özellikteki HDL-2'nin katabolizmasını da hızlandırır.

6. TG'den zengin HDL-kol, daha çabuk yıkılmaya eğilimlidir. Bu nedenle TG yüksekliği olan bireylerde HDL-kol değerleri normale göre düşük bulunur.

2.2.5.4. Hipertansiyon

MS komponentleri arasında, en sık görülen durumlardan biri de yüksek kan basıncıdır. İlk kez Reaven metabolik sendromda insulin direncinin HT'a yol açabileceğini belirtmiştir (44). Hipertansif hastaların yaklaşık yarısı BKİ'ye göre obezdir. MS'li hastaların da yaklaşık üçte biri hipertansiftir.

MS'li hastalarda HT'nin gelişim mekanizmaları ile ilgili birçok teori vardır (45):

- Visseral/abdominal obezite
- İnsülin direnci
- Artmış semptomimetik aktivite
- Oksidatif stres
- Renin-anjiyotensin sisteminde aktivasyon artışı
- İnflamatuar faktörlerin artan salınımı
- Endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) salınımında azalma
- Böbreklerde Na/su geri emiliminin artması
- Vazodilatatör özellikteki prostoglandinlerin sentezinde azalma

İnsülin direnci; HT ve vasküler hastalıkların gelişimi ile ilişkili olup, endotel fonksiyonu ve vasküler sinyalizasyon üzerine NO gibi mediatörler aracılığıyla doğrudan etki gösterebilir. Ayrıca artmış insülin seviyeleri, sempatik sistem aktivitesini ve böbrekten sodyum tutulumunu arttırabilir (46).

2.2.5.5. Hiperkoagülabilite

Yapılan son çalışmalar MS'nin bir komponenti olarak hiperkoagülabiliteyi işaret etmektedir (47). Protrombotik sürecin başlangıcı, abdominal obeziteyi izleyen bozulmuş adiposit fonksiyonları, artan inflamatuvar aktivite ve trombin üretimi ile olmaktadır (48). Pıhtılaşma faktörlerinin (doku faktörü, faktör 7 ve fibrinojen) düzeylerinin arttığı ve fibrinolitik sistemin inhibe edildiği bu süreç, MS'nin kardiyovasküler sonuçları ile yakından ilgilidir (49).

Endotel disfonksiyonu ile dislipidemi varlığında platelet agregasyonu, takiben de arteriyel ve venöz sistemde tromboembolizm tetiklenmektedir (50).

2.2.5.6. Proinflamasyon

İnflamasyonun lokal etkilerinin yanında akut faz cevabı olarak bilinen bir sistemik cevap da söz konusudur ve bu cevap bazı proteinlerin ve diğer maddelerin dolaşımdaki belirgin artışı ile karakterizedir. Bu maddelere akut faz reaktanları veya proteinleri denir (51,52). Akut faz cevabı; ateş, lökositoz ve bazı plazma proteinlerinin düzeylerinde belirgin artışla karakterizedir. Hastaların klinik değerlendirilmesinde akut faz cevabı, alttaki patolojinin varlığını, aktivitesini ve yaygınlığını yansıtır. Bu nedenle akut faz reaktanlarının monitorizasyonu, hastalığın ciddiyeti ve tedavinin etkinliği için objektif bir kriter sağlar (52).

2.3.Hipertansiyon

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Hipertansiyon; kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmHg olarak tanımlanmış, sık görülen bir kardiyovasküler hastalık olup Dünya Sağlık Örgütü raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedeni olarak belirtilmiştir (53,54). Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile sürekli bir ilişki içinde olduğu çok sayıda gözlemsel çalışma ile gösterilmiştir (55). Kardiyovasküler riskle sistolik ve diyastolik basınç arasında, sırasıyla 115-110 mmHg ve 75-70 mmHg'ye kadar sürekli bir ilişki bulunmaktadır. İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri $<120/80$ mmHg'dir (56). Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Birleşik

Ulusal Komite (JNC) aradaki değerleri farklı yorumlamaktadır. Hipertansiyon sınıflandırılmasında her iki kılavuzda da, sistolik ya da diyastolik kan basıncı değerlerinden hangisi daha yüksek dereceye uymakta ise sınıflandırmayı o değer belirlemektedir.

Tablo 8. ESC ve JNC' ye göre kan basıncı sınıflaması

KAN BASINCI (mmHg)			ESC 2013 HT KILAVUZU	JNC 7 HT KILAVUZU
Sistolik		Diastolik		
<120	ve	<80	Optimal	Normal
120 - 129	ve/veya	80 – 84	Normal	Prehipertansiyon
130 – 139	ve/veya	85 – 89	Yüksek Normal	
140 – 159	ve/veya	90 – 99	1. Derece HT	Evre 1 HT
160 – 179	ve/veya	100 – 109	2. Derece HT	Evre 2 HT
≥ 180	ve/veya	≥ 110	3. Derece HT	
≥ 140	ve	<90	İzole Sistolik HT	İzole Sistolik HT

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, JNC: Birleşik Ulusal Komite, HT: Hipertansiyon

Amerika'da yapılmış olan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) taramasında hipertansiyon sıklığının %28,4'e kadar çıktığı gösterilmiştir. HT sıklığı, yaş ile birlikte her iki cinsiyette artmaktadır ve bu artış, toplumun giderek yaşlanmasının ve şişmanlamasının sonucudur.

Türkiye'de yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) sonuçlarına göre, ülkemizde hipertansiyon prevalansı %31,8 olup, prevalans kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5 olarak saptanmıştır. Ortalama sistolik kan basıncı 18-29 yaş grubu hariç, kadınlarda tüm yaş gruplarında erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili yapılan ilk çalışma Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasıdır. Bu çalışmada hipertansiyon prevalansının

%33,7 olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer çalışma olan Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) halen daha devam etmektedir ve ülkemiz kolunun 3. yıl verileri hipertansiyon prevalansını çok daha yüksek tespit etmiştir (%49,2). Ve yine oranlar kadınlarda (% 50,6) erkeklerden (% 46,9) yüksektir (57,58).

2.3.2. Patogenez

Primer (esansiyel) hipertansiyon, bilinen nedenlere bağlı olmayan kan basıncı yüksekliği demektir. Ailesel olmaya meyillidir ve çevresel etkenlerle genetik faktörlerin etkileşiminden kaynaklanması olasıdır. Nöral, renal, hormonal ve vasküler mekanizmaları içeren çok sayıda ortaklaşa yol hipertansiyona neden olmaktadır. Çoğu hasta, hipertansiyonlarına neden olduğundan şüphelenilen birçok mekanizmaya karşılık, farklı sınıflardan çok sayıda antihipertansif ilaca ihtiyaç duymaktadır (59).

Kan basıncı, kalp debisi x periferik direnç'ten oluşur. Kalp debisini ve periferik direnci etkileyen faktörlerdeki çeşitli düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi hipertansiyonu meydana getirebilir ve bu değişiklikler farklı hastalarda, tip ve derece açısından farklılık gösterebilir (60).

2.3.2.1. Genetik

Hipertansiyon ailesel geçiş gösterir. Ebeveynlerde hipertansiyon öyküsü olan bireylerde, yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski 3,8 kat artar (61). Ortak bir ortam açısından kontrollü aile çalışmaları kan basıncı kalıtsallığının %15,35 civarında olduğunu bildirmektedir. Genetik paylaşım ile karşılaştırıldığı ikizlerle yapılan çalışmalarda, genetik katkı oranları %30-60 arasında değişmektedir (62). Bu nedenle hipertansif hastaların çocukları ve kardeşleri taranmalıdır. Hipertansiyon ve kardiyovasküler riski arttıran sigara, inaktivite, aşırı sodyum tüketimi gibi çevresel faktörlerden uzak durmaları önerilmelidir (63).

2.3.2.2. Çevre

Sigara: Sigarada bulunan tütün, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyararak kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg arttırabilir, böylece sigara içicilerin günlük ortalama kan basıncı yükselmektedir. Aynı zamanda sigara, nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozarak, hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini arttırarak hipertansiyona katkıda bulunur (64,65).

İçki: Günde bir veya iki kadeh alkol alanların hipertansiyon riski, hiç alkol kullanmayanlara göre daha düşüktür; fakat ağır içicilerde risk, kısa alkol çekilme periyodlarındaki sempatik aktivasyon nedeniyle, doğrusal olarak artmaktadır (66). Kafein, vazodilatör adenozin reseptörlerini bloklayarak ve plazma noradrenalinini arttırarak kan basıncını akut olarak yükseltir ve bu yanıt hipertansiflerde daha fazla olma eğilimindedir (67).

Beslenme: Tuz; vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, plazma hacminde artış gibi mekanizmalarla kan basıncını yükseltmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda tuzlu diyetin, kan basıncını yükseltmenin ötesinde hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu hasar inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açmaktadır (59). Meyveden eksik beslenme ve aşırı kalori alımı hipertansiyonun diğer önemli nedenlerindedir. Hipertansiyon prevalansı beden kitle indeksi (BKİ) ile doğrusal ilişki gösterir ve hipertansiyon vakalarının %50'den fazlası obezite kaynaklıdır (64). Toplum sağkalımlarını içeren kanıtlar, diyetle potasyum ile kan basıncı arasında ters ilişki göstermektedir. Düşük potasyumlu diyet de, hipertansiyon ve inme için risktir (59).

2.3.2.3. Nöral mekanizma

Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyonda ve obezite, uyku apnesi, erken tip 2 diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda saptanmaktadır (63).

Sempatik sinir sisteminin fiziksel ve duygusal stres karşısında, kısa sürede kan basıncını ayarladığı bilinmektedir. Renal sempatik sinirlerin sürekli aktivasyonu, sodyum tutulumunu arttırarak uzun dönem kan basıncı regülasyonunu etkileyebilir. Noradrenalinin alfa-1 adrenoreseptör üzerindeki etkisi kardiyak ve vasküler düz kas hipertrofisine neden olur. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sempatik nöral aktivite artmıştır ve bu durum daha fazla hipertrofiye ve ani kardiyak ölüme yatkınlık yapmaktadır (59).

2.3.2.4. Hormonal mekanizma

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu; renal sodyum birikimi, endotel hücre disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve yeniden şekillenme ile hipertansiyona katkıda bulunan en önemli mekanizmalardan biridir (68). Renin,

karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e ayırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I, anjiyotensin II'ye dönüştürülür. Anjiyotensin II'nin protein G ilişkili anjiyotensin II tip-I reseptörleri ile etkileşmesi; vazokonstriksiyon, reaktif oksijen türlerinin oluşması, vasküler inflamasyon, vasküler ve kardiyak yeniden şekillenme ve esas mineralokortikoid olan aldosteron üretimi gibi hipertansiyona katkıda bulunan ve hipertansif uç organ hasarını hızlandıran birçok hücrenel süreci aktive eder. Aldosteron, anjiyotensin II, renin ve proreninin damar hasarı ve hipertansiyona neden olan birçok sinyal yolunu aktive ettiklerine dair kanıtlar artmaktadır (59). Anjiyotensin II aldosteron salgılanması için birincil uyarandır, dolayısıyla değişken sodyum alımına ve hacim yüküne karşı mineralokortikoid yanıtlara aracılık eder. Sodyum alımı azaldığında veya etkili plazma hacmi düştüğünde, renin aracılı anjiyotensin II'deki artış aldosteron salgılanmasını uyarır, dolayısıyla renal sodyum ve su tutulumundaki artışın bir kısmından sorumludur (69).

2.3.2.5. Vasküler mekanizma

Pousielle kanuna göre, kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters ilişkilidir. Bu yüzden damardaki küçük değişikliklerin kan basıncı üzerine anormal etkileri vardır (69).

Kan damarları endoteliumu vasküler sağlık için kritiktir. Fonksiyonu bozulmuş endotelium, hipertansiyon ve diğer risk faktörleri için ayırt edicidir. Bu endotelium, NO gibi endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin yetersiz salınımı ve yine endotel kaynaklı-konstriktör, proenflamatuar, protrombotik-endotelin ve büyüme hormonlarının aşırı salınımı ile karakterizedir. Tüm kan damarlarının endoteli, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi salgırlar. NOS aktivasyonu ile NO komşu vasküler düz kas hücrelerine yayılır ve vazodilatasyon ile sonlanan G-kinaz serisini aktive eder. Bu yüzden NO eksikliğinin hipertansiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NO'yu baskılayan reaktif oksijen türlerinin oluşumu endotel hücre disfonksiyonunun mekanizmalarındandır ve kronik yükseklikleri hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkilidir (70).

2.3.2.6. Sodyum retansiyonu

Önemli miktarda bulgu, esansiyel hipertansiyon oluşumunda sodyumun rolünü desteklemektedir (Tablo 9) (69).

Tablo 9. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular.

Yaşla birlikte kan basıncı yükselmesi, artmış sodyum alımı ile doğru orantılıdır.
Az sodyum tüketen (<50 mmol/gün) populasyonlarda hipertansiyon çok az görülür veya hiç görülmez.
Genetik yatkınlığı olan hayvanlara sodyum yüklemesi yapılırsa hipertansiyon gelişir.
Kısa sürelerle yapılan sodyum yüklemeleri, bazı kişilerde vasküler dirençte ve kan basıncında artışa neden olur.
Hipertansiflerin çoğunda damar dokusu ve kan hücrelerinde artmış sodyuma rastlanır.
Çoğu kişide 100 mmol/gün'ün altındaki seviyeye kadar sodyum kısıtlaması kan basıncını düşürür.

Bindokuzyüzaltmışlarda, Guyton'dan başlayarak savunulan görüşe göre, tüm hipertansiflerdeki temel sorun, böbreğin yüksek tuzlu diyet ile alınan aşırı sodyum yükünü atmadaki başarısızlığıdır (71). Vücutta biriken fazla Na plazma hacmini genişletir, kardiyak debiyi artırır ve sistemik vasküler direnci arttıran otonöregülasyon cevapları tetikler. Çok tuzlu diyet, kan basıncını yükseltmenin ötesinde, inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açan hedef organ hasarı için, bağımsız bir risk faktörüdür (59).

Hipertansiyonu tetiklemek için aşırı sodyumun bir kısmı böbreklerde tutulmalıdır. Bu tutulumu; nefron sayısında veya fonksiyonunda doğumsal ya da edinilmiş yetersizlik, hipertansiyon gelişimi ile kan basıncını normale döndürecek basınç-natriürezisinde eksiklik, afferent arteriyoller vazokonstriksiyon veya intrinsik lümen daralması ile iskemik hale gelen nefron alt populasyon varlığı olarak tanımlanan nefron heterojenitesi, değişken sodyum duyarlılığı gibi teoremler açıklayabilir (69).

2.3.3. Kan Basıncı Ölçümü

İdeal ofis kan basıncı ölçümünde:

- Hastaların son yarım saat içinde kafeinli veya alkollü içeceklerden içmemiş olması ve/veya sigara içmemiş olması gereklidir.

- Farklı zamanlarda çoklu ölçümler 5 dakika oturur pozisyonda, kol kalp hizasında olacak şekilde yapılmalıdır.

- Kol kalp seviyesinde kalacak şekilde her iki koldan 5 dakika ara ile yapılmalıdır.

- Kullanılan kafın boyutları hastanın kol çevresine uygun olmalıdır.

- Kafın merkezi brakiyal artere denk gelmeli ve antekubital fossa ile arasında ortalama 2,5 cm olmalıdır.

- Steteskop ile brakiyal arter dinlenmelidir. Radyal arter nabzının alınmadığı basınçtan 20 mmHg daha fazla kaf şişirilmelidir. Ölçümü yaparken kalibre edilmiş sfingomanometre kullanılmalıdır.

- Her vizitte en az iki ölçüm yapılmalı ve ortalama değer alınmalıdır.

- Başlangıçta her iki koldan ölçüm yapılmalı, eğer fark 10/5 mmHg'den fazla ise, yüksek çıkan koldan tekrar ölçüm yapılmalıdır.

2.3.4. Hedef Organ Hasarı

Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların yaklaşık %5'i koroner kalp hastalığı veya kalp yetersizliği, %33'ü inme, %10-15'i böbrek yetmezliği nedeni ile ölür. Ölüm, önemli oranda sorumlu olan hipertansiyon yerine genellikle miyokart enfarktüsü veya inmeye bağlandığından, kardiyovasküler hastalıklara neden olan vasküler hasarın oluşumunda hipertansiyonun rolü küçümsenilebilmektedir (69).

2.3.4.1. Kardiyak tutulum

Hipertansiyon, sol ventrikülde sertleşme ve hipertrofi ile gerilim yükselmesine neden olur. Bu durum koronerlerdeki aterosklerozu hızlandırır, böylece miyokart iskemisi olasılığı artar. Dolayısıyla hipertansif hastalarda miyokart enfarktüsü, aritmi ve kalp yetersizliği insidansı yüksektir (69).

2.3.4.2. Büyük damar tutulumu

Hipertansiyon aort disseksiyonu (distalde proksimalden fazla), abdominal aort anevrizması, periferik vasküler hastalık için major risk faktörüdür ve bu hastalığa sahip bireylerin çoğunda bulunur.

2.3.4.3. Serebrovasküler tutulum

Hipertansiyon, inme ve demansın majör risk faktörüdür. İnmelerin %50'sinde hipertansiyon saptanmaktadır. Özellikle sistolik hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik inme için majör risk faktörü olarak karşımıza çıkmakta ve inme riskinin en yüksek olduğu grup, izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılardır (63).

2.3.4.4. Böbrek tutulumu

Kronik böbrek hastalığında diyabetten sonra en sık risk faktörü hipertansiyondur. Mikroalbuminüri böbrek hasarını erken dönemde gösterilmesini sağlayan duyarlı bir belirteçtir. Mikroalbuminüri sistemik vasküler hastalığı yansıttığından kardiyovasküler hastalıkların güçlü, bağımsız bir öngördürücüsüdür. Mikroalbuminüri ile kendini gösteren intraglomerüler hipertansiyonu yansıtan yapısal hasar ve fonksiyonel düzensizlikler çoğu hipertansif hastada gözlenebilir. Hipertansif hastalardaki mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (72). Hipertansiyon böbrekte nefroskleroza yol açar ve nefroskleroz ilerledikçe, plazma kreatinin seviyesi yükselmeye başlar ve kaçınılmaz olarak böbrek yetersizliği gelişebilir.

2.3.4.5. Göz tutulumu

Hipertansiyonu olan hastaların göz dibi muayenelerinde fundusta anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Fundusta meydana gelen vasküler değişiklikler iki komponent olarak karşımıza çıkar; hipertansif retinopati ve aterosklerotik retinopati görülür. Her iki olay önce arteriyoller lümen daralması, skleroz, arteriyoller duvar kalınlaşması ve arter-ven kesişiminde değişiklikleri (Gunn belirtisi) tetikler (evre 1-2). İlerleyici hipertansiyon, arteriyollerde bakır teli manzarası, mum alevi şeklinde kanamalar, yumuşak ve sert eksuda,

arteriyollerde gümüş tel manzarası, optik disk ve retina ödemi tetikler (evre 3-4). Evre 3 ve 4 değişiklikler hipertansiyonun malign formunun göstergesi iken, hafif değişiklikler koroner arter hastalık riski ile orantılı bulunmuştur (69,73).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ocak 2016 ile Nisan 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran, böbrek nakli yapılmış, böbrek fonksiyonları stabil olan 18 yaş üstü ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formları alınan 152 hasta ile prospektif olarak yapılmıştır. Hastaların cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi, transvers bel çevresi, antihiperlipidemik ilaç, takrolimus, sirolimus ve siklosporin kullanımı "var/yok" olarak değerlendirilip kaydedildi. Beden kitle indeksi, boy ve kiloları ölçülmüş olan hastalardan, ağırlık(kg)/boy²(m²) formülü ile hesaplandı.

Hastaların poliklinik muayenesi sırasında, en az 10 dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyondayken, sfingomanometre ile yapılan kan basıncı ölçümleri sistolik kan basıncı (mmHg) ve diyastolik kan basıncı (mmHg) olarak kaydedildi. Hipertansiyon tanı kriteri olarak muayene sırasında ölçülen kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg olarak ölçülmesi alınmıştır.

Aynı zamanda kardiyak fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından son 1 yıl içerisinde yapılmış transtorasik ekokardiyografi raporları incelenerek sol ventrikül hipertrofisi "var/yok" olarak değerlendirilip, ejeksiyon fraksiyonları kaydedilmiştir.

Hastaların poliklinik başvurularında istenmiş olan laboratuvar değerlerinden; BUN (6-19 mg/dL), kreatinin (0,5-1,2 mg/dL), sodyum (135-146 mmol/L), spot idrar sodyum (mmol/L), spot idrar protein (1-14 mg/dL), eGFR (>60 ml/dk/1,73 m²), açlık kan şekeri (70-105 mg/dL), insülin (6-27 μ U/mL), LDL-kolesterol (60-130 mg/dL), HDL-kolesterol (40-80 mg/dL), trigliserid (50-150 mg/dL), albumin (3,5-5 g/dl) değerleri Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, Architect c8200 otoanalizöründe enzimatik metod ile ölçülerek elde edilmiştir. Sodyum atılımını hesaplamak için altın standart yöntem 24 saatlik idrarda sodyum bakılmasıdır, ancak bu bizim hasta grubumuzda kolay olmadığı için spot idrarda sodyum atılımını değerlendirdik. Çünkü bazı çalışmalar sodyum atılımında spot idrar sodyumunun kullanışlı ve pratik bir metod olduğunu belirtmişlerdir (74-76).

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences, version 15, Inc, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (S.sapma) ve en düşük ile en yüksek değer olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler ile ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farkı değerlendirmek için kategorik verilerde Pearson Ki-Kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Sayısal veriler için ise Student t testi kullanıldı. İdrar sodyum atılımı normal dağılım göstermediği belirlendiğinden kontrollü ve kontrolsüz kan basıncı, metabolik sendrom olan bulgular arasında Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak bütün testler için $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2016 ve Nisan 2016 tarihleri arasında Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesi Nefroloji polikliniğine başvuran ve böbrek transplantasyonu yapılan, değerlendirilmeye uygun olan 152 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ana özelliklerinin dağılımı Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Hastaların ana özelliklerinin dağılımları.

Özellik		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Kadın	54	35,5
	Erkek	98	64,5
Diyabet	Var	27	17,8
	Yok	125	82,2
Statin	Var	44	28,9
	Yok	108	71,1
Metabolik Sendrom	Var	81	53,3
	Yok	71	46,7
Takrolimus	Var	63	41,4
	Yok	89	58,6
Sirolimus	Var	45	29,6
	Yok	107	70,4
Siklosporin	Var	39	25,7
	Yok	113	74,3
Spot İdrar Sodyum	Düşük	77	50,7
	Yüksek	75	49,3
	TOPLAM	152	100,0
EKO SVHT	Var	71	59,2
	Yok	49	40,8
	TOPLAM	120	100,0

Çalışmamıza katılan hastaların ortalama yaşları $40,7 \pm 12,04$ yaş olup en küçük hasta 20, en büyük hasta 70 yaşındadır. Hastaların %35,5'i (54 kişi) kadın, %64,5'i (98 kişi) erkektir. Hastaların %17,8'inde (27 kişi) diyabet, %53,3'ünde (81 kişi) metabolik sendrom mevcuttur. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların immunsupresif ilaç kullanım dağılımları şu şekildedir; %41,4'ü (63 kişi) takrolimus, %29,6'sı sirolimus (45 kişi) ve %25,7'si (39 kişi) siklosporin kullanmaktadır. Aynı zamanda 152 hastanın %28,9'u (44 kişi) statin kullanmaktadır. Ayrıca sistemde kayıtlı ve son 1 yıl içerisinde yapılmış

ekokardiyografisi olan 120 hastanın %59,2'sinde (71 kişi) ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi (SVHT) saptanmıştır (Tablo 10).

Hastaların ölçülen bazı kan ve idrar parametreleri ve bazı değerlendirmeleri Tablo 11'de özetlenmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların kan ve idrar parametreleri ve bazı özelliklerinin dağılımı.

	n	Ortalama	S.Sapma	Ortanca	En küçük	En büyük
Trans Sonrası Süre	152	7,92	6,41	7,00	1,00	36,00
BUN	152	22,50	11,11	19,50	7,20	67,50
Kreatinin	152	1,49	0,64	1,39	0,59	4,76
Albumin	152	4,16	0,36	4,21	2,91	4,76
eGFR (ml/dk)	152	59,65	22,16	58,04	14,81	127,25
Spot İdrar Sodyum	152	64,71	36,80	57,00	7,00	195,00
Spot İdrar Protein	152	56,15	85,22	21,90	0,90	544,80
LDL-kolesterol	152	128,04	41,87	124,00	33,00	263,00
HDL-kolesterol	152	45,97	12,78	47,00	17,00	90,00
Trigliserid	152	178,39	91,22	162,50	35,00	561,00
Açlık kan şekeri	152	102,25	32,90	93,00	55,00	269,00
İnsülin	152	15,94	6,39	16,00	4,00	32,00
Sistolik Kan Basıncı	151	128,01	14,54	130,00	90,00	170,00
Diastolik Kan Basıncı	151	78,97	9,13	80,00	60,00	100,00
EF (%)	120	58,77	5,65	60,00	30,00	71,00
Boy (cm)	147	167,20	9,24	168,00	135,00	189,00
Kilo (kg)	147	72,18	15,73	72,00	40,00	116,00
BKI (kg/m ²)	148	26,95	10,12	25,53	15,43	92,00
Bel Çevresi (cm)	152	77,17	12,32	74,00	56,00	120,00

Çalışmamıza katılan hastaların böbrek transplantasyonu sonrası geçen süre ortalama olarak $7,92 \pm 6,4$ yıldır. Yapılan tetkiklerde ortalama BUN $22,5 \pm 11,1$ mg/dL, kreatinin $1,49 \pm 0,6$ mg/dL, albumin $4,1 \pm 0,3$ g/dL, eGFR $59,6 \pm 22,1$ ml/dk/1,73 m², spot idrar sodyum atılımı $64,7 \pm 36,8$ mmol/L, spot idrar protein $56,1 \pm 85,2$ mg/dL, LDL-kolesterol $128,04 \pm 41,8$ mg/dL, HDL-kolesterol $45,9 \pm 12,7$ mg/dL, trigliserid $178,3 \pm 91,2$ mg/dL, açlık kan şekeri $102,2 \pm 32,9$ mg/dL ve insülin $15,9 \pm 6,3$ µU/mL olarak elde edilmiştir. Hastaların ortalama sistolik kan basıncı $128,01 \pm 14,5$ mmHg ve diyastolik kan basıncı ise $78,9 \pm 9,1$ mmHg olarak ölçülmüştür. Ayrıca hastaların ortalama boy uzunluğu $167,2 \pm 9,2$ cm, kilo $72,1 \pm 15,7$ kg, BKİ $26,9 \pm 10,1$ kg/m² olarak ölçülmüştür (Tablo 11).

Hastalar spot idrar sodyumuna göre medyan değer olan 57 baz alınarak 57 ve altı düşük sodyum atılımı, 58 ve üzeri yüksek sodyum atılımı olarak gruplandırılmış ve bazı özellikleri Tablo 12'de değerlendirilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların sodyum grupları ve cinsiyetlerine göre bazı özelliklerinin karşılaştırılması.

	Spot İdrar Sodyum								
	Düşük (≤ 57) (Ort \pm S.sapma)				Yüksek (≥ 58) (Ort \pm S.sapma)				p*
	Erkek (n=52)	Kadın(n=25)	Toplam(n=77)	p	Erkek(n=46)	Kadın(n=29)	Toplam(n=75)	p	
Yaş	41,7 \pm 11,9	39,1 \pm 10,8	40,8 \pm 1,6	0,37	42,2 \pm 12,3	38,0 \pm 12,6	40,5 \pm 12,5	0,15	0,88
Trans Sonrası Süre	8,8 \pm 6,4	7,9 \pm 7,6	8,5 \pm 6,8	0,57	6,9 \pm 6,3	7,8 \pm 5,3	7,2 \pm 5,9	0,54	0,23
BUN	23,7 \pm 12,1	18,4 \pm 7,7	22,1 \pm 11,1	0,05	25,1 \pm 11,9	19,7 \pm 8,9	22,9 \pm 11,1	0,04	0,60
Kreatinin	1,7 \pm 0,6	1,1 \pm 0,4	1,5 \pm 0,6	<0,001	1,5 \pm 0,6	1,2 \pm 0,5	1,4 \pm 0,6	0,02	0,21
Albumin	4,2 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3	4,2 \pm 0,3	0,69	4,1 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3	4,1 \pm 0,3	0,35	0,20
eGFR	53,5 \pm 18,5	65,2 \pm 23,9	57,3 \pm 21,1	0,03	59,7 \pm 20,3	65,5 \pm 27,1	61,9 \pm 23,1	0,33	0,20
Spot idrar Protein	69,4 \pm 97,8	33,4 \pm 49,5	57,7 \pm 86,5	0,03	63,1 \pm 80,3	41,0 \pm 90,1	54,5 \pm 84,4	0,27	0,97
LDL	130,7 \pm 46,6	122,8 \pm 42,1	128,1 \pm 45,1	0,47	121,6 \pm 35,1	137,8 \pm 42,2	127,9 \pm 38,5	0,07	0,97
HDL	43,8 \pm 11,4	51,5 \pm 16,6	46,3 \pm 13,7	0,04	42,4 \pm 11,3	50,6 \pm 10,8	45,6 \pm 11,8	0,003	0,72
TG	196,6 \pm 103,6	144,7 \pm 3,5	179,7 \pm 95,2	0,02	194,3 \pm 97,7	149,5 \pm 60,1	176,9 \pm 87,4	0,01	0,85
AKŞ	102,4 \pm 19,5	100,2 \pm 35,4	101,7 \pm 25,5	0,72	103,5 \pm 38,5	101,5 \pm 40,9	102,7 \pm 39,2	0,82	0,84
İnsülin	16,9 \pm 6,4	14,7 \pm 6,3	16,2 \pm 6,4	0,15	17,1 \pm 6,5	13,2 \pm 5,2	15,6 \pm 6,3	0,009	0,55
BKI	26,9 \pm 9,4	28,1 \pm 14,8	27,3 \pm 11,2	0,69	25,7 \pm 4,1	27,9 \pm 13,3	26,5 \pm 8,8	0,40	0,65
Bel Çevresi	78,5 \pm 12,2	73,6 \pm 12,5	76,9 \pm 12,4	0,10	78,7 \pm 11,5	75,3 \pm 13,2	77,4 \pm 12,2	0,25	0,80
Sistolik Kan	131,6 \pm 13,9	125,2 \pm 13,2	129,5 \pm 13,9	0,05	129,1 \pm 14,8	122,2 \pm 4,6	126,4 \pm 15,1	0,05	0,18
Diastolik Kan	80,2 \pm 9,5	76,8 \pm 9,0	79,1 \pm 9,4	0,13	80,0 \pm 7,9	76,8 \pm 9,9	78,7 \pm 8,8	0,14	0,80
EF	57,8 \pm 7,3	60,1 \pm 3,5	58,6 \pm 6,3	0,11	57,5 \pm 5,4	61,0 \pm 3,3	58,9 \pm 4,9	0,008	0,76

*Düşük vs Yüksek

Düşük Sodyum Grubu İçin: Hastaların cinsiyet gruplarına göre bazı özellikleri değerlendirilmiştir ve ortalama yaş, transplantasyon sonrası geçen süre, BUN, albumin, LDL-kolesterol, açlık kan şekeri, insülin, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve EF değerlerinde cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 12).

Erkek hastalarda ortalama kreatinin $1,7\pm0,6$ mg/dL, kadınlarda ise $1,1\pm0,4$ mg/dL olarak ölçülmüştür ve kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktür ($p<0,001$). Erkek hastalarda eGFR değeri $53,5\pm18,5$ ml/dk/1,73 m², kadınlarda ise $65,2\pm23,9$ ml/dk/1,73 m²'dir ve kadınlarda anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır ($p=0,03$) (Tablo 12).

Spot idrarda bakılan protein ortalaması erkeklerde $69,4\pm97,8$ mg/dL, kadınlarda ise $33,4\pm49,5$ mg/dL'dir ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,03$) (Tablo 12).

HDL düzeyi erkeklerde $43,8\pm11,4$ mg/dL, kadınlarda $51,5\pm16,6$ mg/dL'dir ve kadınlarda anlamlı derecede yüksektir ($p=0,04$). Ayrıca trigliserid düzeyi erkeklerde $196,6\pm103,6$ mg/dL ve kadınlarda $144,7\pm3,5$ mg/dL olarak saptanmıştır ve anlamlı farklılık vardır ($p=0,02$) (Tablo 12).

Yüksek Sodyum Grubu İçin: Hastaların cinsiyet gruplarına göre bazı özellikleri değerlendirilmiştir ve ortalama yaş, transplantasyon sonrası geçen süre, albumin, eGFR, spot idrar protein, LDL, açlık kan şekeri, BKİ, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları değerlerinde cinsiyete göre anlamlı farklılık saptanamamıştır (Tablo 12).

Erkek hastalarda ortalama BUN $25,1\pm11,9$ mg/dL, kadınlarda ise $19,7\pm8,9$ mg/dL'dir ve erkeklerde anlamlı derecede yüksektir ($p=0,04$). Kreatinin değeri erkeklerde $1,5\pm0,6$ mg/dL, kadınlarda $1,2\pm0,5$ mg/dL olarak ölçülmüştür ve erkeklerde yüksek saptanmıştır ($p=0,02$) (Tablo 12).

HDL düzeyi erkeklerde $42,4\pm11,3$ mg/dL, kadınlarda $50,6\pm10,8$ mg/dL'dir ve kadınlarda anlamlı derecede yüksektir ($p=0,003$). Ayrıca trigliserid düzeyi erkeklerde $194,3\pm97,7$ mg/dL ve kadınlarda $149,5\pm60,1$ mg/dL olarak saptanmıştır ve anlamlı farklılık vardır ($p=0,01$) (Tablo 12).

Erkeklerde insülin $17,1\pm6,5$ µU/mL iken kadınlarda $13,2\pm5,2$ µU/mL'dir ve bu farklılık anlamlıdır ($p=0,009$). EF ölçümü erkek hastalarda $57,5\pm5,4$, kadın hastalardan $61,0\pm3,3$ anlamlı derecede düşüktür ($p=0,008$) (Tablo 12).

Cinsiyetten bağımsız olarak gruplar sodyum düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise ölçümler arası anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 12).

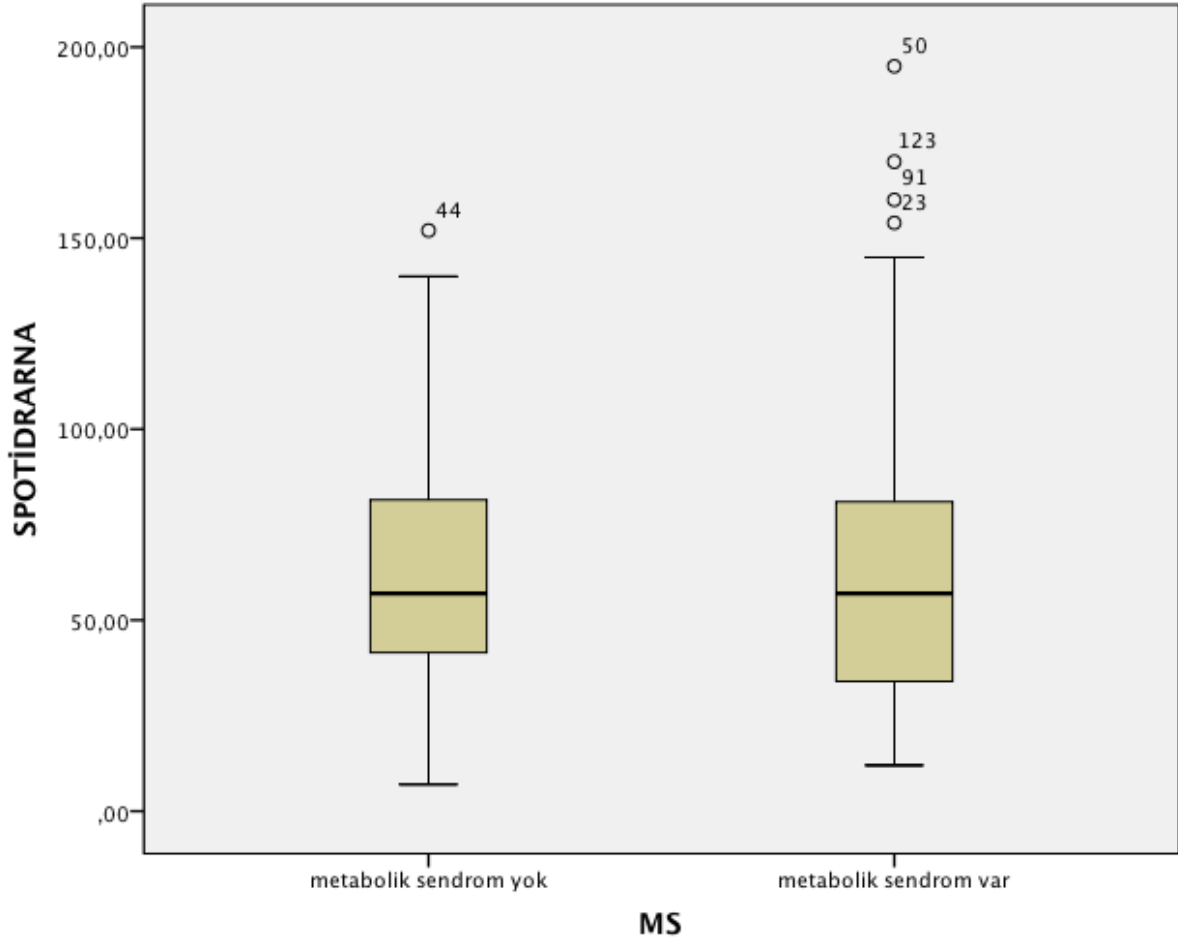
Hastaların bazı özelliklerine göre sodyum düzeyleri Tablo 13’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 13. Hastaların bazı özelliklerine göre sodyum düzeylerinin karşılaştırılması.

		Spot İdrar Sodyum						
		Düşük		Yüksek		Toplam		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet	Erkek	52	53,1	46	46,9	98	100,0	0,42
	Kadın	25	46,3	29	53,7	54	100,0	
Diyabet	Var	13	48,1	4	51,9	27	100,0	0,77
	Yok	64	51,2	61	48,8	125	100,0	
Statin	Var	28	63,6	16	36,4	44	100,0	0,04
	Yok	49	45,4	59	54,6	108	100,0	
MS	Var	41	50,6	40	49,4	81	100,0	0,99
	Yok	36	50,7	35	49,3	71	100,0	
Takrolimus	Var	34	54,0	29	46,0	63	100,0	0,49
	Yok	43	48,3	46	51,7	89	100,0	
Sirolimus	Var	25	55,6	20	44,4	45	100,0	0,43
	Yok	52	48,6	55	51,4	107	100,0	
Siklosporin	Var	16	41,0	23	59,0	39	100,0	0,16
	Yok	61	54,0	52	46,0	113	100,0	
EKO SVHT	Var	35	49,3	36	50,7	71	100,0	0,85
	Yok	25	51,0	24	49,0	49	100,0	

Erkek hastaların %53,1'i (52 kişi) düşük sodyum grubunda iken bu yüzde kadınlarda %46,3'tür (25 kişi). Gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,42$). Diyabet olan hastaların %51,9'u (4 kişi), olmayan hastaların %48,8'i (61 kişi) yüksek sodyum grubundadır ve bu farklılık anlamlı değildir ($p=0,77$).

Metabolik sendromu olan hastaların %50,6'sı (41 kişi), olmayanların ise %50,7'si (36 kişi) düşük sodyum grubundadır ve yüzdeler benzerdir ($p=0,99$). Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların spot idrar sodyum atımları karşılaştırılmış ve her iki grupta spot idrar sodyum atılım median değerleri 57 olarak saptanmış ve fark bulunmamıştır (Grafik 1).

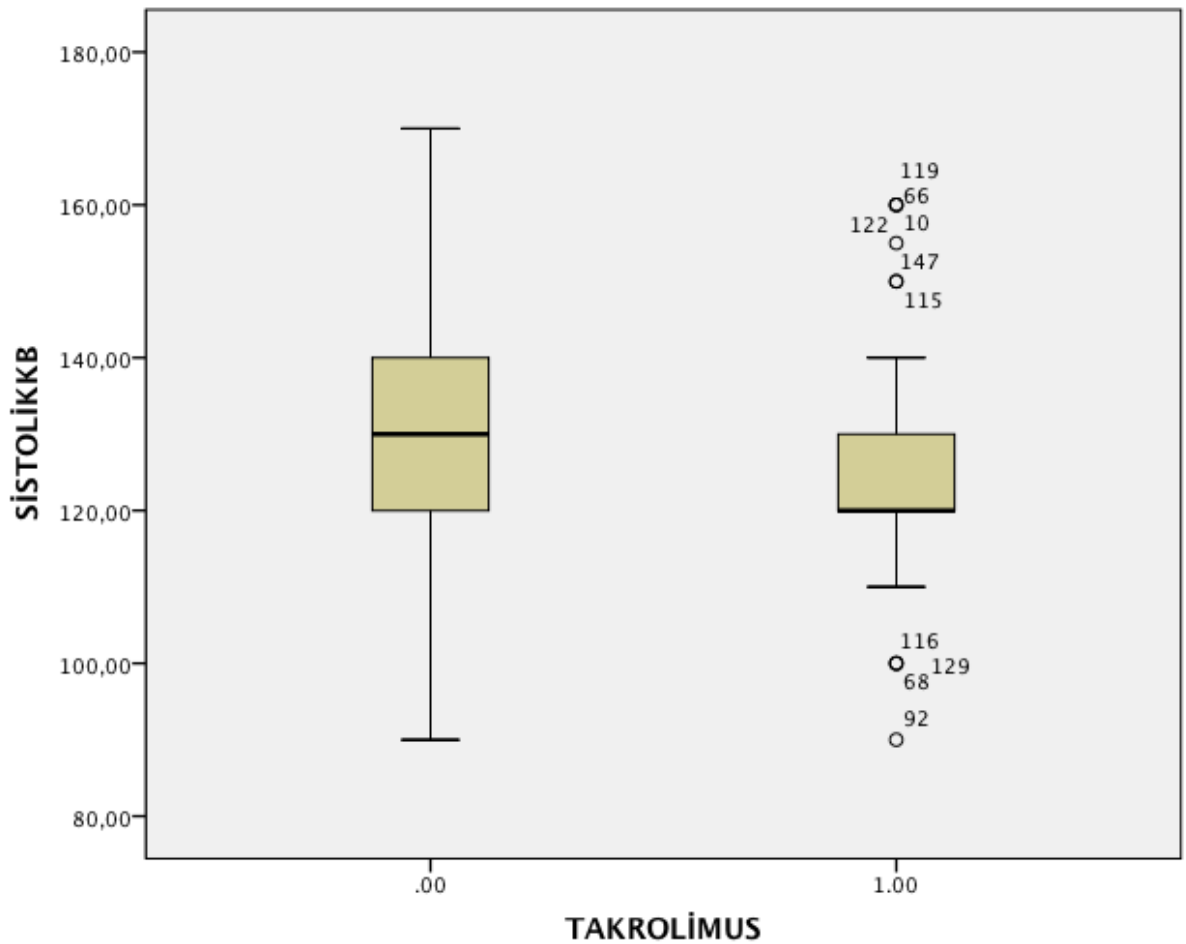


Grafik 1. Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların spot idrar sodyum atımlarının karşılaştırılması.

Statin kullanan hastaların %63,6'sı (28 kişi), kullanmayanların ise %45,4'ü (49 kişi) düşük sodyum grubundadır ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıdır ($p=0,04$) (Tablo 13).

Takrolimus kullanan hastaların %46'sı (29 kişi), kullanmayan hastaların %51,7'si (46 kişi) yüksek sodyum grubundadır ve yüzdeler arası bu farklılık anlamlı bulunamamıştır ($p=0,49$). Sirolimus kullanan hastaların %55,6'sı (25 kişi), kullanmayanların %48,6'sı, benzer şekilde siklosporin kullanan hastaların %41'i (16 kişi), kullanmayanların ise %54'ü (61 kişi) düşük sodyum grubundadır ve anlamlı farklılık saptanamamıştır (sırasıyla $p=0,43$ ve $p=0,16$). EKO incelemesinde sol ventrikül hipertrofisi saptanan hastaların %49,3'ü (35 kişi), saptanmayan hastaların ise %51'i (25 kişi) düşük sodyum grubundadır ve yüzdeler arası anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p=0,85$) (Tablo 13).

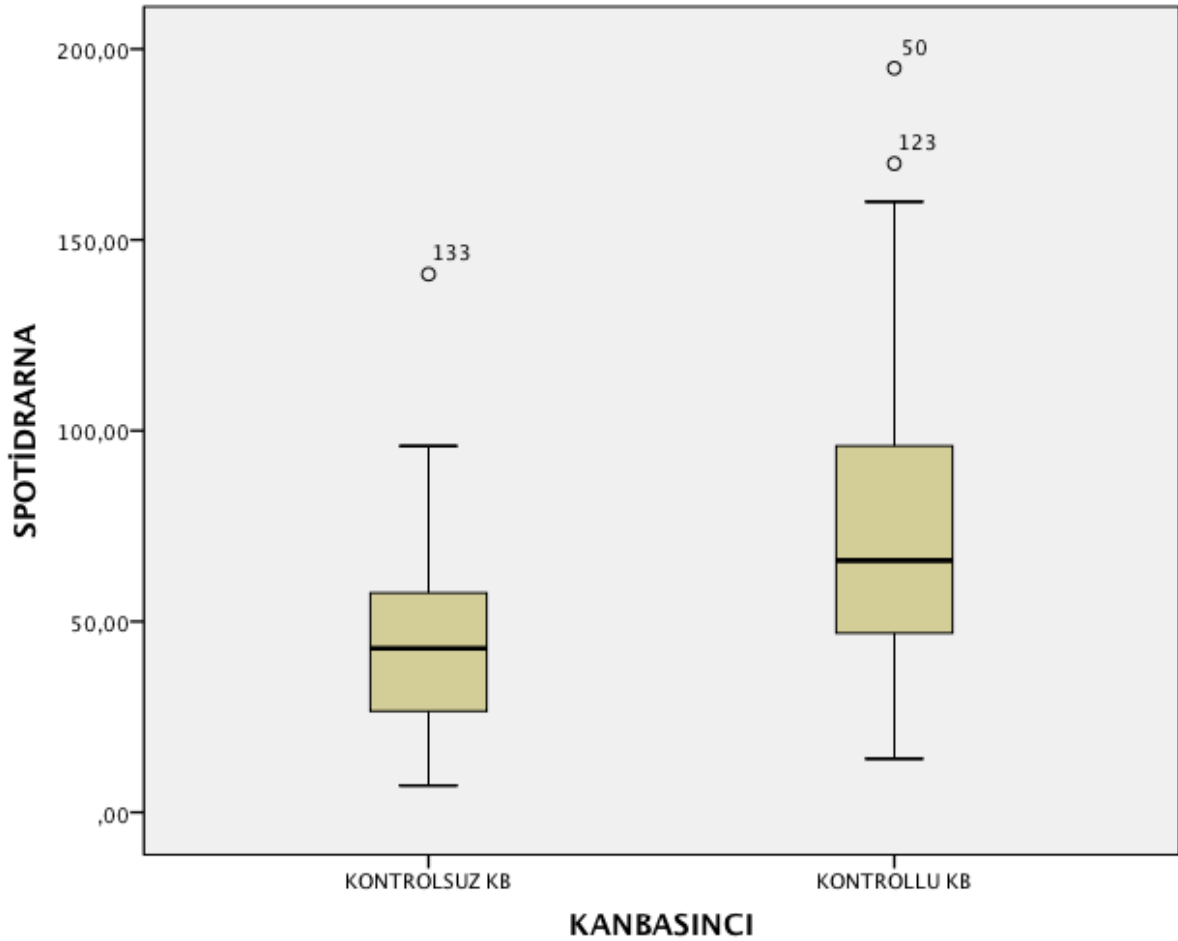
Takrolimus kullanan ve kullanmayan hastaların sistolik kan basınçları karşılaştırılmıştır. Takrolimus kullanan hastaların sistolik kan basıncı medyan değeri 120 iken, kullanmayanların 130 saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı bulunmuştur ($p:0,036$) (Grafik 2).



Grafik 2. Takrolimus kullanan ve kullanmayan hastaların sistolik kan basınçlarının karşılaştırılması.

Sistolik kan basıncı ile sirolimus ve siklosporin kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastaların diyastolik kan basınçları ile kullandıkları immunsupresifler karşılaştırıldığında da istatistiksel anlam bulunmamıştır.

Kan basıncı kontrollü olan ve olmayan hastalarda spot idrar sodyum atılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0$). Spot idrar sodyum atılım düzeyinin medyan değeri kan basıncı kontrollü olan hastalarda 66 (çeyrekler arası aralık 52), kan basıncı kontrollü olmayan hastalarda ise 43 (çeyrekler arası aralık 32) bulunmuştur. Bu değer arasındaki 23 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Grafik 3).



Grafik 3. Kontrollü ve kontrolsüz kan basıncı olan hastaların spot idrar sodyum atımlarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA

Metabolik sendrom, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık gelişiminde rol oynayan abdominal obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve glukoz intoleransı gibi klasik risk faktörlerini içeren ölümcül bir endokrinopatidir (22). Genel toplumda yüksek sodyum tüketimi ile insülin direnci ve metabolik sendromun (MS) ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (77,78).

Kardiyovasküler hastalıklar açısından normal topluma göre daha yüksek risk taşıyan özel bir hasta grubu olan böbrek nakilli hastalarda yüksek sodyum alımı ve atılımı ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, bu çalışmamızda böbrek nakli olan hastalarda günlük tuz alımının sağlıklı bir böbrek için dolaylı bir göstergesi olan günlük idrar sodyum atılımı ile metabolik sendrom arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Amerika'da Ford ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada metabolik sendrom görülme sıklığı ATPIII kriterlerine göre değerlendirilmiş ve %21,8 bulunmuştur (14). Çin'de Jiang ve ark. MS prevalansını %25,7 saptamıştır (79). Bizim ülkemizde ise ATPIII kriterlerine göre MS prevalansı %33,9'dur.

Genel toplumla kıyaslandığında renal transplantasyonlu hastalarda MS prevalansının daha yüksek olduğu görülmektedir. Donovan ve ark. öglisemik ve normotansif kişilerde yüksek tuz tüketiminin, düşük tuz tüketimine göre daha insülorezistan olduğunu göstermiştir. Bu ilişki renal transplantasyonlu hastalardaki metabolik sendrom sıklığının alakalı olduğunu açıklayabilir (80). Simoes ve ark. 87 renal transli hastanın 39'unun metabolik sendromlu olduğunu belirtmiştir (81). Fabian ve ark. 107 İtalyan renal transplantasyon hastasının 37'sinde MS bulmuştur (82). 121 Çin'li renal transplantasyon alıcısının katıldığı bir çalışmada MS prevalansı %32 saptanmıştır (83).

Bizim çalışmamıza katılan renal transplantasyonlu hastaların %53,3'ünde MS mevcuttur. MS olan hastaların %50,6'sı (41 kişi), olmayanların ise %50,7'si (36 kişi) düşük sodyum atılımı olan grupta yer almaktadır ve yüzdeler benzerdir ($p=0,99$). Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların spot idrar sodyum atımları karşılaştırılmış, her iki grupta spot idrar sodyum atılımı medyan değerleri 57 olarak

saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya konamamıştır. Bu bulgularda anlamlı bir fark saptanmamış olması, spot idrar sodyumunun 24 saatlik idrar sodyumunu tam anlamıyla yansıtamamış olması olabilir. Her ne kadar yapılan bazı çalışmalarda (74-76) spot idrar sodyumu 24 saatlik idrar atılımıyla paralel sonuçlar vermiş olsa da, böbrek fonksiyonlarının genel toplumdan farklı olduğu ve kullanılan bazı immunsupresif ilaçların spot idrar sodyum atılımını farklılaştırabileceği bir grup olarak düşünüldüğünde böbrek nakilli hastalarda spot idrar sodyumu uygun bir gösterge olmayabilir.

Bizim bulgularımıza benzer şekilde Brezilya’da kan basıncı normal sınırlarda seyreden kişiler üzerinde yapılan bir değerlendirmede (781 hasta, KB <130/85 mmHg) metabolik sendrom olan ya da olmayan hastaların karşılaştırmasında 24 saatlik idrar sodyum atımları arasında bir fark görülmemiştir. Metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre üriner sodyum atılımı daha düşük saptanmıştır (10). Güney Kore’den bildirilen bir çalışmada ise; Korean National Health and Nutrition Examination Survey III (KNHANES III) verileri kullanılarak yapılmış, metabolik sendrom olan ve olmayanlarda idrar sodyum atımları arasında farklılık gözlenmemiştir (85).

Bizim bulgularımızdan farklı olarak 2014’te Ünal ve ark. 76 renal transplantasyonlu hastada yaptığı bir çalışmada metabolik sendrom 52 hastada (%68,4) saptanmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda günlük üriner sodyum atılımı anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (86). Benzer olarak Hoffman ve Cubeddu 24 saatlik üriner sodyum atılımının metabolik sendromlu hastalarda belirgin artmış olduğunu göstermiştir (78). Kore’de 17541 hastanın katıldığı ve spot idrar sodyum atılımına bakılarak yapılan bir çalışmada metabolik sendrom olanlarda olmayanlara göre idrar sodyum atılımı daha yüksek bulunmuştur (87). Söz konusu çalışmada hastalarda MS sıklığı gerek normal toplum, gerekse böbrek nakilli hasta gruplarında görülen prevalansın oldukça üzerinde saptanmış olması, çalışmada yer alan hasta grubunun uygun şekilde randomize edilememiş olması ve yeterli hasta sayısının bulunmamasından kaynaklı olabilir. Yine aynı çalışmada kullanılan immunsupresif ilaçların dağılımı bilinmemektedir.

Yüksek sodyum atılımı olan grupta, tuz alımının da yüksek olduğunu daha önce yapılan çalışmaları baz alarak öngörebiliriz. Baudrand ve ark. yüksek tuz alımının

metabolik sendrom riskini 2 kat arttırdığını göstermiştir. Buna ek olarak yüksek tuz alımının HT, dislipidemi, insülin direnci ve yüksek glukokortikoid üretimi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (77). Ayrıca yüksek tuz alımı intrasellüler kalsiyumu artırarak vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışına neden olmaktadır. Bu durumun da tip 2 ryanodin reseptörleri aracılığıyla beta hücrelerinde glukoz hemostazında defekt yarattığı ve hiperglisemiye eğilim yarattığı gösterilmiştir (88,89).

Bizim çalışmamızda, tuz alımı yüksek olan grupta “insülin düzeyleri” erkek hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur ve bu bulgu istatistiksel olarak belirgin düzeyde anlamlıdır ($p = 0,009$). İnsülini yüksek olan erkek hastaların TG düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,01$) Bu durumu da insülinin karaciğerdeki anabolik etkisi nedeniyle TG sentezini artırması ile meydana getirdiğini düşünmekteyiz. Ve TG’den zengin HDL-kol, daha çabuk yıkılmaya eğilimli olduğu için TG yüksekliği olan bu erkek bireylerde HDL-kol değerleri düşük bulunmuştur ($p=0,003$). Yine BUN (kan üre nitrojen) ve kreatinin düzeyleri istatistiksel olarak erkek hastalarda sırasıyla anlamlı yüksektir ($p=0,04$, $p=0,02$). Bu bulguları, kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek riskli grupta yer alan erkek hastaların, kadınlara oranla daha yüksek oranda tuz tükettikleri ve bu tuz tüketiminin paralel bir yansıması olan spot idrar sodyum atılımının bağımsız bir risk faktörü olabileceği yönünde yorumlayabiliriz. Yine bu hastalarda; artmış sodyum alımının etkisiyle plazma osmolalitesinin arttığını, buna bağlı olarak ekstrasellüler sıvı volümünün arttığını; bu artışlara bağlı olarak ADH düzeyinin ve susamanın arttığını ve efektif intravasküler volümün artışının renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive ettiğini öngörebiliriz. Sonuçta greft böbrek fonksiyonlarının sağlam olduğu düşünüldüğünde, idrar volümünün görece azaldığı ve idrar sodyumunun arttığı hipertansif bir tablo ile karşılaşırız.

Erkek hastalarda kas kitlesi kadınlara oranla yüksek olduğundan erkeklerde ortalama kreatinin düzeylerinin yüksekliği beklenen bir durumdur. Buna bağlı olarak kreatinin bazlı eGFR hesaplamalarının da benzer şekilde farklılık gösterdiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda düşük sodyum atılımı olan kadın hastalarda kreatinin anlamlı derecede düşük ($p<0,001$), eGFR anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0,03$).

Bulgularımızda spot idrar protein ortalaması erkeklerde kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Erkek transplant hastalarının proteinüri düzeylerinin yüksekliği, düşük sodyum atılımı olan grupta; sodyum atılımının düşük olmasının nedenini proteinürisi olan hastalarda protein ve sodyum kısıtlı diyet önerisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çünkü biliyoruz ki; diyetle yüksek sodyum alımı albuminüriyi artırmaktadır (90). Gerek yüksek düzeylerde alınan sodyum gerekse görece daha kötü fonksiyon gören greftleri nedeniyle erkek hastaların spot idrar sodyumu, uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek riskli bir grup olarak erkek böbrek nakilli hastaları işaret etmektedir.

Böbrek nakli alıcılarında hipertansif hastaların oranı %60-80 ve daha fazla olarak karşımıza çıkmakta ve böbrek nakli sonrası zamanla antihipertansif ilaç kullanımı artmaktadır (91,92). Hipertansiyon yalnızca major bir kardiyovasküler komplikasyon değildir, aynı zamanda sistolik KB ≥ 140 mmHg olan böbrek nakli alıcılarında greft kaybını artırmaktadır (93). Bu durum böbrek nakilli hastalarda kan basıncı kontrolünün büyük önemini göstermektedir. Ofis kan basıncı ölçümleri kesinlikle klinik kararlar için kullanılan en sık yöntem olmasına rağmen, 24 saat ambulatuvar kan basıncı (AKBM) ölçümü gibi tamamlayıcı ölçüm teknikleri takibi ve ev kan basıncı (KB) ölçümü, renal transplantasyon alıcılarında KB kontrolünde ve KB anormalliklerin tespitinde önemli bir iyileşme getirmiştir (94,95). Çoğu hastada, çeşitli ilaçlar 140/90 mmHg (ya da $\leq 130/80$) ve daha düşük bir kan basıncına ulaşmak için gereklidir. Tek bir işlevsel böbreği olan bu özel hastalarda, immunsupresif ve kortikosteroid ilaçlar da dahil olmak üzere kullanılan kısıtlama tedavisi nedeniyle KB kontrolüne ulaşmak zor olabilir.

Bizim çalışmamızda düşük ve yüksek sodyum atılımı olan gruplarda cinsiyete göre değerlendirildiğinde sodyum atılımları ile sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aralarındaki ilişki oldukça önemli bulunmuştur ($p=0,05$). Bu konuda farklı sonuçlara ulaşılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 1997–2009 yılları arasında böbrek nakli sonrası 1 yılda 24 saatlik idrar sodyum atılımının hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (96). Ancak bazı yazarlar, sodyum atılımı ile KB arasındaki ilişkinin eksikliğini bildirmiştir (97-99). Buna karşılık, Van den Berg ve ark. 660 böbrek nakli

hastasını içeren büyük bir çalışmada, 24 saatlik idrar sodyum atılımının sistolik ve diyastolik kan basıncı ile birlikte arttığını göstermiştir (101). Sodyum atılımı ile KB arasındaki ilişki hem transplant hem de non-transplant popülasyonda, her zaman sistolik için diyastolik kan basıncından daha fazla olmuştur (100, 101, 102, 103, 104). Çalışmamız verileri, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmasa bile, artmış sodyum atılımı olan hasta gruplarında kan basıncının daha yüksek seyrettiğini göstermektedir. Şu halde, kan basıncı kontrolü için sodyum alımının sınırlandırılması özellikle kardiyovasküler açıdan risk altında olan bu hasta grubunda oldukça önemli olarak kabul edilmelidir.

889 hastayla Japonya'da yapılan kesitsel bir çalışmada spot idrar sodyum konsantrasyonları ile sistolik KB arasında cinsiyetten bağımsız pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,047$) (105). İngiltere'de yapılan kesitsel bir çalışmada 45-79 yaş arası 23104 kadın ve erkek hastalar incelenmiş ve spot idrar örneklerinde bakılan sodyum/kreatinin oranının sistolik ve diyastolik KB'ları ile pozitif ilişkili saptanmıştır (106). Günlük üriner sodyum atılımı diyastolik KB, serum glukoz konsantrasyonu ve kreatinin klirensi ile korele saptanmış. Ek olarak üriner sodyum atılımı ile sistolik KB arasında anlamlı korelasyon saptanmamasına rağmen aralarındaki ilişki istatistiksel olarak sınırda saptanmıştır ($p: 0,056$) (86). Söz konusu veriler, çalışmamızdaki verilerle paralellik göstermektedir. Burada, spot idrar sodyum konsantrasyonu tek başına belirgin bir risk faktörü olmasa da, eşlik edebilecek risk faktörlerinin varlığında, hipertansiyon ve önemli bir komponenti olduğu metabolik sendrom açısından kayda değer bir önem arz edebileceği görülmektedir.

Yaptığımız çalışmada sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında sodyum atımlarına göre anlamlı farklılık izlenmedi. Hastalar kan basınçlarına göre kontrollü ($KB < 140/90$ mmHg) ve kontrolsüz ($\geq 140/90$ mmHg) olarak gruplandırıldığında ve spot idrar sodyum atılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,00$). Spot idrar sodyum atılım düzeyinin medyan değeri kan basıncı kontrollü olan hastalarda 66 (çeyrekler arası aralık 52), kan basıncı kontrollü olmayan hastalarda ise 43 (çeyrekler arası aralık 32) bulunmuştur. Bu değer arasındaki 23 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Sodyumun vücutta volüm

yüküne neden olarak hipertansiyon mekanizmasında yeri olması bu bulgumuzu desteklemektedir. Bu bulgulara dayanarak; kan basıncı regüle olmayan renal transplantlı hasta gruplarında tuz kısıtlaması olmaksızın kan basıncı kontrolünün mümkün olmadığı, tuz kısıtlamasının takibinin ise spot idrar sodyumuyla yapılabileceğini önermekteyiz.

Bu çalışmada takrolimus kullanan ve kullanmayan hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları karşılaştırılmıştır. Takrolimus kullanan hastaların sistolik kan basıncı medyan değeri 120 iken, kullanmayanların 130 saptanmıştır ve bu farklılık istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı bulunmuştur ($p:0,036$). Siklosporin kullanan hastalarda ise herhangi bir bağlantı saptanmamıştır. Yine benzer şekilde yapılmış bir çalışmada immunsupresif ilaç olarak kontrollü HT hastalarının %80'i takrolimus, kontrolsüz HT olan hastaların ise %50'si kullanmaktadır (99). Siklosporin sistemik ve renal (primer afferent arteriol etki) vasküler direnci artırır. Özellikle endotelin olmak üzere vazokonstriktörlerin artmış salınımının önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (107-109). Örnek olarak, siklosporin insanlarda uzun süreli tedavilerde geçici olarak renal vazokonstriksiyona neden olur; bu cevap da üriner endotelin atılımındaki artış ile ilişkilidir (108). Endotelinin buradaki patogenetik rolü ratlarda siklosporinin sebep olduğu kan basıncı artışının endotelin reseptör antagonistleri ile düşürülebilmesi nedeni ile öne sürülmüştür (99, 107). Ek faktörler henle kulbunda artmış sodyum transportunu da içerebilir (110). Bu da siklosporinin kan basıncı artışına dolaylı yolla diğer immunsupresif ajanlara göre daha fazla etki eden bir ilaç olması nedeniyle kan basıncının yüksek olmasının bir kısmını açıklayabilir (111). Bu nedenle, spot idrar sodyumunun yüksek bulunduğu, kan basıncının kontrol altına alınamadığı hastalarda immunsupresif rejimin gözden geçirilmesi uygun olabilir. Bu bulgunun sağlamaştırılması için daha geniş örneklem içeren daha büyük çaplı çalışmalar planlanabilir.

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. İlk olarak çalışmamız görece az sayıda renal transplantasyonlu grubu içermektedir. Hastaların 24 saatlik sodyum tüketimleri güvenilir bilgi alınamadığı için kayıt altına alınamamıştır. Günlük sodyum alımının ve sodyum atılımının altın standart göstergesi 24 saatlik idrarda sodyum ölçümüdür. Yapılan çalışmalarda spot idrar sodyum atılımı ile 24 saatlik idrarda sodyum atılımı arasında anlamlı korelasyon olduğu gösterilmesine rağmen spot idrarda sodyum

atılımı altın standart yöntem değildir. Biz spot idrar sodyum atılımı ile metabolik sendrom, sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında bir ilişki gösteremedik. Karıştırıcı faktörler de gözönüne alınarak yeniden değerlendirilmelidir. Hastalarımızdan ilk sonuçları desteklemek için spot idrar sodyum değerlerini tekrar etmedik. Biliyoruz ki böbrekler fazla tuz tüketiminde natriürez veya kısıtlı tuz tüketiminde de sodyum geri emilimini artırarak volüm kontrolü ve kan sodyum kararlı düzeyini sağlamak için uyum göstermektedir. Hastaların kan basınçlarını sadece kontrol sırasında yaptığımız ölçümler olarak kaydettik. Bu nedenle maskeli hipertansiyon (normal ofis KB fakat evde yüksek KB) ve beyaz önlük hipertansiyonu (yüksek ofis KB fakat evde normal KB) ayırt edilememiştir. Aynı zamanda hastaların sigara içiciliğini sorgulamadık; ancak sigara kullanımı kan basıncını artırmaktadır. Bizim hastalarımızın transplantasyon sonrası geçen süreleri ortalama olarak $7,92 \pm 6,4$ yıldır. Ve trans sonrası süre arttıkça kronik allograft disfonksiyonu meydana geldiği bilinmektedir. Çalışmamızda yer alan hastalar, böbrek fonksiyonları normal ya da yüksek normal olarak stabil seyreden hastalar olduğundan, bu hasta gruplarında kronik allograft disfonksiyonunun derecesini değerlendirecek transplant böbrek biyopsisi verisi bulunmamaktadır. Çalışmaya katılan hastalarda son bir ay içerisinde ilaç değişikliği yapılmamasına rağmen antihipertansif ve diüretik kullanımları kayıt altına alınması daha doğru olabilirdi. Özellikle tiazidler olmak üzere diüretiklerin hipovolemik hiponatreminin en sık nedeni olduğunu biliyoruz. ACE inhibitörleri ve ARB'ler RAAS'ı inhibe ederek sempatotik etki ve natriüreze neden olarak idrar sodyum atılımını artırmaktadırlar. Yine de spot idrar sodyumunda artış olan hastalarda renin-angiotensin sisteminin aktive olduğunu öngörebiliriz. Bu nedenle, bu grup hastalarda, kardiyovasküler ve MS açısından artmış risk faktörleri de göz önüne alınarak ACE-inhibitörü veya ARB grubu ilaç kullanımı önerilebilir.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; spot idrar sodyum atılımı, genel toplumda olduğu gibi özel bir hasta grubu olan böbrek nakilli hastalarda da sodyum alımını değerlendirmek için kullanılabilen ucuz ve görece etkili bir tarama yöntemi olarak görülebilir. Özellikle

erkek cinsiyet, böbrek fonksiyonunda bozukluk ve kan basıncı yüksek olan böbrek nakli alıcılarında daha değerli bir takip yöntemi olarak değerlendirilebilir.



KAYNAKLAR

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 39(2 suppl 1):S73, 2002.
2. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Sifil A. “Türkiye’de nefroloji, diyaliz ve transplantasyon, Özet raporu 2009” Türk Nefroloji Derneği yayınları, Pasifik reklam ve tanıtım hizmetleri / Metris matbaacılık, İstanbul, 2010
3. Seyahi N, Altıparmak MR, Ateş K, Trabulus S, Süleymanlar G. Türkiye’de Renal Replasman Tedavilerinin Güncel Durumu: Türk Nefroloji Derneği Kayıt Sistemi 2014 Yılı Özet Raporu, *Turk Neph Dial Transp*, 24 (1): 10-16, 2015.
4. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, Held PJ, Port FK. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 2;341(23):1725-30, 1999 Dec.
5. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2;342(9):605 12, 2000 Mar.
6. Erek E, Sever MS, Akoglu E, Sariyar M, Bozfakioglu S, Apaydin S, Ataman R, Sarsmaz N, Altıparmak MR, Seyahi N, Serdengeçti K. Cost of renal replacement therapy in Turkey. *Nephrology (Carlton)*. 9, 33-38, 2004.
7. Wynn JJ, Distant DA, Pirsch JD , Norman D, Gaber AO, Ashby VB, Leichtman AB. Kidney and pancreas transplantation. *Am J Transplant*. 3 Suppl 4:64-77, 2004.
8. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Arndorfer JA, Cibrik DM, Kaplan B: Survival improvement among patients with end-stage renal disease: Trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol*12:1293–1296,2001.
9. ANZDATA Registry Report 2006: Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry, Adelaide, South Australia,2006.
10. USRDS: Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005.
11. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 37(12):1595-607. Review.607, 1988 Dec.
12. Sencer, E (editör). *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi; 726-33, 2001.
13. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 287:356-9, 2002.

14. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, Morris R, Zavaroni I, van Dam R, Feskings E, Gabriel R, Diet M, Nilsson P, Hedblad B. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 28: 364-76, 2002.
15. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın bas suçlusu metabolik sendrom sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Ars.* 30: 8-15.7, 2002.
16. Kozan O, Oguz A, Abaci A, Erol C, Ongen Z, Temizhan A, Celik S. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutrition.* 61: 548-53, 2007.
17. Gundogan K, Bayram F, Capak M, Tanriverdi F, Karaman A, Ozturk A, Altunbas H, Gökce C, Kalkan A, Yazici C. Prevalence of metabolic syndrome in Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity and dyslipidemia. *Metab Syndr Relat Disord.* 7(5):427-34. Doi: 10.1089/met.2008.0068, 2009 Oct.
18. Gundogan K, Bayram F, Gedik V, Kaya A, Karaman A, Demir O, Sabuncu T, Kocer D, Coskun R. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* 20;9(2): 243-253. Doi: 10.5114/ aoms.2013.34560, 2013 Apr.
19. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Part 1, Geneva: WHO Department of Noncommunicable Disease Surveillance; 1999.
20. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation,* 110(2): 227-39, 2004.
21. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome 2006.
22. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Insitute Scientific Statement. *Circulation,* 112:2735-52, 2005.
23. Mehmet Ali Nahit Şendur, Gülay Sain Güven , Metabolik Sendroma Güncel Bakış, *İç Hastalıkları Dergisi,* 18: 125-131, 2011.
24. Endokrinoloji Metabolizma ve Diabet: Özata M, Yöner A. (Editörler). 1. baskı. İstanbul Medical Yayıncılık, 550-63, 2006.

25. Larance M, Ramm G, James DE. The GLUT4 code. *Mol Endocrinol.* 22:226-233, 2008.
26. Armoni M, Kritiz N, Harel C, Bar-Yoseph F, Chen H, Quon MJ, Karnieli E. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma represses GLUT4 promoter activity in primary adipocytes and rosiglitazone alleviates this effect. *J Biol Chem.* 278:30614-30618, 2003.
27. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and It's Complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: Department of Noncommunicable Disease Surveillance, World Health Organization; 1999.
28. Greenspan FS, Gardner DG. *Basic and Clinical Endocrinology.* 7th ed, New York, Mc Graw Hill, 660-666, 2004.
29. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Diabetes Mellitus. Cell Biology of Insulin Secretion.* 14th ed, Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 83-102, 2005.
30. Yoshiaki Kido, Jun Nakae, Domenico Accili. The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab.* 86: 972-979, 2001.
31. American Diabetes Association: Consensus Development Conferance on Insulin Resistance 1997. *Diabetes Care,* 21: 310-314, 1998.
32. Kahn R. Insülin resistance, insensitivity and unresponsiveness. A necessary distinction. *Metabolism,* 27(2): 1893-1902, 1987.
33. Yki-Jarvinen H. Role of insülin resistance in the pathogenesis of NIDDM. *Diabetologia,* 38: 1378-1388, 1995.
34. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. Istanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 237-243, 2001.
35. Karsıdag K. Karaciger ve Beta Hücrelerinde Insülin Direnci.1. Metabolik Sendrom Sempozyumu. Antalya, 75-7, 2004.
36. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest.* 106(2): 171-6, 2000.
37. Garrow JS and Webstar J. Quetlet index (W/H^2) as a measure of fatness. *Int. J Obesity,* 9: 147-53, 1985.
38. World Healt Organization, "Obesity: preventing and managging the global epidemic. Report of a WHO consultation", World Healt Organization Technical Report Series 894, 2000.
39. Alper S, Fahri B, Cem B, Muge O, Ahmet K, Vedia G. Waist Circumference Cutoff Points to Predict Obesity, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk in Turkish Adults. *International Journal of Endocrinology* Volume, Article ID 767202, 2013.
40. Pouliot MC, Depres JP, Lemieux S. Waist circumference and abdominal sagittal diameter. Best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose

- tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *AM J Cardiol*, 73: 460-468, 1994.
41. Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32856 women. *Am J Epidemiol*, 119: 71-80, 1984.
 42. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care*, 22(3):10-3, 1999.
 43. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*, 8(20): 635-53, 2002.
 44. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12):1595-607. Review.607, 1988 Dec.
 45. Yanai H, Tomono Y, Furutani N, Yoshida H, Tada N. The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome *Nutrition Journal*, 7: 10-11.2008.
 46. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88: 2399-403, 2003.
 47. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC. Hypercoagulability in the metabolic syndrome *Current Opinion in Pharmacology* 2005; 5: 155-59.
 48. Waki H, Tontonoz P. Endocrine Functions of Adipose Tissue *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis*, 2: 315-6, 2007.
 49. Haffner MS. Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers? *The Am J of Med*, 120 (9): 10–7, 2007.
 50. Deedwania PC. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in the Metabolic Syndrome *Current Diabetes Reports*, 3: 289–92, 2003.
 51. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340(6): 448-54.62, 1999.
 52. Baumann H. The acute phase response. *Immunol Today*, 15(2): 74-80, 1994.
 53. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 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). *J Hypertens* 31: 1281-357, 2013.
 54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope

- LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2007 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). *European Heart Journal* 28: 1462-536, 2007.
55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560, 2003.
56. Fuster V, Kelly BB. *Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health*. National Academies Press (US), 2010.
57. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 23: 1817-23, 2005.
58. Çağlar N. Prevalance awareness and control of hypertension in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 5: 1-4, 2012.
59. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. *Kaplan's Clinical Hypertension*. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 1-3, 2010.
60. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of cardiovascular Medicine*. Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.
61. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Ford DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med* 168: 643-8, 2008.
62. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, Forsberg L, Svensson R, Faire U, Martin NG, Pedersen NL. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 20: 1543-50, 2002.
63. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease A Textbook of cardiovascular Medicine*. Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.
64. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 13: 1209-15, 1995.
65. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, Kaye DM. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. *Hypertension* 48: 278-85, 2006.

66. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. *Circulation* 116: 1306-17, 2007.
67. Bonita JS¹, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res* 55: 187-98, 2007.
68. Marchesi C1, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol Sci* 29: 367-74, 2008.
69. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 37-38, 2005.
70. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care* 31: 170-80, 2008.
71. He FJ, MacGregor GA. Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 22: 298-305, 2007.
72. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazzi F, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, P Bezante G, Sette MD, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 16: 399-404, 2002.
73. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM, Klein BE, Hubbard LD. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 287: 1153-9, 2002.
74. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 20:7-14, 1993.
75. Mann SJ, Gerber LM. Estimation of 24-hour sodium excretion from spot urine samples. *J Clin Hypertens*. 12:174-80, 2010.
76. Rhee MY, Kim JH, Shin SJ, Gu N, Nah DY, Hong KS, Cho EJ, Sung KC, Estimation of 24-hour urinary sodium excretion using spot urine samples, *Nutrients*, 6, 2360-2375, 2014.
77. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Vohringer PA, Cerda J, Owen G, Kalergis AM, Fardella CE. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(5): 677-84, 2014.
78. Hoffmann S, Cubeddu LX: Salt and the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19: 123-28, 2009.
79. Jiang L, Huang W, Liang Y, Wang F, Duan X, Yang X, Wen J, Wang N. Metabolic syndrome, C-reactive protein and microalbuminuria in a rural Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*, 14: 118, 2013.
80. Donovan DS, Solomon CG, Seely EW, Williams GH, Simonson DC. Effect of sodium intake on insulin sensitivity. *Am J Physiol*, 264: E730-34, 1993.

81. Teixeira AP, Fernandes NM, Mata GF Chaoubah A, Paula RB, Bastos MG. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in renal transplant recipients. *J Bras Nefrol*, 34: 16–21, 2012.
82. Fabbian F, Bergami M, Molino C Alfredo De Giorgi AD, Pala M, Longhini C, Portaluppi F. Risk factors for metabolic syndrome instable Italian renal transplant patients. *Clin Exp Nephrol*, 15: 560–66, 2011.
83. Cheung CY, Chan HW, Liu YL Chan YH, Wong HS, Chak WL, Choi KS, Chau KF, Li CS. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese renal transplant recipients. *Hong Kong Med J*, 14: 379–84, 2008.
84. Rodrigues SL, Baldo MP, de Sá Cunha R, Andreão RV, Del Carmen Bisi Molina M, Gonçalves CP, Dantas EM, Mill JG. Salt excretion in normotensive individuals with metabolic syndrome: a population based study. *Hypertens Res*.32:906–910, 2009.
85. Kim BK, Lim YH, Kim SG, Kim YM, Shin J. Relationship between sodium intake and blood pressure according to metabolic syndrome status in the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Blood Press Monit*.17:120–127, 2012.
86. Unal A, Kocyigit I, Sipahioglu MH, Tokgoz B, Oymak O, The relationship between daily urinary sodium excretion and metabolic syndrome in patients with kidney transplantation. *Ann Transplant* ; 19:397-402, 2014.
87. Won JC, Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between estimated 24-h urinary sodium excretion and metabolic syndrome in korean adults the 2009 to 2011 korea national health and nutrition examination survey, *Medicine*, 95(15): e3153, Apr, 2016.
88. Santulli G, Pagano G, Sardu C, Xie W, Reiken S, D'Ascia SL, Cannone M, Marziliano N, Trimarco B, Guise TA, Lacampagne A, Marks AR. Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 125:4316, 2015.
89. Alexiewicz JM, Gaciong Z, Parise M, Karubian F, Massry SG, Campese VM. Effect of dietary sodium intake on intracellular calcium in lymphocytes of salt-sensitive hypertensive patients. *Am J Hypertens.*;5:536–541, 1992.
90. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Janssen WM, Gansevoort RT, Navis GJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 256: 324-330, 2004.
91. First M: for the Transplant Therapy Outcomes Study Group. Study 1: long-term cardiovascular risk after kidney transplantation. *Transplant Rev* 4:s4, 2003.
92. Campistol J, Romero R, Paul J, Gutiérrez-Dalmau A: Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant*, 19(suppl 3):62–66, 2004.
93. Opelz G, Wujciak T, Ritz E: Association of chronic kidney graft failure with recipient blood pressure. *Kidney Int*, 53:217–222, 1998.
94. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R: Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*, 47:846–853, 2006.

95. Agena F, Dos Santos Prado E, Soares Souza P, Da Silva GV, Lemos FB, Mion D Jr, Nahas WC, David-Neto E: Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant*, 26:3745–3749, 2011.
96. Rodrigo E, Monfá E, Albines Z, Serrano M, Fernandez-Fresnedo G, Ruiz JC, Piñera C, Palomar R, Martín-Penagos L, Arias M. Sodium excretion pattern at 1 year after kidney transplantation and high blood pressure, *Ann Transplant*, 20: 569-575, 2015.
97. Moeller T, Buhl M, Schorr U, Distler A, Sharma AM. Salt intake and hypertension in renal transplant patients. *Clin Nephrol*, 53: 159–63, 2000.
98. Ramesh Prasad GV, Huang M, Nash MM, Zaltzman JS: The role of dietary cations in the blood pressure of renal transplant recipients. *Clin Transplant*, 20: 37–42, 2006.
99. Saint-Remy A, Somja M, Gellner K, Weekers L, Bonvoisin C, Krzesinski JM. Urinary and dietary sodium and potassium associated with blood pressure control in treated hypertensive kidney transplant recipients: an observational study. *BMC Nephrol*, 13: 121, 2012.
100. Van den Berg E, Geleijnse JM, Brink EJ, van Baak MA, Homan van der Heide JJ, Gans RO, Navis G, Bakker SJ. Sodium intake and blood pressure in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 27: 3352–59, 2012.
101. Kotchen TA, Cowley AW Jr, Frohlich ED: Salt in health and disease – a delicate balance. *N Engl J Med*, 368: 1229–37, 2013.
102. Mentz A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, Lanan F, Puoane T, Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S. PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*, 371: 601–11, 2014.
103. Ortega RM, López-Sobaler AM, Ballesteros JM, Pérez-Farinós N, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Perea JM, Andrés P. Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *Br J Nutr*, 105: 787–94, 2011.
104. Dyer A, Elliott P, Chee D, Stamler J: Urinary biochemical markers of dietary intake in the INTERSALT study. *Am J Clin Nutr*, 65(4 Suppl.): 1246S–1253S, 1997.
105. Umesawa M, Yamagishi K, Noda H, Ikeda A, Sawachi S, Muraki I, Chei CL, Cui R, Nagao M, Ohira T, Sankai T, Tanigawa T, Kitamura A, Kiyama M, Iso H. The relationship between sodium concentrations in spot urine and blood pressure increases: a prospective study of Japanese general population: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS), *BMC Cardiovasc Disord*. 16(1):55, 2016 Mar 5.
106. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, O'Brien E, Wareham N, Day N. Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *Am J Clin Nutr*. 80:1397–403, 2004.

107. Takeda Y, Miyamori I, Wu P, Yoneda T, Furukawa K, Takeda R. Effects of an endothelin receptor antagonist in rats with cyclosporine-induced hypertension. *Hypertension*, 26:932, 1995.
108. Watschinger B, Sayegh MH. Endothelin in organ transplantation. *Am J Kidney Dis*, 27:151, 1996.
109. Perico N, Ruggenenti P, Gaspari F, Mosconi L, Benigni A, Amuchastegui CS, Gasparini F, Remuzzi G. Daily renal hypoperfusion induced by cyclosporine in patients with renal transplantation. *Transplantation* 1992; 54:56.
110. Esteva-Font C, Ars E, Guillen-Gomez E, Campistol JM, Sanz L, Jiménez W, Knepper MA, Torres F, Torra R, Ballarín JA, Fernández-Llama P. Cyclosporin-induced hypertension is associated with increased sodium transporter of the loop of Henle (NKCC2). *Nephrol Dial Transplant*, 22:2810, 2007.
111. Curtis J, Luke R, Jones P, Dietheim A: Hypertension in cyclosporine-treated renal transplant recipients is sodium-dependent. *Am J Med*, 85:134–138, 1988.