

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**BÖBREK TRANSPLANT HASTALARINDA DİYETTE SODYUM
KISITLAMASININ KAN BASINCI ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Zeki SOYPAÇACI

NEFROLOJİ BİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Şule ŞENGÜL

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Nefroloji uzmanlık eğitimim süresince katkılarından dolayı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde bulunduğu dönemde Doç. Dr. Zerrin BİCİK'e ve ardından yan dal eğitimimin tamamlanmasındaki yardım ve katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Oktay KARATAN başta olmak üzere Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent ERBAY, Prof. Dr. Neval Duman, Prof. Dr. Kenan ATEŞ, Prof. Dr. Şehsuvar ERTÜRK, Prof. Dr. Gökhan NERGİSOĞLU, Doç. Dr. Sim KUTLAY'a ve Transplantasyon Ünitesinde çalıştığım süre boyunca tez çalışmamın yönlendirilmesi dahil bir çok konuda benden destek ve yardımlarını esirgemeyen Transplantasyon Ünitesi Başkanı Doç.Dr. Kenan KEVEN'e, tez danışmanım Doç. Dr. Şule ŞENGÜL'e ve düşük sodyumlu diyet hazırlanmasında, hastaların bu diyet programına uyumunu sağlamada özverili çalışmasıyla yardımcı olan Hacettepe Üniversitesi Sağlık Teknolojisi Yüksek Okulunda görevli Yrd. Doç. Dr. Emine AKAL YILDIZ'a teşekkür etmek istiyorum. Tez çalışmam süresince hastalarımın organizasyonunun sağlanmasında içten çalışmasıyla destek veren poliklinik görevlisi Ümit AKYEL'e, hastaların ayaktan kan basıncı takiplerinin yapılmasında yardımcı olan Kimyager Çiğdem SÜMER'e, Transplantasyon Ünitesinin ve Nefroloji Bilim Dalının diğer tüm çalışanlarına ve eğitime katkılarından dolayı böbrek transplant hastalarımıza, hayatım boyunca hep yanımda olan, gösterdikleri sabır ve sevgiyle çalışmalarımın devamında beni her zaman destekleyen eşim ve çocuklarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Zeki SOYPAÇACI

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. POSTTRANSPLANT HİPERTANSİYON PATOGENEZİ	2
2.1.1. Kortikosteroidlerin Rolü	3
2.1.2. Kalsinörin İnhibitörlerinin Etkisi	3
2.1.3. Allograft Disfonksiyonu	4
2.1.4. Su ve Tuz Retansiyonu.....	4
2.1.5. Nitrik Oksit Sentezinde Bozulma.....	5
2.2. TUZ DUYARLILIĞI	5
2.3. AYAKTAN KAN BASINCI TAKİBİ.....	6
2.4. 24-SAATLIK İDRARDA SODYUM ÖLÇÜMÜ	7
2.5. SPOT İDRARDA SODYUM/KREATİNİN ORANI VE TAHMİNİ GÜNLÜK SODYUM ATILIMI	8
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	9
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ.....	9
3.2. HASTA İZLEMİ	9
3.3. 24-SAATLIK AYAKTAN KAN BASINCI TAKİBİ.....	10
3.4. LABORATUVAR YÖNTEMLERİ.....	11
3.5. İDRAR ÖRNEKLEMESİ VE GLOMERÜLER FİLTASYON HIZ ÖLÇÜMÜ.....	11
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	12
4. BULGULAR.....	13
5. TARTIŞMA	20
6. ÖZET.....	27
7. SUMMARY	29
8. KAYNAKLAR.....	31

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon (HT), ilerlemiş böbrek hastalarında, böbrek transplantasyonu öncesi ve sonrasında klinik gidişi olumsuz yönde etkileyen önemli bir sorundur. Kardiyovasküler hastalıklar için de en önemli risk faktörlerinden biridir. Aynı zamanda HT, böbrek transplantasyonu yapılmış hastalarda greft böbrek fonksiyonlarının bozulmasına sebep olabilir ve uzun süreli greft böbrek sağkalımında etkili immünolojik olmayan faktörler arasında yer alır. Bu nedenle HT'yi zamanında doğru şekilde tanımak ve tedavi etmek önemlidir.

Esansiyel HT'si olan hastaların yaklaşık %50'si tuza duyarlıdır ve bu duyarlılık yaşla birlikte artmaktadır. Tuz duyarlı hastalarda, diyetle artan tuz tüketimiyle kan basınçlarının arttığı gösterilmiştir. Tuz duyarlılığının, kan basıncındaki artışın yanında, kan basıncında gece beklenen düşme cevabını bozduğu (*non-dipper*), sol ventrikül hipertrofisi ve proteinüri gelişim riskini de artırdığı bilinmektedir. Tuz duyarlılığıyla ilgili çalışmalar daha çok esansiyel HT hastaları üzerinde yapılmıştır. Böbrek transplantasyonu alıcılarında, diyetteki tuz tüketiminin kan basıncı üzerindeki etkisini ve önemini inceleyen çalışmalar yetersizdir. Bu nedenle diyetteki tuz kısıtlamasının böbrek transplantasyonu sonrasında gelişen HT'deki etkisini incelemek amacıyla bu prospektif çalışmayı yaptık.

2. GENEL BİLGİLER

Yıllar içinde transplantasyon alanında yeni immünsupressif rejimlerin geliştirilerek kullanılmasından sonra, sağkalım sonuçlarında önemli ölçüde iyileşmeler gözlenmiştir. Buna karşı böbrek transplantasyon hastalarının her yıl yaklaşık %5'i greft böbreklerini kaybederler. Bu kayıpta sadece immünolojik sebepler rol oynamaz, aynı zamanda immünolojik olmayan faktörler de rol oynayabilir. Bu faktörler, kronik posttransplant nefropati gelişimi ve progresyonuyla özellikle geç dönemdeki greft kaybından sorumlu olurlar. Bunlar arasında HT, hiperlipidemi, proteinüri, genetik yatkınlık, viral enfeksiyon ve immünsupressif ilaç nefrotoksitesi sayılabilir. Bu faktörler arasında bulunan HT, kronik allogreft yetmezliğinin hem sebebi hem de sonucu olabilir. HT, sıklıkla böbrek transplantasyonundan önce saptanmakta, transplantasyondan sonra devam etmekte ve kronik allogreft nefropati riskini de arttırmaktadır (1). Sistolik kan basıncındaki her 10mmHg'lık yükselmenin greft kaybını %12-15 kadar arttırdığı bildirilmektedir (2). Bu anlamda "Avrupa En İyi Uygulamalar Kılavuzlarında" böbrek transplantasyon hastalarındaki hedef kan basıncının, proteinürisi olmayan hastalarda <130/80mmHg, proteinürik hastalarda <125/75mmHg olması önerilmektedir (3). Hiperkolesterolemi, obezite, ateroskleroz, polisitemi ve diyetle fazla tuz tüketimi posttransplant HT gelişimine katkıda bulunan diğer faktörlerdir (1). Böbrek transplantasyonu sonrası HT, sık karşılaşılan bir problemdir (4,5). Posttransplant HT, siklosporin-A (CSA) kullanımından önce %40-60 arasında saptanırken, CSA'dan sonra %90'a kadar varan oranlarda HT görüldüğü bildirilmektedir (6,7). Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış bir çalışmada, 1976-1992 yılları arasında böbrek transplantasyonundan sonraki 1 yılda antihipertansif ilaç kullanımının %73.3'den; 1993-2002 yılları arasında %94.8'e çıktığı rapor edilmiştir (4).

2.1. *Posttransplant HT Patogenezi*

Posttransplant HT gelişiminden sorumlu birçok mekanizma ileri sürülmüş olmasına rağmen, kalsinörin inhibitörleri (KNİ) veya kortikosteroidlerle tedavi, su ve tuz retansiyonuna yol açan bozulmuş allogreft fonksiyonu, dolaşımda artmış endotelin (ET) seviyesi, bozulmuş nitrik oksit (NO) üretimi ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış başlıca sorumlu mekanizmalardır (4).

2.1.1. Kortikosteroidlerin Rolü

Glukokortikoidler, normal bireylerde epinefrine, anjiyotensin-II'ye ve diğer pressörlere karşı kan basıncı cevabını arttırarak, kan basıncını yükseltici etki gösterirler. Doza bağımlı olarak kardiyak atım haciminde artışı da içeren önemli hemodinamik etkilere sahiptirler. Sempatik tonusu etkilemezler. Glukokortikoidlerle ilişkili HT mekanizmasının, sodyum ve sıvı alımından bağımsız olarak ortaya çıktığı görülmektedir. Diyetteki fazla tuz alımı, kortikosteroidlerin hipertansif etkisini arttırmaktadır. Böbrek transplantasyonu sonrasında kullanılan steroid dozları, mineralokortikoid reseptörlerinin aktivasyonuna yol açarak, özellikle yüksek sodyum alımı sırasında potasyumun atılımına neden olurlar. Kortikosteroidlerin, idame dozlarında da, posttransplant HT gelişimine katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır. Böbrek transplantasyon sonrası bu ilaçların kesilmesinin veya doz azaltılmasının, kan basıncında önemli azalmaya yol açtığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu etki özellikle düşük doz CSA alan hastalarda önemlidir (6).

2.1.2. Kalsinörin İnhibitörlerinin Etkisi

Böbrek transplantasyon alıcılarında, KNİ'lerinin, HT'ye yol açtıkları birçok klinik çalışmada gösterilmiştir. CSA dozunun azaltılması, CSA'dan KNİ olmayan immünsupresif ilaçlara geçilmesi veya CSA'nın kesilmesi, kan basıncı seviyelerinde düşme sağlarken, kullanılan antihipertansif ilaç sayısını da azaltmıştır. İleri derecede allograft disfonksiyonu olan hastalarda, KNİ'lerinin kesilmesi veya dozlarının azaltılmasının, kan basıncı seviyeleri üzerinde sadece küçük bir etkisi vardır. Takrolimusun, CSA'ya göre daha az ciddiyette HT'ye yol açtığı yönünde kanıtlar bulunmaktadır. KNİ ile ilişkili HT'de altta yatan mekanizma, özellikle böbrekteki belirgin vazokonstriksiyonla ilişkilidir. KNİ'leri birçok vazodilatör mekanizmayı etkilemektedirler. Bunlar, prostasiklin ve endotelden açığa çıkan NO gibi vazodilatör maddelerin üretimindeki bozulma ve ET gibi potent vazokonstriktörlerin üretimindeki artıştır. CSA ile tedavi edilen böbrek transplantasyon alıcılarında, ET'nin dolaşımdaki seviyelerinin ve idrarla ekskresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir. CSA'nın hipertansif etkisi üzerine renin anjiyotensin sisteminin rolü daha azdır. Deneysel çalışmalar, KNİ'lerinin, sempatik sinir sistemi aktivitesini de arttırdığını göstermektedir. KNİ alımını, böbrek içerisinde renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızını (GFH) azaltan yoğun bir afferent arteriyoller vazokonstriksiyon izler. KNİ ile ilişkili allograft endotelial hasarına özellikle dikkat etmek gerekir. Bu tipteki hasar, mikroanjiyopatik hemolitik anemiyle beraber

akselere HT sendromuna yol açabilir. Böyle bir durum CSA veya takrolimus altında ortaya çıktığında, sıklıkla hızlı bir kreatinin artışıyla beraber hemolitik üremik sendrom şeklinde gelişebilir (6).

2.1.3. Allograft Disfonksiyonu

Greft böbrek fonksiyonu, kan basıncının en güçlü belirleyicisidir. Gecikmiş greft böbrek fonksiyonu olan hastalarda, posttransplant periyodun hemen başında ciddi HT gelişimi gözlenebilir. Fonksiyonu iyi bir greft böbrek, alıcısındaki kan basıncını normalleştirebilir. Posttransplant ilk birkaç günde birçok hastada var olan hipervolemi, HT gelişimine katkıda bulunur. Greft böbrek fonksiyonu iyi olan hastalarda, volüm artışı nadiren ciddi HT'ye neden olur. Posttransplant ağırlaşan HT varlığı, akut ve kronik greft patolojisinin de ortaya çıkışını arttırmaktadır. Kronik nativ böbrek hastalığı olanlarda HT, GFH'nin düşmesiyle artar. Özellikle glomerüler hastalığı olanlarda HT ciddi olur. Kronik transplant glomerülopatili hastalarda ve böbrek transplantasyonu sonrası fokal segmental glomerüloskleroz gelişen hastalarda önemli düzeyde HT gelişimi beklenir (6).

2.1.4. Su ve Tuz Retansiyonu

Esansiyel HT'li hastalarda, kan basıncı üzerine diyetteki tuz alımının önemli etkisinin olduğu bilinmektedir. Tuz kısıtlaması, HT tedavisinde farmakolojik olmayan yöntemler içerisinde sayılır (8). Sodyum yüklemesi, normotansif ve hipertansiflerde hemen her zaman kan basıncında artışla birlikte olur. Sodyum retansiyonu, ekstraselüler sıvı hacmini genişleterek HT'ye yol açar. Ekstraselüler sıvı hacminde yeterli düzeyde genişleme olmaması halinde, kan basıncını doğrudan arttırmamaktadır. Ekstraselüler sıvı hacminin değerlendirildiği çalışmalarda, esansiyel HT'li hastalarda, toplam değişebilir sodyum miktarıyla ilgili çelişkili sonuçların bulunması, bu hastalığın farklı fazlarının varlığıyla açıklanmaktadır. Hastalığın erken döneminde, normal ekstraselüler sıvı hacmi nedeniyle normal kardiyak atım hacmi, ekstraselüler sıvı hacminin artmasıyla da artmış kardiyak atım hacmi ve geç safhada sistemik damar direncindeki artış şeklinde olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen periferik damar direnci, sodyum-potasyum-ATPaz (Na-K-ATPaz) pompasının endojen inhibitörleriyle arttırılabilmekte ve bu inhibitörler, ekstraselüler sıvı hacmindeki genişlemenin sonucunda oluşarak salınmaktadır. Endojen ouabain benzeri bileşikler, Na-K-ATPaz pompasını inhibe edebilir ve sitozolik Na içeriğinde sürekli bir artışa sebep olur, bu da sitozolik Na/kalsiyum-değiştirici (Na/Ca-exchanger) aktivasyonuna yol açarak, sitozolik Ca artışı sağlayabilir.

Artan sitozolik Ca, miyokard kontraktilitesini arttırırken, vazokonstriksiyona da katkıda bulunabilir (9,10).

2.1.5. Nitrik Oksit Sentezinde Bozulma

NO, tuz duyarlı HT gelişiminde basınç-natriürez ilişkisinin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu nedenle NO sentezindeki bozulma, tuz duyarlı HT'yi ortaya çıkarabilir veya daha da ağırlaştırabilir. Diğer yandan endotelial NO sentaz genindeki mutasyonlar, anormal NO oluşumu ve kardiyovasküler olayların gelişimiyle ilişkili olabilir. Özellikle 4a/b gen polimorfizmi, NO üretiminin genetik kontrolünden ve tuz alımına kan basıncı cevabından sorumlu bir genetik faktör olabilir. Bu genotipe sahip bireylerde azalmış NO üretimi, kan basıncıyla artmış tuz duyarlılığı arasındaki ilişkiden sorumlu olabilir (11).

2.2. Tuz Duyarlılığı

Esansiyel HT hastalarının yaklaşık %50'si tuz duyarlıdır. Tuz duyarlılığı yaşla birlikte artmaktadır. Tuz duyarlılığı, gün içerisinde düşük ve yüksek düzeyde sodyum alımlarından sonra kan basınçları arasında en az %10 düzeydeki farklılığı tanımlar (12). Basınç natriürezi, ilk olarak Guyton tarafından tanımlanmış, kan basıncındaki artma halinde sodyum atılımının arttığı ve kan hacminin azaldığı, kan basıncının düşmesi halinde ise sodyum atılımındaki azalma ile kan hacmi ve arter basıncındaki artışı ifade etmek üzere kullanılmıştır (13). Tuz retansiyonu sonrasındaki tuza bağlı HT patogeneğinde, nöroendokrin faktörler ile böbrek arasındaki karmaşık etkileşim bulunabilir. Burada prostaglandinler, endotelle ilişkili gevşetici faktör, atrial natriüretik faktör, kinin-kallikrein sistemi gibi natriüretik ve vazodilatör ajanların muhtemel rolleri olabilir (14). Aynı zamanda tuz duyarlılığı herediter olabilir. Devam eden çalışmalar, tuz duyarlılığından sorumlu genin tanımlanabilmesine yöneliktir. Dahl tuz duyarlı ratlarla normotansif ratlar arasında polimorfik farklılıklar tanımlanmış olmasına rağmen, henüz tuz duyarlılığına katkıda bulunan spesifik genler tanımlanamamıştır (15). Az tuzlu diyet sırasında tuz duyarlı ve tuz dirençli hastaların ortalama arter basıncı, GFH, etkin renal plazma akımı ve filtrasyon fraksiyonu benzerdir. Diğer yandan tuz dirençli hastalarda, fazla tuz alımı sırasında, etkili şekilde renal kan akımının arttığı grupta GFH değişmezken, tuz duyarlı hastalarda azalır. Bunun tam tersine filtrasyon fraksiyonu ve glomerüler kapiller basınç tuz dirençlilerde azalırken, tuz sensitif hastalarda ise artar. Tuz duyarlılığıyla, böbrek yetmezliğinin gelişimindeki artış arasındaki ilişki yaşlılar, zenciler ve diyabetikler gibi belirli

hipertansif hasta gruplarında tanımlanmıştır (14).

Tuz duyarlılığıyla sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbüminüri, proteinüri, *non-dipper* kan basıncı cevabı gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratabilecek metabolik bozuklukların ortaya çıkması, tuz duyarlı hastalarda çok daha fazla belirgin hale gelir (14). Tuz duyarlılığı veya direncinin büyük ölçüde belirleyicileri, genetik faktörler, ırk/etnisite, yaş, vücut kitle indeksi ve bütünüyle diyetin makro ve mikrobeyin içerikleriyle diyet kalitesidir. Bunun yanında HT, Diabetes Mellitus(DM) ve böbrek yetmezliği gibi beraberindeki hastalıklar da tuz duyarlılığını belirlemede etkili olur. Tuz duyarlılığı, diyet kalitesinin iyileştirilmesiyle dengelenebilir. “Dietary approaches to stop hypertension” (DASH) diyeti uygulamasıyla, basınç-natriürez eğrisinin eğimi artırılarak tuz sensitivitesi azaltılabilir. Tuz duyarlılığını azaltmaya yönelik girişimler arasında, özellikle yüksek riskli bireylerde, diyet kalitesindeki iyileştirme ve kilo kaybının sağlanması öncelikli olarak gereklidir (16).

Tuz duyarlılığının varlığını ortaya koymada en yaygın kullanılan yöntem, Weinberger ve ark. tarafından ileri sürülen 2 litre %0.9 NaCl verilmesinden sonra bakılan kan basıncıyla, düşük sodyum içerikli diyet (10mmol/gün) yanında oral furosemid kullanımından sonra bulunan kan basıncı arasındaki farka dayanır. Tuz yüklemesi ve tuz kaybı yaratılmasından sonra her ikisi arasındaki kan basıncı farkı ≥ 10 mmHg olması halinde tuz duyarlı, ≤ 5 mmHg olması halinde ise tuz rezistan hasta olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler kullanılarak hipertansif popülasyonun %51’inin (zencilerde %73), normotansif grubun da %26’sının tuz duyarlı oldukları bulunmuştur (9). Literatürde, tuz duyarlılığının tayininde 1 hafta süreli düşük tuz diyeti (50mmol/gün) ve takip eden 1 hafta da yüksek tuz diyeti (340mmol/gün) uygulandıktan sonra, ayaktan kan basıncı takibinde bakılan ortalama kan basınçlarında tuz yüklemesinden sonra %10 artış gösteren hastalar, tuz duyarlı olarak kabul edilmişlerdir (17). Başka bir çalışmada ise 30mmol ve 220mmol/gün şeklinde düşük ve yüksek sodyum içerikli tuz diyetini birer hafta süreyle kullanmış esansiyel HT’li hastalarda kan basıncı arasındaki fark %5 veya daha fazla olması halinde tuz sensitif kan basıncı olarak değerlendirilmiştir (18).

2.3. Ayaktan Kan Basıncı Takibi

Doktor ofisinde veya klinikte ölçülen kan basıncı değerlerinin, referans değerler olarak alınmaları gerekir. Ayaktan kan basıncı takibinin (AKBT) klinik pratikte önemli olduğu durumlar, ofiste aynı veya farklı bir muayene sırasında ölçülen kan basıncı değerleri arasında

dikkate değer farklılığın bulunması halinde, düşük global riski bulunanların ofiste kan basıncı yüksek ölçüldüğünde, ofis ve evdeki kan basıncı ölçümleri arasında belirgin şekilde farklılık bulunanlarda, ilaç tedavisine dirençten şüphe duyulan hastalarda ve araştırma amacıyla kullanımıdır (19). AKBT'nin olası klinik endikasyonlarını beyaz önlük HT şüphesi, nokturnal HT şüphesi, dipper durumu tespit etmek, tedaviye dirençli HT, yaşlı hastalar, antihipertansif ilaç tedavisine yol göstermek, tip1 DM, gebelikte HT, hipotansiyonun değerlendirilmesi amaçlı ve otonomik yetmezlik halleri olarak bildirilmektedir (20). Klinikte ölçülen kan basıncı kayıtlarıyla, gün içerisindeki AKBT'de bakılan değerler arasında iyi bir korelasyon olduğu, 24-saat AKBT'de elde edilen değerlerin, izole klinikte ölçülen değerlere göre hedef organ hasarıyla daha iyi korelasyon gösterdiği rapor edilmektedir (16,21-24). Normal diüurnal kan basıncı ritmi kaybolan hastalarda serebrovasküler olaylara çok daha fazla yatkınlık olabilir (21,24). AKBT ile tespit edilmiş yüksek kan basıncı değerleri kronik böbrek hastalarında klinik gidişin kötü olduğunu gösterir. Bir diğer kötü klinik gidişi belirten bulgu da diüurnal kan basıncındaki değişiklik olup, bu da ancak AKBT ile anlaşılır (22,25). Anormal diüurnal kan basıncı ritmi, üremik ve renal replasman tedavisi uygulanan hastalarda yaygındır. Hemodiyaliz hastalarında %82, periton diyaliz hastalarında %78, plazma kreatinin düzeyi 600µmol/L'den fazla olan üremiklerde %75, böbrek transplant alıcılarında %74 oranında bulunmuştur. Bu hasta gruplarında görülen anormal diüurnal kan basıncı ritmi, muhtemelen azalmış vasküler kompliansa, otonom nöropatiye, sessiz hipervolemiye, eritropoetin kullanımına ve böbrek nakli yapılmış hastalarda kullanılan steroid ve CSA gibi pressör ilaçlara bağlanabilir (21).

2.4. 24-Saatlik İdrarda Sodyum Ölçümü

Yirmidört saatlik idrarda sodyum ölçümü, diyetteki tuz alımının saptanmasında en güvenilir yöntemlerden birisi olarak kabul edilir. Gün boyu idrar biriktirme zorluğu, hastaların günlük yaşamlarını etkilemesi ve hareket alanlarını daraltması bu yöntemin kullanımını kısıtlamaktadır. Bu yöntem, büyük epidemiyolojik çalışmalarda pratik olmayabilir (26). 24-saatlik idrarda sodyum atılım hızının, sodyumun tüketimiyle diyetteki alımına eşit olduğu varsayılır (27). Diyetteki sodyum ve potasyum alımıyla kan basıncı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 32 ülkede 50'den fazla popülasyonda yapılmış İNTERSALT popülasyon çalışmasında kan basıncıyla 24-saatlik sodyum atılımı, vücut kitle indeksi ve alkol alımı arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişkinin olduğu bildirilmiştir (28). DASH çalışmasında önerilen düşük yağ içerikli, kırmızı et miktarı ve şeker içeriği azaltılmış

diyetle birlikte düşük sodyum alımı kombine edildiğinde, kan basıncında daha fazla düşme sağlandığı rapor edilmiştir (29).

2.5. Spot İdrarda Sodyum/Kreatinin Oranı ve Tahmini Günlük Sodyum Atılımı

Özellikle idrar toplama süresini doğru şekilde belirtemeyen hastalarda bu yöntemi kullanmak avantajlı olabilir. Ardışık regresyon analizleri idrar sodyum içeriğinin çok fazla arttığı durumlarda spot idrardaki sodyum/kreatinin oranının, idrar sodyum atılımındaki değişikliklerin hepsini yansıttığını göstermiştir. Tuz sensitivitesini göstermede geleneksel yöntemlere göre spot idrardaki sodyum/kreatinin oranının çok daha iyi bir ölçüt olduğu belirtilmiştir (30). Kawasaki tarafından geliştirilen bir formülasyonda, ölçüm için kahvaltı yapmadan sabah ikinci idrarın alınması önerilmektedir (26,31). Kawasaki'nin önerdiği formülasyonda 24-saatlik idrarda Na (mEq/gün) = $16.3 \times \sqrt{\text{Spot idrar Na (mEq/L)} / \text{Spot idrar kreatinin (mg/dL} \times 10) \times \text{idrarda beklenen kreatinin atılımı (mg/gün)}}$ olarak ölçülebileceği bildirilmiştir (31). Aynı formüldeki katsayının 7.2 alınmak kaydıyla potasyum/kreatinin oranının belirlemede kullanılabileceği ve her iki ölçüm için de istatistiksel olarak önemli düzeyde (her birisi için $p < 0.001$, sırasıyla $r = 0.728$ ve 0.780) korelasyonun olduğu çalışmaya katılan 159 örnek üzerinden yapılan çalışma ile gösterilmiştir (31). İdrarda tahmini günlük kreatinin atılımının, yaş, cinsiyet, beden ağırlığı ve boy ölçümünden yararlanılarak geliştirilmiş formülle hesaplanabildiği ve 24 saatlik idrarda atılan kreatinin değerleriyle de bunun korele olduğu bildirilmiştir. Bu formülde erkeklerde tahmini günlük kreatinin atılımı = $-12.63 \times \text{yaş} + 15.12 \times \text{beden kilosu(kg)} + 7.39 \times \text{boy(cm)} - 79.9$ ile hesaplanırken, bayanlar için tahmini günlük kreatinin atılımı = $-4.72 \times \text{yaş} + 8.58 \times \text{beden kilosu(kg)} + 5.09 \times \text{boy(cm)} - 74.5$ ile hesaplanabileceği belirtilmektedir (31).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi

Transplantasyon polikliniğinde izlenmekte olan, 16 yaşından büyük, transplantasyon yapıldıktan sonra en az 6 ay geçmiş, serum kreatinin düzeyi $\leq 2\text{mg/dL}$ olan, idame dozda üçlü immünosupresif tedavi kullanan, ofis kan basıncı ölçümü $\geq 120/80\text{mmHg}$ olan veya en az bir antihipertansif tedavi kullanmakta olan, doppler ultrasonografik inceleme ile renal arter stenozu bulunmayan ve çalışma başlangıcında 24-saatlik idrarda sodyum atılımı $\geq 80\text{mEq/gün}$ olan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Diüretik kullanmakta olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastaların başlangıçta demografik ve transplantasyonla ilişkili özellikleri, kullanmakta olduğu antihipertansif ilaçlar dahil tüm ilaçları kaydedildi. Çalışma başlangıcında hastaların ofis kan basıncı ölçümleri, 24 saatlik AKBT'leri yapıldı. Kan ve idrarda biyokimyasal parametreleri ölçüldü. Hastalara 14 gün süreyle 80mEq/gün geçmeyen, düşük sodyumlu diyet önerildi. Diyet sonrasında kan basıncı ölçümleri, spot ve 24-saatlik idrarda bakılan biyokimyasal incelemeleri tekrarlandı. Düşük sodyumlu diyeti 14 gün uyguladıktan sonra yeniden topladıkları 24-saatlik idrarda sodyum atılımı başlangıca göre düşme gösteren hastalar diyet uyumlu olarak kabul edildiler. Düşük sodyumlu diyet sonrasında 24-saatlik idrar ölçümlerinde başlangıçtaki değerden daha fazla sodyum atılımı göstermiş hastalar diyet uyumsuz hasta olarak değerlendirildi. Düşük sodyumlu diyet uymadığı saptanan 14 hasta çalışma dışı bırakılarak, çalışma 38 hasta ile tamamlandı.

Bu çalışma Şubat-Ağustos 2007 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilimdalı Transplantasyon polikliniğinde böbrek transplantasyonu sonrası fonksiyonel greft böbrek tanısıyla izlenmekte olan 52 hasta üzerinde yapıldı. Tüm hastalar çalışmaya alınmadan önce sözlü ve yazılı olarak çalışma hakkında bilgilendirildi ve bilgilendirilmiş olur formuyla onayları alındı.

3.2. Hasta İzlemi

Çalışmaya alınan hastaların poliklinik kan basıncı kayıtları en az 10 dakika dinlendirilip, sakinleştikten sonra oturur vaziyette hep aynı kişi tarafından, uygun çapta manşon sağ kola sarılarak, civalı sfigmomanometre ile ölçüldü. 24-saatlik AKBT'leri yapıldı. 24-saatlik AKBT ölçümleri Spacelab marka, 90207-30 model (Washington-Amerika Birleşik Devletleri) kan basıncı holter cihazı kullanılarak yapıldı.

Serum biyokimya tetkiklerinde açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, ürik asit, albümin, total kolesterol, HDL ve LDL-kolesterol değerleri ölçüldü.

Yirmidört saatlik idrarda kreatinin, protein, sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum düzeyleri ölçüldü. Hasta 24-saatlik idrar örneğini getirdiği gün, kahvaltı yapmadan verdiği ikinci idrarı *spot* idrar olarak alındı. *Spot* idrar örneğinde Na, protein ve kreatinin değerleri ölçülerek protein/kreatinin oranı yanında, Kawasaki formülüne göre günlük idrarla sodyum atılımı hesaplandı. Bu formüle göre 24-saatlik idrarda Na (mEq/gün) = $16.3 \times \sqrt{\text{Spot idrar Na (mEq/L)} / \text{Spot idrar kreatinin (mg/dL} \times 10)} \times 24\text{-saatlik idrarda beklenen kreatinin (mg/gün)}$ (31). Protein/kreatinin oranı ise *spot* idrarda mg/dL olarak ölçümü yapılmış protein miktarının, mg/dL olarak ölçülmüş *spot* idrar kreatinin değerinin g/dL değerine çevrilip, oranlanması ile mg/g biriminde elde edildi.

İlk gün değerlendirmesinden sonra hastalar bir diyet uzmanına yönlendirildi. Hastaların mevcut beslenme şekilleri öğrenildikten sonra, sodyum içeriği <80mmol/gün olacak şekilde tuzsuz diyet örneği verildi. Hastalar, 14 gün boyunca kendilerine verilen tuzsuz diyetle devam ettiler ve son gün diyetlerini kaydederek kontrole geldiler. Bu kontrole gelirken beraberlerinde ikinci kez topladıkları 24-saatlik idrar örneklerini getirdiler. Diyetisyen kontrolüyle birlikte hastaların poliklinik kontrolleri de yapıldı. Poliklinik kontrollerinde oturur şekilde kan basıncı tekrar ölçüldü. Yirmidört saatlik idrar örneğinden ilk ölçümde bakılan tüm parametrelere tekrar bakılarak, düşük sodyumlu diyet sonrasındaki ölçümler kaydedildi. Aynı gün diyet sonrasındaki kontrol 24-saatlik AKBT yapıldı. Spot idrar tetkiki de aynı şekilde alınarak sodyum/kreatinin, protein/kreatinin ölçümü ve Kawasaki formülü ile günlük sodyum atılımı düşük sodyumlu diyet sonrası tekrar edildi.

3.3. 24-Saatlik Ayaktan Kan Basıncı Takibi

Yardımcı sağlık personeli tarafından hastaların boy, kilo ve kullandıkları antihipertansiflere yönelik bilgiler kaydedildikten sonra, tercihen kullanmadığı kol tarafına tansiyon holter cihazının manşonu sarıldı. Spacelab marka ve 90207-30 model (Washington-Amerika Birleşik Devletleri) ayaktan kan basıncı holter cihazı ile saat 07-23 arasında her yarım saatte bir, gece 23-07 arasında saatte bir ölçüm yapmak üzere ayarlanarak ayaktan kan basıncı ölçümü yapıldı. Düşük sodyumlu diyet öncesinde ve 14 günlük tuzsuz diyet sonrasında olmak üzere çalışma süresince ölçümler iki kez tekrarlandı. Sonuçlar bilgisayar

program desteğinde ortalama, gündüz ve gece kan basıncı değerleri şeklinde alındı.

3.4. Laboratuvar Yöntemleri

Tüm serum ve idrar incelemeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Merkez Laboratuvarında yapıldı. BUN, kinetik üreaz, kreatinin, kinetik Jaffe, serum sodyum ve potasyumu, indirekt iyon selektif elektrod, kalsiyum, kresoltalein kompleksi, magnezyum, kolorimetrik xylidyl mavisi, açlık kan şekeri, heksokinaz+glükoz-6-fosfat dehidrogenaz, ürik asit, ürikaz, albümin, bromkresol yeşili, total kolesterol, kolesterol esteraz/oksidaz ve trigliserid düzeyi trider reaksiyonu yöntemleri kullanılarak Roche Modular (Almanya) klinik kimya otoanalizör cihazında çalışıldı. Yirmidört saatlik idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum ölçümleri de serumda bakılan yöntemlerle ölçüldü. Yirmidört saatlik ve spot idrardaki protein ölçümleri, türbidimetrik yöntem kullanılarak Roche Modular (Almanya) klinik kimya otoanalizör cihazında yapıldı.

3.5. İdrar Örnekleme ve GFH Ölçümü

Yirmidört saatlik idrar incelemesi için hastaların idrar toplamaya başlayacağı günün ilk idrarını dışarı yapmaları ve ardından gün boyu ve ertesi sabah kalktıktan sonraki ilk idrarını da aynı kaba biriktirecek şekilde idrar toplamaları sağlandı. *Spot* idrar ölçümleri için kahvaltı yapmadan sabahki ikinci idrar örneği alındı.

Kreatinin klirensi, 24 saatlik toplanan idrar örneğinde, idrar hacmi ve kreatinin konsantrasyonunun belirlenmesi ve eş zamanlı alınan serumda kreatinin ölçülmesinden sonra Kreatinin Klirensi=[İdrar kreatinin (mg/dl) x idrar hacmi (ml/gün)] / 1440 x serum kreatinin (mg/dl) formülü kullanılarak, ml/dk olarak hesaplandı.

Cockroft-Gault yöntemiyle kreatinin klirensi ölçümü, ideal beden ağırlığına göre düzeltilmiş formül kullanılarak serum kreatinin değeri, yaş, cins ve ideal beden ağırlığı formülde yerine konularak hesaplandı. Erkeklerde ideal beden ağırlığı = 0.9 x (boy-152) + 50 ile bayanlarda 0.9 x (boy-152) + 45.5 formülü kullanılarak hesaplandı. Cockroft-Gault formülünde Kreatinin Klirensi= (140-yaş) x ideal beden ağırlığı(kg) / 72 x serum kreatinin (mg/dl) ile hesaplandı.

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre kreatinin klirensinin ölçülmesi serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve etnisiteye ait bilgilerin girildiği bilgisayar destekli

formül üzerinden hesaplandı. Bu formüle göre $GFH=186 \times \text{serum kreatinin(mg/dL)}^{-1.154} \times \text{yaş}^{-0.203}$ x kadın cinsiyette 0.742 (32,33).

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for Social Sciences for Windows version 11.5 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak, paired sample-t test ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Çalışmada kullanılan değişkenler ortalama $\pm$ standard sapma şeklinde tanımlandı ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan hastaların genel özellikleri tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Genel Hasta Özellikleri

Parametre	
n	38
Ortalama yaş (yıl)	41.3 ± 11.8
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	12/26
Donör (Canlı/Kadavra)	20/18
Primer Renal Hastalık	
- Hipertansiyon	19
- Kronik Glomerulonefrit	8
- Bilinmeyen etyoloji	6
- Kronik Pyelonefrit	2
- Sekonder Amiloidoz	2
- Fokal Segmental Glomerüloskleroz	1
Posttransplant izlem süresi (ay)	47.5 ± 42.6
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	24.8 ± 3.6
Posttransplant İmmünosupresif Tedavi (n)	38
- KST+AZA+TAK	11
- KST+AZA+CSA	8
- KST+MMF+TAK	11
- KST+MMF+CSA	8
Antihipertansif İlaç Kullanımı (n)	34
- KKB	7
- BB	5
- ARB	2
- ACE-I	4
- Alfa Bloker	1
- KKB+ARB	5
- KKB+BB	3
- KKB+Alfa Bloker	2
- ACE-I+BB	2
- ACE-I+ARB	1
- ACE-I+KKB+Alfa Bloker	1
- ARB+BB+Alfa Bloker	1

KST:Kortikosteroid, AZA:Azatiyoprin, TAK:Takrolimus, CSA:SiklosporinA
MMF:Mikofenolat Mofetil, KKB:Kalsiyum Kanal Bloker, BB:Beta Bloker
ACE-I:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitör, ARB:Anjiyotensin Reseptör Bloker

Çalışmaya başlamadan önce bakılan laboratuvar ölçüm sonuçları ve GFH değerleri tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Çalışma Öncesi Bakılan Laboratuvar ve GFH Değerleri

PARAMETRE	Sonuç
AKŞ (mg/dl)	85 ± 15
BUN (mg/dl)	18.6 ± 5.7
Kreatinin (mg/dl)	1.26 ± 0.34
Na (mEq/L)	140 ± 2.5
K (mEq/L)	4.1 ± 0.4
Ca (mg/dl)	9.5 ± 0.6
Mg (mg/dl)	1.8 ± 0.1
Ürik asit (mg/dl)	5.9 ± 1.4
Albümin (g/dl)	4.4 ± 0.4
Total-Kolesterol (mg/dl)	183 ± 33
HDL-Kolesterol (mg/dl)	53 ± 15
LDL-Kolesterol (mg/dl)	102 ± 29
Trigliserit (mg/dl)	133 ± 64
Hemoglobin (g/dl)	13.8 ± 1.4
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	70.1 ± 24.2
Cockroft-Gault Kreatinin Klirensi (ml/dk)	73.1 ± 22.5
MDRD ile GFH (ml/dk)	67.6 ± 23.8
24-saatlik İdrarda Na (mEq/gün)	177.2 ± 72.7
24-saatlik İdrarda Protein (mg/gün)	398.7 ± 505.1

GFH:Glomerüler Filtrasyon Hızı, AKŞ: Açlık Kan Şekeri , Bun: Kan Üre Azotu, Na: Sodyum, K: Potasyum, Ca:Kalsiyum, Mg: Magnezyum

Düşük sodyumlu diyet öncesinde 24-saatlik idrarda sodyum atılımı 177.2 ± 72.7 mEq/gün bulunurken, diyet sonrasında 85.3 ± 37.7 mEq/gün düzeyine düştü ($p < 0.001$). Düşük sodyumlu diyetle birlikte 24-saatlik idrarda sodyum atılımı yanında kalsiyum ve magnezyum atılımında da anlamlı düşme oldu ($p < 0.01$ her bir parametre için). Diyet sonrası potasyum, protein ve kreatinin atılımında anlamlı değişiklik olmadı ($p > 0.05$ her bir parametre için). Elde edilen laboratuvar ölçümler tablo3’de sunulmuştur.

Tablo 3: Düşük Sodyumlu Diyet Öncesi ve Sonrası 24-Saatlik İdrar Ölçüm Sonuçları

PARAMETRE	DİYET ÖNCESİ	DİYET SONRASI	p
Sodyum (mEq/gün)	177.2 ± 72.7	85.3 ± 37.7	<0.001
Sodyum (mEq/gün) (Kawasaki Formülü kullanılarak)	175.7 ± 45.7	121.7 ± 53	<0.001
Potasyum(mEq/gün)	57.5 ± 19.2	62.0 ± 28.9	0.24
Kalsiyum (mg/gün)	109.1 ± 83.7	89.0 ± 73.1	<0.01
Magnezyum(mg/gün)	107.8 ± 44.1	85.8 ± 45.6	<0.01
Protein (mg/gün)	398.7 ± 505.1	332.6 ± 329.2	0.107
Kreatinin (mg/gün)	1210.0 ± 353.0	1213.0 ± 525.0	0.97

Kawasaki ve ark.nın geliştirdiği, spot idrarda sodyum / kreatinin ölçümüne ve idrarla tahmini kreatinin atılımına dayanan formül ile yapılan hesaplamalarda, tuzsuz diyet öncesi ve sonrasında saptanan günlük sodyum atılımının tahmini değerleriyle, 24 saatlik idrarda ölçülen sodyum atılım değerlerinin birbirleriyle korele olduğu gözlendi (tuzsuz diyet öncesi $r=0.55$, $p<0.01$ ve diyet sonrası $r=0.58$, $p<0.01$). Bu arada yine Kawasaki ve ark. tarafından önerilen formülle, tahmini günlük kreatinin atılımı değerlerinin de 24 saatlik idrarda ölçülen kreatinin değerleriyle iyi korelasyon gösterdiği saptandı ($r=0.74$, $p<0.01$).

Düşük sodyumlu diyet öncesinde *spot* idrarda bakılan sodyum düzeyi 72.9 ± 41.9 mEq/L bulunurken, 14 günlük düşük sodyumlu diyetten sonra bakılan *spot* idrardaki sodyum düzeyi, 42.7 ± 37.3 mEq/L olarak ölçüldü. Her iki ölçüm arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$).

Düşük sodyumlu diyet sonrasında poliklinikte ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ile 24-saatlik AKBT’de ölçülen ortalama ile gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde elde edilen düşme, istatistiksel olarak aynı ölçüde anlamlı bulundu (her biri için $p<0.001$). 24-saatlik AKBT’de gece kan basıncı ölçümlerinde elde edilen düşmenin, daha az ölçüde anlamlı olduğu görüldü. (SKB $p<0.05$, DKB $p<0.01$). Düşük sodyumlu diyetin ofis ve AKBT’deki kan basıncı ölçümleri üzerindeki etkisi tablo 4’de gösterildi.

Tablo4: Düşük Sodyumlu Diyetin Ofis ve AKBT’deki Ölçümlere Etkisi

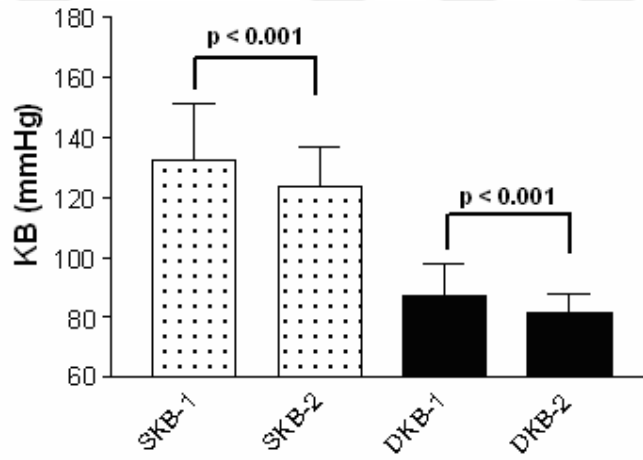
Kan Basıncı Ölçümü	Düşük Sodyumlu Diyet Öncesi	Düşük Sodyumlu Diyet Sonrası	p
Ofis Kan Basıncı			
- SKB (mmHg)	132.4 ± 18.8	123.7 ± 13.4	<0.001
- DKB(mmHg)	87.3 ± 10.8	81.3 ± 7.0	<0.001
AKBT			
- Ortalama SKB (mmHg)	125.3 ± 11.1	120.5 ± 9.1	<0.001
- Ortalama DKB(mmHg)	80.7 ± 8.3	76.9 ± 6.6	<0.001
- Gündüz SKB (mmHg)	127.6 ± 11.7	122.1 ± 9.7	<0.001
- Gündüz DKB (mmHg)	82.5 ± 8.5	78.3 ± 6.6	<0.001
- Gece SKB (mmHg)	120.7 ± 10.9	113.9 ± 19.7	<0.05
- Gece DKB (mmHg)	77.0 ± 9.4	74.1 ± 7.8	<0.01
Dipper (%)	34	34	>0.05

AKBT:Ayaktan Kan Basıncı Takibi, SKB:Sistolik Kan Basıncı, DKB:Diastolik Kan Basıncı,

Spot idrarda protein / kreatinin oranı, düşük sodyumlu diyetten önce 353 ± 586 mg/g bulunurken, diyet sonrasında 262 ± 287 mg/g oldu ve iki ölçüm arasındaki fark istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0.05$).

Düşük sodyumlu diyet öncesinde poliklinikte ölçülen SKB 132.4 ± 18.8 mmHg'den, diyet sonrasında 123.7 ± 13.4 mmHg oldu. Düşük sodyumlu diyet sonrası SKB yönünden elde edilen fark, istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.001$). Poliklinikte ölçülen DKB 87.3 ± 10.8 mmHg'den diyet sonrasında 81.3 ± 7.0 mmHg oldu. DKB yönünden elde edilen sonuç, SKB'de olduğu gibi anlamlıydı ($p<0.001$). Poliklinik şartlarında elde edilen SKB ve DKB'deki değişimi şekil1'de gösterildi.



SKB-1: Düşük sodyumlu diyet öncesi poliklinikte ölçülen sistolik kan basıncı

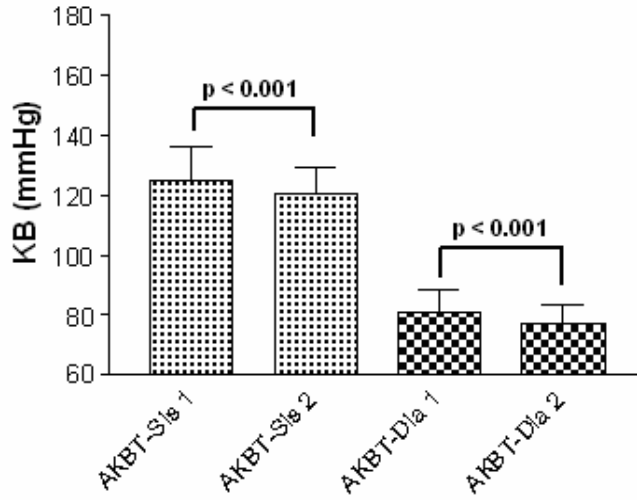
SKB2:Düşük sodyumlu diyet sonrası poliklinikte ölçülen sistolik kan basıncı

DKB-1:Düşük sodyumlu diyet öncesi poliklinikte ölçülen diyastolik kan basıncı

DKB-2:Düşük sodyumlu diyet sonrası poliklinikte ölçülen diyastolik kan basıncı

Şekil1:Poliklinikte Ölçülen Kan Basıncı Üzerine Düşük Sodyumlu Diyetin Etkisi

24-saatlik AKBT’de ortalama SKB değeri $125.3 \pm 11.1\text{mmHg}$ ’den diyet sonrasında $120.5 \pm 9.1\text{mmHg}$ ’ye düştü. DKB ölçüm sonuçları $80.7 \pm 8.3\text{mmHg}$ ’den $76.9 \pm 6.6\text{mmHg}$ ’ye düşme gösterdi. Her iki ölçümdeki değişme de istatistiksel olarak aynı önemde anlamlı bulundu ($p<0.001$). Şekil 2’de ortalama SKB ve DKB’deki değişiklik gösterildi.



Sis1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT’de ölçülen ortalama sistolik kan basıncı

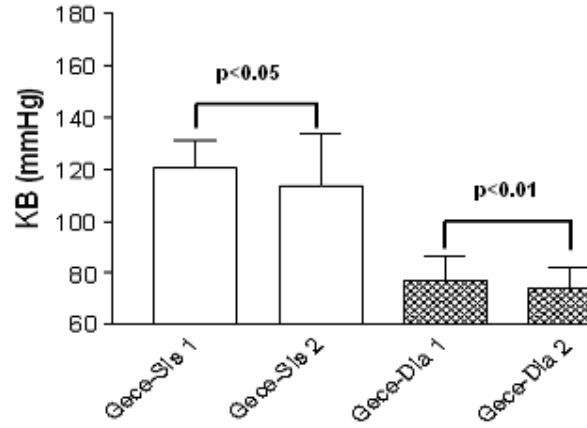
Sis2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT’de ölçülen ortalama sistolik kan basıncı

Dia1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT’de ölçülen ortalama diyastolik kan basıncı

Dia2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT’de ölçülen ortalama diyastolik kan basıncı

Şekil 2:Düşük Sodyumlu Diyetin Ayaktan Kan Basıncı Takibinde (AKBT) Ortalama Kan Basıncına Etkisi

24-saatlik AKBT’de gece ölçülen SKB değerleri $120.7 \pm 10.9\text{mmHg}$ ’den düşük sodyumlu diyet sonrasında $113.9 \pm 19.7\text{mmHg}$ ’ye düşme gösterdi ($p<0.05$). Gece ölçülen DKB değerleri de $77.0 \pm 9.4\text{mmHg}$ ’dan $74.1 \pm 7.8\text{mmHg}$ ’ye düştü ($p<0.01$). AKBT’de gece ölçülen SKB ve DKB değerlerindeki değişim şekil 3’de gösterildi.



Sis1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT’de gece ölçülen sistolik kan basıncı

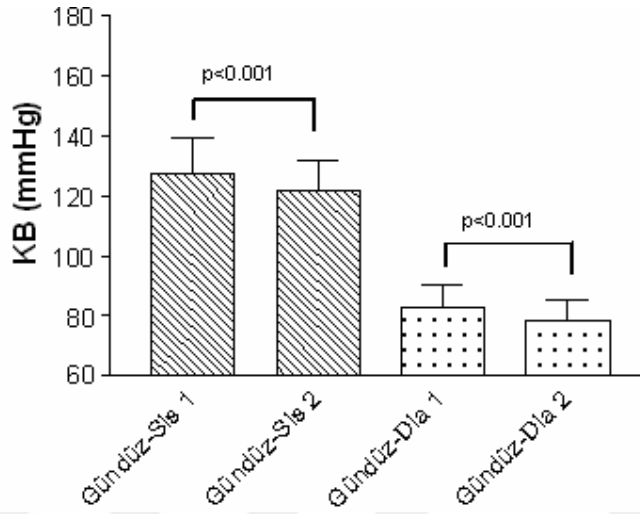
Sis2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT’de gece ölçülen sistolik kan basıncı

Dia1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT’de gece ölçülen diyastolik kan basıncı

Dia2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT’de gece ölçülen diyastolik kan basıncı

Şekil 3:Düşük Sodyumlu Diyetin Ayaktan Kan Basıncı Takibinde (AKBT) Gece Ölçülen Kan Basıncına Etkisi

24-saatlik AKBT ile gün içinde elde edilen SKB değişimi $127.6 \pm 11.7\text{mmHg}$ 'den düşük sodyumlu diyet sonrasında $122.1 \pm 9.7\text{mmHg}$ oldu ($p<0.001$). DKB'deki değişiklik $82.5 \pm 8.5\text{mmHg}$ 'den, düşük sodyumlu diyet sonrasında $78.3 \pm 6.6\text{mmHg}$ olarak bulundu ($p<0.001$). Bu değişim şekil 4'de gösterildi.



Sis1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT'de gündüz ölçülen sistolik kan basıncı
Sis2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT'de gündüz ölçülen sistolik kan basıncı
Dia1:Düşük sodyumlu diyet öncesi AKBT'de gündüz ölçülen diyastolik kan basıncı
Dia2:Düşük sodyumlu diyet sonrası AKBT'de gündüz ölçülen diyastolik kan basıncı

Şekil 4:Düşük Sodyumlu Diyetin Ayaktan Kan Basıncı Takibinde (AKBT) Gündüz Ölçülen Kan Basıncına Etkisi

Ondört günlük sürede diyetle 80mEq/gün düzeyde sodyum kısıtlamasının, poliklinik ve AKBT'deki kan basıncı değerlerini önemli ölçüde düşürürken, kan basıncı değerlerindeki değişimle idrardaki sodyum atılımı arasında herhangi bir korelasyon saptayamadık. Bu korelasyonun gözlenememesinin en önemli sebebinin, çalışmamızdaki kısıtlı hasta sayısı olabileceğini düşünmekteyiz.

5. TARTIŞMA

HT, tüm bireyler için önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kronik böbrek hastalığı olan şahıslarda HT ve kardiyovasküler hastalık prevalansı, genel topluluktaki bireylerden daha yüksektir. Böbrek transplant alıcılarında HT, kronik allograft nefropati gelişimi ve ileride greft yetmezliğinin ortaya çıkması yanında, kardiyovasküler hastalık mortalitesinin de artmasına katkıda bulunur (34). Birçok prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmada, kan basıncını düşürmenin, inme, miyokard enfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği ve tüm kardiyovasküler mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (35-37). Ayrıca kronik böbrek hastalarında, düşük kan basıncı seviyelerinin sağlanmasıyla, kardiyovasküler ilişkili sorunlar için hastaneye yatışlar da azalmıştır (6). Böbrek transplant alıcılarında, kan basıncı kontrolünün hasta sağkalımı ile ilişkisini gösteren retrospektif çalışmalar mevcuttur (2,21,37). Aynı zamanda kan basıncı kontrolünün sağlanması, aterosklerotik karotid arter hastalığının ilerlemesini de azaltmaktadır. Tüm bu bulgular, böbrek transplant alıcılarında, HT'nin kardiyovasküler risk ve sağkalımın güçlü bir belirleyicisi olduğu yönündeki hipotezi desteklemektedir (6).

HT'nin en iyi şekilde kontrol edilmesinin, posttransplant kardiyovasküler hastalığı azalttığını gösteren hiçbir kontrollü klinik çalışma yoktur. Burada transplantasyon yapılmamış hastalardaki çalışma sonuçlarını, bu hastalara da uyarlamanın geçerli olacağı düşünülmektedir (3). HT, hem çocuklar hem de yetişkinlerdeki böbrek transplantasyonundan sonra sık karşılaşılan bir problemdir ve greft disfonksiyonuyla, kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (38). Böbrek transplant hastalarında, greft böbrek ve kardiyovasküler hasarını en aza indirmek için HT'nin etkin bir şekilde tedavi edilmesi gerekir (39). “Avrupa En İyi Uygulamalar Kılavuzunda” proteinürisi olmayan böbrek transplant hastalarında kan basıncı kontrolünün <130/80mmHg, proteinürik böbrek transplant hastalarında ise <125/75mmHg olması önerilmektedir. Bu seviyeleri elde etmek için birçok hastada, genel önlemler yanında farmakolojik tedavinin gerektiği bildirilmiştir (3). Yaklaşık 30.000 böbrek transplant alıcısının 7 yıl süreyle izlendiği bir çalışmada, greft yaşam süresinin, hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarıyla önemli düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (40). Diyetle tuz kısıtlanması, kan basıncı kontrolünün sağlanması için yaygın şekilde önerilen farmakolojik olmayan bir tedavi yöntemi olmasına karşın, posttransplant HT üzerinde tuz kısıtlamasının etkisine yönelik prospektif klinik çalışmalar yetersizdir (4).

Keven ve ark. tarafından, 32 böbrek transplant hastasına, 3 ay süreyle, çalışmamızdakine yakın düzeyde 80-100mmol/gün düşük sodyumlu diyet verilmiş ve diyet uyumuyla hastaların sadece ofis kan basıncındaki değişiklikler kontrol edilmiştir. Düşük sodyum diyetine alınmış grupta, 3 ayın sonunda ofis SKB ölçümlerinin 146 ± 21 mmHg'den diyet sonrasında 116 ± 11 mmHg'ye, DKB ölçümlerinin de 89 ± 8 mmHg'den 72 ± 10 mmHg'ye düştüğü ve 24-saatlik idrar sodyumunun da 190 ± 75 mmol/günden 106 ± 48 mmol/güne düşme gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, düşük sodyumlu diyet uygulanmayan kontrol grubunda ise hem sistolik ve diyastolik kan basıncında, hem de 24-saatlik idrardaki sodyum atılımlarında anlamlı değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (4). Bu çalışmada sadece ofis kan basıncı ölçümlerine bakılmış ve 24-saatlik AKBT yapılmamış olması nedeniyle dipper ve non dipper HT ayrımı yapılamamış olması yanında, hastalarda olası beyaz önlük HT etkisi de dikkate alınmamıştır. Bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda 14 günlük düşük sodyumlu diyet sonrasında hastaların poliklinikteki sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak aynı önemde anlamlı düşme ($p<0.001$) elde ederken, 24-saatlik idrardaki sodyum atılımı da bu çalışmadaki sonuçlara benzer şekilde anlamlı düşme ($p<0.001$) gösterdiğini saptadık.

Çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak 24-saatlik AKBT yapıldı ve AKBT'de ortalama SKB ve DKB ölçümleriyle, gündüz ölçülen SKB ve DKB ölçümlerinde istatistiksel olarak aynı ölçüde anlamlı düşme elde ettik (her biri için $p<0.001$). AKBT'nin gece ölçülen SKB ve DKB ölçümlerinde ortalama ve gündüz ölçülen değerlere göre istatistiksel olarak daha az ölçüde anlamlı düşme olduğunu gözledik (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). Düşük sodyumlu diyet uygulanan hastalarda ofis kan basıncı değerleri ve beraberinde 24-saatlik idrar sodyum atılımındaki düşme yönünden elde ettiğimiz sonuçlar bu çalışmayla benzer bulunmuştur.

Moeller ve arkadaşlarının, 129 stabil greft fonksiyonlu böbrek transplantasyon hastası üzerinde yaptıkları bir kesitsel klinik çalışmada, hastalarda tuz alımıyla HT prevalansı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi HT teşhisi, hastalara antihipertansif tedavi reçetelenmesi esasına göre yapılmış ve hastaların aldığı sodyum miktarı 24-saatlik idrardaki sodyum atılımına göre hesap edilerek, hastalar gruplara ayrılmış. Bu çalışmada 24-saatlik idrarda sodyum atılımı 178mmol/gün (56-603mmol/gün) ve HT prevalansı %74 olarak rapor edilmiş ve idrar sodyum atılımıyla SKB ve DKB arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (41). Çalışmamızda düşük sodyumlu diyet sonrasında

sistolik ve diyastolik kan basınçlarında anlamlı düşme elde ederken, bu düşüşün 24-saatlik idrarda sodyum atılımı ile korelasyon göstermediğini gözledik. Çalışmamızdaki vaka sayımızın az olmasının, bu sonucun çıkmasında etkisinin olabileceğini düşünüyoruz.

Düşük sodyumlu diyet öncesi ve sonrasında 24-saatlik idrardaki sodyum atılımı ile Kawasaki formülü kullanılarak hesaplanmış günlük sodyum atılımı arasında korelasyon olduğunu ve her iki yöntemle de düşük sodyumlu diyet sonrasında idrarla sodyum atılımının anlamlı ölçüde azaldığını gözledik. Hastaların günlük sodyum atımlarının tespitinde Kawasaki formülünün, 24-saatlik idrarda bakılan sodyum atılımı gibi güvenilir bir yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Hipertansif hastalarda mikroalbuminüri gibi renal hasar göstergesiyle, AKBT sonuçları arasındaki ilişki iyi bir şekilde gösterilmiştir (35). AKBT’de elde edilen ortalama kan basıncı değerleriyle, sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ hasarını gösteren belirteçler arasında sıkı bir korelasyon olduğu bilinmektedir (35,36). AKBT’deki problemlerden birisi de klinik kan basıncı ölçümlerine göre AKBT tedavi hedeflerinin yeterli düzeyde tanımlanmamış olmasıdır. Ortalama klinik ölçümlere göre, AKBT’de ortalama gün içindeki ölçümlerin 10/5mmHg daha düşük olduğu bildirilmektedir (36). Diyaliz hastaları dışında kalan kronik böbrek hastaları için 24-saatlik AKBT’de istenilen kan basıncı hedefleri, ortalama ölçüm için 125/75mmHg, gündüz ölçümlerinde 130/85mmHg ve geceki ölçümlerin de 110/70mmHg’nın altında olmasının gerektiği belirtilmiştir (42). Avrupa Hipertansiyon Cemiyetinin konvansiyonel, AKBT ve evde ölçülen kan basıncı ölçümlerine yönelik önerilerinin yer aldığı makalede yetişkin kişiler için optimal AKBT ölçüm değerinin gündüz saatlerinde <130/80mmHg, gece ölçümlerinde <115/65mmHg, normal kabul edilecek değerin de gündüz <135/85mmHg, gece <120/70mmHg olması önerilmektedir (20). Bizim çalışmamızın başlangıcında, 38 fonksiyonel greft böbrekli transplant hastasında, 24-saatlik AKBT’de ortalama SKB 125.3 ± 11.1 mmHg, DKB 80.7 ± 8.3 mmHg olarak bulduk. Çalışmaya aldığımız hastalar, AKBT’de ortalama kan basınçları olarak istenilen hedeflerin üzerinde olan hastalardı. Düşük sodyumlu diyet öncesinde AKBT ile gece ölçümlerinde SKB 120.7 ± 10.9 ve DKB 77.0 ± 9.4 mmHg’idi. Bu bulgularla gece ölçülen değerler yönünden de hedeflerin üzerindeki değerler olduğunu saptadık. Düşük sodyumlu diyet sonrasında, ortalama SKB’nin 120.5 ± 9.1 mmHg ve DKB’nin de 76.9 ± 6.6 mmHg’ya, geceki ölçümler yönünden de SKB ölçümlerinin 113.9 ± 19.7 ve DKB ölçümlerinin ise 74.1 ± 7.8 mmHg’ya düştüğünü gözledik. Diyet sonunda özellikle geceki SKB ve DKB ölçümlerinin her ikisinin de düşme

göstermesine karşın, hedef değerlerin üzerinde kalması, bu hastaların hedef kan basıncına ulaşmak için etkin tedavi gereksinimlerini bir kez daha gösterdiklerini düşünüyoruz.

Literatürde tuz duyarlılığını değerlendirmek amacıyla AKBT ile yapılmış çalışmalar daha çok esansiyel HT hastaları üzerindedir (25,43). Böbrek transplant hastalarında, tuz alımının kan basıncı üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, AKBT ile yapılmış bir çalışmaya rastlayamadık. Böbrek transplant alıcılarında, 24-saatlik AKBT’de diüurnal değişim gibi kan basıncı parametrelerini inceleyen çalışmalar, daha çok küçük kesitsel çalışmalardır (22,24,40). Hastaların diyetlerinde tükettikleri sodyumda kısıtlama yapmaksızın 49 böbrek transplant hastası üzerinde yapılmış ofis ve evdeki kan basıncı ölçümleriyle, 24-saatlik AKBT ölçümlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, ofis kan basıncı ölçümleri $133.1 \pm 16.3 / 81.7 \pm 9.6$ mmHg bulunurken, 24-saatlik AKBT’de ortalama kan basıncı değerleri $133.1 \pm 12.0 / 79.8 \pm 8.3$ mmHg, gece ölçülen kan basıncı değerlerinin $132.6 \pm 18.5 / 77.9 \pm 11.1$ mmHg olduğu ve ortalama ofis kan basıncı değerlerine göre çalışmaya katılan hastaların %86’sında HT olduğu bildirilmiştir (23).

AKBT’nin klinik pratikte sağladığı faydalardan birisi de dipper / non-dipper HT ayrımını yapmasıdır. AKBT ile gün içinde ölçülen kan basıncı değerlerine göre, gece ölçülen kan basıncı değerlerinin %10 veya daha fazla düşme hali olarak tanımlanan *dipper* HT’nin, (17,23,25) çalışmamızdaki 38 hastanın 13’ünde ve tuzsuz diyet sonrasında da toplam 13 hastada (%34) var olduğunu tespit ettik. Aynı zamanda *sirkadien* kan basıncı değişimindeki kayıp olarak da tanımlanan *non-dipper* HT, kronik böbrek hastalıklı hipertansif hastalarda hızlanmış şekilde böbrek fonksiyonlarındaki kayıp ve hedef organ hasarıyla ilişkilidir (21,35,36). Dipper HT durumunun, böbrek transplant hastalarında, alıcının genç yaşta olması, diyabet hikayesinin bulunmaması, düşük kronik vasküler skorun varlığı ve rezistivite indekslerinin düşük olmasıyla birlikte olduğu bildirilmektedir (44). Birçok çalışmada, renal transplant hastalarında *non-dipper* HT’nin yaygın olduğu görülmektedir (21,25,35,44). Normal *sirkadien* ritim kaybının, böbrek transplantasyonundan sonraki bir yılda immünsupressif ilaç dozlarının azaltılması ve aynı zamanda transplantasyon öncesi döneme göre karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarında gözlenen iyileşme nedeniyle, kısmen düzelebileceği bildirilmiştir. Greft fonksiyonlarındaki farklılıklar ve farklı immünsupressif ilaç kullanımı, böbrek transplant hastalarında %25-90 arasında değişen aralıkta, anormal diüurnal kan basıncı görülme sıklığının sebebini açıklayabilir (23). Böbrek yetmezliği progresyonunun, *dipper* özellikle olanlara göre *non-dipper* HT hastalarında, anlamlı ölçüde

daha fazla olduğu gösterilmiştir (35). Böbrek transplantasyonundan 1 yıl sonraki diüurnal kan basıncı değişikliğinin incelendiği bir çalışmada ise toplam 119 böbrek transplant hastası arasından 29 hastada (%24) *dipper* HT bulunduğu bildirilmiştir (44).

Tuz alımı yakın zamanlarda dikkatleri üzerine çeken bir konu olmuştur. Çalışma içerisinde böbrek transplant hastalarının bulunmadığı, genel popülasyonda 1997 yılında yapılmış DASH diyet çalışmasında, taze sebze ve meyveden zengin, yağ içeriği az süt ürünleriyle, özellikle doymuş ve total yağ içeriği düşük diyet uygulanmasının yanında, 150-100 ve 50mmol/gün (sırasıyla 3.5–2.3 ve 1.2g/gün) sodyum alımıyla, kontrol diyetin kan basıncı üzerindeki etkisi incelenmiş. Kan basıncındaki en fazla düşme, SKB’de 8.9mmHg ve DKB’de 4.5mmHg şeklinde DASH diyetin düşük sodyum fazıyla, kontrol diyetin yüksek sodyum fazı arasında olduğu bildirilmiştir. Düşük sodyum içerikli diyetle kan basıncında elde edilen bu etkinin, kan basıncını düşüren ilaçlardan elde edilen etkiye benzer olduğu rapor edilmiştir (29). Araştırmacılar mevcut verilerin, DASH diyetiyle birlikte diyetle sodyum azaltılmasının, evre 1’in üzerindeki HT’li hastalara, HT olmayan kadın, erkek, siyahlar ve siyah olmayanlara da uygulanabilir bulunduğunu belirtmişlerdir. Kan basıncının düşürülmesinde, diyetteki sodyumun rolünün siyahlarda, yaşlılarda ve HT olanlarda daha fazla olduğu rapor edilmiştir. DASH-sodyum çalışması, esas olarak orta yaşlı şahıslarda kısmen kısa süreli olarak (5 haftadan daha az süreli) yapılmış ve DASH diyetiyle sistolik ve diyastolik kan basıncında 3.0/1.6mmHg düşme elde edilirken, aynı diyetin yüksek sodyum fazının klinik etkisinin düşük düzeyde kaldığı görülmüştür. Bu çalışmada kontrol diyetinde, sodyumun 50mmol/güne düşürülerek diyetle tuz kısıtlanmasının, yalnız başına DASH diyetinden daha fazla düzeyde olmak üzere sistolik 6.7mmHg, diyastolik 3.5mmHg düzeyinde kan basıncını düşürdüğü rapor edilmiştir. DASH diyetini benimsemeyen şahısların diyetlerinde yalnızca sodyumu kısıtlamalarının, kan basıncını düşürücü etkilerinin klinik olarak kritik önemde etkili olduğu görülmüştür (29).

DASH-sodyum çalışmasının klinik kılavuzlara ve halk sağlığı önerilerine getirdikleri yenilik, Amerikan Kalp Birliğinin yeni kılavuzunda DASH diyetine benzer diyet örneği şeklinde yer alırken, tuz içeriğinin de 6g/günden az olmasının gerektiği (100mmol/gün sodyum) şeklinde olmuştur (45). DASH çalışmasından farklı olarak böbrek transplant hastaları üzerinde, bu çalışmadan daha kısa sürede 80mmol/gün düzeyde düşük sodyumlu diyet altında ofis kan basıncında sistolik ortalama 8.7mmHg ve diyastolik 6mmHg düşme gösterirken, AKBT-ortalama ölçümlerde sistolik 4.8mmHg ve diyastolik 3.8mmHg düşme elde

ettik. Bu yönüyle çalışmamızda düşük sodyumlu diyet sonrası kan basıncındaki düşme, DASH diyetiyle elde edilen sistolik/diyastolik kan basıncı değerlerindeki değişmeden (3.0/1.6mmHg) daha fazla düzeyde bulduk.

Çalışmamızda baktığımız sodyum, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi katyonların diyetle alınmalarının kan basıncıyla ilişkisi, daha çok genel ve bazı özel topluluklarda incelenmişken, böbrek transplant alıcılarında bu konu üzerinde yapılmış çalışmalar son derece azdır. Çalışmamızda, böbrek transplant hastalarında düşük sodyumlu diyet uygulaması ile idrarda sodyum atılımı azalırken ($p<0.001$), beraberinde 24-saatlik idrarda kalsiyum ve magnezyum atılımlarının da anlamlı azaldığını ($p<0.01$), idrar potasyum atılımında önemsiz değişme ($p>0.05$) olduğunu gösterdik. Düşük sodyumlu diyet sonrasında, 24-saatlik idrarda potasyum dışı bu katyonların atılımları önemli ölçüde azalırken, bu azalmanın diyet sonrası kan basıncındaki düşüş ile korelasyon göstermediğini gözledik. Elde ettiğimiz bu sonuç Prasad ve ark.'nın çalışması ile benzer bulunmuştur.

Diyette daha yaygın şekilde bulunan bu katyonların kan basıncı ile ilişkisini ortaya koymak üzere Prasad ve ark. tarafından 244 stabil yetişkin böbrek transplant hastası üzerinde 24-saatlik idrarda bu katyonların atılımı ile kan basıncı arasındaki ilişki incelenmiş. Kan basıncını etkileyen faktörler için çoklu lineer regresyon analizi yapılmış. Sonuçta, böbrek transplant alıcılarında diyetle alınan bu katyonlarla, kan basıncı arasında anlamlı ilişkinin olmadığı bildirilmiştir (27). Bu çalışma, böbrek transplant hastalarında diyetle alınan potasyum, kalsiyum ve magnezyumun kan basıncıyla ilişkisinin incelendiği ilk çalışma olması nedeniyle sonuçları önemlidir. Bu çalışmada idrar sodyum atılımı 165.1 ± 74.0 mmol/gün, potasyum atılımı 57.5 ± 20.0 mmol/gün olarak bulunmuştur. Çalışmanın sonunda posttransplant HT gelişiminde bu katyonların önemli rolünün olmadığı ve kan basıncı kontrolünü sağlamada potasyum, kalsiyum ve magnezyumun diyetteki alımını arttırmanın gereksiz olduğu ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada takrolimus ile tedavi edilen grupta idrarda kalsiyum atılımının daha fazla bulunmasının nedeni açıklanamamıştır. Bu çalışmada diüretik tedavisi alan hastaların dışlanmamış olması, çalışma sonuçlarını tartışılır durumda bırakmıştır (27). Bununla beraber, idrardaki kalsiyum atılımının artmasıyla HT'nin birlikte olduğu ve diyetle yüksek sodyum alımının, idrarla olan kalsiyum atılımını arttırarak, kan basıncını arttırdığı bildirilmektedir. Bu etkinin cinsiyetle ve etnik yapıyla ilişkisinin olup olmadığı açık değildir (46). Yirmidört saatlik idrarda kalsiyum atılımının, erkeklere göre kadın cinsiyette ve beyaz ırka göre güney Asyalılarda ve siyahlarda daha düşük olabileceği bildirilmiştir (46).

Diyette kalsiyum alımının arttırılması idrar kalsiyum atılımında küçük artışa yol açabilir. Bu durum kan basıncını yükseltmeden daha fazla düşürecektir. Beraberinde diyetle protein alımının artması da natriüretik ve kalsiüretik etki ile kan basıncında düşme sağlar. Sodyum alımıyla, idrarda kalsiyum atılımı arasındaki ilişkiyi oluşturan mekanizma açık değildir. Proksimal tüplerde ve henle kulpunun çıkan kalın kolunda sodyum geri emiliminin, paraselüler kalsiyum geri emilimi için elektrokimyasal bir güç oluşturmaları ve doğrudan tübüler etki sonucunda bu mekanizmanın oluştuğu düşünülmektedir. Ayrıca idrar kalsiyumu ve sodyumu arasındaki ilişkiye diyetdeki sodyum artışının yol açtığı, ekstraselüler sıvı hacmindeki artış sonucunda aktive olan böbrek dışı mekanizmaların da aracılık edebileceği bildirilmektedir. Farklı mekanizmaların sonucunda oluşan ekstraselüler sıvıdaki artış, idrar kalsiyum atılımında artışa yol açar. Bir çalışmada ekstraselüler sıvı hacmindeki artışın, idrar kalsiyumu ve sodyumunun her ikisinde birden artışa yol açabileceği ileri sürülmüştür (46). Primer aldosteronizmli hastalarda ve deneysel HT modelinde idrar kalsiyum atılımı artmış bulunmuştur. Hiperkalsiüri, böbrek taşı gelişimi yönünden önemli bir risk faktörüdür. Diyetle yüksek sodyumla birlikte, yüksek kan basıncının olması bu hastalığın gelişim riskini arttırabilir. Bu görüşü destekler nitelikte yakın zamanki bulgular, böbrek taş hastalığının HT'li kesimde arttığını göstermektedir. Diğer yandan plazma iyonize kalsiyumundaki düşme, plazma kalsiyumunu düzenleyen kompensatuar hormonal mekanizmaların etkisiyle, kemik rezorbsiyonunda artışa yol açarak, osteoporoz gelişim riskini de arttırabilir (46).

Sonuç olarak, hipertansif böbrek transplant hastalarının günlük tuz tüketimleri fazladır. Böbrek transplantasyonu sonrasında antihipertansif tedaviyle birlikte diyetle 80mmol/gün düzeyinde sodyum kısıtlamasının, HT kontrolünde önemli rolü olabilir. Bu hastaların takibinde ofis kan basıncı ölçümleri, AKBT kadar güvenilir olabilir. Hastaların günlük tuz tüketiminin periyodik olarak izlenmesi, diyet uyumunun değerlendirilmesinde gerekli olabilir. Hastaların günlük tuz tüketimleri, 24-saatlik idrarda sodyum ölçümü veya spot idrarda Kawasaki formülü kullanılarak belirlenebilir ve sabah ikinci spot idrarda ölçülen Na/kreatinin, bize yol gösterebilir. Diyetle sodyum kısıtlaması ile ilişkili, daha fazla sayıda hastanın katıldığı, kullanılan antihipertansif ilaçların natriüretik etkilerini de değerlendiren, daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu düşünüyoruz.

6. ÖZET

HT, böbrek transplantasyonundan sonra birçok sebebe bağlı olarak sıkça karşılaşılan bir problemdir. Posttransplant HT'nin en sık sebepleri transplant öncesi HT olması, kronik allogreft nefropati varlığı ve hastalara uygulanan immünosupressif tedavidir. Posttransplant HT, böbrek transplant hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansındaki artış yanında, greft yetmezliği yönünden de bağımsız bir risk faktörü olarak etki eder. Günümüzde HT tedavisinde tuz kısıtlaması, yaygın şekilde önerilmesine rağmen posttransplant HT ile diyetteki tuz alımı arasındaki ilişki fazlasıyla incelenmemiştir. Bu nedenle 38 hipertansif böbrek transplant alıcısında diyetteki tuz kısıtlamasının, posttransplant HT üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık.

Böbrek transplantasyonu üzerinden en az 6ay geçmiş, stabil greft fonksiyonlu, idame dozda üçlü immünosupressif tedavi alan, 24-saatlik idrarında sodyum atılımı 80mmol/gün üzerinde olan, antihipertansif ilaç kullanma hikayesine göre hipertansif olarak değerlendirilmiş ve bazal kan basınçları $\geq 120/80$ mmHg olan 38 böbrek transplant hastası çalışmaya alındı. Çalışma öncesi hastaların ofis kan basıncı ve 24-saatlik AKBT kayıtları yapıldı. Serum biyokimya ve hemogram ölçümleri yanında 24-saatlik idrarda sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, kreatinin ve protein atılımı ölçüldü. Sabahki ikinci idrar spot idrar olarak alındı. Spot idrarda sodyum, protein, kreatinin düzeyleri bakılarak protein/kreatinin ve Kawasaki formülüne göre günlük idrardaki sodyum atılımı belirlendi. Tüm hastalara uzman diyetisyen kontrolünde 80mmol/gün geçmeyen düşük sodyum içerikli diyet, 14gün süreyle verildi. Ondört günlük diyet sonunda tüm ölçümler tekrar edilerek, sonuçlar karşılaştırıldı.

Böbrek transplant hastalarında diyetle sodyum kısıtlamasının, 24-saatlik idrarda ve spot idrarda sodyum atılımındaki azalmayla beraber; ofis sistolik ve diyastolik kan basınçlarını, 24-saatlik AKBT'de ortalama ve gündüz ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarını istatistiksel olarak aynı önemde, anlamlı düşürdüğü görüldü (her biri için $p<0.001$). 24-saatlik AKBT'de gece sistolik ve diyastolik kan basıncında elde edilen düşme ortalama ve gündüz ölçülen değerlere göre daha az önemliydi (sırasıyla $p<0.05$ ve $p<0.01$). AKBT'deki bu değişimler yanında, diyetle sodyum kısıtlamasının dipper ve non-dipper HT gelişimine etki etmediği görüldü. 24-saatlik idrarda sodyum atılımındaki anlamlı azalmayla beraber idrarda kalsiyum ve magnezyum atılımlarında anlamlı azalma olduğu, potasyum ve

protein atılımı yönünden düşük sodyum içelikli diyetin etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuçta hipertansif böbrek transplantasyon alıcılarında, antihipertansif ilaç tedavisiyle birlikte diyetle alınan sodyumun 80mmol/gün düzeyinde kısıtlanması, ofis ve 24-saatlik AKBT’de ölçülen kan basınçlarını etkili şekilde düşürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek transplantasyonu, Sodyum, Hipertansiyon, Ayaktan kan basıncı takibi



7. SUMMARY

Hypertension is a common problem, observed frequently due to several causes after kidney transplantation. The most frequent causes of hypertension after transplantation are pretransplant hypertension, chronic allograft nephropathy and immunosuppressive treatment. Posttransplant hypertension increases the incidence of both cardiovascular diseases and allograft failure in transplant patients. Even low sodium diet is strongly advised in therapy of hypertension, the relation between low sodium diet and posttransplant hypertension is not well studied in the present time. Our aim in this study is to investigate the relation between low sodium diet and posttransplant hypertension in 38 kidney transplant patients with hypertension.

Thirtyeight kidney transplantation patients at least 6 months passed after transplantation and having stable allograft function, taking maintenance triple immunosuppressive therapy, having a history of taking antihypertensive drugs with blood pressure $\geq 120/80$ mmHg were included in this study. Office blood pressures and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) measures of all 38 patients were noted down before the study. Serum biochemistry, haemogram, 24-hour urinary excretion of sodium, potassium, calcium, magnesium, creatinine, protein levels were measured. Second morning voiding urine specimen was collected as a spot urine. Daily urinary sodium excretion through Kawasaki formula and protein / creatinine ratios in the second urinary excretion of morning were measured. A low sodium diet not more than 80 mmol / day was arranged by a dietician for 14 days. After 14 days all measurements were repeated and results were compared.

It was observed in this study that low sodium diet was effective in decreasing office systolic and diastolic blood pressure with decreasing sodium excretion in 24-hour urine. It also decreased the average systolic and diastolic blood pressure in 24-hour ABPM, statistically with the same importance ($p < 0.001$). In 24-hour ABPM, during nights decreasing ratio for systolic and diastolic blood pressure was lower significant than mean and daytime ABPM results (respectively $p < 0.05$ and $p < 0.01$). It was also observed that low sodium diet has no effect on dipper and nondipper hypertension development while sodium excretion with 24-hour urine was decreasing with calcium and magnesium, there was no change in the level of potassium and protein excretion.

As a result low sodium intake in combination with antihypertensive treatment appears to efficiently control blood pressure in office and 24-hour ABPM.

Keywords: Kidney transplantation, Sodium, Hypertension, Ambulatory blood pressure monitoring.



8. KAYNAKLAR

1-Okó A, Idasiak-Piechocka I, Czekalski S. Post-transplant nephropathy and arterial Hypertension. *Przegl Lek* 2001, 58(9): 859-63.

2-James Kiberd, Romauld Panek, Bryce Kiberd. Strategies to reduce clinical inertia in hypertensive kidney transplant recipients. *BMC Nephrology* 2007, 8(10):1-4.

3-EBPG Expert Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.5.2. Cardiovascular risks. Arterial Hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(Suppl 4): 25-26.

4-K. Keven, S. Yalcin, B. Canbakan, S. Kutlay, S. Sengul, S. Erturk, B. Erbay. The impact of daily sodium intake on posttransplant hypertension in kidney allograft recipients. *Transplant Proc* 2006, 38: 1323-26.

5-Weir MR. Blood pressure management in the kidney transplant recipient. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004, 11(2): 172-83.

6-F.G. Cosio, S.C. Textor. Hypertension after transplantation. In Matthew R. Wein (ed): *Medical Management of Kidney Transplantation* (first edition), Philadelphia-USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 277-95.

7-Schwenger V, Zeier M, Ritz E. Hypertension after renal transplantation. *Curr Hypertens Rep*. 2001, 3(5): 434-39.

8-G.V.R Prasad, M. Huang, M.M. Nash, J.S. Zaltzman. Role of Dietary salt intake in posttransplant Hypertension with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplant Proc* 2005, 37: 1896-97.

9-Bernardo Rodriguez-Iturbe, Nosratola D. Vaziri. Salt-sensitive Hypertension-update on new findings. *Nephrol Dial Transplant* 2007, 22: 992-95.

10-Mordecai P. Blaustein, Jin Zhang, Ling Chen, Bruce P. Hamilton. How does salt retention raise blood pressure? *Am J Physiol* 2006, 290: 514-23.

- 11-IS. Hoffmann, R. Tavares-Mordwinkin, AM. Castejon, AB. Alfieri, LX. Cubeddu. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism, nitric oxide production, salt sensitivity and cardiovascular risk factors in Hispanics. *J Hum Hypertens* 2005, 19: 233-40.
- 12-M. Katori, M. Majima. A missing link between a high salt intake and blood pressure increase. *J Pharmacol Sci* 2006, 100: 370-90.
- 13-Amit Sachdeva, Alan B. Weder. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension* 2006, 48:527-33.
- 14-Campese VM. Salt sensitivity in Hypertension. Renal and cardiovascular implications. *Hypertension* 1994, 23(4): 531-50.
- 15-Allen W Cowley Jr. Genetic and nongenetic determinants of salt sensitivity and blood pressure. *Am J Clin Nutr* 1997, 65(suppl): 587-93.
- 16-Veronica Franco, Suzanne Oparil. Salt sensitivity, a determinant of blood pressure, cardiovascular disease and survival. *J Am Coll Nutr* 2006, 25(3):247-55.
- 17-Y. Higashi, T. Oshima, R. Ozono, Y. Nakano, H. Matsuura, M. Kambe, G. Kajiyama. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Hypertension* 1997, 30: 163-67.
- 18-L. Musiari, R. Ceriati, U. Taliani, MC. Montesi, A. Novarini. Early abnormalities in left ventricular diastolic function of sodium-sensitive hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 1999, 13: 711-16.
- 19-S. Erdine, O. Ari. ESH-ESC Guidelines for the management of Hypertension. *Herz* 2006, 31: 331-38.
- 20-Eoin O'Brien, R. Asmar, L. Beilin, Y. Imai, JM. Mallion, G. Mancia, T. Mengden, M. Myers, P. Padfield, P. Palatini, G. Parati, T. Pickering, J. Redon, J. Staessen, G. Stergiou, P. Verdecchia, on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European society of hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens* 2003, 21: 821-48.
- 21-C.K.T. Farmer, D.J.A. Goldsmith, J. Cox, P. Dallyn, J.C. Kingswood, P.

Sharpstone. An investigation of the effect of advancing uraemia, renal replacement therapy and renal transplantation on blood pressure diurnal variability. *Nephrol Dial Transplant* 1997, 12: 2301-7.

22-A.A. Haydar, A. Covic, S. Jayawardene, M. Agharazii, E. Smith, I. Gordon, H. O'Sullivan, D.J.A. Goldsmith. Insights from ambulatory blood pressure monitoring: Diagnosis of Hypertension and diurnal blood pressure in renal transplant recipients. *Transplantation* 2004, 77(6):849-53.

23-Aud-E. Stenehjem, H. Gudmundsdottir, I. Os. Office blood pressure measurements overestimate blood pressure control in transplant patients. *Blood Pres Monit* 2006, 11(3):125-33.

24-M.A. Marx, S.F. Gardner, B.L. Ketel. Diurnal blood pressure variation in kidney-pancreas transplant recipients. *AJH* 1996, 9: 823-27.

25- D.K. Wilson, D.A. Sica, S.B. Miller. Ambulatory blood pressure nondipping status in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents. *AJH* 1999, 12: 159-65.

26-T. Tanaka, T. Okamura, K. Miura, T. Kadowaki, H. Ueshima, H. Nakagawa, T. Hashimoto. *J Hum Hypertens* 2002, 16: 97-103.

27-G.V.R. Prasad, M. Huang, M.M. Nash, J.S. Zaltzman. The role of dietary cations in the blood pressure of renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2005, 37-42.

28-Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ* 1988, 297: 319-28.

29-L.J. Appel, T.J. Moore, E. Obarzanek, W. M. Vollmer, L.P. Svetkey, F.M. Sacks, G.A. Bray, T.M. Vogt, J.A. Cutler, M.M. Windhauser, Pao-Hwa Lin, N. Karanja, for the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of Dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997, 336(16): 1117-24.

30-J.M. Flack, R.H. Grimm, B.A. Staffileno, Dns, P. Elmer, C. Yunis, L. Hedquist, A. Dudley. New salt-sensitivity metrics: variability-adjusted blood pressure change and the

urinary sodium-to-creatinine ratio. *Ethn Dis* 2002, 12(1):10-19.

31-T.Kawasaki, K. Itoh, K. Uezono, H. Sasaki. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1993, 20: 7-14.

32-A. Gul, S.J. Gilbert, A.S. Levey. Assessment of renal function. In J. Feehally, J. Floege, R.J. Johnson (eds): *Comprehensive Clinical Nephrology* (third edition), Philadelphia-USA, Mosby - Elsevier, 2007: 29- 30.

33-Y. Kuan, M. Hossain, J. Surman, A.M.E. Nahas, J. Haylor. GFR prediction using the MDRD and Cockcroft and Gault equations in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2005, 20: 2394-2401.

34-R.Zhang, B. Leslie, J.P. Boudreaux, D. Frey, E. Reisin. Hypertension after kidney transplantation: Impact, pathogenesis, and therapy. *Am J Med Sci* 2003, 325(4): 202-208.

35-F. Fernandez-Vega, F. Tejada, J. Batlar, A. Laures, E. Gomez, J. Alvarez. Ambulatory blood pressure after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16(suppl 1):110-13.

36-C.R.V. Tomson. Ambulatory blood pressure measurement in kidney transplantation: an overview. *Transplantation* 2003, 76(11): 1643-44.

37-V.K. Tutone, P.B. Mark, G.A. Stewart, R.S.C. Rodger, C.C Geddes. Hypertension, antihypertensive agents and outcomes following renal transplantation. *Clin Transplant* 2005, 19: 181-92.

38-M.R First, J.F Neylan, L.L Rocher, A. Tejani. Hypertension after renal transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*1994, 4(suppl 1): 30-36.

39-R.G. Luke. Pathophysiology and treatment of posttransplant Hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol* 1991, 2:37-44.

40-A.A Haydar, A. Covic, M. Agharazii, S. Jayawardene, J. Taylor, D.J.A. Goldsmith. Systolic blood pressure diurnal variation is not a predictor of renal target organ damage in kidney transplant recipients. *Am J Transplantation* 2003, 4: 244-47.

41-T. Moeller, M. Buhl, U. Schorr, A. Distler, AM. Sharma. Salt intake and hypertension in renal transplant patients. Clin Nephrol 2000, 53(3): 159-63.

42-R. Agarwal. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. Semin Nephrol 2007, 27(5):538-43.

43- A.L Sierra, M.M Lluch, A. Coca, M.T Aguilera, M. Sanchez, C. Sierra, A.Urbano-Marquez. Assessment of salt sensitivity in essential Hypertension by 24-h ambulatory blood pressure monitoring. AJH 1995, 8:970-77.

44-H.M. Wadei, H. Amer, S.J. Taler, F.G. Cosio, M.D. Griffin, J.P. Grande, T. S. Larson, T.R. Schwab, M.D. Stegall, S.C. Textor. Diurnal blood pressure changes one year after kidney transplantation: Relationship to allograft function, histology, and resistive index. J Am Soc Nephrol 2007, 18:1607-15.

45-P. Greenland. Beating high blood pressure with low-sodium DASH. N Engl J Med 2007, 344(1): 53-4.

46-A.M Blackwood, G.A Sagnella, D.G Cook, F.P Cappuccio. Urinary calcium excretion, sodium intake and blood pressure in a multi-ethnic population: results of the Wandsworth Heart and Stroke Study. J Hum Hypertens 2001, 15: 229-37.