

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA PLAZMA VİSFATİN
SEVİYELERİ İLE ABG (AKİMA BAĞLI GENİŞLEME) VE
NABİZ DALGA ANALİZİ İLE BELİRLENEN
NONİNVAZİV ENDOTELİAL FONKSİYON
GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. AYŞEGÜL HARTOKA SEVİNÇ

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2016

**T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA VİSFATİN SEVİYELERİ
İLE ABG (AKİMA BAĞLI GENİŞLEME) VE NABİZ
DALGA ANALİZİ İLE BELİRLENEN NONİNVAZİV
ENDOTELİAL FONKSİYON GÖSTERGELERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. AYŞEGÜL HARTOKA SEVİNÇ
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

**Yrd.Doç.Dr. VEDAT ŞİMŞEK
KIRIKKALE**

2016

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2016

İmza
Ünvan, Adı ve Soyadı
..... Üniversitesi, Fakültesi
..... AD
Jüri Başkanı

İmza Ünvan, Adı ve Soyadı Üniversitesi, Fakültesi AD Üye	İmza Ünvan, Adı ve Soyadı Üniversitesi, Fakültesi AD Üye
--	--

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Yrd. Doç.Dr.Vedat ŞİMŞEK'e

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen çok değerli hocalarım Prof.Dr.Nesligül YILDIRIM'a, Prof.Dr.Haksun EBİNÇ'e, tezime ayrıca emek veren,beni yönlendiren Doç.Dr.M.Tolga DOĞRU'ya, Doç.Dr. Murat TULMAÇ'a ve özellikle koroner anjiyografi eğitimim esnasında desteğini hissettiğim Yrd.Doç.Dr.Muhammed KARADENİZ'e

Kliniğe her gün keyifle gelmeme ve keyifle dönmeme sebep olan ,çalışma arkadaşlığından öte abim,kardeşim ve dostum haline gelen Dr.Murat GÜZEL'e, Dr.Çağlar ALP'e, Dr.Selami SÖYLEMEZ'e, Dr.Hüseyin KANDEMİR'e

Beni bugünlere binbir emekle getiren, her an yanımda olan , varlıklarıyla huzur bulduğum can içim Annem, Babam ve Kardeşlerime

Her türlü zorluğun omuz omuza verilip aşılacağını bana gösteren, ellerimi hep sımsıkı tutan, sevgisiyle güçlendiğim can eşim, yoldaşım, meslektaşım Dr.Hüseyin Fatih SEVİNÇ'e

Teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

ÖZET

SEVİNÇ A. Hipertansif Hastalarda Plazma Visfatin Seviyeleri İle ABG (Akıma Bağlı Genişleme) ve Nabız Dalga Analizi İle Belirlenen Noninvaziv Endotelial Fonksiyon Göstergeleri Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2016.

Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan hipertansiyona bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalıkların olasılığını arttıran güçlü bir risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinin temel amacı kan basıncını düşürmekle beraber hedef organ hasarını önleyerek hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi, dolayısıyla mortalite ve morbidite nedenlerinin azaltılmasıdır.

Akıma bağlı genişleme (ABG) endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear strese cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'nun endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Arteriyel stiffness damar duvarının gerilimini ve elastikiyetini belirtir. Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir.

Visfatin, önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılmış olup, geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır. Daha sonra adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır. Visfatinin inflamasyon ve endotelial hasarın biyomarkeri olduğu, hücre çoğalmasını ve yaşamını, ekstrasellüler matriksi, vasküler reaktivite ve inflamasyonu düzenlemede rolü olduğu ve kardiyovasküler sistemin direkt bir düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda visfatinin endotelial hücrelerde inflamatuvar olayları tetiklediği ve endotel disfonksiyonuna neden olduğu öne sürülmektedir. Bizde bu çalışmamızda hipertansif hastalarda plazma visfatin seviyeleri ile ABG ve nabız dalga analizi ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

Çalışmamıza 100 tane hipertansif hasta alındı. Hipertansif hastalar ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) sonuçlarına göre dipper – nondipper ve grade 1 – grade 2 olarak sınıflandırıldı. Visfatin değerleri nondipper HT grupta dipper HT gruba göre daha yüksek bulundu (**p=0.025**) . Visfatin değerleri grade 2 hipertansiflerde grade 1 hipertansiflere göre yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı değildi. ABG değerleri açısından gruplar dipper HT - nondipper HT, grade 1 HT ve grade 2 HT olarak ayrıldığında ABG değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Arteriel stiffness değerlendirmesindeki dijital volüm nabızı (DVP) parametrelerinden stiffness index (SI) ve reflection index (RI) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Sonuç olarak tüm grubun plazma visfatin düzeyleri ile akıma bağlı genişleme (ABG) değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucu visfatin ve ABG arasında negatif korelasyon saptandı (**R:-0.258** P:0.010**) . Visfatin ve SI ile yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**R:0,343 P:0.01**). Yine visfatin ve RI le yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**R:0.238 P:0.017**). Bu veriler ışığında hipertansif hastalardaki visfatin düzeylerinin endotel fonksiyon parametrelerinden ABG ve arteriel stiffness göstergelerinden SI ve RI değerleri arasındaki korelasyon hipertansif hastaların uç organ hasarı ve endotel disfonksiyonu göstermede biyokimyasal bir parametre olan visfatinin kullanılabileceği fikrini vermektedir. Ancak bu konuda benzer sonuçlarla desteklenen daha fazla ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Visfatin, Hipertansiyon, ABG, Arteriel stiffness, Nabız dalga analizi

ABSTRACT

SEVİNÇ A. With Plasma Visfatin levels in hypertensive patients, FMD (flow-mediated dilation) the relationship between endothelial function determined by noninvasive pulse wave analysis and indicators, Kırıkkale University Medical Faculty, Department of Cardiology, Master's Thesis, Kırıkkale, 2016

All over the world hypertension is one of the most common reason for seeing the doctor. To be connected directly to hypertension in addition to morbidity and mortality of cardiovascular diseases is a strong risk factor that increases the likelihood of high blood pressure. The main goal of treatment to reduce blood pressure hypertension and target organ damage by preventing the prevention of complications of the disease with the need, therefore, is the reduction of causes of morbidity and mortality.

Flow-mediated dilatation (FMD) is an endothelial-dependent process; medium-sized muscular arteries occurred as a result of shear stress exposure hiperemi measure. Inflating a sphygmomanometer cuff on the brachial artery in response to shear stress is mainly generated by the dilatation of NO's to be released from the endothelium depends on assessment of compliance with invasive coronary endothelial function and indicates. Arterial stiffness in tension and elasticity of the vessel wall indicates. Arterial stiffness is an indication of target organ damage in hypertensive patients.

Visfatin previously pre-B cell enhancing factor 1 (PBEF1), as named and 7 of the gene on the long arm of chromosome, molecular weight 52 kDa and a polypeptide with 491 amino acids is encoded. Then a new adipokine, secretion from adipose tissue by showing visfatin with the name is defined as. Visfatin that is stated direct regulator of the system on the biomarker of inflammation and endothelial damage, is on a direct role in the regulation cell proliferation and life, extracellular matrix, vascular reactivity and inflammation, is stated that there is a direct regulator of the cardiovascular system. In endothelial cells in vivo and in vitro studies of visfatin induced inflammatory events and it has been suggested to cause endothelial dysfunction. We, in our study plasma visfatin levels in hypertensive patients with FMD and noninvasive endothelial function determined by pulse wave analysis we intended to show the relationship between the indicators.

Our study included 100 hypertensive patients. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients (ABPM) according to the results of Dipper and non – Dipper and Grade 1 – grade 2 were classified as. Visfatin levels(values) are non dipper HT group were significantly higher than dipper HT group (**p = 0.025**). Visfatin levels were not statistically significant grade 2 hypertension was higher in grade 1 hypertensive. In terms of FMD values, groups were separated as dipper HT –nondipper HT, grade 1HT and grade 2HT, there was no significant difference between FMD. Arterial stiffness assessment in the digital volume pulse (DVP) on the parameters stiffness index (SI) and reflection index (RI) did not show statistically significant differences between the groups.

As a result, between visfatin and FMD negative correlation was detected between the plasma levels of the entire group visfatin and the connection to the flow-mediated dilatation (FMD) values the result of the correlation analysis (**R:-0.258** P:0.010**). The result of performed correlation analysis revealed a positive correlation with visfatin and SI (**R:0.238 P:0.017**). Again visfatin and RI is the result of the correlation analysis carried out was a positive correlation (**R:0.238 P:0.017**). In light of these data the levels of FMD in hypertensive patients arterial stiffness and endothelial function parameters from visfatin an indicator of end-organ damage in hypertensive patients correlation between SI and RI values and show the endothelial dysfunction has to give the idea that a biochemical all parameters that can be used visfatin. However, further supported with results similar to this and larger studies are needed.

Key words: Visfatin, Hypertension, FMD, Arterial Stiffness, Pulse Wave Analysis

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Akımla Uyarılan Vazodilatasyon	2
1.2. Arteriyel Stiffness	3
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 HİPERTANSİYON	4
2.1.1. Hipertansiyon Tanısı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması	4
2.1.2. Hipertansiyon Patofizyolojisi	8
2.1.3. Hipertansiyon Tanısı ve Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu	11
2.1.4 Dipper-Nondipper Hipertansiyon	12
2.2. ENDOTEL	13
2.2.1 Sağlıklı Endotel	13
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu	16
2.2.3. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu	16
2.2.4 Endotel Fonksiyonlarını Değerlendirme Yöntemleri	17
2.2.4.1 Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümü	18
2.2.4.2 Arteriyel Stiffness Hipertansiyon İlişkisi ve Ölçüm Yöntemleri	19
2.3. VİSFATİN	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Hasta Seçimi	23

3.2. Dışlama Kriterleri	23
3.3. Çalışma Yöntemi	24
3.4. Visfatin Düzeyinin Belirlenmesi	24
3.5. AKBM Değerlendirilmesi	26
3.6. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	26
3.7. Dijital Volüm Nabzı Ölç. (Arterial Stiffness Değerlendirmesi)	27
3.8. İstatistiksel İncelemeler	27
3.9. Etik Kurul Onayı	27
4. BULGULAR	28
4.1. Demografik Özellikler	29
4.2. Biyokimyasal Özellikler	30
4.3. Dipper ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçlarının Karşılaştırılması	32
4.4. ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerlerinin karşılaştırılması	33
4.6. ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerlerinin Plasma Visfatin Düzeyleri ile Korelasyonun Karşılaştırılması	35
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER	53

SİMGE VE KISALTMALAR

ABG	: Akıma bağlı genişleme
ABPM	: Ambulatory blood pressure monitoring
ACEİ	: Anjiotensinverting enzim ihibitörleri
ADMA	: Asimetrikdimetilarjinin
AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DVP	: Dijital volüm nabzı
EDRF	: Vazodilatörlerendotel kaynaklı gevşetici faktör
EKG	: Elektrokardiografi
Enos	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESC	: European Society of Cardiology
ET-1	: Endotelin-1
HT	: Hipertansiyon
FMD	: Flow-mediated dilatation
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KÜTF	: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
LPS	: Lipopolisakkarit

NO : Nitrik oksit

OD : Optik Dansite

OSAS : Obstriktif sleep apne sendromu

Patent : Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey

PWV : Pulse wave velocity

PTX3 : Pentraxin 3

RI : Reflection index

SI : Stiffness index

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

Tablo 1 : ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Tablo 2 : JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

Tablo 3 : NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Tablo 4 : Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Tablo 5: Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler

Tablo 6: Normal Endotel Hücresi Görevleri

Tablo 7: Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılacak yöntemler

Tablo 8: Tüm grubun demografik verilerini ortalaması

Tablo 9 : Dipper ve Nondipper demografik özelliklerin kıyaslanması

Tablo 10 : Grade 1 HT Grade 2 HT hastaların demografik özellikleri

Tablo 11: Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 12: Grade 1 ve Grade 2 HT Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 13 : Dipper HT ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçları

Tablo 14 : Dipper ve Nondipper HT Gruplarının ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

Tablo 15 : Grade 1 ve Grade 2 HT Gruplarının ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

Tablo 16 : Visfatin düzeyleri ile antropometrik, nabız dalga analizi, ABG ve biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar

Tablo 17 : Visfatin düzeyleri ile nabız dalga analizi ve ABG düzeylerinin univariate analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümü

Şekil 2: P1 erken sistolik dalga, P2 geç sistolik periferden yansıyan dalga, P3 diyastolde kalbe yansıyan dalga

Şekil 3 : Enzim substrat reaksiyonun stop solüsyonu ile sonlandırılması

GRAFİKLER

Grafik 1 : Visfatin Optik dansite değerlerini ng/dl karşılığı

Grafik 2 : Hipertansif hastaların dipper ve non-diper dağılımı

Grafik 3 : Hipertansif hastaların Tansiyon evrelerine göre dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, kan basıncının normal olarak kabul edilen değerlerin üzerine çıkması ya da kalp, beyin, böbrek, retina gibi organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi şeklinde tanımlanabilir. Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir (1). Dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişinin hipertansif olduğu, yılda yaklaşık 7 milyon kişinin hipertansiyona bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirdiği düşünülmektedir (2). Ülkemizde ise Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin, 2003 yılında 18-80 yaş arası yaklaşık 5000 bireyin incelendiği çalışmasında hipertansiyon prevalansı %31,8 bulunmuştur. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde ise %8'dir (3).

Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (4). Bunun öncelikli sebebi hipertansiyonun sebep olduğu klinik ve subklinik uç organ hasarıdır. Subklinik organ hasarının genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur (5). Damar endoteli subklinik organ hasarının görüldüğü organlardan birisidir.

Normal endotelde asetilkolin, vazodilatasyona sebep olmaktadır. Endotel hasarında asetilkoline bağlı olan bu fizyolojik aktivite tersine dönmektedir ve endotel disfonksiyonunda vazodilatör uyarı vazokonstrüktör uyarıya dönüşmektedir. Hipertansiyonda endotel disfonksiyonu sonucunda hemodinamik strese cevap olarak üretilen ve vazodilatasyona sebep olan NO salınımı azalırken, anjiotensin dönüştürücü enzim ve güçlü vazokonstriktör olan Endotelin-1 yapımı artmaktadır. Vasküler dokuda yüksek konsantrasyona ulaşan Angiotensin 2; VCAM 1 ve ICAM 1 ile bazı sitokinlerin artmasına ve bu sitokinlerin hücre içine akışına sebep olur (6). Bazı çalışmalarda, primer hipertansiyon patofizyolojisinde kan basıncı yükselmesinin endotel disfonksiyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmekte iken, bazı çalışmalarda da endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncülü olduğu, ateroskleroz gelişmeden önce riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiği,

endotel hasarı ve disfonksiyonunun göstergesi olarak akıma bağlı dilatasyonun riskli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (7).

Visfatin ilk olarak 1994'te insan periferik kan lenfositlerinde DNA çalışmaları sırasında tespit edilmiştir. Önceleri pre-B-cell enhancing factor 1 (PBEF1) olarak adlandırılan visfatin geni 7. kromozomun uzun kolu üzerinde, molekül ağırlığı 52 kDa olan ve 491 aminoasit içeren bir polipeptid olarak kodlanır. 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından adipoz dokudan salgılandığı gösterilerek visfatin adıyla yeni bir adipokin olarak tanımlanmıştır (8). 2007 de visfatin *Nicotinamide phosphoribosyltransferase* olarak tanımlandı (9). Visfatinin inflamasyon ve endotelial hasarın biyomarkeri olduğu, hücre çoğalmasını ve yaşamını, ekstrasellüler matriksi, vasküler reaktivite ve inflamasyonu düzenlemede rolü olduğu ve kardiyovasküler sistemin direkt bir düzenleyicisi olduğu belirtilmektedir (10).

İn vivo ve in vitro çalışmalarda visfatinin endotelial hücrelerde inflamatuvar olayları tetiklediği öne sürülmektedir (11). Visfatinin inflamasyonda yer alan önemli bir transkripsiyon faktörü olan, NF-κB'nin transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (12). Ayrıca visfatinin reaktif oksijen radikali (ROS) oluşumunu arttırdığı, endotel hücrelerinde ROS bağımlı NF-κB aktivasyonu aracılığıyla endotelial hücre adezyon moleküllerinin (intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), Vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM-1) ekspresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (13). Bu bulgular visfatinin endotelial disfonksiyona neden olan inflamasyon ve oksidasyondada önemli rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda hipertansif hastalarda plazma visfatin seviyeleri ile ABG ve nabız dalga analizi ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

1.1. Akımla Uyarılan Vazodilatasyon

Endotel disfonksiyonu tüm vasküler yatağı tutar. Brakial arter gibi aterosklerozun görülmediği arterlerde dahi endotel disfonksiyonun olması genel kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin prognostik belirleyicilerinden bir tanesidir. Endotel disfonksiyonunun sistemik tutulumu göz önüne alındığında, periferik arterlerden girişimsel olmayan yöntemlerle yapılan incelemeler gerçeğe yakın bir bilgi vermektedir. Özellikle brakial arterin kolay ulaşılabilir oluşu, endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi için idealdir. Akıma bağlı genişleme (ABG) endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz

kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear strese cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'nun endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, dolaylı yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

1.2. Arteriyel Stiffness

Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin damarlar üzerine olan etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu risk faktörlerinin büyük damarlarda yaptıkları yapısal değişiklikler sonucu bu damarların sertleştiği diğer bir tabirle "stiffness" e maruz kaldıkları artık bilinmektedir. Özellikle büyük damarlardaki "stiffness" çalışmaları ile bu sürecin direkt olarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi etkilediği bulunmuştur (14). Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir (15).

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteriyel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteriyel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağdaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır. Dijital volüm nabızı (DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (Reflection index-RI ile belirlenir.) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index-SI ile belirlenir) etkilenir (16).

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyon Tanısı, Epidemiyolojisi ve Sınıflandırması

Hipertansiyon arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerine çıkması durumudur. Genellikle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Aynı sınıflandırma genç, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde de kullanılmaktadır; ancak müdahale çalışmalarından elde edilmiş veriler bulunmayan çocuk ve ergenlerde gelişim persentil verilerine dayalı kriterler dikkate alınmaktadır (17). 20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren dünyadaki ölüm nedenlerine bakıldığında, kalp-damar hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Hipertansiyon ise dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada bulunmaktadır (18). Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gösteren önemli bir halk sağlığı problemi olarak öne çıkmaktadır. Ayrıca, son on yılda kan basıncı değişikliklerinde sistematik bir eğilim olmaksızın ülkeler arası ortalama kan basıncı değerlerinde belirgin farklar görülmektedir (19). Ülkemize bakacak olursak yaklaşık 15-16 milyon hipertansiyon hastasının olduğu öngörülmektedir. Ulusal çapta yapılmış üç büyük çalışma mevcut olup genel hipertansiyon prevalansı %33,7 (TEKHARF çalışması), %31,8 (Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması) ve %41,7 (METSAR çalışması) olarak bulunmuştur. Ulusal Hastalık Yüku - Maliyet Etkinlik çalışmasına göre hipertansif kalp hastalığı tüm ölümlerin %3 ünü oluşturduğu ve ulusal düzeyde ölüme neden olan hastalıklar içerisinde 6. sırada yer aldığı görülmüştür. Ülke genelinde yaygınlığı, yandaş hastalık ve risk faktörleri ile birlikteliği ile göz önüne alındığında hipertansiyon ülkemiz için önemli bir sağlık sorunudur (20).

Artan bilgi birikiminin yansıması olarak hipertansiyonun tanımı ve sınıflamasını standardize etmek çeşitli profesyonel organizasyonlarca pek çok kılavuz hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp temelinde hekimlerin pratik uygulamalarında ortak yaklaşım sağlanmaya çalışılmıştır. Güncel üç farklı kılavuzdan bahsedebiliriz. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kan Basıncı Eğitim Programı tarafından 2003 yılında yayınlanan JNC 7 raporu (Tablo-2), diğeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından yayınlanan ESC/ESH 2013

kılavuzu (Tablo-1) ve en son olarak Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından hazırlanan 2011 yılına ait kılavuzdur (Tablo-3) (21, 22, 23). Ülkemiz açısından en geçerli kılavuz Avrupa Hipertansiyon Topluluğu / Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 2013'de güncellenmiş olan Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu'dur.

Tablo 1: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	ve /veya	<80
Normal	120-129	ve /veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve /veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve /veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve /veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve /veya	≥ 110
İzole sistolik HT	≥140	ve /veya	<90

Tablo 2: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	≥110

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Evre 1 hipertansiyon	$\geq 140/90$ mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması $\geq 135/85$ mmHg
Evre 2 hipertansiyon	$\geq 160/100$ mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması $\geq 150/95$ mmHg
İleri evre hipertansiyon	Sistolik ≥ 180 mmHg veya diyastolik ≥ 110 mmHg

Etyolojiye göre kan basıncını sınıflayacak olursak, sistemik arteriyel hipertansiyonun sebepleri, primer (esansiyel) ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır: İlki etyolojik nedenin bilinmediği ve vakaların %90-95'ini oluşturan esansiyel HT'dir. Esansiyel hipertansiyonun nedeni günümüzde bilinmemekle birlikte katkıda bulunan mekanizmalar hakkında çeşitli görüşler mevcuttur. Esansiyel hipertansiyonun nedenleri birçok etkene bağlıdır. Bu etkenler yaş, aşırı tuz kullanımı, sedanter yaşam, sigara, alkol ve kafein kullanımı, obezite, ateroskleroz, stres, genetik yatkınlık olarak sıralanabilir (24). Sekonder hipertansiyon ise altta yatan tanımlanabilir bir nedenin bulunabildiği ve vakaların %5-10'unu oluşturan gruptur. Sekonder HT nedenlerini pratik olarak Tablo-4 'teki gibi sıralamak mümkündür (22).

Tablo 4: Sekonder HT nedenleri

<p>Renal</p> <p>Renal parankimal</p> <p>Akut ve kronik glomerulonefritler, pyelonefrit, nefrokalsinoz, Glomeruloskleroz, neoplaziler</p> <p>Obstiriktif üropatiler ve hidronefroz</p> <p>Renin salgıyayan renal tümörler</p> <p>Konjenital renal Na⁺ transport bozuklukları (Liddle sendromu)</p> <p>Renovasküler</p> <p>Renal arteriyal lezyonlar, tıkanıklık, darlık, anevrizma, trombüs</p> <p>Renal iskeminin eşlik ettiği aort koarktasyonu</p>
<p>Adrenokortikal hastalıklar</p> <p>Cushing sendromu(kortizol fazlalığı)</p> <p>Primer aldosteronizm (Conn sendromu)</p> <p>Yalancı primer aldosteronizm (Bilateral adrenokortikal hiperplazi)</p> <p>Sodyum tutucu steroid fazlalığına sebep olan enzim eksiklikleri (11 β-hidroksilaz eksikliği, 11 β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 17 β-hidroksilaz eksikliği)</p> <p>Adrenal karsinom</p> <p>Ektopik kortikotropin salgılayan tümörler</p>
<p>Feokromasitoma</p>
<p>Diğer endokrin sebepler</p> <p>Hipotroidizm (diyastolik hipertansiyon)</p> <p>Hipertroidizm (sistolik hipertansiyon)</p> <p>Hiperkalsemi durumları</p> <p>Akromegali</p>
<p>Gebelik toksemisi</p>
<p>Nörojenik sebepler</p> <p>Kafa içi basınç artışı</p> <p>Ailesel disotonomi</p> <p>Akut porfiri, polimiyelit, omurilik hasarlanmaları</p> <p>Psikojenik?</p>
<p>İatrojenik ve diğer sebepler</p> <p>Oral kontraseptif ve östrojen tedavisi</p> <p>Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileri</p> <p>Sempatomimetik ilaçlar(dekonjestanlar)</p> <p>Antidepresanlar</p> <p>Alkol tüketimi</p> <p>Kurşun toksisitesi</p> <p>Monoaminoksidaz inhibitörleri (diğer ajanlarla etkileşimleri)</p>

2.1.2. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır.

Sistemik Kan Basıncı=Kalp Debisi (Kalp atım hızı x Atım hacmi) x Periferik Arteriyel Direnç şeklinde formülize edilebilir.

Kardiyak atım ve periferik arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa neden olan faktörler kalıcı yüksek kan basıncına neden olmaktadır (25). Bu faktörleri kabaca çevresel ve genetik etkenler olarak sınıflandırabiliriz. Ailede hipertansiyon varlığı primer hipertansiyon yatkınlığını artırmaktadır. Çevresel etkenlere bakıldığında, aşırı sodyum alımı, düşük potasyum tüketimi, şişmanlık, alkol alımı, sigara ve sedanter yaşam başlıca faktörler arasında yer alır (26).



Genetik Faktörler

Hipertansiyon patogenezinde genetik faktörler önemli rol oynar. Hipertansif ebeveyn çocuklarında daha yüksek kan basıncına eğilim vardır. Eritrositlerdeki anormal katyon değişiklikleri, genetik defektin potansiyel bir bulgusu olarak gösterilmiştir.

İki grup genetik bozukluk söz konusudur. Bunlar tek gen mutasyonu ve poligenik sendromlardır. Tek gen mutasyonlarına Liddle sendromu, hiperminerolokortikoidizm, tip 2 pseudohiperaldosteronizm örnek olarak verilebilir.

Poligenik sendromlar birden fazla gende meydana gelen bozukluk sonucu gelişir. Fizyolojik ve kromozomal/genomik haritalama çalışmalarında yüksek kan basıncı ile ilgili olabilecek çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunlardan hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynadığına dair en güçlü kanıtları olan genler, anjiotensinojen, anjiotensin konverting enzim (ACE), anjiotensin-2 tip 1 reseptör, B2-adrenerjik reseptör ve G-protein B3 subunitidir (27, 28).

Düşük Doğum Ağırlığı

Düşük doğum ağırlığı glomerüler hiperfiltrasyon, intraglomerular hipertansiyon, glomeruloskleroz ve basınç natriürezisi ile ilişkili olarak ve nefron sayısında azalmanın bir sonucu olarak primer hipertansiyona neden olur (29).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış meydana gelir. Renal kan akımında düşme ve renal vazokonstriksiyona neden olur, bu da kan basıncında yükselmeye sebep olur. Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, özellikle esansiyel hipertansiyonu olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır (30, 31).

Merkezi Sinir Sisteminin Rolü

Tip A kişilik yapısına sahip olanlarda (agresif, sabırsız, yarışmacı) normal şartlarda kan basıncı diğer kişilerden farklı olmadığı halde, stres halinde kan basıncı daha fazla yükselir. Serebral korteksdeki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyurarak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkilerler. Bunun sonucu olarak renal arteriyoler vazokonstriksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir.

Obezite

Framingham Kalp Çalışmasında gösterildiği gibi erkeklerde ve kadınlarda hipertansiyon prevalansı vücut ağırlığındaki artış ile birlikte artmaktadır. Çoğunlukla obez gruplarda hipertansiyon prevalansı %50'lere yaklaşır. Hem obezite hem de ilişkili metabolik sendrom son on yılda endişe verici şekilde artmıştır. İnsülin direnci leptin, tuza duyarlılık ve uygunsuz sempatik sinir sistemi aktivitesi kan basıncının yükselmesine sebep olmaktadır (32).

İnsülin Direnci

Esansiyel hipertansiyonlularda insülin direnci sık görülür ve hipertansiyonla ilişkili toplam kardiyovasküler riskin artışında rol alır. Hipertansiyon, obezlerde ve tip 2 diabetes mellituslu (DM) hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum geri emilimini ve sempatik aktiviteyi artırır. İnsülinin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücreleri hipertrofiye olur. Prostaglandinlerin azalması, endotelin salınımının artması, anjiyotensin II ve aldosteronun artması, vazopressin artması söz konusudur. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini artırarak vasküler tonüsü arttırmasıdır (33). Hipertansif hastalarda insülinin doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisinde azalma olur, santral sinir sistemi uyarıcı etkisi yoluyla gerçekleşen kan basıncı artırıcı etkisi baskın hale gelir ve kan basıncı yükselir (34).

Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin inaktif bir protein olan prorenin olarak sentezi yapılan bir aspartil proteazdır. Proreninin %90'ı böbreklerden üretilir. Diğer üretim yerleri adrenal, over, testis, plasenta ve retinadır. Reninin böbreklerdeki te üretim yeri jukstaglomerüler hücrelerdir (35).

Günlük tuz alımı azalması, efektif plazma hacmi düşüşü, dolaşımdaki katekolamin miktarının artışı, sempatik deşarjın artışı, potasyum düşüklüğü gibi sebepler böbrek jukstaglomerüler hücrelerden renin salınmasıyla başlayan ve anjiyotensin II oluşumu ile sonlanan sistemi aktive eder. Anjiyotensin-2 hem Anjiyotensin I reseptörleri üzerinden vazokonstrüksiyon yaparak hem de böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyararak kan basıncını artırır (36).

Hipertansiyon patogenezinde rol oynayan diğer bir yolak ise renin-anjiyotensin yolağında görev alan (Anjiyotensin I'i anjiyotensin II'ye dönüştüren enzim) anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ADE), bradikininin yıkarak inaktif hale getirmesi ve kan basıncı yükselmesine katkıda bulunmasıdır. Çünkü bradikininin kallikrein - kinin sisteminin son ürünü olup güçlü bir vazodilatördür.

Sonuç olarak primer hipertansiyon, etyolojisinde çevresel, genetik ve birçok fizyopatolojik mekanizmaların sorumlu tutulduğu anlaşılması güç bir hastalıktır.

2.1.3. Hipertansiyon Tanısı ve Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Hipertansiyonun tanısının konması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Bireyin iki kez doğru ölçülmüş kan basıncı değerlerinin sistolik kan basıncı için ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı için ≥ 90 mmHg olmasıyla teşhis edilir. Doğru bir kan basıncı ölçümü için hasta bir sandalyede ayakları yere basarken en az 5 dakika istirahat etmeli, kolu kalp hizasında olmalı ve desteklenmeli, ölçüm en az 10 dakika ara ile 2 kez yapılmalıdır. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. İlk vizitte ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt extremiteden de kan basıncı ölçülmelidir. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Aletin basıncı saniyede 2–3 mmHg hızında indirilmelidir. Korotkof 1 (sesin ilk duyulmaya başladığı) sistolik kan basıncı, korotkof 5 (sesin kaybolduğu) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Sıfır mmHg'ya kadar seslerin duyulduğu hastalar, çocuk hastalar, gebe hastalarda korotkof 4 (seslerin azalmaya başladığı) sesi diyastolik kan basıncı olarak kabul edilebilir. Ancak, ne kadar doğru ölçülürse ölçülsün; hipertansiyon tanısını koymak için hastane veya ofiste yapılan ölçümler bazen yeterli olmamaktadır. Bu amaçla kan basıncının 24 saatlik takibinde çoğunlukla osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar takip sayesinde daha kısıtlı zamanlara ait kan basıncı ölçümleri elde edilir (gece, gündüz, sabah erken saatler). Ambulatuvar ölçümle elde edilen KB değerlerinin, klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen KB değerleri ile karşılaştırıldığında HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede çok daha değerli olduğu bilinmektedir (37).

Tablo 5. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler

	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
24 saat ortalama	>125-130	ve/veya	>80
Gündüz ortalama	>130-135	ve/veya	>85
Gece ortalama	>120	ve/veya	>70

Bu takip cihazlarının kullanıma girmesi ile, yeni bir HT tanımlamasını ortaya konulmuştur. Bu kavram "dipper" hipertansiyon (DHT) ve "nondipper" hipertansiyondur (NDHT) (38).

2.1.4 Dipper - Nondipper Hipertansiyon

Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının sirkadiyen değişiklik gösterdiğini ve özellikle nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün %10'dan büyük ve eşit olan gruba "dipper", düşüşün %10'dan küçük olduğu gruba ise "nondipper" denilmektedir. Gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara "reverse-dipper" denilmektedir. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği, iki grup arasında kardiyovasküler (KV) morbiditenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu değerleri hipertansiflerde hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile örtüşür. Nondipper hipertansif hastalar geceleri kan basıncı değerleri en az %10 düşen dipper hipertansif hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar (39).

2.2 ENDOTEL

2.2.1 Sağlıklı Endotel

Endotel hücreleri, arterlerin, venlerin, kapillerin ve lenf damarlarının lümenal yüzeyini döşeyen kanın damar içinde akışını sağlayan yassı epitel hücreleridir. Bu hücreler yüksek seçici geçirgenliğe sahip olup kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlarlar. Bu hücrelerin oluşturduğu endotel tabakasının sadece 'teflon' benzeri bir tabaka olmadığı ve vücutta sekresyon yapan en büyük organ olduğu saptanmıştır (40, 41).

Endotel tabakası homeostazın sağlanması, damar tonusunun ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır. Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür (42). Antiplatelet etkili prostasiklin, NO (nitrik oksit) ve ekto ADPase; Antikoagülan etkili heparin benzeri proteoglikan ve trombomodulin; Profibrinolitik etkili tPA (doku plazminojen aktivatörü) ve ürokinaz; antifibrinolitik etkili PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü); Vasküler tonusun düzenlenmesinde prostasiklin, NO, EDHF (endotel kökenli hiperpolarize edici faktör) ve endotelin; inflamasyon ve hücre adezyonunda görev alan selektinler, ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü), VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü), MCP-1 (monosit kemoatraktan protein), ve IL-8 (interlökin-8) bunlardan bazıları olarak sayılabilir. Ayrıca ürettikleri mitojenler ve büyüme faktörleri hasarlanmış damarın tamirinde önemli rol oynar.



Damar Tonusunun Ayarlanması

Endotel kaynaklı major vazodilatör ajanlar nitrik oksit (NO) ve prostasiklidir. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ise PAF (platelet aktive edici faktör), ET-1 (endotelin-1) ve tromboksan A₂'dir (TxA₂) (43). Bu ajanların, aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması, damarlarda kasılmaya sonuçlanır. Bir çok vazoaktif ajanın damarlar üzerindeki net etkileri, endotel üzerinden dolaylı olarak yaptıkları vazodilatasyon ile, düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriksiyon arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin sıyrılması veya endotel fonksiyonlarının

bozulması gibi durumlarda, söz konusu ajanların damarlar üzerindeki etkileri vazokonstriktif yönde olacaktır (44).

Damar Geçirgenliğinin ve İnflamatuar Yanıtın Ayarlanması

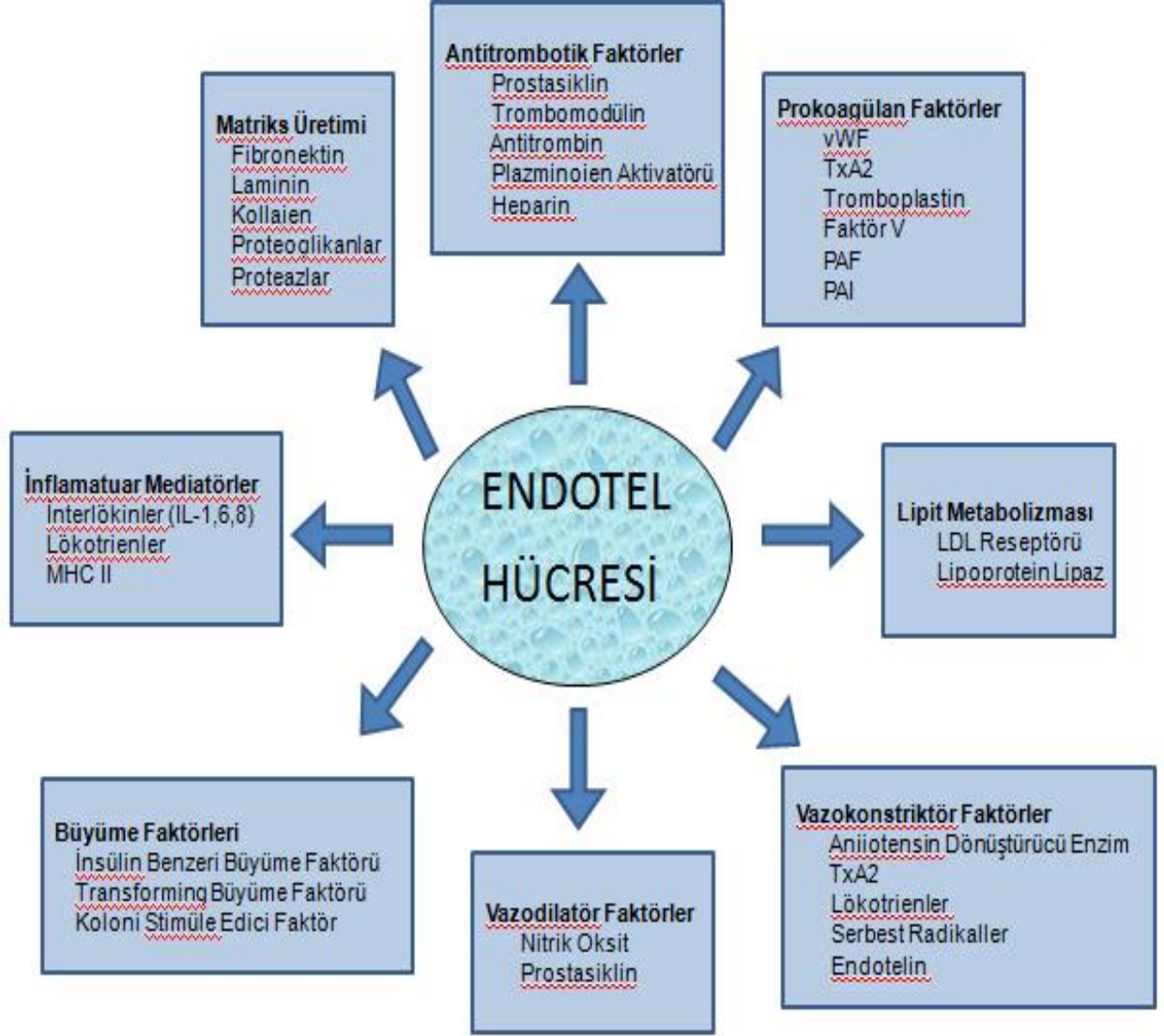
Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflammatuar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla inflammatuar yanıtta katkıda bulunur. Hücre adezyonunda; selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin), $\beta 2$ integrinler (CD11/CD18) ve immunglobulin süper ailesi [(ICAM-1, VCAM-1, platelet-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)] gibi mediatörler görev alırlar (45, 46).

Trombosit agregasyonu ve trombozisi önleme

Trombüs oluşumu, dolaşan kandaki trombotik ve fibrinolitik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Endotel hücreleri, kan hücrelerinin damar duvarına yapışmasına engel oluşturan ve trombojenik olmayan bir yüzey meydana getirirler. Normal fizyolojik koşullarda endotel yüzeyindeki heparan sülfat, trombomodulin, antitrombin, plazminojen aktivatörleri ve eikosanoidler antitrombotik bir ortam sağlar. Böylece kan akışkanlığı sağlanmış olur (47). Mekanik olarak ya da kimyasal toksinlerle endotel bütünlüğünün bozulması durumunda protrombotik durum ortaya çıkar. Bu protrombotik etkide endotel tarafından sağlanan prokoagulan doku faktörleri, antifibrinolitik plazminojen aktivatör inhibitörü, trombositleri aktive eden von Willebrand faktörü ve platelet aktivasyon faktörü görev alır (48).

Normal endotel hücrelerinin görevleri Tablo-6'da şematize edilmiştir.

Tablo-6 Normal Endotel Hücresi Görevleri



2.2.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu azalmış vazodilatör yanıt ile proinflamatuvar ve protrombotik bir durum olarak tariflenir. Genetik, sigara, diyabet, yüksek kan basıncı gibi kalp damar hastalığı risk faktörlerinin endotele kümülatif hasarı sonucu ortaya çıkar. Endotel disfonksiyonu başta ateroskleroz olmak üzere birçok hastalıkta rol oynayabilir. Örneğin pulmoner hipertansiyon, vaskülitler, kardiyomyopatiler buna örnektir. Endotel disfonksiyonu terimi daha çok endotel bağımlı vazodilatasyondaki bozulmayı tanımlamak için kullanılır. Ayrıca endotel disfonksiyonu lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerle, anormal endotel aktivasyonuna yol açan durumları da içine alır.

2.2.3 Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu ilk olarak 1990'da hipertansiyon hastasının ön kol damarında tanımlandı (49). Endotel hücrelerinin ürettiği ve hipertansiyon patofizyolojisinde rol oynayan en önemli vazoaaktif madde nitrik oksittir. NO bazal koşullarda anjiyotensin II ve endotelin-1 (ET-1) gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. Kan basıncı regülasyonu için bazal NO salınımı gereklidir. NO salınımının inhibisyonu kan basıncının artmasına neden olur (50). Ayrıca NO natriürezisi düzenleyerek hipertansiyonda kan basıncı düşüşü sağlar. NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri NADP, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. NO oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO sentaz (NOS) izoformu vardır (51). Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı bir enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum (Ca^{+2}) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İndüklenebilir NOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salınır. Kanın damar yüzeyinde sheer stres etkisi de NO üretimini uyarır (52). NO endotelde oluşuktan sonra damar düz kasında guanilat siklaz enzimini aktive edip siklik guanilat monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve sonuç olarak hücre içi Ca^{+2} miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar (53).

Endotelinler endotel hücreleri için spesifik olan bilinen en güçlü vazokonstriktör ajanlardır. ET'nin üç alt grubu vardır. Bunlardan ET-1

vazokonstriktör etkilerden sorumludur. ET-1'in yapımını düzenleyen en önemli etken kan akımıdır. Kan akımındaki artış NO sentezini artırırken, ET-1 salınımını azaltır. Ayrıca ET-1 norepinefrin ve serotonin gibi diğer vazokonstriktör maddelere karşı eşik kontraktıl cevaplarını güçlendirir. Esansiyel hipertansiyonda ET-1'e karşı vasküler reaktivite ve venöz sistemde ET-1'e bağılı vazokonstriksiyon artmıştır (54).

2.2.4 Endotel Fonksiyonlarını Değerlendirme Yöntemleri

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur.

Tablo 8'de endotel disfonksiyonunu değerlendirmek için kullanılabilen yöntemler

Tablo 8. Endotel Fonksiyon Göstergeleri ve Diğer Testler	
NO'e bağılı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi	
İnvaziv testler	Noninvaziv testler
İnvaziv koroner testi	Noninvaziv koroner testi - PET
İnvaziv ön kol testi: Pletismografi metodu	Noninvaziv ultrason metodu (akıma bağılı vazodilatasyon)(FMD)
Entotel disfonksiyonunun dolaşımdaki markırları	Adezyon molekülleri
Asimetrik dimetilarginin (ADMA)	Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)
Endotelin-1 (ET-1)	Vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1)
Von Willebrand faktör (vWF)	Trombosit-endotelyal hücre adezyon molekülü (PECAM-1)
Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)	E-selektin
Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)	P-selektin

Brakial arter akım aracılı dilatasyon (akıma bağılı genişleme = ABG), aortik nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi (AI), santral kan basıncı arteryel sertlik ve endotel fonksiyonların değerlendirilmesinde sıkça kullanılan noninvazif testlerdir (55, 56).

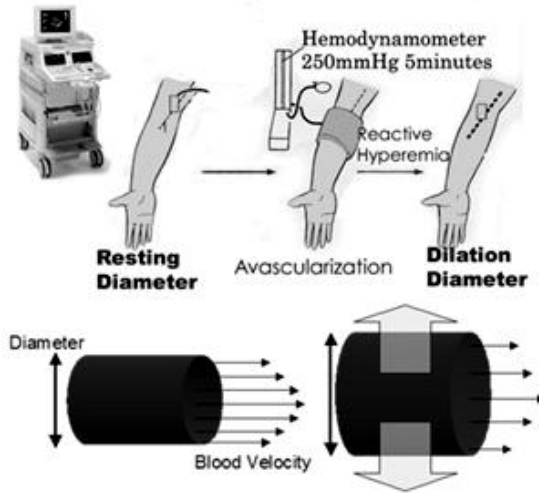
2.2.4.1 Akıma Bağlı Genişleme Ölçümü

Günümüzde en çok kabul edilen yöntem basit, ucuz ve girişim gerektirmemesi nedeniyle ön koldan ultrasonografik olarak akım bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesidir. Bu yöntem invaziv metodlarla kıyaslandığında oldukça güvenilir sonuçlar vermiştir (57).

İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir. Brakiyal arterde akımı uyarmak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağlı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir. ABG'nin >%10 olması endotel fonksiyonlarının korunduğunu, <%10 olması ise endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir (58).

ABG= % (Hiperemik akım sonrası ortalama çap - Bazal çap)/Bazal çap formülü ile hesaplanır.

Şekil 1 : Akıma Bağlı Genişleme Ölçümü



Damar lümenindeki kimyasal ve fiziksel uyarılara damarın cevap verebilme kapasitesi; damarın lokal çevrede meydana gelen değişikliklere uyum

gösterebilmesi, kan akışını düzenleyebilmesi, damar tonusunun otoregülasyonunu sağlayabilmesinin bir göstergesidir. Birçok kan damarı, akımdaki artışa (shear stress) vazodilatasyonla yanıt verirler. Bu olay akıma bağlı genişleme (ABG) olarak adlandırılır. Akım bağımlı dilatasyonun primer sorumlu mediatörü endotel kaynaklı NO'dur (59, 60). Ani gelişen artmış akım etkisinin endotel tarafından algılanmasının ve ardından gelişen sinyal ileti sisteminin kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Endotel hücre membranı bu strese maruz kalma durumunda aktive olan, kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir (61, 62). Potasyum kanallarının açılması sonucu endotel hücresi hiperpolarize olur ve kalsiyumun hücre içine girişi için gerekli elektriksel güç oluşturulur (endotel hücrelerinde voltaj bağımlı kalsiyum kanalı bulunmaz). Hücre içine giren kalsiyum, endotelyal nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO üretimini tetikler. Oluşan NO akım bağımlı dilatasyonu izah etmektedir (63).

2.2.4.2 Arteriyel Stiffness Hipertansiyon İlişkisi ve Ölçüm Yöntemleri

Özellikle büyük arterlerde korunması gereken bir esneklik ve kompliyans dengesi mevcuttur. Kollajen ve elastin liflerinin yapımı ve yıkımı arasındaki düzen, bu damarlardaki esneklik ve kompliyans dengesinin korunmasında önemli rol oynar. Bu stabilitenin bozulmasıyla anormal kollajen yapımı artarken, elastin miktarı azalır ve dengenin kollajen lehine dönmesiyle arteriyel sertlik artar. Sertliği artmış damar duvarı patolojik olarak incelendiğinde media tabakasındaki düz kas hücrelerinin, aşırı ve düzensiz şekilde bulunan hiyalinize kollajenle yer değiştirmiş olduğu ve elastik dokunun azaldığı görülmektedir. Kollajen ve elastinde bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelyal disfonksiyon gelişimine sebep olur. Endotel fonksiyon bozukluğu ise düz kas tonusunda artışa, akıma bağlı genişlemede (ABG) bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar (64). Bilinen bir hastalığı olmayan ve özellikle 70 yaşının üzerindeki kişilerde aortik sertlik değerlerinin artışı koroner arter hastalığı, inme ve total mortalitenin bağımsız prediktörüdür (65). Arteriyel sertlikteki yükselme, büyük arterlerin tamponlama kabiliyetlerini bozarak sistolik kan basıncında yükselmeye, diyastolik kan basıncında ise düşüşe neden olur. Sistolik kan basıncının ve doğal olarak ardyükün artması dekompanse kalp yetmezliğine zemin hazırlar. Yine bunların sonucunda gelişen sol ventrikül hipertrofisi ise kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk faktörüdür

(66). Diyastolik kan basıncının ve diyastol süresinin azalması sonucunda ise koroner perfüzyon bozularak angina ve akut koroner sendromlara neden olabilir. Ayrıca, ortalama arteriyel basınç artışı nedeniyle inme riski de artmaktadır (67). Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arteriyel sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteriyel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteriyel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arteriyel ağdaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır (68).

Arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır. Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. Transtorasik ekokardiyografideki aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümü ile aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir. Arteriyel kompliyansı ve stiffnessı indirekt olarak ölçmede en sık nabız dalga hızı kullanılmıştır (69, 70). Noninvaziv olarak elde edilen bu parametrelerle invaziv olarak elde edilenlerin benzer olduğu gösterilmiştir (71).

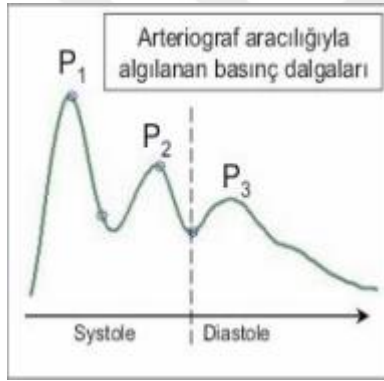


Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity)

Arteriyel nabız kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım arteriyel dolaşım boyunca pulsasyonlara neden olur. Bu pulsasyonların çoğu nabız olarak düşünülür, fakat sıklıkla klinisyenler nabız sadece büyük arterlerde palpe edilebilen arteriyel basınç olarak algırlar. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontur açısından değişiklikler olmaktadır. Noninvaziv basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasının farklı arter bölgelerinde kaydedilebilmesidir (72). Arteriyel sistemin özellikleri ve ventriküler kontraksiyonlara bağımlı olan arteriyel pulsasyonun anlaşılması ile arteriyel hemodinamiklerin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının iki veya üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır (73). Birinci dalga kalpten periferik taşıyan dalga, ikinci dalga periferden gelen dalganın yansıması ve üçüncü dalga kalbe yansıyan dalgadır. (Şekil 5) Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve

arteriyel sertliğe bağlı olup yansıyan dalga ise arteriyel sertlik ve dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç sağlıklı erişkinlerde arterler daha çok esnektir; bu nedenle dalganın taşınma hızı düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Yaşlı insanlarda arterlerin esnekliği azalmış, nabız dalga hızı yükselmiş ve yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülür hale gelir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aort sertliğinin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır. Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım dalgasının amplitüd ve konturu arteriyel hemodinamiklerin, sertliğin ve dalga yansımasının temeline dayanarak açıklanabilir.

Şekil 2. P1 erken sistolik dalga, P2 geç sistolik periferden yansıyan dalga,P3 diyastolde kalbe yansıyan dalga



2.3. VISFATİN

Visfatin ilk olarak 1994 yılında lenfositlerden salınan, sitokin benzeri yeni moleküller aranırken bulunmuştur. Bulunan bu moleküllerin B hücre öncüllerinin maturasyonu üzerine interlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini arttırdığı belirlenmiş ve bu nedenle pre-B-hücre koloni-arttırıcı faktör (pre-B cell colony-enhancing factor: PBEF) olarak adlandırılmıştır (74). Diğer taraftan, visfatin nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan nikotinamidten, nikotinamid mononükleotid (NMN) sentezini sağlayan enzim olan nikotinamid fosforiboziltransferaz (Nampt) olarak da bilinmektedir (75). 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından yeni tanımlanan adipositokine temel olarak visceral adipoz dokuda üretildiği için "visfatin" ismi verilmiştir (76).

Visfatin, 491 aminoasitten oluşan 52 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve geni 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (77). Fukuhara ve ark. visfatinin temel olarak viseral yağ dokusunda eksprese edildiğini bildirmiştir. Visseral dokuda visfatin adipositlerden daha fazla olarak makrofajlardan salgılanır. Buna bağlı olarak visfatin, bir enflamatuvar belirteç olarak da dikkat çekmektedir (78). Bununla birlikte visfatinin tek kaynağı viseral yağ dokusu değildir. Visfatin aynı zamanda lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde sentezlenmektedir (79). Fukuhara ve arkadaşlarına göre visfatin, visseral adipoz dokuda etkilidir, preadipojenik ve lipojenik etkilerle adipoz dokunun farklılaşmasını kolaylaştırır. Gerçekte, preadiposit hücre sathında visfatinin ekspresyonu, onun olgunlaşmış adipositlere dönüşümünü kolaylaştırır ve glukoz aktivasyonu ve lipojeniz üzerinden yağ depolanmasını artırır. Bu visfatinin otokrin etkisidir. Visfatinin diğer bir rolü ise çevre organlarda insulin duyarlılığını etkileyen endokrin roldür (80). Visfatin insülin reseptörlerine bağlanıp aktive ederek insülin benzeri (insülinomimetik) etki gösterir. Bu etki ile hücreleri etkiler ve plazma glukoz düzeylerini düşürür (81). Birçok çalışmada plazma visfatin düzeyleri; BKİ, diyabet ve metabolik sendromda bağlantılı olduğu bulunmuştur. Diğer taraftan in vivo ve in vitro çalışmalarda visfatinin endotel hücrelerde inflamatuvar olayları tetiklediği ileri sürülmektedir (82). Visfatinin inflamasyonda yer alan önemli bir transkripsiyon faktörü olan, NF- κ B'nin transkripsiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (83). Ayrıca visfatinin reaktif oksijen radikali (ROS) oluşumunu arttırdığı ,endotel hücrelerinde ROS bağımlı NF- κ B aktivasyonu aracılığıyla endotel hücre adezyon moleküllerinin (intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), Vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM-1) ekspresyonunu arttırdığı da saptanmıştır (84, 85). Bu bulgular visfatinin endotel disfonksiyona neden olan inflamasyon ve oksidasyonda da önemli rol oynadığını göstermektedir. Diabetes mellitus endotel disfonksiyon gelişimine neden olan hastalıklardan biridir. Bunun yanısıra kronik böbrek hastalıkları da endotel disfonksiyon için iyi bilinen bir risk faktörüdür (86). Kronik böbrek hastalarında yapılan bir çalışmada dolaşımdaki visfatin seviyelerinin renal transplantasyonu takiben endotel fonksiyonunun düzelmesi ile ilişkili olarak azaldığı görülmüştür (87). Ayrıca diyabetli hastalarda yapılan bir çalışmada; visfatinin diyabetli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu, özellikle ciddi proteinürisi olan hastalarda minör proteinürisi olanlara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çoklu regresyon analizi ile proteinüri ve visfatin düzeylerinin endotel fonksiyonun bir göstergesi olabileceği sonucuna da varılmıştır (88).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi ilaç dışı klinik araştırma Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde hipertansiyon ön tanısıyla değerlendirilen 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın bireyler seçildi. Başvuran hastalara 24 saat ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) sonucunda hipertansiyon tanısı konulmuş hastalar ve normotansif olgular sınıflandırıldı. Bu hastalara hipertansiyon tanısı 2013 ESC Arteriyel hipertansiyon klavuzunda yer alan 24 saat AKBM eşik değerleri dikkate alınarak konuldu. Hipertansif gruptaki hastalar yeni tanı almış veya bir süredir HT tanısı almış ancak medikal tedavi altında olmayan hastalardı. Çalışmaya dahil edilmiş olan hipertansif hastanın 24 saat AKBM gece ve gündüz ortalamaları değerlendirilerek dipper ve non-dipper olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya dahil olan tüm hasta ve sağlıklı bireylere bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve olgulardan yazılı onamları alındı.

3.2. Dışlama kriterleri

- Daha önceden bilinen yada yapılan tetkikler esnasında ortaya çıkan periferik ve/veya koroner arter hastalığı varlığı saptanan hastalar
- Diyabetik hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Çalışmaya uyumu kısıtlayabilecek psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- Akut inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Kollajen doku hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut infeksiyonlar,
- Kardiyomyopatiler
- Kalp kapak hastalığı olan hastalar
- Kalp yetmezliği
- Orta ve ciddi düzeyde kalp kapak hastalığı bulunanlar
- Hormon replasman tedavisi alan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Kronik böbrek hastalığı olan hastalar
- 18 yaşından küçükler

- Gebeler
- Daha önceden bilinen sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri veya birkaçı bulunanlar (renal arter darlığı, renal parankimal hastalık, polikistik böbrek hastalığı, endokrin bozukluklar, aort koarktasyonu vs.)
- Daha önceden atrial fibrilasyon ve atrial flutter tanısı olanlar.

3.3. Çalışma Yöntemi

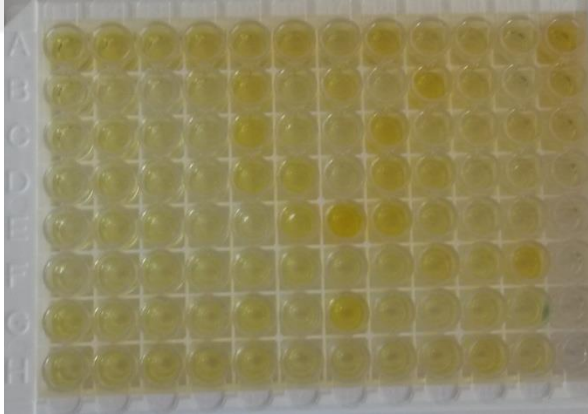
Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin önce demografik özellikleri kayıt altına alındı. Ayrıntılı anamnezin ardından medikal tedavi altında olanlar, sekonder hipertansiyon tanısı olanlar ve diğer dışlama kriterlerine dahil olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Genel sistemik muayenesi yapıldı. Sabah açlık ağırlık tayini, umbilicus hizasından bel çevresi ölçümü yapıldı. Genel sistemik muayenesi özellikle palpasyonla periferik nabızlar, oskültasyonla her iki karotis arter ve renal arter trasesi ve kardiyak dinleme odakları muayene edildi. Tüm hastalar en az 15 dakika sessiz ve rahat bir şekilde dinlendirildikten sonra oturur pozisyondayken sağ koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Ardından sol koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile ikinci kan basıncı ölçümü yapıldı. Fizik muayene sonrasında kardiyak inceleme amaçlı elektrokardiyografi (EKG), serum biyokimya (lipit paneli, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve hormonlar) ve hemogram tetkikleri yapıldı. VİSFATİN düzey tayini için gerekli olan EDTA'lı tüpe 2-3 cc kan örnekleri alındı. 30 dakika içerisinde 2-8 °C'de 5000xG hızında 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar dikkatli şekilde toplandı. Hemolizli ürünler çalışmadan çıkarıldıktan sonra -80 °C de saklanmak üzere depolandı. Tüm bu olgulara 24 saatlik AKBM takıldı, ölçümler kayıt altına alındı. Tüm hastalara detaylı transtorasik ekokardiyografi incelemesi, brakial arterden akıma bağlı genişleme ile endotel fonksiyonlarına yönelik ölçümler ve arteriyel sertlik için nabız dalga analizi yapıldı.

3.4. Visfatin Düzeyinin belirlenmesi

Human VİSFATİN ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti Katolog No: E-EL-H1763 Elabscience® made in chine ELISA testi kullanılmıştır. Test aralığı 0,31-20 ng/mL dir. Bu ELISA kitinde Sandiwh-ELISA metodu kullanılmıştır. Bu kit doğal ve rekombinant Human Visfatin düzeylerini belirler. -80 derecede muhavaza edilmiş plazma örnekleri oda ısısında çözülerek ve tekrar

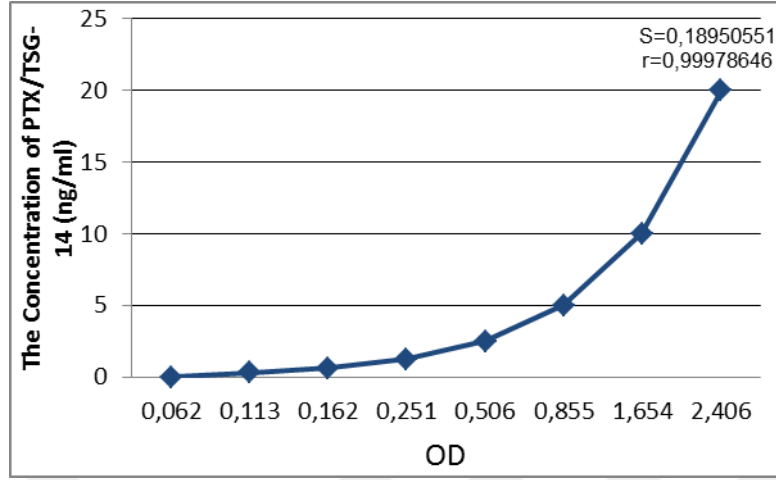
santrifüj edilerek çalışılmaya hazır hale getirildi. Referans standartla 15 dakika öncesinde hazırlandı. Kitte hazır olarak visfatine özel antikor ile kaplanmış mikroplateler mevcuttur. 100µL Standart ve olgu numuneleri uygun mikro platelere ilave edildi. Ardından 37 °C de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. Inkübasyondan sonra 100µL biotinlenmiş antikor ilave edildi 37 °C de 1 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından tüm microplateler aspire edildi. EX50 Bio-Tek tam otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 3 kere yıkandı. Son yıkamanın ardından microplateler aspire edildi ve kurulama kağıdı ile kurutuldu. Sonra 100µL Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi. Tekrar 37 °C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemi takiben ardından tüm microplatelere aspire edildi ve yıkama prosedürü 5 kez tekrarlandı. Sonrasında 90µL substrat solusyonu tüm microplatelere eklendi. Işıktan korunarak 37 °C de 15 dakika inkübasyona alındı. Visfatin içeren platelerde biotin antikor ve Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) ihtiva edenler mavi rengi oluşturdu. Takiben enzim substrat reaksiyonunu sonlandırmak için sülfirik asit içeren 50µL solusyon eklendi. Mavi renk sarıya döndüğü gözlemlendi (**Şekil 3**).

Şekil 3: Enzim substrat reaksiyonun stop solüsyonu ile sonlandırılması



Optik dansite (OD) spektrofotometrik olarak 450 nm +- 2 nm dalga boyunda M Quant Biotek marka microplate okuma cihazında ölçüldü. Elde edilen OD değerleri testin içeriğindeki grafikden ng/dL (**Grafik 1**) olarak hesaplandı.

Grafik 1 : Visfatin Optik dansite değerlerinin ng/dl karşılığı



3.5 AKBM Değerlendirmesi

Esansiyel hipertansiyon ön tanısıyla kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalara 'GE Tonoport V' made in Berlin Almanya marka AKBM cihazı ile sol brakial arterden kan basıncı ölçecek şekilde sol kola takıldı. Gündüz saatlerinde 30 dakika aralıklarla, gece saatlerinde 60 dakika aralıklarla 24 saat ölçüm yapılması için AKBM cihazı programlandı. Gece başlangıç saati 22.00 olarak alındı. 24 saat sonra kayıt cihazı çıkarılarak kan basıncı verileri cihazın kendi programında incelendi ve hastaların 24 saatlik AKBM sonuçları değerlendirildi. Gece, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ESC/ESH 2013 hipertansiyon klavuzuna göre gece sistolik kan basıncı düşüşüne göre hastalar iki gruba ayrıldı. İlk gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü \geq %40 olan 40 'dipper' hasta, ikinci gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü $<$ %60 olan 60 'nondipper' hasta alındı. Aynı hastalar grade 1 ve grade 2 hipertansif olarak sınıflandırıldı.

3.6 Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Brakial arter doppler ultrasonografisi tetkiki için 'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' ultrasonografi cihazı ve 12 L doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Değerlendirme sırasında Coretti ve arkadaşları tarafından tarif edilen

yöntem kullanılarak yapıldı (89). Hastalar aç olarak 30 dakika dinlendikten sonrasında ve supin pozisyonda iken brakial arter tesbit edilerek işaretlendikten sonra aynı yerden ölçümler yapıldı. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakial arterin çapı ve doppler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan yerin 5 cm üzerinden tansiyon aletinin manşonu sarılarak sistolik basıncın 40 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirildi ve bu konumda 5 dakika tutulduktan sonra manşon hızla indirildi. Manşon indirildikten 30 saniye sonra alınan brakial arter çap ve doppler akım ölçümleri yapıldı ve hiperemi fazı olarak kaydedildi. ABG, hiperemi fazı damar çapı ile bazal damar çapı farkının bazal damar çapına oranlanıp yüzde olarak ifade edilmesi ile elde edildi.

3.7 Dijital Volüm Nabzı Ölçümü (Arterial Stiffness Değerlendirmesi)

Arterial stiffness ölçümü, stiffness index (SI) ve reflection index (RI) fotoplethysmografi cihazı (Pulse Trace PCA 2, Micro Medical, Rochester, England) ile elde edildi. The Pulse Trace probu işaret parmağına konuldu. Ölçümler oturur ya da supine pozisyonda alındı. Dijital Volüm Nabzı (DVP) Ölçümünde SI kişinin boyunun arterial sistemdeki yansıyan dalga ile direkt dalga arasındaki gecikme süresine (Pulse propagation time [PPT]) bölünmesiyle hesaplanır (90, 91).

3.8 İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi* ile incelendi. Dağılımları normal olan veriler ortalama \pm SD ifade edilerek *Student t testi* ile değerlendirildi. Dağılımları normal olmayan veriler median (%25-%75) olarak ifade edilerek Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

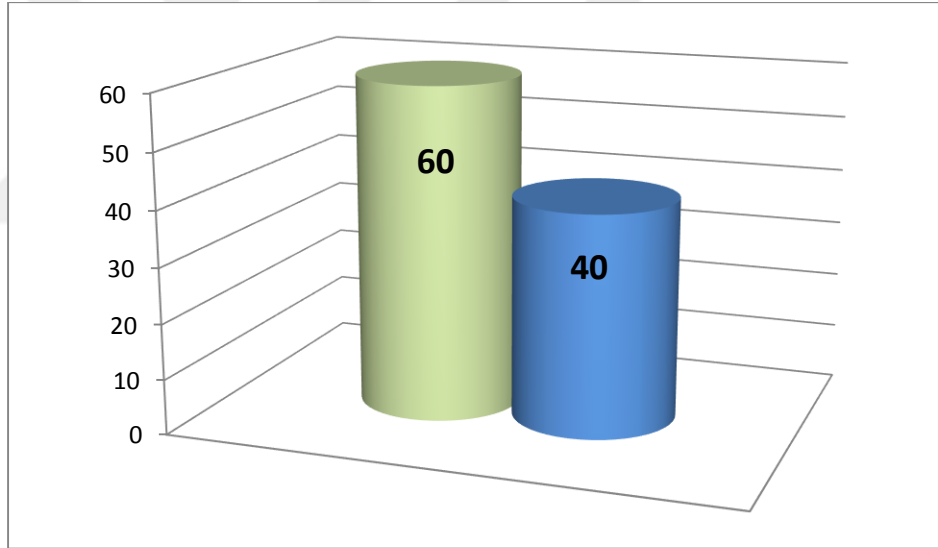
3.9 Etik Kurul Onayı

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından 18.06.2015 tarihinde 15/03 karar numarası ile yazılı onay alınmıştır.

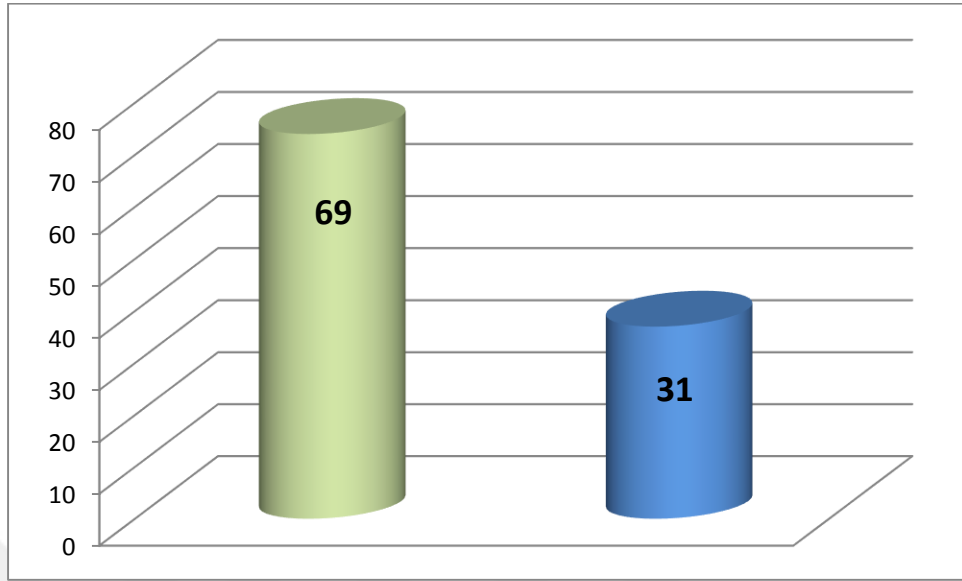
4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Kardiyoloji Anabilim dalına başvuran ve hipertansiyon tanısı alan 300 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan hastalarda çalışmaya dahil edileme ve dışlama kriterlerine göre en son itibarıyla 100 hasta (Min yaş: 23 Max yaş: 89 Ortalama 56 ± 12.8) üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunların 40'ı dipper hipertansif (%40) hastalar, 60'ı nondipper hipertansif (%60) grubundan oluşmaktadır (**Grafik 2**). Yine aynı hastalar grade 1 ve grade 2 hipertansiyon diye sınıflandırıldığında 69 hasta grade 1 (%69), 31 hasta grade 2 (%31) grubundan oluşmaktadır (**Grafik 3**).

Grafik 2: Hipertansif hastaların dipper ve non-dipper dağılımı



Grafik 3: Hipertansif hastaların Tansiyon evrelerine göre dağılımı



4.1. Demografik Özellikler

Yapılan demografik analizde hastalar dipper-nondipper, grade 1 HT - grade 2 HT olarak ayrıldığında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 8 ve Tablo 9).

Tablo 8: Tüm grubun demografik verilerinin ortalaması

HASTALAR N=100	
YAŞ	55.54 ± 13.00
BOY	165.0 ± 9.6
KİLO	80.17 ± 12.59
VKİ	29.65 ± 5.38
BEL ÇEVRESİ	98.96 ± 14.63

Tablo 9: Dipper ve Nondipper hastaların demografik özelliklerin kıyaslanması

	DİPPER N=40	NONDİPPER HT N=60	P
YAŞ	55.00 ± 14.25	56.17 ± 12.25	NS*
BOY	166.05 ± 8.93	164.30 ± 10.02	NS*
KİLO	79.88 ± 12.75	80.37 ± 12.58	NS*
VKİ	29.20 ± 5.73	29.93 ± 5.16	NS*
BEL ÇEVRESİ	98.05 ± 14.71	99.56 ± 14.67	NS*

Student T test, P<0.05, Ort±SS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 10: Grade 1 HT Grade 2 HT hastaların demografik özellikleri

	GRADE 1 HT N=69	GRADE 2 HT N=31	P
YAŞ	55.77 ± 12.19	55.55 ± 14.95	NS*
BOY	164.48 ± 9.86	166.16 ± 9.02	NS*
KİLO	80.39 ± 12.92	79.68± 12.01	NS*
VKİ	29.87 ± 5.26	29.13 ± 5.69	NS*
BEL ÇEVRESİ	98.79 ± 14.39	99.32 ± 15.38	NS*

Student T test, P<0.05, Ort±SS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.2. Biyokimyasal Özellikler

Gruplar dipper ve nondipper, Grade 1 ve 2 olarak olarak sınıflandırıldığında hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, Na, Cl, üre, kreatinin, AST, ALT, trigliserit, total kolesterol, LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Plasma Visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında ise nondipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendi (**Mann Whitney –U test, p=0. 0.025**). Yine hastalar grade 1 HT ve grade 2 HT olarak sınıflandırıldığında Plasma Visfatin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (**Tablo 11 ve Tablo 12**)

Tablo 11. Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

	DİPPER N=40	NONDİPPER HT N=60	P
Hemoglobin (mg/dl)	14.32± 1.45	13.50 ± 2.29	NS*
Hemotokrit (%)	42.59 ± 4.29	40.67 ± 4.59	NS*
Beyaz Küre (10³/µL)	7.66± 2.09	7.56 ± 2.34	NS*
Ure (mg/dl)	31.18 ± 13.78	35.33 ± 13.86	NS*
Kreatin (mg/dl)	0.73(0.65-0.92)	0.71(0.63-0.95)	NS*
ALT (U/L)	22.17 ± 9.50	20.41 ± 9.83	NS*
AST (U/L)	21.54 ± 5.70	23.01 ± 13.11	NS*
T.Kollesterol (mg/dl)	200.98 ± 32.53	206.03 ± 35.45	NS*
HDL (mg/dl)	50.20 ± 10.21	48.30 ± 12.01	NS*
LDL (mg/dl)	121.13 ± 25.40	121.78 ± 35.13	NS*
Trigliserid (mg/dl)	150.00 ± 62.87	171.23 ± 96.35	NS*
Glukoz(mg/dl)	103.52 ± 28.03	104.28 ± 27.35	NS*
NA (mmol/l)	138.70±2.02	138.50±3.27	NS*
CL (mmol/l)	102.06±2.63	100.73±4.80	NS*
PlasmaVisfatin düzeyi	3.07(1.61-5.44)	4.13(2.85-7.05)	0.025

Student T test, P<0.05, Ort±SS

Mann-Whitney U test, p<0.05, Median (%25-%75)

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 12. Grade 1 ve Grade 2 HT Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

	GRADE 1 HT N=69	GRADE 2 HT N=31	P
Hemoglobin (mg/dl)	13.76 ± 2.19	13.98 ± 1.64	NS
Hemotokrit (%)	41.31 ± 4.39	41.74 ± 4.97	NS
Beyaz Küre (10³/µL)	7.61 ± 2.45	7.58 ± 1.72	NS
Ure (mg/dl)	33.86 ± 14.68	33.26 ± 12.24	NS
Kreatin (mg/dl)	0.72(0.64-0.93)	0.82(0.63-0.93)	NS
ALT (U/L)	22.30 ± 10.66	18.48 ± 6.47	NS
AST (U/L)	22.71 ± 8.77	21.81 ± 14.38	NS
T.Kollesterol (mg/dl)	200.86 ± 34.94	211.03 ± 32.05	NS
HDL (mg/dl)	48.46 ± 11.46	50.38 ± 11.01	NS
LDL (mg/dl)	119.20 ± 32.60	127.00 ± 28.03	NS
Trigliserid (mg/dl)	160.20 ± 72.00	168.32 ± 109.36	NS
Glukoz(mg/dl)	104.10 ± 30.40	103.71 ± 20.00	NS
NA (mmol/l)	138.47±2.67	138.81±3.19	NS
CL (mmol/l)	101.65±4.52	100.00±3.24	NS
PlasmaVisfatin düzeyi	3.28(2.13-5.88)	4.55(2.83-8.24)	NS

4.3. Dipper ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçlarının Karşılaştırılması

İki grup arasında toplam ortalama sistolik, toplam ortalama diyastolik, toplam ortalama, gündüz ortalama sistolik, gündüz ortalama diyastolik değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Gece ortalama sistolik kan basıncı dipper grupta 125.79 ± 18.31 mmHg, nondipper grupta 140.73 ± 16.20 mmHg olarak saptandı ve dipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak (**Student T test, $p < 0.001$**) daha düşük saptandı. ABPM gündüz gece ortalama farkı dipper grupta 12.49 ± 6.12 mmHg, nondipper grupta 2.43 ± 1.02 mmHg olarak (**Student T test, $p < 0.001$**) saptandı.

Tablo 13: Dipper HT ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçları

	DİPPER N=40	NONDİPPER HT N=60	P
ABPM SİSTOLİK ORT.	138.50 ± 16.29	143.37 ± 14.69	NS
ABPM DİASTOLİK ORT.	83.98 ± 10.97	87.42 ± 9.89	NS
ABPM GÜNDÜZ SİS. ORT.	142.60 ± 16.47	144.31 ± 14.46	NS
ABPM GECE SİS. ORT.	125.79 ± 18.31	140.73 ± 16.20	< 0,001
ABPM GECE DIASTOLİK ORT.	74.21 ± 11.84	83.38 ± 10.91	< 0.001
ABPM GÜNDÜZ GECE ORT. FARK	12.49 ± 6.12	2.43 ± 1.02	< 0.001

Student T test, $P < 0.05$, Ort \pm SS

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

4.4. ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerlerinin karşılaştırılması

Dipper ve nondipper ile Grade 1 ve 2 grupları karşılaştırıldığında Reflectionindex (RI), Stiffnessindex (SI), ABG bazal değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak dipper ve nondipper gruplar arasında ABG% değişim değerleri nondipper grupta istatistiksel anlamlı olarak (**p=0.026**) düşük bulundu. (Tablo 14 ve Tablo 15).

Tablo 14: Dipper ve Nondipper HT Gruplarının ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

	DIPPER N=40	NONDİPPER HT N=60	P
Reflectionindex (RI)	55.97 ± 16.52	56.98 ± 14.82	NS
Stiffnessindex (SI)	8.52 ± 3.54	9.17 ± 4.32	NS
ABG BAZAL	0.42 ± 0.10	0.40 ± 0.61	NS
ABG HIPEREMİ	0.49 ± 0.11	0.44 ± 0.07	0.006
ABG % DEĞİŞİM	10.99 (5.08-24.89)	9.55 (4.34-14.84)	0.026

Student T test, P<0.05, Ort±SS

Mann-Whitney U test, p<0.05, Median (%25-%75)

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Tablo 15: Grade 1 ve Grade 2 HT Gruplarının ABG ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

	GRADE 1 HT N=69	GRADE 2 HT N=31	P
Reflectionindex (RI)	57.71 ± 15.35	54.06 ± 15.64	NS
Stiffnessindex (SI)	9.29 ± 4.39	8.06 ± 2.94	NS
ABG BAZAL	0.41 ± 0.09	0.41 ± 0.05	NS
ABG HIPEREMİ	0.46 ± 0.11	0.46 ± 0.07	NS
ABG % DEĞİŞİM	9.80 (4.88-18.82)	10.87 (2.78-18.18)	NS

Student T test, P<0.05, Ort±SS

Mann-Whitney U test, p<0.05, Median (%25-%75)

4.5. ABG ve Dijital Volüm Nabzı Değerlerinin Plasma Visfatin düzeyleri ile Korelasyonun Karşılaştırılması

Plasma Visfatin düzeyleri ile akıma bağlı genişleme, vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliği (Stiffnessindex) arasındaki korelasyon incelenmiş ve **Plasma Visfatin** düzeyleri ile akıma bağlı genişleme (ABG) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. **Plasma Visfatin** düzeyleri ile nabız dalga analizi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (**Tablo 16**).

Tablo 16: Visfatin düzeyleri ile antropometrik, nabız dalga analizi, ABG ve biyokimyasal veriler arasındaki korelasyonlar

	PLAZMA ViSFATiN
YAŞ	R:0.186 P:0.064
BOY	R:-0.257* P:0.010
KİLO	R:-0.087 P:0.390
VKi	R:0.041 P:0.682
BEL ÇEVRESİ	R:0.201* P:0.045
Reflectionindex (RI)	R:0.238* P:0.017
Stiffnessindex (SI)	R:0.343** P<0.001
ABG BAZAL	R:-0.003 P:0.974
ABG HIPEREMİ	R:-0.162 P:0.107
ABG % DEĞİŞİM	R:-0.258** P:0.010
SİSTOLİK KAN BASINCI	R:0.184 P:0.067
DİASTOLİK KAN BASINCI	R:0.097 P:0.335
ABPM SİSTOLİK ORT.	R:0.347** P:<0.001
ABPM DİASTOLİK ORT.	R:0.275** P:0.006
ABPM GÜNDÜZ SİS. ORT.	R:0.311* P:0.002
ABPM GECE SİS. ORT.	R:0.343** P:<0.001

ABPM GECE DIASTOLİK ORT.	R:0.211 P:0.035*
ABPM GÜNDÜZ GECE ORT. FARK	R:0.183 P:0.068
Hemoglobin (mg/dl)	R:-0.125 P:0.214
Hemotokrit (%)	R:-0.121 P:0.232
Beyaz Küre (10 ³ /µL)	R:-0.049 P:0.627
Ure (mg/dl)	R:0.034 P:0.741
Kreatin (mg/dl)	R:-0.142 P:0.160
ALT (U/L)	R:-0.121 P:0.232
AST (U/L)	R:-0.161 P:0.110
T.Kolesterol (mg/dl)	R:0.163 P:0.104
HDL (mg/dl)	R:0.017 P:0.869
LDL (mg/dl)	R:-0.121 P:0.232
Trigliserid (mg/dl)	R:0.069 P:0.493
Glukoz(mg/dl)	R:0.032 P:0.752
NA (mmol/l)	R:0.067 P:0.510
CL (mmol/l)	R:-0.403 P:0.087

Spearman korelasyon analizi, p<0.05

R: Korelasyon katsayısı

NS: İstatistiksel olarak anlamlı değil

Elde edilen çalışma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi esnasında uygulanan Univariate analiz modelinde, antropometrik, nabız dalga analizi, ABG ve biyokimyasal veriler ile kan basıncı değerlerini içeren faktörlerin istatistiksel olarak

etkisi kontrol altına alındıktan sonra da **Plasma Visfatin** değerleri ile nabız dalga analizi sonucu olan SI değeri arasında anlamlı ilişkinin devam ettiği görülmüştür (Tablo 17).

Tablo 17: Visfatin düzeyleri ile nabız dalga analizi ve ABG düzeylerinin univariate analizi

	RI	SI	PPT	ABGBAZAL	ABGHİPEREMİ	ABG%DEĞİŞİM
Visfatin	F:0.347 P:0.557	F:41.599 P <0.001	F:0.009 P:0.925	F : 0.012 P : 0.915	F : 0.013 P : 0.910	F : 0.009 P : 0.923

5.TARTIŞMA

Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan hipertansiyona bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalıkların olasılığını arttıran güçlü bir risk faktörüdür. Hipertansiyon tedavisinin temel amacı kan basıncını düşürmekle beraber hedef organ hasarını önleyerek hastalığın komplikasyonlarının engellenmesi, dolayısıyla mortalite ve morbidite nedenlerinin azaltılmasıdır. Bu yaklaşım günümüzde antihipertansif tedavinin temellerini oluşturmaktadır (92).

Kan basıncı kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Adrenal ve hipofiz bezleri de bu ilişkiye katkıda bulunur. Hipertansiyon oluşumunda genetik faktörler, fetal gelişim dönemi, böbrek sodyum tutulumu ve atılımındaki anormallikler, vasküler hipertrofi, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, obezite, uyku apnesi, fiziksel inaktivite, alkol ve sigara tüketimi gibi faktörler sorumlu tutulur (93).

Günümüzde salgıladığı çeşitli biyoaktif maddeler nedeniyle endokrin bir organ gibi çalışan adipoz doku bilim çevresinin dikkatini çekmektedir. Adipoz dokudan köken alan bu maddelerin enerji homeostazında ve inflamasyonda rol aldığı gösterilmiştir. Bu maddelerden biri olan visfatin; damar hasarında, endotel işlev bozukluğunda rol oynadığı bilinmektedir. Visfatin lenfositlerden sentezlenmekte ve insülin direncini azaltmakta, aktive nötrofillerdeki apoptozisi inhibe ederek inflamasyona katkıda bulunmaktadır (94). Daha önceden yapılan çalışmalarda visfatin ile karotis aterosklerozu, metabolik sendrom, koroner yavaş akım, polikistik over sendromu, kronik böbrek hastalıkları gibi endotel disfonksiyonu ile seyreden hastalıklarda ilişki saptanmıştır. Literatürde hipertansif hastalarda plazma visfatin seviyeleri ile ABG (akıma bağlı genişleme) ve nabız dalga analizi ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlamadık.

Doğru ve ark. nın 2007 yılında genç ve yeni tanı hipertansif erkeklerde yaptıkları bir çalışmada plazma visfatin düzeyleri hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre yüksek düzeylerde bulunmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (30.6 ± 5.6 ng/mL hipertansif hastalarda ; 27.7 ± 6.6 ng/mL in kontrol grubunda, $p:0.06$). Bu durum hasta ve kontrol grubunun genç yaşta olmalarından

kaynaklanabilir. Biz çalışmamızda daha geniş bir yaş aralığında hastalara yer verdik. (Min yaş :23 Max yaş: 89 Ortalama 56 ± 12.8)

Visfatin büyük çoğunlukla visseral yağ dokusundan salınıyor ve dolaşım seviyeleri obezite ile ilişki gösteriyorsa da obezite ile ilişkili kullanılacak ölçüt konusunda şüphe olduğu belirtilmiştir (95). Chen ve ark. Visfatin seviyesi ile bel/kalça oranı arasında pozitif bir ilişki bulmasına rağmen benzer ilişki VKİ için saptamamıştı. Başka çalışmalarda da visfatin ile bel/kalça oranı ve VKİ arasında bir ilişki gösterilememiştir (96, 97, 98). Bizim çalışmamızda da yapılan demografik analizde hastalar dipper-nondipper, grade 1 HT - grade 2 HT olarak ayrıldığında boy, kilo, vücut kitle indeksi ve bel çevresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ve plazma visfatin seviyeleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamasına rağmen plazma visfatin seviyeleri ile bel çevresi arasında pozitif korelasyon izlendi (**R:0.201, p:0.045**).

Hipertansiyon ile ilgili çalışmalarda etyoloji, sınıflandırma ve tedaviye yönelik pek çok soruya yanıt bulunmuş olmasına rağmen, yakın kan basıncı değerlerine sahip farklı kişilerin risk dereceleri arasında, diğer faktörlerden bağımsız olarak, kişisel farklılıkların rolünün ne olduğu sorusuna henüz yanıt bulunamamıştır (99). O'Brien ve ark'nın yaptıkları dipper HT ve non-dipper HT tanımlamasıyla birlikte hipertansiyonun risk faktörleri arasında kişisel değişkenlerin rolü daha çok sorgulanmaya başlanmıştır (100). Non-dipper kan basıncı paterni oluşmasında uyku kalitesinin kötülüğü, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, glukokortikoid kullanımı, renal hastalık varlığı gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon hastalarında böyle bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin non-dipper aleyhine farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. Bu amaçla birçok molekül hipertansiyon etyolojisini ve oluşan uç organ hasarının patofizyolojisini ortaya koymak için incelenmiştir. Biz de çalışmamızda dipper ve non-dipper hipertansif hastalarda visfatin düzeylerine bakarak, visfatinin bu kişisel değişkenlerden biri olup olamayacağını, hem bir mediatör hem de prognostik bir gösterge olarak değerini araştırdık. Non-dipper hipertansiflerde plazma visfatin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna ulaştık.

Verdecchia ve ark. hipertansiyonlu hastalar içinde non-dipper hipertansiyon sıklığının %10-40 arasında olduğunu bildirdiler (101). Çalışmamızda

non-dipper hipertansiyon ile normal populasyon karşılaştırılmadı. Ayrıca ülkemizde hipertansiyonu olan hastalar içinde dipper HT ve non-dipper HT sıklığını belirlemek amacıyla yapılmış özgün bir çalışma bulunmamaktadır.

Güneş ve ark.nın 2012 yılında 46 hipertansif hasta ve 30 sağlıklı gönüllü ile ofis kan basıncı ölçümleri baz alınarak yaptıkları bir çalışmada visfatin düzeyinin hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi. Hastalar JNC 7 kılavuzuna göre grade 1 ve grade 2 olarak gruplandırıldığında ise gruplar arasında visfatin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Her ne kadar HT hastalarında plazma visfatin düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu gösterilmiş olsa da hipertansiyon tanısı ofis ölçümlerine dayanılarak konulmuş. Sadece ofis ölçümlerine dayanılarak yapılan hipertansiyon tayini bazı kısıtlılıkları beraberinde getirmektedir. Başta “beyaz önlük” ve “maskeli hipertansiyonu” olan hastaların ayırımında yetersiz kalmaktadır. Ofis ölçümleri birçok faktörden etkilenmekte ve günlük ortalama kan basıncını her zaman doğru yansıtmamaktadır. Gün içi kan basıncı değerleri belirgin dalgalanmalar gösteren veya paroksizmal kan basıncı yüksekliği ile seyreden hastaların eksik değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Oysa ki AKBM ile 24 saat ortalama kan basıncı morbidite ve mortalite açısından çok daha iyi bir ölçüm verir. Meta-analizlerde benzer sonuçlar görülmekle, AKBM ile kardiyovasküler riskleri ölçmede ofis ölçümlerine kıyasla daha iyi sonuçlar vermektedir. Bizim çalışmamızda da grade1 ve grade 2 hipertansif hasta grupları arasında visfatin düzeyleri arasında fark yoktu, ancak plazma visfatin düzeyleri nondipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendi (**p:0.025**).

Endotel disfonksiyonunun çoğunlukla hipertansiyonun bir sonucu olduğu düşünülür. Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonunun hipertansiyon gelişimi için predispozan bir faktör olduğuna yönelik bulgular mevcuttur (102). Endotel disfonksiyonu, hipertansiyonun miyokard infarktüsü ve inme gibi makrovasküler komplikasyonlarına yol açabilir, çünkü endotel sadece vasküler tonus ve yapıyı düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda en azından kısmen endotel kökenli nitrik oksitin aracılık ettiği antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri de ortaya çıkarır (103). Perticone ve arkadaşları önkolda bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonun yüksek risk grubundaki hipertansif hastalarda, zamanla klinik kardiyovasküler olayların gelişimiyle ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (104). Çok sayıda klinik çalışma, diğer hasta popülasyonlarında endotel disfonksiyonu ve

kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon ile artmış ateroskleroz arasındaki ilişkide önemli bir mekanizma olabilir (105).

Sahar ve ark.nın 2010 yılında kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yaptıkları çalışmada serum visfatin düzeyleri ile endotel disfonksiyonu markerları olan (intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü (VCAM-1) ve inflamasyon markerları olan IL-6 ile CRP düzeyleri karşılaştırılmış. Yine aynı çalışmada endotel fonksiyonları brakial arterden ABG ile değerlendirilmiş. Serum visfatin, ICAM-1, VCAM-1, IL-6 ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre KBY'li hastalarda yüksek, ABG % si ise düşük olarak saptanmış. Visfatin düzeyi ise ICAM-1, VCAM-1, CRP, IL-6 düzeyleri gibi endotel disfonksiyonu ve inflamasyon markerları ile pozitif korele, ABG % si ile negatif korele olarak tespit edilmiş. Benzer bir çalışma sonucu ise Yılmaz ve ark.nın renal transplattan bir ay sonra endotel fonksiyonlarının düzelmesini göstermeleri ve bu düzelmenin derecesiyle serum visfatin düzeylerindeki düşüşün korele olmasıdır (87). Bizim çalışmamızda da plazma visfatin düzeyleri ile ABG değişim % si arasındaki korelasyon incelenmiş ve plazma visfatin düzeyleri ile ABG değişim % si arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir (**R:-0.258, p:0.010**).

Birçok çalışmada arteriyel sertliğin hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (106). Her hasta grubu için çok az farklı değerler bulunsa da birbirine paralel 17 çalışmanın (15.877 hasta içermekte) yapılan metaanalizinde aortik nabız dalga hızında her 1 m/sn 'lik artışın kardiyovasküler hastalık ve ölüm açısından %10,1 standart sapma artışın ise %40 risk artışına neden olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu metaanaliz sonucunda aortik nabız dalga hızının klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir prediktif değere sahip olduğu birkez daha görülmüştür (107). Hipertansif ve Framingham risk skoru yüksek hastalarda yapılan çalışmada koroner olaylar ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile nabız dalga hızının korele olduğu ortaya konulmuştur (108). Laurent ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada artmış nabız dalga hızının hipertansif hastalarda kardiyovasküler mortalitenin bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (106). Bizim çalışmamızda da plazma visfatin düzeyleri ile nabız dalga analizi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (**RI için R:0.238, p:0.017**) (**SI için R:0.343, p<0.001**). Antropometrik, nabız dalga analizi, ABG ve biyokimyasal veriler ile kan basıncı değerlerini içeren faktörlerin istatistiksel olarak etkisi kontrol altına alındıktan sonra

plazma visfatin değerleri ile nabız dalga analizi sonucu olan SI (stiffness index) değeri arasında anlamlı ilişkinin devam ettiğini saptadık (**F:41.599, p <0.001**). Artmış SI indexi daha önceden yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda artmış kardiyovasküler risk ve artmış end organ hasarı ile ilişkilendirilmiştir (106, 109). Bizim alışmamızda elde ettiğimiz sonuç plazma visfatin dőzeylerinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk belirteci olabileceğini ve yine hipertansif hastalarda end organ hasarını gösterebileceğini, nondipping gelişiminde bir rolő olabileceğini de dőřündürmektedir. Ancak bizim çalışmamız bu olgunun araştırılması için yeterli değildir, bu konunun araştırılması için prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi şudur ki; çalıştığımız parametreleri hipertansif olmayan bireylerden oluşan kontrol grubu ile kıyaslamak çalışmamızın gőcünü artırabilirdi.

6 . SONUÇ

Çalışmamıza alınan hipertansif hastaların noninvaziv yöntemlerle endotel fonksiyonları ve aortik stiffnes parametreleri ölçüldü. Ardından üzerine çok sayıda çalışma yapılmakta olan visfatin düzeyleri ölçüldü. Visfatin düzeyleri ile ABG, RI ve SI değerleri arasında korelasyon izlendi. Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer şekilde endotel disfonksiyonu değerlendirilmesinde visfatinin kullanılabilir pratik bir parametre olarak kullanılabileceğini gösterdi ve çalışmanın verilerinden aşağıdaki çıkarımlar yapıldı:

1. Visfatin hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren bir biyomarker olarak değerlendirilmesi düşünülebilir. Endotel fonksiyon bozukluğunun derecesi artıkça plazma visfatin seviyeleri de artmaktadır. Bu da bize hastalığın ciddiyetini yansıtabilir.

2. Visfatin hipertansiyonda end organ hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir çünkü end organ hasarının endotel fonksiyon bozukluğu nedeniyle olduğu bilinmektedir.

3. Visfatin hipertansif hastalarda arteriel sertliğin derecesi artıkça artmakta olup arteriel sertlik değerlendirilmesinde kullanılabilir.

4. Visfatinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk belirteci olabileceği yine hipertansif hastalarda nondipping gelişiminde bir rolü olabileceğini de düşünülebilir. Ancak bizim çalışmamız bunun için yeterli değildir, bu konunun araştırılması için prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kannel, W.B., M.J. Schwartz, and P.M. McNamara, *Blood pressure and risk of coronary heart disease: the Framingham Study*. 1969. *Chest*, 2009. 136(5 Suppl): p. e23.
2. Guilbert, J.J., *The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life*. Educ Health (Abingdon), 2003. 16(2): p. 230.
3. Altun, B., et al., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003*. *J Hypertens*, 2005. 23(10): p. 1817-23.
4. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. *Lancet*, 2002. 360(9349): p. 1903-13.
5. Hillege, H.L., V. Fidler, G.F. Diercks, W.H. van Gilst, D. de Zeeuw, D.J. van Veldhuisen, R.O. Gans, W.M. Janssen, D.E. Grobbee, P.E. de Jong, R. Prevention of, and G. Vascular End Stage Disease Study, *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population*. *Circulation*, 2002. 106(14): p. 1777-82.
6. Li, H., Forsterman, U., 2000. *Nitric oxide in pathogenesis of vascular disease*. *J. Pathol.* 190, 244-254.
7. Celermajer, D.S., K. Sorensen, V. Gooch, I. Sullivan, J. Lloyd, J. Deanfield, and D. Spiegelhalter, *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. *The Lancet*, 1992. 340(8828): p. 1111-1115.
8. A. Fukuhara, M.M., M. Nishizawa, et al. *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. *Science* 2005; 21: 426–30.
9. Rongvaux, A., et al., *Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis*. *Eur J Immunol*, 2002. 32(11): p. 3225-34.
10. Lau, D.C., et al., *Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005. 288(5): p. H2031-41.
11. Wang P, V.P., Miao CY. *Visfatin and cardiocerebro-vascular disease*. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(1): 1-9.
12. Adya, R., et al., *Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis*. *Cardiovasc Res*, 2008. 78(2): p. 356-65.

13. Kim SR, B.Y., Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. *Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2008; 1783 (5): 886-95.*
14. Arnett DK, Evans GW, Riley WA: *Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. Am J Epidemiol 1994; 140: 669-82*
15. Chen, J.Y., W.C. Tsai, C.C. Lin, Y.Y. Huang, C.H. Hsu, P.Y. Liu, and J.H. Chen, *Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension. Blood Press, 2005. 14(4): p. 233-7.*
16. Chowienczyk, P.J., R.P. Kelly, H. MacCallum, S.C. Millasseau, T.L. Andersson, R.G. Gosling, J.M. Ritter, and E.E. Anggard, *Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol, 1999. 34(7): p. 2007-14.*
17. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wuhl E, Zanchetti A. *Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009;27:1719–1742.*
18. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A ve ark. *Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360:1347-1360.*
19. Danon-Hersch N, Marques-Vidal P, Bovet P, Chiolerio A, Paccaud F, Pecoud A, Hayoz D, Mooser V, Waeber G, Vollenweider P. *Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:66–72*
20. Ercan Göçgeldi, Mustafa Alparıslan Babayığıt, Hür Hassoy , Cengiz Han Açıkkel, İlker Taşçı , Süleyman Ceylan . *Hipertansiyon tanısı almış hastaların algıladıkları yaşam kalitesi düzeyinin ve etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Gülhane Tıp Dergisi 2008; 50: 172-179.*
21. *NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults Issue date: August 2011*
22. 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 (JNC 7),. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. JAMA. 2003 May 21; 289: 2560-72. Epub 2003 May 14*
23. *2013 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 2013*

24. Carretero O, Oparil S. Essential hypertension part I: Definition and etiology. *Circulation*. 2000; 101: 329–335
25. Kruskal J, Xiong M, Ferrel R, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1379-83.
26. Erol Ç, *Klinik Kardiyoloji Kitabı; Hipertansiyon fizyopatoloji, klinik ve tanı bölümü; s:115-131.*
27. Harrap SB. *Genetics*. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders;1999; ch.4.
28. Kruskal J, Xiong M, Ferrel R, Sing CF, Turner ST, Boerwinkle E. Linkage and association of adrenergic and dopamine receptor genes in the distal portion of the long arm of chromosome 5 with systolic blood pressure variation. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 1379-83.
29. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension*. 2006 Mar;47(3): 502-508.
30. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1978;304: 38-58.
31. Julius S, Valentini M. Continuing on J. P. Henry's path; studies of physiology and pathophysiology of cardiopulmonary receptors in humans. *Acta Physiol Scand Suppl*.1997; 640: 122-4.
32. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1(33): 6-11
33. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (Braunwald E, F.A., Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill. Newyork. 2001;Vol 2, 1414-1430.
34. Baron AD, B.-H.G., Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
35. Laragh JH, Sealey JE. Renin-angiotensin-aldosterone system and the renal regulation of sodium, potassium, and blood pressure homeostasis. In: Windhager EE, ed. *Renal physiology, sec 8 of Handbook of physiology*. New York: Oxford University Press ; 1992:1409-1541.
36. Brunner, H.R., J.E. Sealey, and J.H. Laragh, Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res*, 1973. 32: p. Suppl 1:99-105.
37. Perloff D , Sokolow M, Cowan R et al. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA*. 1983;249:2793-2798.

38. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
39. Staessen, J.A., L. Thijs, R. Fagard, E.T. O'Brien, D. Clement, P.W. de Leeuw, G. Mancia, C. Nachev, P. Palatini, G. Parati, J. Tuomilehto, and J. Webster, Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA*, 1999. **282**(6): p. 539-46.
40. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW. Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991; 65: 123-137.
41. Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, Houston DS. Modulation of vascular smooth muscle contractions by the endothelium. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 307-20.
42. Kharbanda RK, Deanfield JE: Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis* 2001, 12(6):485-491.
43. Brenner, B.M. and G.M. Chertow, *Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury*. *Am J Kidney Dis*, 1994. **23**(2): p. 171-5.
44. Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. *Printaş Basım A.Ş. İstanbul* 2005:2-306
45. Lefer AM, Lefer DJ: The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res* 1996, 32(4):743-751.
46. Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D: Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol* 2000, 402(1-2):1-10.
47. Sagripanti A, Carpi A: Antithrombotic and prothrombotic activities of the vascular endothelium. *Biomed Pharmacother* 2000, 54(2):107-111.
48. Gottlieb AI, Langille BL, Wong MK, Kim DW: Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab Invest* 1991, 65(2):123-137.
49. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990; 323: 22-27.
50. Yiğit Z: Hipertansiyon. In: *Temel Kardiyoloji*. Edited by Enar R. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007: 734-739.
51. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S: Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986, 320(6061):454-456.

52. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA: Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991, 43(2):109-142.
53. Arnold WP., Mittal CK., Katsuki S: Role of the enzyme calmoduline binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995, 270:14705-14711.
54. Yiğit Z: Hipertansiyon. In: *Temel Kardiyoloji*. Edited by Enar R. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007: 734-739.--- Levin ER: Endothelins. *N Engl J Med* 1995, 333(6):356-363.
55. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol*. 1994 Oct 15;140(8):669-82. 28.
56. Hodes RJ, Lakatta EG, McNeil CT. Another modifiable risk factor for cardiovascular disease? Some evidence points to arterial stiffness. *J Am Geriatr Soc*. 1995 May;43(5):581-2.
57. Agewall, S., Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*, 2003. 1(2): p. 107-9.
58. Korkmaz, H. and O. Onalan, Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium*, 2008. 15(4): p. 157-163.
59. Agewall, S., Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a cardiovascular risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*, 2003. 1(2): p. 107-9
60. Corretti, M.C., et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelialdependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 2002. 39(2): p. 257-65.
61. Cooke, J.P., et al., Flow activates an endothelial potassium channel to release an endogenous nitrovasodilator. *J Clin Invest*, 1991. 88(5): p. 1663-71.
62. Miura, H., et al., Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca(2+)-activated K(+) channels. *Circulation*, 2001. 103(15): p. 1992-8.
63. Joannides, R., et al., Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 1995. 91(5): p. 1314-9.
64. Briones AM, Arribas SM, Salaices M. Role of extracellular matrix in vascular remodeling of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 Mar;19(2):187-94.
65. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2046-50.
66. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart

- disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1051-7.
67. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005 Apr;45(4):592-6.
 68. Chowienczyk, P.J., R.P. Kelly, H. MacCallum, S.C. Millasseau, T.L. Andersson, R.G. Gosling, J.M. Ritter, and E.E. Anggard, Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 1999. **34**(7): p. 2007-14.
 69. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1996; 26:485-90.
 70. Lehman ED, Parker JR, Hopkins GD, Taylor MG, Gosling RG. Validation and reproductibility of pressure corrected aortic distensibility measurement using pulse wave velocity Doppler ultrasound. *J Biomed Eng* 1993; 15:221-8.
 71. Stefanidis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutoutaz P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990; 11:990-6.
 72. Asmar R, Benetos A, Topouchian J et al: Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26:485-90
 73. Asmar R: Pulse wave velocity, principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity, Clinical applications*. France Elsevier, 1999: 25-55
 74. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994; 14(2): 1431-7.
 75. Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardiocerebro-vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2012; 59(1): 1-9.
 76. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 21; 307(5708): 426-30.
 77. Sommer G, Garten A, Petzold S, Beck-Sickinger AG, Blüher M, Stumvoll M, et al. Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clin Sci (Lond)* 2008; 115(1): 13-23.

78. *Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. Diabetologia. 2006; 49: 744-7*
79. *Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. Mol Med 2011; 17(11-12): 1397-410.*
80. *Fukuhara A, Matsuda M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. Science, 2005; 307: 426-430.*
81. *Zhong M, Tan HW, Gong HP et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. Clin Endocrinol (Oxf). 2008;69(6):878-8432.*
82. *Wang P, Vanhoutte PM, Miao CY. Visfatin and cardiocerebro-vascular disease. J Cardiovasc Pharmacol 2012; 59(1): 1-9.*
83. *Adya R, Tan BK, Chen J, Randeve HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. Diabetes Care 2008; 31(4): 758-60.*
84. *Kukla M, Mazur W, Buldak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines--visfatin, chemerin and vaspin--in chronic hepatitis. Mol Med 2011; 17(11-12): 1397-410.*
85. *Kim SR, Bae YH, Bae SK, Choi KS, Yoon KH, Koo TH, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF-kB activation in endothelial cells. Biochim Biophys Acta 2008; 1783 (5): 886-95.*
86. *Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(5): 1621-7.*
87. *Yilmaz MI, Saglam M, Carrero JJ, Qureshi AR, Caglar K, Eyileten T, et al. Normalization of endothelial dysfunction following renal transplantation is accompanied by a reduction of circulating visfatin/ NAMPT. A novel marker of endothelial damage? Clin Transplant 2009; 23(2): 241-8.*
88. *Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(5): 1621-7.*

89. *Celermajer, D.S., K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, and J.E. Deanfield, Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet, 1992. 340(8828): p. 1111-5.*
90. *Millasseau, S.C., F.G. Guigui, R.P. Kelly, K. Prasad, J.R. Cockcroft, J.M. Ritter, and P.J. Chowienczyk, Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. Hypertension, 2000. 36(6): p. 952-6.*
91. *Hayward, C.S., M. Kraidly, C.M. Webb, and P. Collins, Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application. J Am Coll Cardiol, 2002. 40(3): p. 521-8.*
92. *Perlman JA, Wolf PH, Ray R, Leiberknect G. Cardiovascular risk factors, premature heart disease, and all cause mortality in a cohort of northern California women. Am J Obstet Gynecol. 1988;158:1568-74*
93. *Griffin SA, Brown WC, MacPherson F, McGrath JC, Wilson VG, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. Hypertension 1991;17:626-35*
94. *Wozniak SE, Gee LL, Watchel MS, Frezza EE. Adipose tissue: The new Endocrine organ? Dig Dis Sci. 2009 54: 1847-1856.*
95. *Doğru T, Sönmez A, Taşçı Ğ, Yılmaz MĞ, Erdem G, Ertürk H, Bingöl N, Kılıç S and Özgürtas T. Plasma visfatin levels in young male patients with uncomplicated and newly diagnosed hypertension. Journal of Human Hypertension 2007 21 ;173-175.*
96. *Hammerstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopasakis V, Gogg S, Jansson PA, Laakso M et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 1181-1184.*
97. *Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Woltz M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 1578-1581.*
98. *Berndt J, Klötting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, Stumvoll M, Bluher M: Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. Diabetes 2005, 54(10):2911-2916.*
99. *Graettinger WF. Systemic hypertension. In: Crawford MH, editor. Current diagnosis and treatment in cardiology. Norwalk: Appleton&Lange; 1995. P.163-71----- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh Report of High Blood Pressure: The JNC Report. JAMA 2003;289:2560-72.*

100. *O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988;2:397*
101. *Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers J Hypertens Suppl 1991;9:S42-4*
102. *Landmesser U, Drexler H: Endothelial function and hypertension. Curr Opin Cardiol 2007, 22(4):316-320*
103. *Landmesser U, Hornig B, Drexler H: Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? Circulation 2004, 109(21 Suppl 1):II27-33.*
104. *Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. Circulation 2001, 104(2):191-196.*
105. *Landmesser U, Drexler H: Endothelial function and hypertension. Curr Opin Cardiol 2007, 22(4):316-320.*
106. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients Hypertension 2001;37:1236-41.*
107. *Charalambos Vlachopoulos, MD, Konstantinos Aznaouridis, MD, Christodoulos Stefanadis, J Am Coll Cardiol 2010;55:1318-27*
108. *Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertens Res 2002;25:359-64.*
109. *Ashan G, Jeetesh V.P, Elizabeth H Measurement of Stiffness Index by Digital Volume Pulse Analysis Technique: Clinical Utility in Cardiovascular Disease Risk Stratification.*

EKLER

EK -1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Sayın katılımcı, bizler “isimli araştırmayı yürütmekte olan araştırmacılar olarak sizi araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır.

1. Bir anket formu ve çalışma için onam formu doldurulacaktır.
2. Transtorasik ekokardiyografi cihazı ile kabiniz görüntülenecek ve gerekli ölçümler alınacaktır.
3. Tansiyon aleti manşonu kolunuza sarılıp 5 dakika şişik tutulduktan sonra indirilecek ve ultrason cihazıyla ölçümler alınacaktır. Kolunuzu rahatsız etmesi durumunda isteğiniz üzerine ya da doktorun gerekli görmesi durumunda işlem sonlandırılabilir.
4. Nabız dalga analizi yapılarak atar damar sertliği değerlendirilecek
5. Plasma visfatin düzeylerine bakmak için kol toplar damarından kan örneği alınacaktır.

Tüm yapılacak bu tetkikler ve sonuçların tamamlanması için, hastanede uzun bir zaman harcamanız gerekmeyecektir.

Uygulamanın katılımcıya getirebileceği muhtemel olumsuz durumlar Herhangi bir olumsuz durum olmayacaktır.

Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır. Araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgi gizli kalacaktır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Yrd.Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK/ Dr.Ayşegül HARTOKA SEVİNÇ tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Yrd.Doç.Dr. Vedat ŞİMŞEK/Dr. Ayşegül HARTOKA SEVİNÇ’i 44440 71/5451den veya 05058205030 dan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Görüşme Tanığı

Katılımcı ile görüşen Hekim

Adı, soyadı:

Adı, soyadı:

Dr. Ayşegül HARTOKA SEVİNÇ

Adres:

Adres:

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tel.

Tel:

Tel: 444 40 71/5451-05058205030

İmza

İmza:

İmza

