

T.C.

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA
DİURNAL KAN BASINCI RİTMİNİN SCUBE-1 VE
sCD40L ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. MURAT GÜZEL

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2014

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA
DİURNAL KAN BASINCI RİTMİNİN SCUBE-1 VE
sCD40L ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

Dr. MURAT GÜZEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MEHMET TOLGA DOĞRU

KIRIKKALE

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

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:

İmza

Doç. Dr. M.Tolga DOĞRU
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Nesligül YILDIRIM
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
Üye

İmza

Yard.Doç.dr.Vedat ŞİMŞEK
Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD
Üye

TEŐEKKÖRLER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Uzmanlık eğitimim boyunca bilgilerini, deneyimlerini, desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. M. Tolga DOğRU' ya Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım; Prof. Dr. Nesligöl YILDIRIM' a, Prof. Dr. Haksun EBİNÇ' e, Doç. Dr. Murat TULMAÇ' a, Yard. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK' e, Dr.Fatih POYRAZ'a huzurlu bir şekilde çalışma imkanı bulduğum, her biri çok kıymetli asistan arkadaşlarım Dr.Çaęlar ALP'e Dr.Selami SÖYLEMEZ'e Dr.Ayřegöl HARTOKA SEVİNÇ'e Dr.Hüseyin KANDEMİR'e teőekkür ederim

Yaşamımın her aşamasında desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili annem Neriman GÜZEL ve babam Naci GÜZEL'e , eşim Dr. Zehra Betöl GÜZEL'e ve Rabbimin en güzel hediyesi olan gözümün nuru evladım Ahmet Eymen GÜZEL'e teőekkür ederim.

Dr. Murat GÜZEL

ÖZET

GÜZEL M. Esansiyel Hipertansiyon Hastalarında Diurnal Kan Basıncı Ritminin SCUBE1 ve sCD40L Üzerine Olan Etkisi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2014.

Hipertansiyon günümüzün en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır. Hipertansiyon sıklığı, ülkelere, ırka, cinsiyete, sosyoekonomik düzeye göre farklılıklar gösterse de görülme sıklığı kabaca yetişkin nüfusun %25'idir. Normal sağlıklı erişkinlerde kan basıncı nokturnal düşüş gösterir. Gece sistolik kan basıncı düşüşünün >%10 izlendiği kişilere "dipper", düşüşün <%10 olduğu kişilere ise "nondipper" denilmektedir. Nondipper grupta kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış mevcuttur. Trombositlerde alfa granüllerinde depolanır ve trombin tarafından aktive edildiğinde SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE-CUB-EGF DOMAIN CONTAINING PROTEIN-1), trombosit ve endotel hücrelerinde bulunan, erken embriyogenezde eksprese edilen hücre yüzeyi glikoproteinidir. Bu moleküller inaktif hücre yüzeyine sunulur.

CD40L'nin trimerik membran bağımlı formu dışında, aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk sCD40L formu vardır. Serum sCD40L'nin kaynağı %90 trombositlerdir. Trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler sCD40L salgırlar. Serum sCD40L, trombosit aktivasyonunda ve trombüs stabilizasyonunda rol oynamaktadır. Bizim çalışmada yeni bir trombosit aktivasyon belirteci olan scube1, ve trombosit aktivasyonunda rol aldığı bilinen sCD40L'in; esansiyel hipertansiyon hastalarında; Dipper ve Non-Dipper alt grupları arasında farklı olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza 18 yaş üzeri yeni tanılı hipertansiyon hastaları ve hipertansif olmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hipertansiyon hastalarına 24 saatlik Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) yapılarak hastalar dipper HT (DHT) ve nondipper HT (NDHT) gruba ayrıldı. Çalışmaya 30 dipper, 46 nondipper hipertansif ve 24 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Tüm bireylerden SCUBE1 ve sCD40L plazma düzeyleri ölçüldü. Gruplar arasında Demografik özelliklerden yaş haricinde; biyokimyasal parametrelerden ise HDL dışında fark bulunmadı. Yaş normal grupta düşük saptanırken (p=0.033). HDL düzeyleri DHT ve NDHT grupta normale göre düşük saptanmıştır (p=0.044). SCUBE1 plazma düzeyi normale göre DHT

grubunda ve NDHT grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. **(sırasıyla p=0.002 p<0.001)**. sCD40L plazma düzeyleri normale göre DHT grubunda ve NDHT grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla p=0.003 p<0.001). Ancak DHT ile NDHT grupları arasında SCUBE1 ve sCD40L düzeylerinde anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç olarak yeni bir trombosit aktivasyon göstergesi olan SCUBE1 “yeni tanı” hipertansiyon hastalarında artmaktadır. Çalışmamızda hem DHT hem de nondipper HT gruplarında bu artış gösterilmiştir. NDHT hastaları DHT’a göre KV olaylar açısından daha riskli olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu iki grubun SCUBE1 düzeyleri NDHT grubunda artma eğiliminde olmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu veriler ışığında SCUBE1’in “KB diürinal ritimden” ziyade yüksek KB ortalamasından daha çok etkilendiğini gözlenlenmiştir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada yer alan HT hastalarının Tedavi stratejileri geliştirilmesinde ve gelecekteki KV olayların tahmin edilmesinde SCUBE1’in önemli rol üstleneceğini düşünmekteyiz. Ancak Bu konuda benzer sonuçlarla desteklenen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: SCUBE1, hipertansiyon, dipper nondipper, sCD40L, trombosit aktivasyonu.

ABSTRACT

GUZEL M, Effect of Diurnal Blood Pressure on SCUBE1 and sCD40L Parameters in Essential Hypertensive Patients. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2014.

Hypertension is one of the most important public health problem. Deaths all over the world, seen as the first cause of cardiovascular disease (CVD) is the first place in the etiology. Prevalence of hypertension, country, race, gender, socioeconomic status differences are based on 25% of the adult population of roughly Although incidence. In healthy adults, blood pressure levels decrease nocturnally. 'Dipper' are the ones whose systolic blood pressure decrease >10% at night and 'nondipper' are the whose ones systolic blood pressure decrease <10% at night. In the nondippers group cardiovascular morbidity and mortality are increased. Myocardial performance index (MPI) is a relatively new index which can be used in evaluation systolic and diastolic performance and may have prognostic value for a variety of heart diseases. SCUBE1 (SIGNAL PEPTIDE-CUB-EGF DOMAIN CONTAINING PROTEIN-1), is found in platelets and endothelial cells and early embryogenesis-expressed cell surface glycoprotein. These molecules are stored in the alpha granules of platelets and submitted to cell surface when inactive is activated by thrombin. except trimeric CD40L-dependent membrane form, released from activated platelets 18-kDa form has sCD40L. Platelets are the source of the sCD40L in the serum of 90%. Thrombin, ADP or collagen activated platelets and secrete sCD40L. Serum sCD40L plays a role in platelet activation and thrombus stabilization.

In our study, a new marker of platelet activation scube1, and is known to play a role in platelet activation of sCD40L; in patients with essential hypertension; Dipper and Non-Dipper aimed to investigate whether different between subgroups. Over 18 years of age were included in our study patients with newly diagnosed hypertension and normotensive healthy control group. Hypertensive patients with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) performed dipper HT patients with (DHT) and nondipper HT (NDHT) were divided into groups. were included in study, 30 of DHT, 46 NDHT, 24 healthy control subjects. SCUBE1 and sCD40L plasma levels were measured from all subjects. Age was lower in the normal group. (P = 0.033) and HDL levels were significantly lower than normal in

NDHT DHT group. ($P = 0.044$). SCUBE1 plasma levels, compared to the normal group, were significantly higher in the DHT group and NDHT group. ($P = 0.002$ $p < 0.001$). sCD40L plasma levels were significantly higher in the DHT group and NDHT group compared to the normal group. (in order $p = 0.003$ $p < 0.001$). SCUBE1 and sCD40L levels, but no significant differences between the groups with DHT NDHT.

As a result, a new indicator of platelet activation SCUBE1 "newly diagnosed" is increased in patients with hypertension. Our studies have shown that an increase in both DHT nondipper HT group. NDHT patient for CV events by DHT is known to be more risky. SCUBE1 levels of these two groups in our study, the group had a tendency to increase in NDHT. this increase was not statistically significant These results scube1 the "diurnal rhythm of blood pressure" rather than high BP is a common characteristic that average more affected. HT patients and the therapeutic strategies to predict future CV events SCUBE1 we believe will play an important role. However, more studies are needed in this regard is supported by similar results

Keywords: SCUBE1, hypertension, dipper nondipper, sCD40L, platelet activation.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiv
ŞEKİLLER	xv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. HİPERTANSİYON	
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflaması	4
2.1.2..Etyolojiye Göre Hipertansiyon	6
2.1.3. Hipertansiyon Özel Çeşitleri	8
2.1.3.1.Beyaz Önlük Hipertansiyonu	8
2.1.3.2.Maskeli Hipertansiyon	9
2.1.4.TANI VE KLİNİK DEĞERLENDİRME	9
2.1.4.1. Ölçme Yöntemleri	9
2.1.5. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	14
2.1.6. Hipertansiyonun Patolojisi	15
2.1.6.1.Genetik Faktörler	16
2.1.6.2.Fetal Gelişim	18
2.1.6.3.Renal Sodyum Tutulumju	18
2.1.6.4.Santral Sinir S. Aktivasyonu	18
2.1.6.5.Merkezi Sinir S. Rolü	20
2.1.6.6.İnsülin Direnci	20
2.1.6.7.Renin Anjiotensin Aldesteron Sis.	21
2.1.6.9.Endotel disfonksiyonu	22
2.2.SCUBE1	24

2.3.CD40L	27
3.MATERYAL METOD	30
3.1.Hasta Seçimi	30
3.2.Dışlama Kriterleri	30
3.3.Çalışma Yöntemi	31
3.4.SCUBE1 Düzeyinin Belirlenmesi	32
3.5.sCD40 Düzeyinin Belirlenmesi	33
3.6.AKBM Sonuçlarının Değerlendirilmesi	34
4.SONUÇLAR	35
5.TARTIŞMA	41
6.KAYNAKLAR	46

SİMGE VE KISALTMALAR

AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
ADP	:Adenozin difosfat
Aİİ	:Akut İskemik İnme
AKBM	:Ambulatuvar Kan Basıncı Moniterizasyonu
AKS	:Akut Koroner Sendrom
BAT	:Büyük Arter Trombozu
CD40L	:Cluster of Differentition 40 Ligand
cGMP	: Siklik Guanilat Monofosfat
CUB	: Compleman proteinleri C1r/C1s Uegf,ve Bmp1 :
DHT	: Dipper Hipertansiyon
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
EGF	: Epidermal Büyümet Faktörü
EKG	: Elektrokardiyogram
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit
ESC	: European School of Cardiology
ESH	: European School of Hypertension
ET-1	: Endotelin-1
FAD	: Flavin Adenine Dinucleotid
FMN	: Flavin Mononükleotid

HRP	: Horseradish Peroxidaz
HT	: Hipertansiyon
İMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
JNC VII	:Ortak Ulusal Komite VII
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan basıncı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KV	: Kardiovasküler
KVH	: Kardiovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LVHT	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NADP	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NDHT	: Non-Dipper Hipertansiyonu
NICE	:Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmellik Enstitüsü
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentataz
OD	: Optik Dansite
OSAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PDGF	: Platalet Deriveved Büyüme Faktörü
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
sCD40L	: Soluble Cluster of differentiation 40 Ligand

SCUBE1 : Signal Peptide –CUB-EGF Domain Containg
Protein 1

SKB : Sistolik Kan Basıncı

TA : Tansiyon Arteriyel

TNF : Tümör Nekroz Faktörü

VEGF : Vaskuler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKI : Vücut kitle indeksi

TABLolar

Tablo 1: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması	5
Tablo 2: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması	5
Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	5
Tablo 4 : ESC/ESH 2013 hipertansiyon Kılavuzuna göre sınır Değerleri	6
Tablo 5: Sekonder HT nedenleri	7
Tablo 6: ESC/ESH 2013 kılavuzuna göre çeşitli ölçüm değerlerinin eşik değerleri	13
Tablo 7: Bazı Genetik HT nedenleri	17
Tablo 8: Endotel disfonksiyonu sebepleri	23
Tablo 9: Hasta kontrol grubunun Demografik özellikleri	36
Tablo 10. Normal ve Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri	37
Tablo 10: SCUBE1 ve sCD40L değerlerinin karşılaştırması	38
Tablo 11: Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların AKBM Sonuçlarının Karşılaştırılması	40
Tablo 12. SCUBE1 ve sCD40L değerlerinin karşılaştırması	41
Tablo :13 SCUBE1 ve sCD40L Sonuçlarının AKBM sonuçları ile parsiyel korelasyon analizi	42
TABLO 14: Univariate analizi NS: İstatistiksel olarak anlamsız	43

ŞEKİLLER

Sekil 1: Hipertansiyon patogenezinin şematik gösterimi	16
Sekil 2: SCUBE1 moleküler şeması	25
Sekil 3: Trombosit aktivasyonu ve sCD40L oluşumu	29
Sekil 4: SCUBE1 plazma düzeyinin tayini	33
Sekil 5: Hasta ve kontrol grubunun dağılımı	35

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon günümüzün en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır [1]. Önlenebilir ölüm nedenleri arasında hala Hipertansiyonun birinci sırada bulunması hipertansiyon mücadelesinde ne kadar az yol katedildiğinin somut göstergesidir [2]. Önümüzdeki yıllarda, bilhassa gelişmekte olan ülkelerin sağlık harcamalarına daha fazla psı ayırması, dünya nüfusunun yaş ortalamasının biraz daha yükselmesi ile hipertansiyona bağlı KV olayların artacağı düşünülmektedir [3]. Ülkemizde durum bu durumdan nasibini almaktadır. HT sıklığı Yapılan TEKHARF çalışması sonucu erişkin erkeklerde %36,3, erişkin kadınlarda %49,1 olduğu bulunmuştur [4].

Ofis ölçümleri kardiyovasküler olaylar (inme, myokard infarktüsü, periferik arter hastalığı, ani ölüm, kalp yetmezliği, son evre böbrek hastalığı) için her yaşta ve her etnik grupta bağımsız bir risk faktörüdür [5-7]. Kan basıncı, kalp atım hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde diürinal ritim olarak değişmektedir [8]. Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı moniterizasyon (AKBM) verilerine göre, kan basıncını (KB) en yüksek değerlere sabah saatlerinde ulaştığı, gün içinde hafif bir azalma gösterdiği ve gece boyunca ise en düşük seviyelerde seyrettiği bilinmektedir [9]. AKBM ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB, gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme eğiliminde olmasına dipper hipertansiyon (DHT) denir. KB %10'dan daha az düşme eğiliminde ise non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanır [10]. Diğer yandan, gece KB gündüzden daha yüksek olan bir grup mevcuttur. Bu hastalara "reverse dipper hipertansiyon" denilir. Lakin gece KB %20'den daha fazla düşüyorsa bu durumu "ekstrem dipper hipertansiyon" olarak isimlendirmemiz gerekecektir. Dipper ve nondipper hastalarda Kardiyovasküler morbiditenin farklı bulunması hastalığın prognozu açısından önemlidir [11].

SCUBE1 (SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAIN CONTAINING PROTEIN-1), trombosit ve endotel hücrelerinde bulunan, erken embriyogenezde eksprese edilen hücre yüzeyi glikoproteinidir [12]. Bu

moleküller inaktif trombositlerde alfa granüllerinde depolanır ve trombin tarafından aktive edildiğinde hücre yüzeyine sunulur [13]. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyonlarındaki subendotelial matrikste depolandığı immunohistokimyal yöntemlerle gösterilmiştir [14] [15]. SCUBE1 proteinin içerdiği EGF-like” tekrarlayan fragmanlarının ristocetin-bağımlı trombosit agglutasyonunu artırdığı gösterildiğinden dolayı SCUBE1 endotel adezyon molekülü ve kardiyovasküler hastalıkların patolojilerinde rol oynadığını düşünülmektedir [12].

CD40'ın ligandı olan “CD40L” tümör nekrozis faktör ailesinin bir üyesidir. CD40L, trimer yapıda olup aktif olan CD4 pozitif, CD8 pozitif, T hücrelerinde sentezlenmektedir. Bunun dışında değişik seviyelerde monosit, aktif B hücreler, vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, dendritik hücreler ve bilhassa trombositler üzerinde görülebilir. CD40-CD40L ilişkisi ilk olarak T-hücre bağımlı B hücre immün cevapta gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu reseptör ligand ilişkisinin ateroskleroz ve değişik inflamatuvar olaylarda da önemli rol oynadığını göstermektedir.

CD40L'nin trimerik membran bağımlı formu dışında, aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk sCD40L formu vardır. Serum sCD40L'nin kaynağı %90 trombositlerdir [16, 17]. Trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler sCD40L salgırlar [18]. Aktive olmuş trombositlerin endotel hücrelerinde CD40-CD40L etkileşimi sonucunda inflamasyonun ve koagülasyon tetiklenmesinde kilit rol oynadığını gösterilmiştir. Sonuç olarak Trombositler aktive olunca yüzeylerinde CD40L sentezlemeye başlıyorlar, ardından membranda bulunan CD40L serbestleşerek çözünebilir forma geçiyor ve çözünebilir CD40L üzerinden inflamasyon ve koagülasyon aktivasyonu yapıyor. Buda nihayetinde kardiyovasküler olaylar için uygun bir zemin hazırlamaktadır.

sCD40L ile CD40 reseptörünün bağ oluşturması trombosit içindeki granüllerden çeşitli maddelerin açığa çıkmasına, neden olur. Ayrıca CD40-sCD40L bağlanması, aynen P-selektin etkisi gibi trombosit-lökosit adezyonuna da yol açar. Bu da lökositlerin tromboz veya inflamasyon bölgesine çekilmelerini sağlar [19]. sCD40L, doku faktörünü uyarır ve ekstresek kan koagülasyon yolunu teşvik ederek, trombojenik potansiyeli

arttırır. Doku faktörü ekspresyonu, lokal inflamasyona da katkı sağlayarak trombüs oluşumunun patogeneğinde önemli rol oynar [20].

Yeni bir trombosit aktivasyon belirteci olarak gündeme gelen SCUBE1 glikoproteininin sCD40L'in ile birlikte kontrol altına alınmamış esansiyel hipertansiyon hastalarında, beklenen endotel disfonksiyonu ve trombosit aktivasyonu sonucunda artabileceği hipotezi çalışmamıza ışık tutmuştur. AKBM kullanılarak dipper ve nondipper olarak gruplanan hastaların diürenal kan basıncı değişimlerinden, KB ortalamalarından ne düzeyde etkileneği çalışmamızın amacını oluşturmaktadır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Hipertansiyon; çoklu genetik faktörlerin, patofizyolojik süreçlerin ve çevresel etkilerin, geniş bir dizi hedef organ hasarı oluşturmak üzere etkileşime girdiği karmaşık bir hastalıktır. Özellikle erişkin popülasyonu etkilemektedir [21]. TA ilk olarak 20. yüzyılın başlarında RivaRocci tarafından geliştirilen modern sfingomanometre prototipinin rutin olarak kullanılmaya başlamasıyla tanımlandı [22]. Daha sonra Korotkov brakial arterde şişirilen manşonda basınç azaltılırken duyulan sesleri tanımlayarak bu tekniği mükemmel hale getirdi [23].

KB değerleri ile kardiyovasküler ve renal olaylar arasında sürekli bir ilişki saptanmıştır. KB değerlerinin yükseldikçe prognoz kötüleştiği bilinse de. Hipertansif ile normotansif bireyler arasında bir cut-off KB değerlerine dayanarak ayırım yapmak çok kolay değildir [24].

Ancak günlük uygulamada cut-off KB değerleri standartizasyon yapılabilmesi için gereklidir. Bu sayede tedavisel yaklaşımlarda, mevcut yaklaşımlarının değerlendirilmesinde kolaylıklar sağlanacaktır. Bu ihtiyaca binaen dünyada bazı kılavuzlar geliştirilmiştir. Yakın zamanda güncellenen Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Kurulun yedinci klavuzu (JNC VII) [25] ve Avrupa'da ESH/ESC ortaklaşa 2013 kılavuzuna göre bu sınıflama **Tablo 1** ve **tablo2** de sırasıyla verilmiştir. JNC VIII de sınıflama ile ilgili değişiklik yoktur. Ülkemizde daha az başvurulan NICE 2011 ve CHEP Kanada 2012 kılavuzlarına göre ofis ölçümünün dışında ambulatuvar kan basıncı moniterizasyonu (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılması önerilmektedir. NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması **Tablo 3**'te verilmiştir.

Ülkemizde en geçerli kılavuz Avrupa Hipertansiyon Topluluğu / Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 2013 'de güncellenmiş olan Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzudur. Daha önce 2007 yılında sunulan kılavuzda göre önemli

faklılıklar ve güncellemeler içermektedir. Ancak Yenilenen kılavuzda Hipertansiyon sınıflamasına ilişkin değişiklik yapılmamıştır.

Katagori	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	<90

Tablo 1: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT 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 2 JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

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

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Tablo 4: ESC/ESH 2013 hipertansiyon klavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri

ESC/ESH	2007	2013
Genel popülasyon	<140/90	<140/90
>80 yaşta	<140/90	140-150/90
<80 yaş yaşlılarda	<140/90	140-150/90
Diabetes Mellitus	<140/90	<140/90
Kronik böbrek hastalığı	<130/80	<140/90
Kronik böbrek hastalığı + Proteinüri	<130/80	<130
Serebrovasküler hastalık	<130/80	<140/90
Koroner arter hastalığı	<130/80	<140/90

2.1.2. Etiyolojiye Göre Kan Basıncı Sınıflaması

Hipertansif olguların ~%90-95' inde kan basıncı yükselmesinden sorumlu etiyolojik neden bilinmemektedir. Bu hipertansiyon tipi bu nedenle esansiyel ya da primer hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Sekonder hipertansiyon ise hipertansiyona sebep olan tespit edilen bir sebebin olduğu hasta gruplarını ifade etmektedir. Sekonder HT formları göreceli olarak ender hastalıklar olup, prevalansları toplam hipertansiyon vakalarının %5-10 kadarıdır. Hipertansiyon'un sekonder sebepleri aşağıda **(Tablo 5)** özetlenmiştir.

Tablo 5 Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

<p>Renal sebepler</p> <ul style="list-style-type: none">Renal parenkimal<ul style="list-style-type: none">Akut ve kronik glomerulonefritler, pyelonefrit, nefrokalsinoz, Glomeruloskleroz, neoplazilerObstiriktif üropatiler ve hidronefrozRenin salgılayan renal tümörlerKonjenital renal Na⁺ transport bozuklukları (Liddle sendromu)Renovasküler<ul style="list-style-type: none">Renal arteriyal lezyonlar, tıkanıklık, darlık, anevrizma, trombüsRenal iskeminin eşlik ettiği aort koarktasyonu
<p>Adrenokortikal hastalıklar</p> <ul style="list-style-type: none">Cushing sendromu(kortizol fazlalığı)Primer aldosteronizm (Conn sendromu)Yalancı primer aldosteronizm (Bilateral adrenokortikal hiperplazi)Sodyum tutucu steroid fazlalığına sebep olan enzim eksiklikleri (11 β-hidroksilaz eksikliği,11 β-hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği, 17 β-hidroksilaz eksikliği)Adrenal karsinomEktopik kortikotropin salgılayan tümörler
<p>Feokromasitoma</p>
<p>Diğer endokrin sebepler</p> <ul style="list-style-type: none">Hipotroidizm (diyastolik hipertansiyon)Hipertroidizm (sistolik hipertansiyon)Hiperkalsemi durumlarıAkromegali
<p>Gebelik toksemisi</p>
<p>Nörojenik sebepler</p> <ul style="list-style-type: none">Kafa içi basınç artışıAilesel disotonomiAkut porfiri, polimiyelit, omurilik hasarlanmaları, Psikojenik?
<p>İatrojenik ve diğer sebepler</p> <ul style="list-style-type: none">Oral kontraseptif ve östrojen tedavisiMineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileriSempatomimetik ilaçlar(dekonjestanlar)AntidepresanlarAlkol tüketimiKurşun toksisitesiMonoaminoksidaz inhibitörleri (diğer ajanlarla etkileşimleri)Aşırı tuz tüketimi?

Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH: clinical evaluation and differential diagnosis of the individual hypertensive patient, in Laragh JH, Brenner BM (editors): hypertension : pathophysiology, diagnosis, and management, ed 2. New York. 1995. Raven Press. pp 1897-1911

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde hipertansiyon ortaya çıkmaktadır [26].

2.1.3 Özel Hipertansiyon Çeşitleri:

2.1.3.1. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Ofis KB genellikle hastane dışında ölçülen KB değerlerinden daha fazladır, bu da genellikle hastaların, hastane anksiyetesi veya olduklarından farklı bir ortamda var olmalarından kaynaklanmaktadır [27]. Beyaz önlük, izole ofis veya izole klinik hipertansiyonu dediğimiz bu durum KB'nın sadece ofiste, tekrarlayan vizitlerde dahi yüksek olmasına verilen bir isimdir. Dört ayrı populasyon çalışması esas alındığında, beyaz önlük HT insidansının ortalama %13 olarak bulunmuştur. Bu değerler sadece hipertansif bireylerini kapsayan çalışmalarda daha yüksek yaklaşık % 32 (%25-%46) olarak tespit edilmiştir [28]. Beyaz önlük hipertansiyonu yaş, kadın cinsiyet, sigara içmeyen popülasyonda daha sık görülür. Prevalansı, "organ hasarı" hedef alınarak bakıldığında veya sadece ofis ölçümlerine dayanan tekrarlayan ölçümler alındığında, hemşire veya başka bir sağlık görevlisi tarafından ölçüldüğü zamana göre daha düşüktür [29]. Prevalansı ayrıca hipertansiyon düzeyi ile de değişmektedir. Beyaz önlük HT Grade 1 HT hastalarında %55 oranında gözükür iken, grade 3 HT hastalarında bu oran %10 olarak değişmektedir. Devamlı HT ile kıyaslandığında beyaz önlük hipertansiyonunun daha az organ hasarı ve Kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu gösteren prospektif çalışmalar vardır [30]. Muhtemel sebebi beyaz önlük hipertansiyon hastalarının sıklıkla tedavi alması sonucunda KB değerleri düşmekte ve kardiyovasküler riskleri azalmaktadır [31].

2.1.3.2. Maskeli Hipertansiyon

Bazlı çalışmalar göstermiştir ki popülasyonun maskeli HT yüzdesi, ortalama olarak %13 civarındadır [28]. Çeşitli faktörler ofis dışı Kan basıncını yükseltebilir. Başlıca Genç yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol kullanımı, fiziksel

aktivite, egzersizle indüklenen HT, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, kronik böbrek yetmezliği (KBY), aile öyküsü gibi durumlar örnek verebilir [32]. Prospektif çalışmaların meta analizleri maskeli hipertansiyon hastalarında, KV olayların normal tansiyondaki bireylere göre 2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur [31]. Bunun nedeni de maskeli hipertansiyon genellikle tespit edilememesidir. Bundan dolayı da riskin yüksek çıkması muhtemeldir [33, 34].

2.1.4. Tanısal değerlendirme

Hipertansif hastanın başlangıç değerlendirilmesi geniş bir anamnez ve fizik muayeneyi içerir. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını tespit etmek için, sekonder hipertansiyon düşündürebilecek klinik ipuçlarını yakalayabilmek için özel çaba sarf edilmelidir. Hipertansiyon, hastanın antihipertansif ilaç aldığı durumda ya da bireyin iki kez doğru ölçülmüş kan basıncı değerlerinin sistolik kan basıncı için ≥ 140 mmHg yada diyastolik kan basıncı için ≥ 90 mmHg olmasıyla teşhis edilir.

2.1.4.1 Ofis Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Olmalı

Hipertansiyon tanısının ve sınıflandırılmasının yapılabilmesi için standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlamalıdır. KB normalden hafif yüksekse hastanın olağan kan basıncını doğru tanımlayabilmek için ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır. Eğer KB yüksekliği belirginse, HT ile ilişkili hedef organ hasarı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, HT tanısının 2–3 muayene ziyaretine ve her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne dayanması önerilir. HT tanısı ancak daha çabuk tedavi başlanması gereken şiddetli vakalarda tek vizitte de konulabilir. Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonunda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kol, kalp hizasında desteklenmelidir. İki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt ekstremiteden de kan basıncı ölçülmelidir.

İleri yastaki, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonrada kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. 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.

ESC arteriyel HT kılavuzunun önerisine göre ofis ölçümleri; üst koldan kan basıncı ölçümü için kullanılan kaf ve manşonun kol uzunluğuna göre ayarlanması dikkat edilmelidir. Kollar arası tekrarlayan ölçümlerde devam eden ve önemli farklılık gösteren (10 mmHg dan fazla) kan basınçlarının KV hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Ölçümlerde yüksek KB olan kol kullanılmalıdır. Kollar arası KB basıncı farkının olduğu, Tekrarlayan ölçümlerde de teyit edilmesi önemlidir. Yaşlı hastalarda, diyabetik hastalarda veya ortostatik hipotansiyonun belirgin görüldüğü hastalarda, ayakta iken hastanın birinci ve üçüncü dakikalarda KB ölçümleri yapılmalıdır. Ortostatik hipotansiyon ayakta üçüncü dakikada ölçülen Sistolik kan basıncının 20 mmHg'dan veya DKB'nın 10 mmHg'dan daha fazla düşmesi ile oluşur. Kardiyovasküler olaylar ve mortalite üzerinde olumsuz etkileri vardır. Eğer ölçüm imkanı varsa, hastanın izole bir odada oturur pozisyonda çoklu otomatik ölçümler yapılması anlamlıdır. Toplamda klinik açıdan daha az bilgi vermesine rağmen, ofis KB değerlerinin günlük AKBM ve ev ölçümleri arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir. KB ölçümü nabız sayımı ile birlikte değerlendirilmelidir. Zira dinlenme anındaki kalp hızı Kardiyovasküler morbidite ve mortalite açısından bağımsız bir faktör, sayılmaktadır [35].

2.1.4.2 Ev Ölçümleri

Evde ölçülen kan basıncı düzeyleri herhangi bir sağlık merkezinde ölçülenden genellikle daha düşüktür (yaklaşık 5-12 / 5-7 mmHg). Birkaç günlük bir dönem için ev ölçümleri ortalaması alındığında, bu değerler bazı avantajlara sahiptir. Özellikle anlamlı beyaz gömlek etkisinden uzaktır. Daha fazla tekrarlanabilir ve hedef organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini ofis değerlerinden daha iyi öngörebilir [36]. Ek olarak hastanın tedavi rejimlerine uyumunu artırarak daha iyi bir kan basıncı regülasyonu sağlayabilir. Güvenilir ev ölçümleri, sağlık kurumlarına olan başvuruları azaltacağından maliyeti de düşürebilir

2.1.4.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

AKBM hastanın taşınabilir KB ölçüm cihazının taşınmasıyla ölçülen bir ölçümdür. Genellikle dominant olmayan kola takılır Bu ölçüm 24-25 saat dönem arasını kapsar, böylelikle KB'nın günlük aktiviteleri ve gece ölçümleri de değerlendirilebilir. Takılan anda cihazın ölçtüğü KB ile klinisyenin ölçtüğü KB arasında 5 mmhg'dan fazla fark olursa, cihazın yeniden takılması gerekebilir. Hasta normal aktivitelerini yapması konusunda bilgilendirilir. Ancak zorlu egzersizler yapmaması konusunda uyarılır. Ölçüm yapılacağı zaman, hastanın hareket etmemesi, konuşmaması ve ölçüm yapılan kolun kalp seviyesinde tutması istenir. Hastaya günlük yaptığı işler, yemek yeme saati, yatma ve uyanma saati sorularak ölçüm sonuçları bu parametrelere göre değerlendirilir. Değerlendirme yapılırken gündüz ve gece ölçümlerinin en az %70'in uygun sonuçlar vermesi gerekmektedir. Aksi takdirde işlem tekrarlanabilir. Artefakt varlığında, eğer optimal sayıda ölçüm alınmışsa artefakt ihmal edilebilir.[27]. Gündüz-gece KB ölçümlerine bakıldığında, gece ölçümlerinde normalde daha düşük ortalama KB ölçümleri beklenir ki buna da dipping denir. Genelde gece KB düşmesinin %10 ve fazlası olması beklenir. Yakın zamanda mevcut tanımlama için bir takım yenilikler getirildi. Nokturnal KB yükselişine "revers dipper" denir. Yani gece KB ortalamasının gündüz KB ortalamasına oranı 1,0'den büyük olmasıdır. Nondipper ise gece

ortalamasının gündüz ortalamasına oranı 0.9-1 arası olduğu durumları kapsar “ dipper” da bu oran 0.8-0.9 arasındadır. “Aşırı dipper” ise ortalama KB oranı 0,8’den düşük olarak nitelendirilebilir [37]. Dipper kaybının olası nedenleri, uyku bozukluğu, OSAS, obezite, yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, KBY, diyabetik nefropati, yaş olarak nitelendirilebilir. Nondipper hipertansif hastalar geceleri kan basıncı değerleri en az %10 düşen dipper hipertansif hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar [38].

Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki, hipertansif hastalarda. LVHT ve, Karotis intima-media kalınlığının (İMK) artması ve diğer organ disfonksiyonun göstergeleri ofis ölçümlerine kıyasla AKBM ölçümleri ile daha doğru tahmin edilebilmektedir. [39, 40]. Bilhassa 24 saat ortalama KB morbidite ve mortalite açısından çok daha iyi bir ölçüm verir. Meta analizlerde bu sonuçları desteklemekte sonuç olarak AKBM ölçümlerini önermektedir [41]. Genel popülasyonda, yaşlı ve gençlerde, erkek ve kadınlarda, tedavi edilen/edilmeyen hipertansif hastalarda, ambulatuar KB ölçümü daha diğer yöntemlere göre daha başarılıdır [42, 43]. Çalışmalar göstermiştir ki, gece KB ölçümleri, gündüz KB ölçümlerine göre daha iyi tahmin edici konumdadır [44]. AKBM eşik değerleri ESC/ESH 2013 hipertansiyon Klavuzunun önerileriyle revize edilmiştir (**Tablo: 6**)

Katagori	Sistolik KB (mmhg)		Diastolik KB (mmhg)
Ofis ölçümü	≥140	ve/veya	≥90
AKBM			
Gündüz ortalaması	≥135	ve/veya	≥85
Gece ortalaması	≥120	ve/veya	≥70
24 saat ortalaması	≥130	ve/veya	≥80
Ev ölçümü	≥135	ve/veya	≥85

Tablo 6 : ESC/ESH 2013 hipertansiyon klavuzuna göre eşik değerler

AKBM Kullanım Alanları

- Hedef organ hasarı bulunmayan hastalarda ofis ya da beyaz yaka hipertansiyonunun tespiti
- Hedef organ hasarı olmadan gözlenen "yüksek normal" kan basıncının teşhis edilmesi
- Refrakter ya da dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Epizodik (en az günde bir) hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Hipotansiyon ile ilişkili semptomların değerlendirilmesi
- Yaşlı hastalarda ilaç tedavisinin gerekip gerekmediğinin değerlendirilmesi
- Antihipertansif tedavinin 24 saatlik etkinliğinin değerlendirilmesi
- Otonom disfonksiyon ile seyreden hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Nokturnal hipertansiyon tanısı
- Gebelik esnasında hipertansiyon takibi
- Klinik araştırmalarda, antihipertansif ilaçların etkinliğinin değerlendirilmesi

2.1.5. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon günümüzün en önemli halk sağlığı problemlerinden biridir. Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır [1].

Hipertansiyon 2000 yılında global yetişkin popülasyonun her dört kişiden birini bir hastalık olup 2025 yılında bu oranın her üç kişiden biri olacağı tahmin edilmektedir [45].

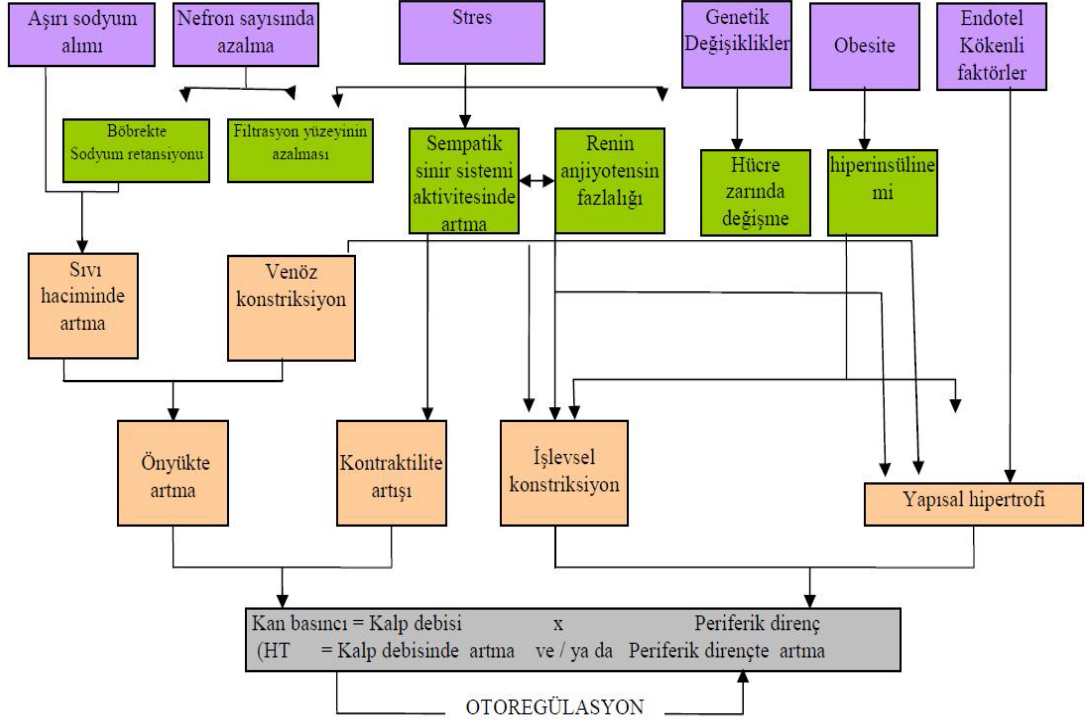
Türkiye’de hipertansiyon prevalansı % 31.8 olarak bulunmuştur. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda % 36.1, erkeklerde % 27.5 olarak saptanmıştır. Hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir.

Ayrıca 40-79 yaş grupları arasında kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır [46]. Kan basıncı değerleri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Aynı yaştaki erkek ve bayanlarda ortalama kan basıncı erkeklerde daha yüksektir. Ayrıca kadınlar yükselmiş kan basıncını daha iyi tolere ederler ve bu koroner arter hastalığında düşük mortalite ile sonuçlanmıştır [47, 48].

2.1.6. Hipertansiyon Patolojisi

Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır. Birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik yatkınlık üzerinde gerçekleşir. Genetik altyapı üzerinde yaşam tarzı, çevresel faktörler, sosyoekonomik durumu, demografik ve metabolik özellikleri belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle tansiyon durumu belirlenir [49].

Yeni tespit edilmiş esansiyel hipertansiyonlu olguların bir kısmında başlangıçta artmış bir kalp debisi varken çoğunlukla artmış periferik vasküler dirence eşlik eden normal kalp debisi vardır [50]. Patofizyolojik mekanizmalar arasında: Genetik faktörler, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum (Na⁺) tutan hormonların ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, nörohümorale faktörler (renin, anjiyotensin, aldosteron), diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri, glukoz intoleransı ve obezite, insülin direnci ve diyabet, vasküler hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir. **(Bkz Şekil 1)**



Şekil 1: Hipertansiyon patogenezinin şematik gösterimi

2.1.6.1. Genetik Faktörler

HT Pozitif aile öyküsü hipertansif hastalarda sıklıkla görülen bir durumdur [51, 52]. Bu oran %35-50 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda genetik değişikliklerin kalıcı kan basıncı yüksekliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30–60 arasında belirlenmiştir [53]. Esansiyel hipertansiyon multifaktöriyal etyolojiye sahip heterojen bir bozukluktur. Meta analizlerde çeşitli gen bölgeleri incelendiğinde, sistolik ve/veya diastolik KB'yi belirleyen 29 tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur [54]. Hipertansiyonun nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle sendromu olarak sayılabilir [54]. Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yüksekliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı,

morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir. Mendelien geçiş ile açıklanabilinen bazı genetik hipertansiyon nedenleri şunlardır [55]. **(Tablo 7)**

Tablo 7: Bazı Genetik Hipertansiyon Nedenleri

Genetik Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artışı
Adrenal hiperplazi V	Alfa -hidroksilaz eksikliği
Adrenal hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Böbrek yetmezliği
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter sendromu	Hiperaldosteronizm
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
Fabry hastalığı	Renal arterioller darlık
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artışı, böbrek yetmezliği
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

2.1.6.2. Fetal Gelişim

Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. Örneğin fetal hayatta beslenme yetersizliğine bağlı düşük doğum ağırlığı nefron sayısındaki azalmaya neden olarak yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon gelişimi için yüksek risk taşımaktadır.

Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir [56].

2.1.6.3. Renal Sodyum tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon patofizyolojisinde renal sodyum metabolizması önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiflerde sodyum itrahında defekt mevcuttur. Basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü azaltmak için daha yüksek KB'na ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisi bunun muhtemel sebepleridir. Sodyum hassasiyeti bireyler arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde olmasına karşın beyaz ırkta bu oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur [57].

2.1.6.4 Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Bu hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde artış, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerejik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır [58].

Hayvanlarda anjiyotensin II ve siklosporin gibi vazokonstrüktörlerin intravenöz infüzyonu sodyum duyarlı hipertansiyonla sonuçlanmıştır. Bu gözlemler, nefron yapısı ve fonksiyonunun heterojen olmasının hipertansiyon patogeneğinde önemli bir rol oynadığı göstermektedir [59]. HT hastalarında

kalıcı vazomotor alarm reaksiyonlarının yaygın olarak ortaya çıkabileceğine inanılır [60]. Artan katekolamin düzeyin direk olarak veya renin salınımını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur [61]. Hipertansiyon hastalarında psişik travma gibi durumlarda ciltte ve visseral organlarda vazokontrüksiyon ve kaslara giden kan akımında artış olduğu bilinmektedir. Trankilizanlar, anestezi ajanlar, otonom sinir sistemi blokörleri ve sempatektominin Hipertansiyon üzerinde olumlu etkileri iyi bilinmektedir. Hayvanların yüksek sodyumlu diyetle beslenmeleri halinde hipertansiyon gelişir. Bu bulgular normal basınç natriürez ilişkisini bozarak böbrek hasarıyla indüklenen kronik hipertansiyona yol açabileceği aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi olasılığını desteklemektedir [62]. Sempatik Sinir sistemi (SSS) ile renin sistemi gibi daha uzun süreli pressör mekanizmaların tam olarak anlaşılması hipertansiyonun patogenezi ve kan basıncı regülasyonunun temelini oluşturabilir [63]. Visseral obesitesi olanlarda periferik obesitesi olanlara göre Sempatik Sinir Sistemi aktivitesi daha fazladır. Yüksek kalp hızı ile obesite, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler gelişmesi olasıdır [64]. Ayrıca istirahat halindeyken kalp hızının yüksek olması hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artışına sebep olur [65]. Bunun dışında santral aortik sistolik basınç ve nabız basıncı ile kalp hızı arasında ters bir ilişki de bulunmaktadır [66]. Sempatik sinir sisteminin uyarılması sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstrüksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan basıncında artış meydana gelir. Renal kan akımında düşme ve renal vazokonstrüksiyona neden olur [67]. Renal sempatik uyarı sodyum reabsorpsiyonu doğrudan uyarır ve jukstaglomerüler aparattan renin salınımını artırır. Bunun sonucunda zamanla damar düz kas hücrelerinde hipertrofi meydana gelir. Yine başka bir çalışmada özellikle 40 yaş altı hipertansiflerin 1/3'ünde kanda norepinefrin düzeyleri artmıştır [68]. Hastaların bir kısmında baroreseptör duyarlılığındaki bir bozukluğun Sempatik Sinir Sistemi aktivasyonda anormal artmıştan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür [69].

2.1.6.5. 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 uyararak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkilerler. Bunun sonucu olarak renal arteriyoller vazokonstrüksiyon ve efferent renal sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve kan basıncında artış meydana gelir.

2.1.6.6. İnsülin Direnci

Hipertansiyon sıklıkla metabolik risk faktörleri ile birlikte bulunur. Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalar yüksek kan basıncı olan kişilerde normotansif kişilere oranla dislipidemi, insülin direnci ve diyabet sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir [70]. İnsülin direnci; iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk [71] olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır. İnsülinin sempatik sistem aktivasyonu, vasküler hipertrofi yapıcı etkisi, sodyum emilimini artırması ve myokard hipertrofisi etkileri hipertansiyona neden olmaktadır.

Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorpsiyonunu 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 [71, 72].

2.1.6.7 Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin

dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır.

Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde renin ve anjiyotensin II'de olan artış aldosteron salınımında yükselmeye neden olmaktadır. Yükselen aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur. Kan basıncı yükseldiğinde ise böbrek jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımı baskılanmaktadır. RAA sisteminin esansiyel HT' deki rolü komplekstir. Bununla birlikte hipertansiyonu olan popülasyonun %30'unda düşük, %50'si normal, %20'sinde yüksek renin aktivitesi saptanmaktadır [73]. Bu değişken Plazma Renin Aktivitesinin (PRA) seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir [74].

2.1.6.8. Endotel Disfonksiyonu

Endotel tabakasının normal işlev görmesi endotele bağlı vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Bu denge bozulmasına endotel disfonksiyonu denir. [75] Endotel disfonksiyonu başta ateroskleroz olmak üzere birçok hastalıkta rol oynayabilir. Örneğin pulmoner hipertansiyon, , vaskülitler kardiyomiyopatiler . 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 [76].

Sağlıklı endotelde endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vazodilatasyondur. Ancak endotel disfonksiyonunda muskarinik düz kas aktivasyonu sonucu vazokonstriksiyon gelişir. Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir [77]. Ateroskleroz ayrıca asetilkolinle indüklenen koroner kan akım artışını da bozar. Ateroskleroz varlığında oluşan bu disfonksiyonun bir nedeni de

bozulmuş nitrik osit sentaz (NOS) aktivitesi olarak öne sürülmüştür [78]. Daha sonra hiperkolesterolemi ve sigara gibi ateroskleroz için risk faktörlerine sahip semptomsuz gençlerde ve çocuklarda da endotel disfonksiyonu gösterilmiştir [77].

Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu, trombosit adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO vasküler tonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. NO bazal koşullarda anjiotensin II ve endotelin-1 (ET-1) gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. 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 [79]. Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı bir enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺) 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 [80]. NO endotelde oluştuktan sonra damar düz kasında guanilat siklaz enzimini aktive edip siklik guanilat monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır [79]. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve sonuç olarak hücre içi Ca²⁺ miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar [81].

Endotel disfonksiyonuna yol açabilen birçok faktör mevcuttur [76]. Bunlardan bazıları şunlardır: **(bkz Tablo 8)**

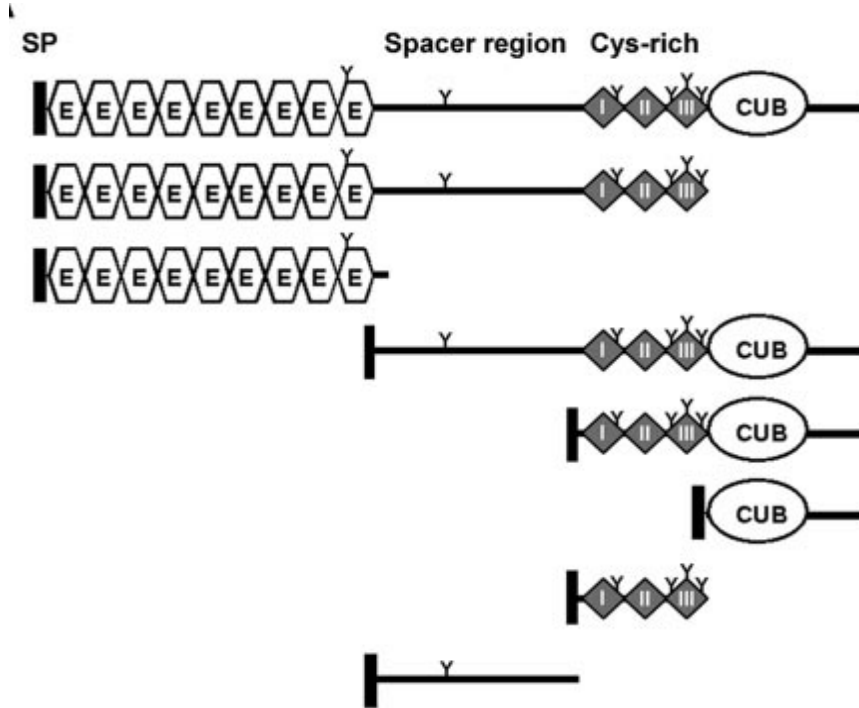
Tablo 8: Endotel Disfonksiyonu Sebepleri

Ateroskleroz	Düşük HDL kolesterol
Tip I ve Tip II diyabet	Hiperglisemi
Hiperkolesterolemi	Vaskülitler
Transplantasyon ateroskleroza	Gebeliğin indüklediği hipertansiyon
Yaşlanma	Kawasaki hastalığı
Aktif-pasif sigara içiciliği	Post menopozal kadınlar
Chagas hastalığı	Akut postprandiyal hiperglisemi
Hipertansiyon	Küçük yoğun LDL
Yüksek Lipoprotein a	Dilate kardiyomiyopati
Metiyonin yüklemesi	Sendrom X
Preeklampsi	Variant angina
Pulmoner hipertansiyon	İnsulin direnci
Koroner arter hastalığı için aile öyküsü	Hiperhomosisteinemi

2.2. SCUBE

SCUBE1 (signal peptide –CUB-EGF domain containing protein 1), erken embriyogenezde ekspresse edilen bir hücre yüzey glikoproteinidir . Fare embriyogenizinde her aşamada çok çeşitli dokulardan ekspresse edilmesi bu proteinin embriyogenezde gelişim süresince önemli rol oynadığını göstermektedir [82-84]. İnsanlarda Trombosit ve endotel hücrelerinde tespit edilmiştir. [85]. SCUBE genleri insanda farede zebra balığında izole edilmiştir [13]. EGF (epidermal growth faktor) super ailesi “büyüme faktörleri” grubunun bir alt üyesidir. Sitokin benzeri mediatör olarak salgılanırlar ve ekstrasellüler matriks proteinidir [82]. SCUBE1 9 adet EGF benzeri peptidin tekrarlayan ardışık dizilimlerinin takip ettiği N-terminal

sinyal peptidi dizisi, bir aralık bölgesi, 3 adet sisteinden zengin tekrar motifleri ve C- terminal ucunda CUB alanından oluşmaktadır [85]. Embriyogenezde fonksiyonlarıyla ilişkili olarak çok az şey bilinmektedir [86]. Cheng-Fen tu ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada aksatılmış SCUBE1 protein bölge delesyonu hedef alınarak biyokimyasal ve moleküler analizler sonucunda C-terminal kısmında sisteinden zengin bölgeler ve CUB alanı direk olarak kemik morfogenetik proteinine (BMP) bağlanıp aktivitesini antagonize ettiği dahası bu C-terminal bölgesinin ablasyonu embriyonlarda beyin malformasyonlarına neden olduğu gösterilmiştir. Embriyogenezde beyin morfogenezinde ve hücre-hücre adezyonunda dual etki yaptığı gösterilmiştir [85]. Şuana kadar SCUBE gen ailesinin 3 farklı izoformları çoğaltılmıştır. Keşfedilme sırasına göre SCUBE 1-2-3 olarak isimlendirilmiştir [12, 82]. Bu genler yaklaşık 1000 amino asitten oluşan organize bir protein yapısı kodlar. Bu polipeptid yapı en az 5 tanımlanabilir motif içermektedir. N-terminal sinyal peptid dizisi, 9 ardışık EGF benzeri modul tekrarları, büyük bir N-glikolize aralık bölgesi ve burayı takip eden 3 tekrar halinde 6-sistein rezidüleri (düzenli aralıklarla) ve C-terminal ucunda CUB alanı bulunur [13, 85].



Şekil 2: SCUBE 1 glikoproteininin moleküler yapısı

Sinyal peptid dizisi SCUBE1 proteinin sekretuar yolağa girmesine, salınmasına ve yüzey ilişkili bir protein olmak üzere eksprese edilmesinde direk olarak görev yaptığı gösterilmiştir [13]. Buna rağmen diğer 4 bölgenin fonksiyonları hakkında çok az şey bilinmektedir.

Embriyogenez dışında endotel ve trombositlerde de gösterilmiştir [13]. İnaktive trombosit alfa granüllerinde depolanır ve trombosit aktivasyonu ile yüzeye eksprese edilir [13]. Dahası, immunhistokimyasal yöntemle insan aterosklerotik lezyonlarındaki subendotelial matrikste depolandığı keşfedilmiştir [14]. SCUBE 1'in amino terminal EGF benzeri tekrarları en az ristosetin ile indüklenmiş trombosit aglütinasyonu kadar trombosit adezyonunu artırabilir. Bu yüzden SCUBE1 yeni trombosit endotel adezyon molekülü olarak iş görebilir ve kardiyovasküler patolojide rol oynayabilir [13].

Trombositler inflamasyon, trombozis, vasküler ve doku onarım gibi bir çok farklı mekanizmada önemli görevlerde yer alırlar. Aktive olmuş trombositler güçlü inflamasyon, proliferasyon ve mitojenik etkilere sahiptir. Bunu birçok farklı mekanizma ile üstlenirler. Bu etkilere sebep olacak substratları mikroçevrelerine salgırlar ve bunun gibi bir çok mekanizma ile vasküler ve doku onarımında önemli görevler üstlenirler [86]. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arteriyal trombozisteki primer reaksiyonlar olarak bilinir ve akut koroner sendromların iskemik komplikasyonlarından sorumludur [87] [88].

Akut koroner sendromlar, yeterli trombosit aktivasyonu ve trombosit formasyonu ile birlikte plak rüptürü veya erozyonlar tarafından başlatılan bir olaydır. Akut koroner sendrom ve akut iskemik stroke hastalarındaki antiplatelet tedavisinin uygulanması en önemli tedavi modalitesidir [89]. Bu aterotrombotik komplikasyonlardaki trombosit aktivasyonunun patogenezdaki rolü hakkında bize bilgi vermektedir [90].

Dai ve ark'larının SCUBE1' in plasma düzeyleri ile ilgili çalışmaları SCUBE1' in trombosit endotelial etkileşiminde görev alan protein molekülü olarak akut iskemi olaylarının belirlenmesinde önemli rol oynayabildiğini göstermiştir. Bu etkileşimi önemli kılan nokta ise akut iskeminin

belirlenmesinde nonspesifik bir belirteç olan SCUBE1' in ileride potansiyel bir belirteç olabilmesidir. Dai ve ark larının yaptığı çalışmada, SCUBE1 sağlıklı kişilerle kıyaslandığında kronik koroner arter hastalığı olan grupta plazma seviyelerinde anlamlı bir artış gösterilemezken akut koroner sendrom (AKS) ve akut iskemik inmede (All) plazma düzeyleri artmış olduğu gösterilmiştir. SCUBE1 konsantrasyonları, inme ciddiyeti ve akut trombozda trombosit aktivasyonunda birlikte yer aldığı sCD40L ile de ilişkilidir [91].

2.3. CD40L

CD40, 277 aminoasitten oluşan 45-50 kDa ağırlığında, membran bağımlı glikoprotein yapıda bir moleküldür. CD40, TNF ailesi üyelerinden biridir. CD40 B hücrelerinin gelişmesinin her aşamasında, monosit, makrofaj, eozinofillerde, trombosit, foliküler dendritik hücrelerinde, aktif CD8 pozitif T hücrelerinden eksprese olur [17].

CD40'ın ligandı olan CD40L yine tümör nekrozis faktor ailesinin bir üyesidir. CD40L, trimer şeklinde olup aktif olan CD4 pozitif, CD8 pozitif, T hücrelerinde sentezlenmektedir. Bunun dışında değişik seviyelerde monosit, aktif B hücreler, vasküler endotel hücreler, düz kas hücreleri, dendritik hücreler ve trombositler üzerinde görülebilir. CD40-CD40L ilişkisi ilk olarak T-hücre bağımlı B hücre immun cevapta gösterilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar bu reseptör-ligand ilişkisinin ateroskleroz ve değişik inflamatuvar olaylarda da önemli rol aldığını göstermektedir [92].

CD40L'nin trimerik membran bağımlı formu dışında, aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk soluble CD40L formu vardır. Serum soluble CD40L'nin kaynağı %90 trombositlerdir [93]. Trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler sCD40L salgırlar [94]. sCD40L Aktive trombositlerin endotel hücrelerindeki CD40-CD40L etkileşimini sağlayarak inflamasyon ve koagulyasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir [95].

CD40 ve CD40L' birleşmesiyle özellikle T hücre bağımlı immun sistemin üzerinden inflamasyon cevabı oluşur. T hücreleri CD40L 'ı sunar. Aynı zamanda trombositlerin aktifleşmesi ile de CD40 ligandı eksprese olur. Bir kısım CD40 ligandı hücre yüzeyinden serbestleşir, bu serbest kısma

soluble CD40 ligand (sCD40L) denilir. Genellikle T hücreleri üzerindeki CD40 ligandı ile etkileşen B hücreleri de CD40 ligand ekspresyonu yaparlar [96].

CD 40 ile sCD40L bağ oluşturması trombosit icindeki granüllerden çeşitli mediatörlerin salınmasına , yani trombositlerin aktive olmasına neden olur. Ayrıca CD40-sCD40L bağlanması, P-selektin etkisi gibi platelet-lökosit adezyonuna yol açar ki bu da lökositlerin trombozis veya inflamasyon bölgesine çekilmelerini sağlar [97]. sCD40L, doku faktörünü uyarır ve ekstresek koagülasyon yolağını aktive ederek ,trombojenik potansiyeli stimüle eder . Doku faktörü ekspresyonu, lokal inflamasyona da katkı sağlayarak trombüs oluşumunun patogenezinde önemli rol oynar [43].

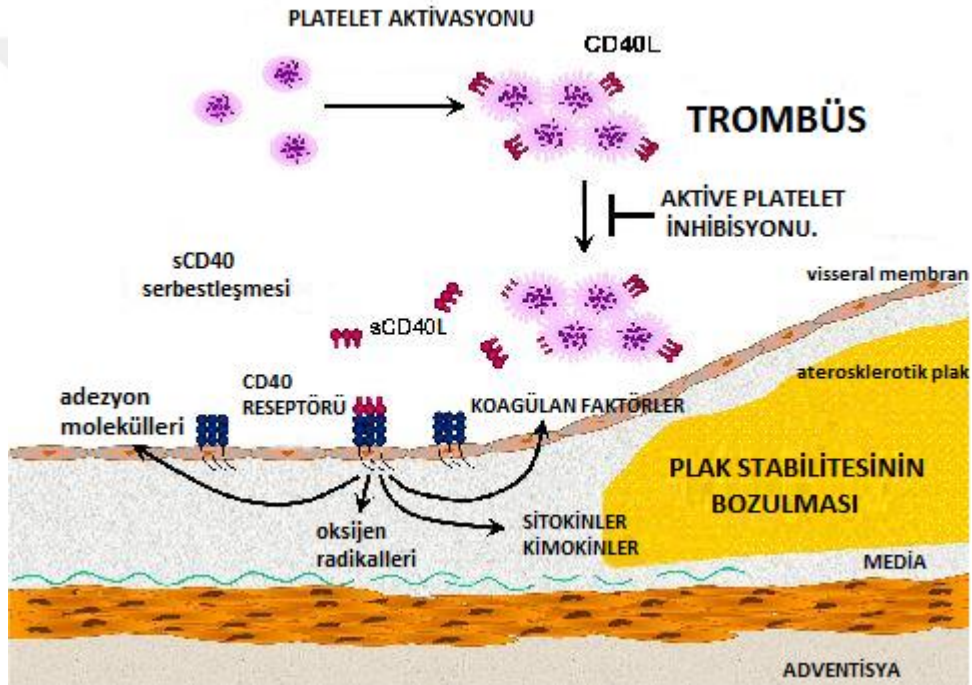
CD40/CD40 ligandı sisteminin kardiyovasküler hastalığın ilerlemesi ve aterosklerotik plağın stabilitesinin bozulmasında önemli rol oynadığı çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır. 1997'de hem CD40'ın hem de CD40 ligandın aterosklerotik plağı ile ilişkili endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlarda bulunduğu in-vitro ve in-situ olarak gösterilmiştir [98] [99].

Ayrıca CD40 ligandı, aterosklerotik lezyondaki kronik olarak aktif CD4+ T lenfositler tarafından da üretilir. Son olarak, trombositlerde sentezlenip depolanmış CD40 ligandının, trombositlerin aktivasyonundan sonra saniyeler içinde salınmaya başlayıp, trombüs oluşumu süresince salınmaya devam ettiği in-vivo olarak gösterilmiştir . Dolasındaki sCD40 ligandının ise önemli bir kısmı trombosit kaynaklıdır ve ateroskleroz ve akut koroner sendromların patogenezinde rol oynayan protrombotik ve proinflamatuvar etkileri vardır [100, 101].

Aterosklerotik sürecin başlamasında T lenfositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinde CD40 ve CD40 ligandının sentezini başlangıçta neyin tetiklediği tam olarak bilinmemektedir. Okside LDL gibi modifiye lipoproteinler, Clamidy pnömonia gibi patojenler ya da bozulmuş mekanik güçler, ısı şok proteinleri (heat shock proteins) gibi nedenler olası sorumlular olarak bilinmektedir. Bu hipotezi destekleyen, okside LDL'nin karakteristik epitopu ile lezyonal CD40 ve CD40 ligandının aynı yerde lokalize oldukları gösteren yakın zamanda çalışmalar bulunmaktadır [102]. Ayrıca lipid

düzeylerinin azalması ile aterom plakındaki CD40 seviyesinin azaldığında gösterilmiştir [103].

Plağın komplikasyona meyilli hale gelmesinde de CD40/CD40 ligandı etkileşiminin katkıları vardır. Fibröz kapsüldeki kollajeni yıkan üç tip kollajenazda (MMP-1, MMP8, MMP-13) hem CD40 hem de CD40 ligandı bulunur. Ayrıca etkileşimleri kollajenazların sentezini artırarak hücre dışı matriksin yıkımını ve apoptozisi uyaran Fas ligandının sentezini hızlandırır ve plağı parçalanmaya meyilli hale getirir [104]. (**Şekil 3**)



Şekil 3: Trombosit aktivasyonu ve sCD40L oluşumu

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 , non-dipper , olarak gruplandırıldı..

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

3.2. Dışlama kriterleri

- Daha önceden antihipertansif tedavi altında olanlar,
- Daha önceden bilinen sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri veya birkaçı bulunanlar (renal arter darlığı, renal parankimal hastalık, polikistik böbrek hastalığı, endokrin bozukluklar, aort koarktasyonu vs.)
- Antiplatelet ,antikoagülan gibi trombosit fonksiyonları ve koagülasyon kaskadını etkileyebilecek ilaç kullanımı olanlar.
- Daha önceden bilinen konjenital kalp hastalığı veya belirgin kapak hastalığı olanlar .
- Daha önceden atrial fibrilasyon ve atrial flutter tanısı olanlar.
- Daha önceden bilinen semptomatik periferik arter hastalığı olanlar.
- Daha önceden bilinen kronik karaciğer hastalığı olanlar.

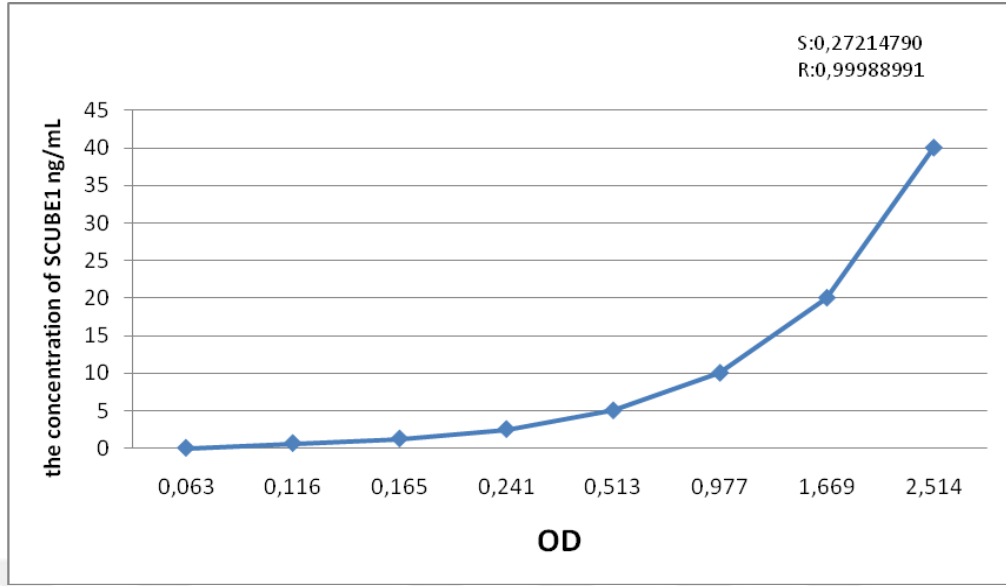
- Daha önceden bilinen kronik böbrek hastalığı olanlar.
- Psikiyatrik hastalığı olanlar.
- Diyabetes mellitus olanlar.
- Hipotiroidisi olanlar.
- Hipertiroidisi olanlar.
- Gebeler.

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 sezsiz 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), transtorasik ekokardiyografi, serum biyokimya (lipit paneli, tiroid fonksiyon testleri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve hormonlar) ve hemogram tetkikleri yapıldı. Çalışmamızdaki SCUBE1 ve soluble CD40L düzey tayini için gerekli olan EDTA'lı tüpe 2-3cc kan örnekleri alındı. 30 dakika içerisinde 2-8 C'de 1000xG hızında 15 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar dikkatli şekilde toplandı. Hemolizli ürünler çalışmadan çıkarıldıktan sonra - C de saklanmak üzere depolandı. Tüm bu olgulara 24 saatlik AKBM takıldı, ölçümler kayıt altına alındı.

3.4. SCUBE-1 Düzeyinin belirlenmesi

Human SCUBE1 (Signal Peptide, CUB and EGF-like Domain-containing Protein 1) ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti Katolog no: E-EL-H5405 Elabscience® made in china ELISA kitleri kullanılmıştır. Kitin test aralığı 0,63-40 µg/mL dir. Bu kitte metod olarak Sandiwh- ELISA tekniği kullanılmıştır. SCUBE1 'e özel antikor ile kaplanmış mikro-plateler bu kit içerisinde bulunmaktadır. 100µL Standart ve olgu numuneleri uygun mikroplatelere ilave edildi. Ardından 37 C de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 100µL biotinlenmiş antikor ilave edildi. 37 C de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından tüm microplaterler aspire edildi ve 3 kere yıkandı. Sonra 100µL Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi. Tekrar 37 C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemi takiben Ardından tüm microplatelere aspire edildi ve 5 kere yıkandı. 90µL substrat solusyonu tüm microplatelere eklendi. 37 C de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. bunun sonucunda SCUBE1 içeren platelerde biotin antikor ve Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) ihtiva edenler mavi rengi oluşturdu. Takiben enzim substrat reaksiyonunu sonlandırmak için sülfürik asit içeren 50µL solusyon eklendi. Mavi renk sarıya döndüğü gözlemlendi. Optik dansite (OD) spektrofotometrik olarak 450 nm +- 2 nm dalga boyunda M Quant Biotek marka microplate okuma cihazında ölçümlendi. Elde edilen OD değerleri testin içeriğindeki grafikten ng/dL olarak hesaplandı.



Şekil 4. SCUBE1 plazma düzeyinin tayini

3.5. sCD40L Düzeyinin belirlenmesi

Human CD40L/TNFSF5 (Cluster of Differentiation 40 Ligand) ELISA KİT Katolog no: E-EL-H0035 Elabscience® made in P.R.C. ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay) testi kullanılmıştır. Testin test aralığı 0,63-40 µg/mL dir. Bu kitte metod olarak Sandiwh- ELISA tekniği kullanılmıştır. SCUBE1 'e özel antikor ile kaplanmış mikro-plateler bu kit içerisinde bulunmaktadır. 100µL Standart ve olgu numuneleri uygun mikro platelere ilave edildi. Ardından 37 C de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası 100µL biotinlenmiş antikor ilave edildi 37 C de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Ardından tüm microplateler aspire edildi ve 3 kere yıkandı. Sonra 100µL Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi. Tekrar 37 C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemi takiben tüm microplateler aspire edildi ve 5 kere yıkandı. 90µL substrat solusyonu tüm microplatelere eklendi. 37 C de 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Bunun sonucunda sCD40L 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. Optik dansite (OD)

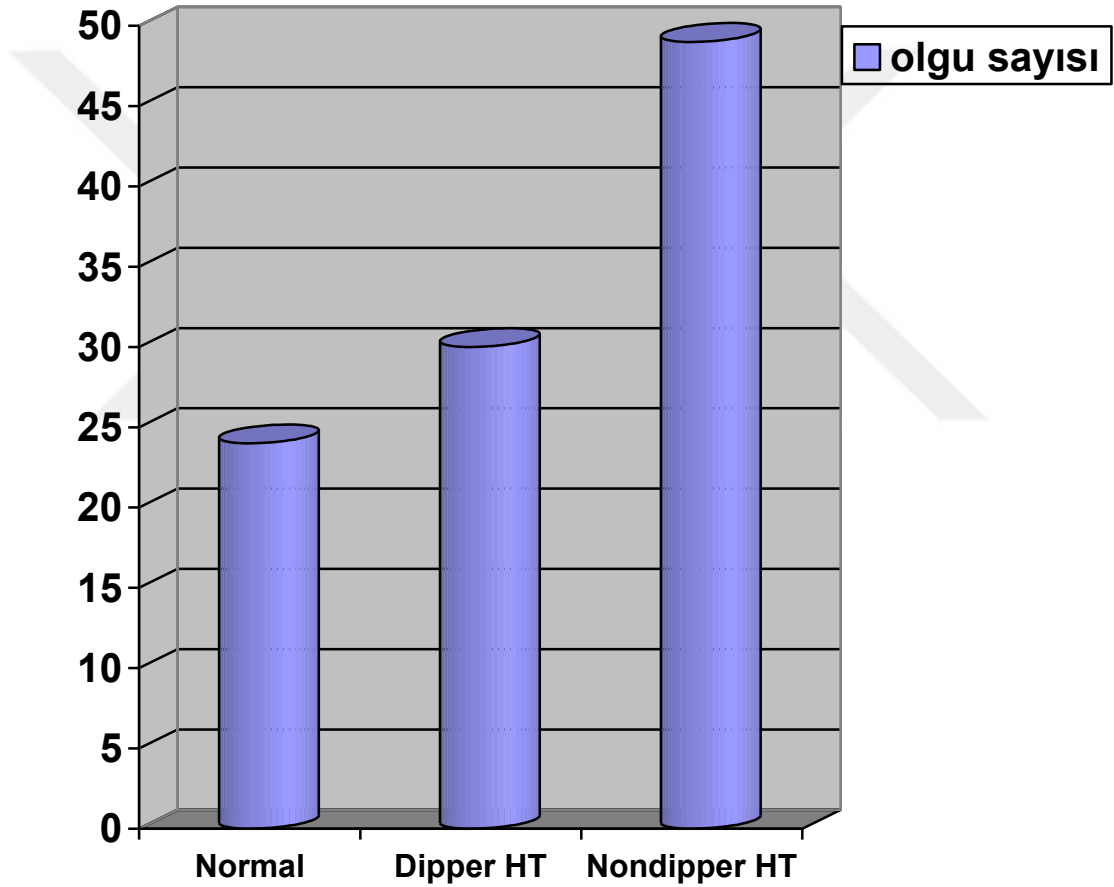
spektrofotometrik olarak 450 nm +- 2 nm dalga boyunda M Quant Biotek marka microplate okuma cihazında ölçümlendi. Elde edilen OD değerleri testin içeriğindeki grafikten ng/dL olarak hesaplandı.

3.6 AKBM Değerlendirmesi

Esansiyel hipertansiyon hastalarına 'GE tonoport V Berlin Almanya marka AKBM cihazı ile sol brakial arterden kan basıncı ölçecek şekilde sol kola takıldı. 24 saat süreyle kan basıncı ölçümü için cihaz programlandı. Gündüz saatlerinde 30 dakikada bir, gece saatlerinde 60 dakikada bir ölçüm yapılması için ayarlandı. 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 profili elde edildi. Gece, gündüz .sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ESC/ESH 2013 hipertansiyon kılavuzuna göre **(Bkz Tablo 6)** 24 normatansif olan bireyler birinci gruba alındı. Hipertansif olan bireyler arasından ise Gece sistolik kan basıncı düşüşüne göre hastalar iki gruba ayrıldı. İkinci gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü \geq %10 olan 30 'dipper' hasta, üçüncü gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü $<$ %10 olan 46 'nondipper' hasta alındı.

4. SONUÇLAR

Dışlama kriterleri sonrasında son haliyle çalışmamıza 49 erkek (*min:24 max:82 ort:57.2±13.1*) , 51 kadın (*min:23 max:89 ort:53.9±12.7*) toplamda 100 birey alındı. Bunların 30'u dipper hipertansif (%30) hastalar, 49'u nondipper hipertansif (%49) ve 24'ü hipertansiyonu olmayan sağlıklı kontrol grubundan (%24) oluşmaktadır. (Şekil 5).



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı

4.1. Demografik Özellikler

Yapılan demografik analizde Üç grupta sadece yaş normal grupta anlamlı düşük bulundu ($p=0.033$). Diğer demografik özellikler boy: ($p=0.750$) Kilo: ($p=0.804$) vücut kitle indeksleri: ($p=0.831$) ve bel çevresi ($p=0.702$), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 9**).

Tablo 9 Demografik özelliklerin kıyaslanması

	NORMAL N=24	DİPPER HT N=30	NONDİPPER HT N=46	P
YAŞ	49.5±12.06	57.17±12.11	57.61±13.31	0.033
BOY	169.29±9.84	164.40±8.56	164.72±10.30	0.750
KİLO	81.54±12.18	79.27±13.17	80.04±12.63	0.804
VKİ	28.0(25.7-33)	27.4(24.6-33.3)	29.6(26.1-31.1)	0.831
BEL ÇEVRESİ	97.9±14.4	101.0±15.8	100.7±14.3	0.702

4.2. Biyokimyasal Özellikler

Üç grubun hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, Na, Cl, üre, kreatinin, AST, ALT, , trigliserit, total kolesterol, , LDL ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HDL düzeylerinde ise dipper HT ve nondipper HT grupta normale göre anlamlı düşük saptanmıştır. ($p=0.044$) (**Tablo 10**)

Tablo 10. Normal ve Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

	Normal N=24	Dipper HT N=30	Nondipper HT N=46	p
Hemoglobin (mg/dl)	14.2±0.3	13.8±0.2	13.5±0.3	0.413
Hemotokrit (%)	42.6±1.05	41.0±0.7	41.0±0.6	0.353
Beyaz Küre (10 ³ /μL)	7.68±1.91	7,13±2,50	7,86±2.21	0.370
Trombosit (10 ³ /μL)	216 (191-314)	263(210-304)	230(193-275)	0.100
Üre (mg/dl)	30.1±11.4	31.8±12.8	36.6±15.3	0.122
Kreatin (mg/dl)	0.7(0.6-0.9)	0.7(0.6-0.9)	0.7(0.6-0.9)	0.959
ALT (U/L)	21.0(13.0- 31.0)	18.0(14.7-22.7)	18.0(14.7-23.7)	0.465
AST (U/L)	20.0(17-18.5)	19.5(16-22.2)	20.0(16-24)	0.700
T.Kollesterol (mg/dl)	203±34.5	203.9±34.27	204.5±34.7	0.983
HDL (mg/dl)	53.1±12.3	50.0±11.3	46.2±10.1	0.044
LDL (mg/dl)	122.5±31.4	123.1±26.6	119.8±34.7	0.891
Trigliserid (mg/dl)	135(97.2- 177.2)	142.5(109.25- 106.50)	152.5(114.25- 234)	0.365
TSH (μIU/mL)	1.87(1.18- 2.74)	1.53(1.19-2.86)	2(1.26-2.98)	0.593
Glukoz(mg/dl)	98.5(95- 104.7)	102(91-110.2)	94.5(89-110)	0.397
NA (mmol/l)	138.9±2.17	138.3±2.17	138.5±2.4	0.701
CL (mmol/l)	100±2.73	101.6±3.2	101.3±5.09	0.644

4.3. Normal ile Dipper HT ve Nondipper HT Grupların AKBM Sonuçlarının Karşılaştırılması

Normal-DHT ve normal-NDHT grupları arasında toplam ortalama sistolik ($p<0.001$), toplam ortalama diyastolik ($p<0.001$), gündüz ortalama sistolik ($p<0.001$), gündüz ortalama diyastolik ($p<0.001$), gece ortalama sistolik ($p<0.001$), gece ortalama diyastolik ($p<0.001$), minimum sistolik ($p<0.001$), minimum diyastolik ($p<0.001$), maksimum sistolik ($p<0.010$), maksimum diyastolik ($p<0.007$), kan basıncı parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir.

DHT-NDHT arasında Gece ortalama sistolik ($p<0.001$), gece ortalama diyastolik ($p<0.001$) ve diyastolik minimum değerleri ($p=0.007$), dipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşüktü . (Tablo 11)

Tablo 11. Dipper HT ve Nondipper HT Grupların AKBM Sonuçlarının Karşılaştırılması

AKBM Parametreleri (mmHg)	Normal N:24	Dipper HT N:30	Nondipper HT N:46	P
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
TOPLAM ORTALAMA SİSTOLİK	121.09±6.80	147.26±11.47	148.23±11.29	<0.001 <0.001 0.918
TOPLAM ORTALAMA DİYASTOLİK	73.97±4.48	88.25±8.65	90.91±8.68	<0.001 <0.001 0.324
GÜNDÜZ ORTALAMA SİSTOLİK	123.92±7.15	151.97±11.67	148.06±10.92	<0.001 <0.001 0.326
GÜNDÜZ ORTALAMA DİYASTOLİK	76.58±4.69	91.63±8.94	92.06±9.01	<0.001 <0.001 0.973
GECE ORTALAMA SİSTOLİK	113.83±12.00	132.54±12.36	147.12±13.74	<0.001 <0.001

				<0.001
GECE ORTALAMA DİYASTOLİK	67.42±7.60	76.82±8.66	88.019.38	<0.001 <0.001 <0.001
SİSTOLİK MİNİMUM	88.70±20.37	107.43±13.78	110.69±28.37	0.010 <0.001 0.818
DİYASTOLİK MİNİMUM	47.58±7.56	56.06±9.80	64.26±11.14	0.007 <0.001 0.007
SİSTOLİK MAKSİMUM	157.12±22.79	191.73±20.67	187.91±20.25	<0.001 <0.001 0.719
DİYASTOLİK MAKSİMUM	104.58±21.4 8	132.06±23.46	131.54±64.68	<0.001 <0.001 0.995

4.4. Normal ile Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların SCUBE1 ve sCD40L Sonuçlarının Karşılaştırılması.

SCUBE1 değerleri normal grupta 1.06(0.35-1.85) ng/dL, dipper HT grubunda 1.88(1.26-4.51) ng/dL, nondipper HT grubunda 2.91(1.68-8.20) ng/dL olarak hesaplandı. Sonuç olarak normale göre dipper HT grubunda nondipper HT grubunda SCUBE1 plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırasıyla $p=0.002$ $p<0.001$) nondipper HT grubu dipper HT grubuna göre SCUBE1 değerleri yükselme eğilimde iken istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmemektedir. ($P=0.095$)

sCD40L değerleri normal grupta 634.16.±173.56 ng/dL, dipper HT grubunda 820.36.±209.05 ng/dL, nondipper HT grubunda 876.38.±222.37 ng/dL, olarak hesaplandı. Sonuç olarak normale göre dipper HT grubunda ve normale göre nondipper HT grubunda sCD40L plazma düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı. (sırasıyla $p=0.003$ $p<0.001$) nondipper HT grubu dipper HT grubuna göre sCD40L değerleri yükselme eğilimde iken istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmemektedir. ($P=0.404$) (Tablo 12)

Tablo 12. SCUBE1 ve sCD40L değerlerinin karşılaştırması

	SCUBE1	sCD40L
Normal n=24	1.06(0.35-1.85)	634.16.±173.56
Dipper HT n=30	1.88(1.26-4.51)	820.36.±209.05
Nondipper HT n=46	2.91(1.68-8.20)	876.38.±222.37
P ^{''}	0.002	0.003
P ^{'''}	<0.001	<0.001
P ^{''''}	0.095	0.404

DHT:dipper hipertansiyon NDH:nondipper hipertansiyon

P^{''}:normal ile dipper HT arasında. P^{'''}: normal ile nondipper HT arasında

P^{''''}: dipper HT ile nondipper HT arasında

4.5. SCUBE1 ve sCD40L Sonuçlarının AKBM sonuçları ile parsiyel korelasyon analizi.

Yaş, cinsiyet ve Vücut kitle indeksi faktörlerinin etkileri istatistiksel olarak kontrol altına alındıktan sonra SCUBE1 ve sCD40L değerlerinin adı geçen parametreler arasında korelasyon analizi sonuçları aşağıda gösterilmektedir.

sCD40L değerlerinin AKBM sonuçları ile yapılan parsiyel korelasyon analizinde toplam ortalama sistolik (**r: 0,218 p:0,039**), toplam ortalama diyastolik (**r: 0,282 p:0,007**), gündüz ortalama sistolik (**r: 0,210 p:0,047**), gündüz ortalama diyastolik (**r:0,285 p:0,007**) gece ortalama diyastolik (**r: 0,235 p:0,026**), diyastolik minimum (**r: 0,264 p:0,012**) kan basıncı değerleriyle korelasyon gösterdiği HDL değerleriyle ise ters korelasyon gösterdiği (**r: 0,216 p:0,044**) görülmüştür.

SCUBE1 değerlerinin AKBM sonuçları ile yapılan korelasyon analizinde gündüz ortalama diyastolik (**r: 0,214 p:0,043**) ile korelasyon gösterdiği, total kolesterol değerleriyle ters korelasyon gösterdiği görülmüştür. (Tablo13)

Tablo :13 SCUBE1 ve sCD40L Sonuçlarının AKBM sonuçları ile parsiyel korelasyon analizi

PARAMETRE	SCUBE1	sCD40L
TOPLAM ORTALAMA SİSTOLİK	NS	r: 0,218 p:0,039
TOPLAM ORTALAMA DİASTOLİK	NS	r: 0,282 p:0,007
GÜNDÜZ ORTALAMA SİSTOLİK	NS	r: 0,210 p:0,047
GÜNDÜZ ORTALAMA DİASTOLİK	r: 0,214 p:0,043	r: 0,285 p:0,007
GECE ORTALAMA SİSTOLİK	NS	NS
GECE ORTALAMA DİASTOLİK	NS	r: 0,235 p:0,026
GÜNDÜZ GECE ORTALAMA FARKI	NS	NS
SİSTOLİK MINIMUM	NS	NS
DİASTOLİK MİNİMUM	NS	r: 0,264 p:0,012
SİSTOLİK MAKSİMUM	NS	NS
DİASTOLİK MAKSİMUM	NS	NS
DIPPER HT –NONDIPPER HT	NS	NS
TOTAL KOLESTROL	r: - 0,225 p:0,030	NS
LDL	NS	NS
HDL	NS	r: - 0,216 p:0,044
TG	NS	NS

Parsiyel korelasyon analizleri, r: Korelasyon katsayısı, p<0.05. NS: İstatistiksel olarak önemsiz.

SCUBE1 ve sCD40L Univariate analiz sonuçları

Yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ, bel çevresi, tüm ABPM değerleri ve lipid profilini içeren univariate modellemede, sayılan bu faktörlerin istatistikî etkileri de dikkate alındığında özellikle diyastolik kan basıncı değerleri ile SCUBE1 ve sCD40L değerleri arasında önemli bağıntı olduğu görülmektedir. (Tablo 14)

	SCUBE1	sCD40L
GECE DİASYOLİK ORTALAMA	F:7.755 P:0,007	NS
DİASTOLİK MAKSİMUM	F:9.908 P:0.003	F:4.774 P:0.033
SİSTOLİK MAKSİMUM	F:6.509 P:0.013	NS

TABLO 14: Univariate analizi NS: İstatistiksel olarak anlamsız

Yukarıda alınan modellemenin aynısı Mancova analizinde, SCUBE1 ve sCD40 L için birada değerlendirildiğinde AKBM'de

- Toplam ortalama diyastolik için **F (WİLKS-LAMBDA):5.954 P:0.004**
- Gece diyastolik ortalama için **F (WİLKS-LAMBDA):4.543 P:0.014** saptanmıştır.

SONUÇ, SCUBE1 VE SCD40L İLE KAN BASINCI DEĞERLERİ ARASINDA İSTATİSTİKSEL OLARAK ÖNEMLİ BİR İLİŞKİ VARDIR. ÇALIŞMAMIZDA ÖZELLİKLE DİYASTOLİK KAN BASINCI DEĞERLERİ İLE BU İLİŞKİNİN DAHA BELİRGİN OLDUĞU İZLENMİŞTİR.

5. TARTIŞMA

Tüm dünyadaki ölümlerin, ilk nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) etyolojisinde ilk sırada Hipertansiyon (HT) yer almaktadır [1]. HT Aterotrombotik komplikasyonlar endotel disfonksiyonu açısından önemli bir risk faktörüdür [105]. Endotel fonksiyonlarında azalma ve vasküler yaralanma trombosit aktivasyonunun tetikleyicisidir [106]. Trombositlerde HT varlığında kalsiyum metabolizmasında değişiklik olur, reaktif oksijen ürünleri artar, β -thromboglobulin ve p-selektin ekspresyonu artar. Nitrik oksit biyoyararlanımı azalır, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), plakalet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi vasoaktif ajanların salınımına sebep olurlar [106-109]. SCUBE1 (signal peptide CUB-EGF domain containing protein 1), erken embriyogeneze eksprese edilen bir hücre yüzey glikoproteinidir. Fare embriyogenizinde her aşamada çok çeşitli dokulardan eksprese edilmesi bu proteinin embriyogeneze süresince önemli rol oynadığını göstermektedir [82-84]. Embriyogeneze dışında SCUBE1 proteini trombosit ve endotel hücrelerinde bulunur [85]. Bu protein trombositlerde alfa granülleri içerisinde inaktif şekilde depolanır. Trombin tarafından aktivasyondan sonra trombosit yüzeyine transloke olur, küçük çözümlü parçalar şeklinde salgılanır ve trombus içine katılır. İnsanda ilerlemiş aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde immunohistokimyasal olarak SCUBE1 birikimi saptanmıştır [13]. SCUBE1'lerin EGF-like tekrarlarının ristostein indüklenmiş trombosit aglutinasyonlarını arttırmaktadır. Bundan dolayı SCUBE1'in endotel adhezyon molekülü ve kardiyovasküler biyolojide patolojik rol oynadığını düşündürmektedir [91].

Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu arteriyel trombus oluşumunda primer reaksiyonlar olarak bilinir, Akut koroner sendromların iskemik komplikasyonlarından sorumludur. Akut koroner sendromlar, yeterli trombosit aktivasyonu ve trombosit formasyonu ile birlikte plak rüptürü veya erozyonlar tarafından başlatılan bir olaydır. Akut koroner sendrom ve akut iskemik inme hastlarındaki antiplatelet tedavisinin uygulanması en önemli tedavi modalitesidir ve bu aterotrombotik komplikasyonlardaki trombosit

aktivasyonunun patogenezdaki rolü hakkında bize bilgi vermektedir [87, 89, 110, 111].

TNF ailesinden olan CD40L' nin trimerik membran bağımlı formu dışında, aktive trombositlerden salınan 18-kDa'luk çözünebilir CD40L formu vardır. Serum soluble CD40L'nin kaynağı %90 trombositlerdir [93]. Trombin, ADP ya da kollajen ile aktive olan trombositler sCD40L salgırlar [94]. Son çalışmalar, aktive trombositlerin endotel hücrelerindeki CD40-CD40L etkileşimini sağlayarak inflamasyon ve koagülasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir [95].

Dai ve ark'larının akut iskemik inme (Aİİ) ve akut koroner sendrom (AKS) hastaları üzerine yaptığı çalışmada SCUBE1 ile ilgili çok önemli bilgiler edinmemizi sağladı. Çalışmanın dizaynında kronik KAH olanlar (koroner arterlerde en az bir %50 ve üzeri darlık bulunan) , akut iskemik inme (Aİİ) geçiren hastalar ve son olarak akut koroner sendrom (AKS) geçiren hastaları sağlıklı bireylerle birlikte toplam 4 grupta incelenmiş. SCUBE1 ve sCD40L düzeylerini karşılaştırmış. İnflamasyon koagülasyon ve aterotrombotik olayların birçok basamağında görev yaptığı bilinen “ sCD40L” plazma düzeyleri ile birlikte SCUBE1 plazma düzeyleri de Aİİ ve AKS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Dahası Aİİ hastalarını alt gruplara ayrılmış. Büyük damar aterotrombozu (BAT) hastalarında SCUBE1 ve sCD40L seviyelerinin küçük laküner damar tıkanıklığı olan hastalara göre yüksek bulunduğunu göstermiş.

Kronik KAH hastarında ise sağlıklı bireylere göre SCUBE1 düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum aslında beklenmedik bir durum değildir. AKS / Aİİ ile kronik KAH'ların patofizyolojilerinin birbirinden farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Plazma SCUBE1 seviyesi AKS ve BAT hastalarında semptomların ortaya çıkışından itibaren en erken 6 saat sonra yükselmeye başladığı, 84 saat yüksek düzeyde bulunduğu ve pik değerleri ise 36 saat ile 60 saat arasında olduğu gösterilmiştir [91]. SCUBE1 aynı zamanda AKS hastalarında

daha küçük fragmanlar halinde ortaya çıkmakta CUB bölgesinden ve EGF-like tekrarları arasından serum proteazları tarafından kesilmektedir [91].

Plazma SCUBE1 seviyesinin, sCD40L gibi trombosit aktivasyonu için iyi bir biyobelirteç olduğu ortaya çıkmaktadır. Akut koroner sendromda kullanımı gündeme gelebilir. Ancak troponin gibi spesifik kardiyak biyobelirteçlerin alternatifi olmaktan ziyade, kardiyak troponinlerle birlikte kullanılmasının, troponin yükselmesi beklenmeyen unstabil anjinayı tanınmasında ve diğer göğüs ağrısı sebeplerinin ayırt edilmesinde destekleyici ve tamamlayıcı bir unsur olabilir.

Trombosit aktivasyonu ile Hipertansiyon arasında yakın ilişki vardır. Trombositlerde HT varlığında kalsiyum metabolizmasında değişiklik olur. Reaktif oksijen ürünleri artar. Trombosit aktivasyonu; trombosit Morfolojisi, fonksiyonu ve çeşitli plazma biyobelirteç düzeyleri ölçülerek değerlendirilir [109]. Bu aktivasyon belirteçlerinden biri çözünür CD40 ligand (sCD40L) dir. sCD40L aktif trombosit hücre yüzeyinden eksprese edilir [100]. sCD40L kardiyovasküler olayların belirleyicisidir [112, 113]. Trombosit aktivasyonunda yeni bir molekül olan SCUBE1'in plazma düzeylerinin hipertansiyon hastalarında sCD40L gibi yükselmesi ve sCD40L ile korelasyon göstermesi beklenebilir.

Özkan G. ve ark. 2013 yılında American Journal of Hypertension dergisinde yayınlanan çalışmalarında ofis ölçümleriyle yeni tanı konan HT hastalarında SCUBE1 ve sCD40L seviyeleri sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış. Sonuç olarak HT grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş. Her ne kadar yeni HT hastalarında SCUBE1 ve sCD40L plazma düzeylerinin sağlıklı bireylerden yüksek olduğu gösterilmiş olsa da hipertansiyon tanısı ofis ölçümlerine dayanılarak konulmuştur. 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 KB değerleri belirgin dalgalanmalar gösteren veya paroksizmal KB yüksekliği ile seyreden hastaların eksik değerlendirilmesine sebep olmaktadır. Oysaki AKBM ile 24

saat ortalama KB parametreleri morbidite ve mortalite açısından çok daha iyi bir ölçüm verir. Meta-analizlerde benzer sonuçlar görülmekle, AKBM ile KV riskleri ölçmede ofis ölçümlerine kıyasla daha iyi sonuçlar vermektedir [41]. Bunun dışında HT hastaları prognoz açısından da kendi içerisinde homojen dağılım göstermemektedir. Literatüre girmiş, gece KB düşüşüne göre yapılan sınıflandırma ile yani dipper HT ve nondipper HT hastaları farklı prognoza sahiptirler. Nondipper HT hastalarında KV olay riskinde yaklaşık 3 kat artış gösterilmiştir [38].

Diürinal KB değişimine göre sınıflandırılmış HT hastalarında SCUBE1 düzeyleri arasında ilişkiyi gösteren literatürde bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızı bu verilere göre tasarladık. AKBM sonuçlarına göre bireyleri normal, dipper HT ve non dipper HT olarak sınıfladık. Çalışmaya dahil olan hastalar kliniğimizde yeni tanı koyduğumuz esansiyel hipertansiyon hastalarıydı. SCUBE1 değerlerini etkileyebilecek antikoagülan antihipertansif başta olmak üzere medikal tedavi almıyorlardı. Sonuç olarak dipper HT, nondipper HT ve sağlıklı bireyler arasında yaptığımız çalışmada SCUBE1 plazma seviyeleri dipper HT ve nondipper HT olan grupta normal gruba kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur. (sırasıyla $p<0.001$ $p=0.002$) dipper HT ile nondipper HT arasında farklılık tespit edilmedi.

Dai ve ark. yaptığı çalışmada kronik KAH hastalarında SCUBE1 ve sCD40L düzeyleri kontrol grubu ile arasında anlamlı fark çıkmamıştı. Halbuki kronik KAH grubunun %62 si HT hastalarından oluşmaktaydı. Bu sonuç bizim çalışmamıza tezat oluşturmamaktadır. Şöyle ki dai ve ark. Çalışmasında ki hastaların KB değerlerinin regüle olup olmadığına, ilaç verilip verilmediğine dair herhangi bir veri sunulmamaktadır. Dolayısıyla tedavi altında olan hipertansif hastaların KB regülasyonu ile SCUBE1 düzeylerinin değişebileceği düşüncesindeyiz. Bu değişiklik direkt olarak KB düşüşüne bağlı olabileceği gibi endotel disfonksiyonun düzelmesine bağlı trombosit aktivasyonunun azalmasıyla olabilir.

Sonuç olarak yeni bir trombosit aktivasyon göstergesi olan SCUBE1 “yeni tanılı” hipertansiyon hastalarında artmaktadır. Çalışmamızda hem DHT hem de nondipper HT gruplarında bu artış gösterilmiştir. NDHT hastaları

DHT'a göre KV olaylar açısından daha riskli olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda bu iki grubun SCUBE1 düzeyleri NDHT grubunda artma eğiliminde olmasına rağmen, bu artış istatistiksel olarak anlamlı dizeye ulaşmadı. Bu duruma örneklem sayısının az olmasından kaynaklandığı düşüncesizdeyiz. Daha geniş gruplarla tekrarlandığında SCUBE1 NDHT'a doğru artış gösterebilir. Bu veriler ışığında SCUBE1'in yüksek KB ortalamasından daha çok etkilendiğini gözlemlenmiştir. HT hastalarının Tedavi stratejileri geliştirilmesinde ve gelecekteki KV olayların tahmin edilmesinde SCUBE1'in önemli rol üstleneceğini düşünmekteyiz. .Ancak Bu konuda benzer sonuçlarla desteklenen daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Kucher, N., et al., *Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism*. Eur Heart J, 2003. **24**(4): p. 366-76.
2. Ezzati, M., et al., *Selected major risk factors and global and regional burden of disease*. Lancet, 2002. **360**(9343): p. 1347-60.
3. Wiklund, I., et al., *Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study*. Blood Press, 1997. **6**(6): p. 357-64.
4. Onat A, S.V., Soydan İ et al, tkd arşivi, 2001. **29**(on yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı): p. 8-15.
5. 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.
6. Kalaitzidis, R.G. and G.L. Bakris, *Prehypertension: is it relevant for nephrologists?* Kidney Int, 2010. **77**(3): p. 194-200.
7. Britton, K.A., J.M. Gaziano, and L. Djousse, *Normal systolic blood pressure and risk of heart failure in US male physicians*. Eur J Heart Fail, 2009. **11**(12): p. 1129-34.
8. Millar-Craig, M.W., C.N. Bishop, and E.B. Raftery, *Circadian variation of blood-pressure*. Lancet, 1978. **1**(8068): p. 795-7.
9. Seo, W.S. and H.S. Oh, *The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers*. Yonsei Med J, 2002. **43**(3): p. 320-8.
10. Fujii, T., et al., *Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(1): p. 29-35.
11. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. Hypertension, 1997. **30**(6): p. 1410-5.

12. Yang, R.B., et al., *Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium*. J Biol Chem, 2002. **277**(48): p. 46364-73.
13. Tu, C.F., et al., *Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets*. Cardiovasc Res, 2006. **71**(3): p. 486-95.
14. Balzar, M., et al., *Epidermal growth factor-like repeats mediate lateral and reciprocal interactions of Ep-CAM molecules in homophilic adhesions*. Mol Cell Biol, 2001. **21**(7): p. 2570-80.
15. Artavanis-Tsakonas, S., K. Matsuno, and M.E. Fortini, *Notch signaling*. Science, 1995. **268**(5208): p. 225-32.
16. Yan, J.C., et al., *The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes*. Clin Chim Acta, 2004. **343**(1-2): p. 155-9.
17. Kucher, N., et al., *Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism*. European heart journal, 2003. **24**(4): p. 366-376.
18. Inwald, D.P., et al., *CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation*. Circ Res, 2003. **92**(9): p. 1041-8.
19. Szmítko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 1917-23.
20. Nakamura, Y., et al., *Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis*. Thromb Res, 2003. **111**(3): p. 137-42.
21. Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, M.H.C., John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, 2006:11-16.
22. Riva-Rocci, S., *Un sfigmomanometro nuovo*. Gaz Med Torino, 1896. **47**: p. 981-996.

23. Lewis, W.H., *The evolution of clinical sphygmomanometry*. Bulletin of the New York Academy of Medicine, 1941. **17**(11): p. 871.
24. Pickering, G., *Hypertension. Definitions, natural histories and consequences*. Am J Med, 1972. **52**(5): p. 570-83.
25. Bashir, M., et al., *Right atrial spontaneous echo contrast and thrombi in atrial fibrillation: a transesophageal echocardiography study*. J Am Soc Echocardiogr, 2001. **14**(2): p. 122-7.
26. Kaplan NM: Clinical Hypertension 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p 63.
27. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
28. Fagard, R.H. and V.A. Cornelissen, *Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis*. J Hypertens, 2007. **25**(11): p. 2193-8.
29. Staessen, J.A., et al., *Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database*. J Hypertens Suppl, 1994. **12**(7): p. S1-12.
30. Mancia, G., et al., *Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure*. Hypertension, 2006. **47**(5): p. 846-53.
31. Pierdomenico, S.D. and F. Cuccurullo, *Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis*. Am J Hypertens, 2011. **24**(1): p. 52-8.
32. Bobrie, G., et al., *Masked hypertension: a systematic review*. J Hypertens, 2008. **26**(9): p. 1715-25.
33. Lurbe, E., et al., *Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes*. N Engl J Med, 2002. **347**(11): p. 797-805.

34. Wijkman, M., et al., *Masked nocturnal hypertension--a novel marker of risk in type 2 diabetes*. Diabetologia, 2009. **52**(7): p. 1258-64.
35. Benetos, A., et al., *Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender, and blood pressure*. Hypertension, 1999. **33**(1): p. 44-52.
36. Imai, Y., et al., *Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial*. J Hypertens, 2001. **19**(2): p. 179-85.
37. Omboni, S., et al., *Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation*. J Hypertens, 1998. **16**(6): p. 733-8.
38. Imai, Y., et al., *Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan*. Blood Press Monit, 1996. **1**(3): p. 251-254.
39. Gaborieau, V., N. Delarche, and P. Gosse, *Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage*. J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 1919-27.
40. Bliziotis, I.A., A. Destounis, and G.S. Stergiou, *Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis*. J Hypertens, 2012. **30**(7): p. 1289-99.
41. Staessen, J.A., et al., *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.
42. Boggia, J., et al., *Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study*. Lancet, 2007. **370**(9594): p. 1219-29.
43. Fagard, R.H., et al., *Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension*. Hypertension, 2008. **51**(1): p. 55-61.

44. Hansen, T.W., et al., *Predictive role of the nighttime blood pressure*. Hypertension, 2011. **57**(1): p. 3-10.
45. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. Lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-23.
46. 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.
47. Kannel, W.B., *Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment*. Jama, 1996. **275**(20): p. 1571-1576.
48. Leitschuh, M., et al., *High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study*. Hypertension, 1991. **17**(1): p. 22-27.
49. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, W.M., eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
50. Cowley, A.W., Jr., *Long-term control of arterial blood pressure*. Physiol Rev, 1992. **72**(1): p. 231-300.
51. Hunt, S.C., R.R. Williams, and G.K. Barlow, *A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease*. Journal of chronic diseases, 1986. **39**(10): p. 809-821.
52. Friedman, G.D., et al., *Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension*. Preventive medicine, 1988. **17**(4): p. 387-402.
53. Iliadou, A., et al., *Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system*. Journal of hypertension, 2002. **20**(8): p. 1543-1550.
54. Luft, F.C., *Molecular genetics of human hypertension*. Journal of hypertension, 1998. **16**(12): p. 1871-1878.

55. Lifton, R.P., A.G. Gharavi, and D.S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension*. Cell, 2001. **104**(4): p. 545-56.
56. Brenner, B.M. and G.M. Chertow, *Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury*. American journal of kidney diseases, 1994. **23**(2): p. 171-175.
57. Cardillo, C., et al., *Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension*. Hypertension, 1999. **33**(2): p. 753-758.
58. White, M., et al., *Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α -agonist phenylephrine in humans*. American journal of hypertension, 1999. **12**(2): p. 151-158.
59. Sealey, J.E., et al., *On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship*. Journal of hypertension, 1988. **6**(10): p. 763-778.
60. Henry JP, L.J., Meehan W. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:905-922.
61. Reeves, R.A., et al., *Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation*. Circulation, 1986. **73**(3): p. 401-408.
62. Johnson, R.J., et al., *Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 913-923.
63. Oparil S, C.Y.-F., Berecek K. The role of the central nervous system in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:713-740.
64. Shigetoh, Y., et al., *Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population*. American journal of hypertension, 2009. **22**(2): p. 151-155.

65. Palatini, P., et al., *Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting*. Journal of hypertension, 2006. **24**(4): p. 603-610.
66. Williams, B. and P.S. Lacy, *Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate*. Journal of the American College of Cardiology, 2009. **54**(8): p. 705-713.
67. Dibona, G.F. and U.C. Kopp, *Neural control of renal function*. Physiological reviews, 1997. **77**(1): p. 75-197.
68. Grassi, G., *Role of the sympathetic nervous system in human hypertension*. Journal of hypertension, 1998. **16**(12): p. 1979-1987.
69. Narkiewicz, K., et al., *Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea*. Hypertension, 1998. **32**(6): p. 1039-1043.
70. Reaven, G., H. Lithell, and L. Landsberg, *Hypertension and associated metabolic abnormalities--the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system*. The New England journal of medicine, 1996. **334**(6): p. 374-381.
71. Ferrannini, E., et al., *Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure role of age and obesity*. Hypertension, 1997. **30**(5): p. 1144-1149.
72. Braunwald E, F.A., Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. ed. Hypertensive vascular disease, ed. W. GH. Vol. 2. 2001, McGraw Hill. Newyork. 1414-1430.
73. 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.
74. Sealey, J.E., et al., *On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship*. J Hypertens, 1988. **6**(10): p. 763-77.

75. Kharbanda, R.K. and J.E. Deanfield, *Functions of the healthy endothelium*. Coron Artery Dis, 2001. **12**(6): p. 485-91.
76. Anderson, T.J., *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(3): p. 631-8.
77. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-5.
78. Zeiher, A.M., et al., *Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis*. Circulation, 1991. **84**(5): p. 1984-92.
79. Gryglewski, R.J., R.M. Palmer, and S. Moncada, *Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor*. Nature, 1986. **320**(6061): p. 454-6.
80. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.
81. Venema, R.C., et al., *Role of the enzyme calmodulin-binding domain in membrane association and phospholipid inhibition of endothelial nitric oxide synthase*. J Biol Chem, 1995. **270**(24): p. 14705-11.
82. Grimmond, S., et al., *Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1)*. Genomics, 2000. **70**(1): p. 74-81.
83. Grimmond, S., et al., *Expression of a novel mammalian epidermal growth factor-related gene during mouse neural development*. Mech Dev, 2001. **102**(1-2): p. 209-11.
84. Haworth, K., et al., *Expression of the Scube3 epidermal growth factor-related gene during early embryonic development in the mouse*. Gene Expr Patterns, 2007. **7**(5): p. 630-4.
85. Tu, C.F., et al., *Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1*. J Biol Chem, 2008. **283**(18): p. 12478-88.

86. Gawaz, M., H. Langer, and A.E. May, *Platelets in inflammation and atherogenesis*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3378-84.
87. Heeschen, C., et al., *Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes*. N Engl J Med, 2003. **348**(12): p. 1104-11.
88. Sarma, J., et al., *Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes*. Circulation, 2002. **105**(18): p. 2166-71.
89. Tran, H. and S.S. Anand, *Oral antiplatelet therapy in cerebrovascular disease, coronary artery disease, and peripheral arterial disease*. JAMA, 2004. **292**(15): p. 1867-74.
90. Diener, H.C., et al., *Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet, 2004. **364**(9431): p. 331-7.
91. Dai, D.F., et al., *Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(22): p. 2173-80.
92. Lindmark, E., T. Tenno, and A. Siegbahn, *Role of platelet P-selectin and CD40 ligand in the induction of monocytic tissue factor expression*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(10): p. 2322-8.
93. Yan, J.-C., et al., *The effect of elevated serum soluble CD40 ligand on the prognostic value in patients with acute coronary syndromes*. Clinica chimica acta, 2004. **343**(1): p. 155-159.
94. Inwald, D.P., et al., *CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation*. Circulation research, 2003. **92**(9): p. 1041-1048.
95. Uwe S, P.L.C.S.a.p.i.C.R.-. 2001.
96. Wykes, M., *Why do B cells produce CD40 ligand?* Immunol Cell Biol, 2003. **81**(4): p. 328-31.
97. Szmitko, P.E., et al., *New markers of inflammation and endothelial cell activation part I*. Circulation, 2003. **108**(16): p. 1917-1923.

98. Schonbeck, U. and P. Libby, *The CD40/CD154 receptor/ligand dyad*. Cell Mol Life Sci, 2001. **58**(1): p. 4-43.
99. Grewal, I.S. and R.A. Flavell, *CD40 and CD154 in cell-mediated immunity*. Annu Rev Immunol, 1998. **16**: p. 111-35.
100. Henn, V., et al., *CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells*. Nature, 1998. **391**(6667): p. 591-4.
101. Andre, P., et al., *CD40L stabilizes arterial thrombi by a beta3 integrin--dependent mechanism*. Nat Med, 2002. **8**(3): p. 247-52.
102. Hakkinen, T., K. Karkola, and S. Yla-Herttuala, *Macrophages, smooth muscle cells, endothelial cells, and T-cells express CD40 and CD40L in fatty streaks and more advanced human atherosclerotic lesions. Colocalization with epitopes of oxidized low-density lipoprotein, scavenger receptor, and CD16 (Fc gammaRIII)*. Virchows Arch, 2000. **437**(4): p. 396-405.
103. Aikawa, M., et al., *Dietary lipid lowering reduces tissue factor expression in rabbit atheroma*. Circulation, 1999. **100**(11): p. 1215-22.
104. Herman, M.P., et al., *Expression of Neutrophil Collagenase (Matrix Metalloproteinase-8) in Human Atheroma A Novel Collagenolytic Pathway Suggested by Transcriptional Profiling*. Circulation, 2001. **104**(16): p. 1899-1904.
105. Vorchheimer, D.A. and R. Becker, *Platelets in atherothrombosis*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(1): p. 59-68.
106. El Haouari, M. and J.A. Rosado, *Platelet function in hypertension*. Blood Cells Mol Dis, 2009. **42**(1): p. 38-43.
107. Blann, A.D., et al., *Evidence of platelet activation in hypertension*. J Hum Hypertens, 1997. **11**(9): p. 607-9.
108. Erne, P., et al., *Correlation of platelet calcium with blood pressure. Effect of antihypertensive therapy*. N Engl J Med, 1984. **310**(17): p. 1084-8.

109. Blann, A.D., S. Nadar, and G.Y. Lip, *Pharmacological modulation of platelet function in hypertension*. *Hypertension*, 2003. **42**(1): p. 1-7.
110. Heeschen, C., et al., *Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2003. **107**(4): p. 524-30.
111. Boekholdt, S.M., et al., *Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events*. *Circulation*, 2003. **107**(19): p. 2416-21.
112. Novo, S., et al., *Soluble CD40L and cardiovascular risk in asymptomatic low-grade carotid stenosis*. *Stroke*, 2005. **36**(3): p. 673-5.
113. Ferroni, P., et al., *Association of low-grade inflammation and platelet activation in patients with hypertension with microalbuminuria*. *Clin Sci (Lond)*, 2008. **114**(6): p. 449-55.