

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve
Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Uç Organ
Hasarı Farklılıklarının Araştırılması**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa Barış AYKAN

**ANKARA
2018**

**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve
Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Uç Organ
Hasarı Farklılıklarının Araştırılması**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Musa Barış AYKAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kenan SAĞLAM**

**ANKARA
2018**

ONAY YAZISI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığına;

"Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Uç Organ Hasarı Farklılıklarının Araştırılması" konulu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kenan SAĞLAM

Asil Üye (Başkan) : Prof. Dr. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Prof. Dr. Ahmet ÇORAKÇI

Asil Üye : Prof. Dr. Bayram KOÇ

Yedek Üye : Prof. Dr. Hüseyin DORUK

Yedek Üye : Prof. Dr. İlker TAŞÇI

ONAY:

Dr. Musa Barış AYKAN' ın 18.06.2018 tarihinde savunduğu bu tez Gülhane Tıp Fakültesi Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ

Gülhane Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık öğrenciliğim boyunca olduğu gibi tez hazırlama süresince de büyük destek ve yardımlarını esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Kenan SAĞLAM' a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca destek, yardım ve bilgi birikimlerini benimle paylaşan Emekli Prof. Dr. M. Fatih BULUCU' ya, Prof. Dr. Bayram KOÇ' a, Prof. Dr. İlker Taşçı' ya, Yrd. Doç. Dr. Şeref DEMİRBAŞ' a değerli katkılarından dolayı teşekkürlerimi arz ederim.

Tıp fakültesi eğitimi ve uzmanlık eğitimi süresince birçok şeyi birlikte yaşadığım değerli devre arkadaşım Dr. Adem AYDIN başta olmak üzere birlikte çalıştığım eski ve yeni tüm İç Hastalıkları Kliniği uzman ve asistanlarına, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Huriye AYKAN' a, babam Kaya AYKAN' a ve kardeşim Emine Başak AYKAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Bu süreçte her konuda bana destek olan, hayatımı güzelleştiren sevgili eşim Emine BAYRAK AYKAN' a hep yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Dr. Musa Barış AYKAN
Ankara, 2018

ÖZET

Dr. Musa Barış AYKAN “Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Uç Organ Hasarı Farklılıklarının Araştırılması” Gülhane Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Giriş: Hipertansiyon toplumda en sık görülen hastalıkların başında gelmektedir. Dirençli hipertansiyon ise birisi diüretik olmak üzere en az üç antihipertansif ilaç kullanımına rağmen kontrol altına alınamayan kan basıncı durumudur. Ayaktan kan basıncı ölçümü dirençli hipertansiyona sahip hastalarda gerçek direnç durumunu ortaya koymak için tercih edilen bir yöntemdir. Ayaktan kan basıncı ölçümüne göre ortaya konan kan basıncı profilinde gün içerisindeki kan basıncı değişimlerinin uç organ hasarı ve dolayısıyla hipertansiyon prognozu ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Kan basıncı yüksekliği yönetimi için yeni eşik değerler belirleyen güncel kılavuzlar göz önüne alındığında sirkadiyen kan basıncı durumunun uç organ hasarına etkisini ortaya koyan çalışma sayısı yeterli değildir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya herhangi bir nedenle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine yatan veya polikliniklerine başvuran hastalardan dirençli hipertansif ve regüle hipertansif olgular retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastane bilgi yönetim sistemi ve hasta dosyaları üzerinden olguların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri ve kullanılan ilaç tedavileri kayıt altına alınmıştır. Ek olarak uç organ hasarının belirteci olarak ekokardiyografi, karotis intima media kalınlık ölçümleri ile laboratuvar sonuçları çalışmaya dahil edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya yaşları 36-85 arasında 22’ si erkek, 73’ ü kadın toplam 95 hasta dahil edilmiştir. Dirençli hipertansiyon grubunda 61 hasta, regüle hipertansiyon grubunda ise 34 hasta yer almıştır. Dirençli hipertansiyon grubu ile regüle hipertansiyon grubu arasında, karotis intima media kalınlığı ve mikroalbuminüri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır (sağ karotis intima media için $p=0.02$; sol karotis intima media için $p= 0.016$; mikroalbuminüri için $p=0.003$). Dirençli hipertansiyon ve regüle hipertansiyon grupları arasında ekokardiyografi parametreleri açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Dirençli hipertansiyon grubunda sirkadiyen kan basıncı durumuna göre uç organ hasarı açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir

Sonuç: Gün içerisindeki kan basıncı profili değişimlerinin dirençli hipertansiyonda uç organ hasarı açısından anlamlı olarak risk yaratması halen tartışma konusudur. Güncel kılavuzların hipertansiyon için yeni eşik değerleri göz önüne alındığında belirlenen sirkadiyen kan basıncı durumunun uç organ hasarına olası etkisi halen net olarak ortaya konamamıştır. Bu durum tartışmaların devamına yol açmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, Dirençli Hipertansiyon, Uç Organ Hasarı, Karotis İntima Media Kalınlığı, Mikroalbuminüri

SUMMARY

Dr. Musa Barış AYKAN “Investigation of End Organ Damage Differences Between Resistant and Regulated Hypertensive Patients by Circadian Blood Pressure” Gulhane School of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Specialization Thesis, Ankara, 2018.

Introduction: Hypertension is one of the most common diseases in society. Resistant hypertension is a blood pressure condition that can not be controlled despite the use of at least three antihypertensive drugs, one of which is diuretic. Ambulatory blood pressure measurement is the preferred method for demonstrating true resistance in patients with resistant hypertension. It is thought that blood pressure changes during the day may be related to end organ damage and therefore hypertension prognosis. Given the current guidelines that set new thresholds for high blood pressure management, the number of studies that show the effect of circadian blood pressure status on end organ damage is not sufficient.

Material and Methods: Resistant hypertensive and regular hypertensive cases who admitted for any reasons in Health Sciences University, Gulhane Research and Training Hospital, Department of Internal Medicine in-patient or out-patient clinics were included retrospectively in patients admitted to the clinic or to the outpatient clinics. Demographic characteristics, anthropometric measurements, and medications were recorded on the basis of the hospital information management system and patient files. In addition, as markers of end organ damage, echocardiography, laboratory measurements with carotid intima media thickness measurements were included in the study.

Results: A total of 95 patients aged 36-85 years were included in the study, 22 male and 73 female. 61 patients in the resistant hypertension group and 34 patients in the regular hypertension group were included. Significant differences were found between the resistant hypertension group and the regular hypertensive group in terms of carotid intima media thickness and microalbuminuria ($p = 0.02$ for the right carotid intima media, $p = 0.016$ for the left carotid intima media, and $p = 0.003$ for the microalbuminuria). There were no significant differences between the groups in resistance hypertension and regular hypertension in terms of echocardiography parameters. There was no significant difference in end organ damage according to circadian blood pressure status in resistant hypertension group.

Conclusion: It is still a matter of debate that blood pressure profile changes during the day poses significant risk for end organ damage in refractory hypertension. The fact that the circadian blood pressure status and end organ damage relationship is still not clear when new thresholds of current guidelines are taken into account lead to further discussion.

Key words: Hypertension, Resistant Hypertension, End Organ Damage, Carotid Intima Media Thickness, Microalbuminuria

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HİPERTANSİYON	4
2.1.1. Tanım	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Etiyoloji.....	6
2.1.4. Fiziopatoloji	6
2.1.5. Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme	9
2.1.5.1. Tıbbi Öykü	10
2.1.5.2. Kan Basıncı Ölçümü ve Fizik Muayene	10
2.1.5.3. Laboratuvar Araştırmaları	13
2.1.6. Dirençli Hipertansiyon	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	16
3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL YÖNTEM, ORTAM VE SÜREÇ	16
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ	16
3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	17
3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	17
3.3. PROSEDÜR	17
3.3.1. Antropometrik Ölçümler- Alışkanlıklar	18

3.3.2. Kan Basıncı Ölçümü.....	18
3.3.3. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi.....	19
3.3.4. Biyokimyasal <i>Değerler</i>	19
3.3.5. Ekokardiyografi <i>Bulguları</i>	20
3.3.6. Karotis İntima Media Kalınlığı <i>Bulguları</i>	20
3.4. ANALİZ YÖNTEMİ.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. TÜM GRUBUN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ.....	22
4.2. KAN BASINCI DEĞERLENDİRİLMESİ	23
4.3. TÜM GRUBUN ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI.....	25
4.4. ALT GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ.....	26
4.5. ALT GRUPLARIN ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI.....	28
4.6. KAROTİS ULTRASONOGRAFİSİNE İLİŞKİN VERİLER.....	30
4.7. EKOKARDİYOĞRAFIYE İLİŞKİN VERİLER.....	31
4.8. MİKROALBÜMİNÜRİYE İLİŞKİN VERİLER	32
4.9. LABORATUVAR SONUÇLARINA İLİŞKİN VERİLER	33
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	51
EK 1. Veri toplama formu.....	51
EK 2. Etik kurul izni.....	53
EK 3. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu (TUEK) izni	54

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA	: American College of Cardiology / American Heart Association (Amerikan Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Cemiyeti)
ADE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKBÖ	: Ayaktan Kan Basıncı Ölçümü
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AT	: Anjiyotensin
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease- Epidemiology Colloboration (Kronik Böbrek Hastalığı – Epidemiyoloji Çalışması)
DHT	: Dirençli Hipertansiyon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKBÖ	: Evde Kan Basıncı Ölçümü
EKO	: Ekokardiyografi
ESC/ESH	: European Society of Cardiology / European Society of Hypertension (Avrupa Kardiyoloji Derneği / Avrupa Hipertansiyon Derneği)
GEAH	: Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
HB	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IVSD	: Interventriküler Septum Kalınlığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDH	: Kalp Damar Hastalıkları
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği

LAVI	:	Sol Atriyum Volüm İndeksi
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV	:	Sol Ventrikül
LVEF	:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVRD	:	Sol Ventrikül Relaksasyon Disfonksiyonu
MCV	:	Ortalama Eritrosit Hacmi
Mİ	:	Miyokard İnfarktüsü
MPV	:	Ortalama Platelet Hacmi
NO	:	Nitrik oksit
PLT	:	Platelet
PWD	:	Pulse Wave Doppler
RAAS	:	Renin - Anjiyotensin - Aldosteron Sistemi
RWT	:	Rölatif Duvar Kalınlığı
SBÜ	:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi
SDBH	:	Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
TG	:	Trigliserid
TUEK	:	Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
WBC	:	Lökosit

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

2.1:	2013 ESH/ESC Kan basıncı sınıflaması ve tanımı (mmHg).....	5
2.2:	2017 ACC/AHA Kan basıncı sınıflaması (mmHg)	5
2.3:	Yeni tanı konmuş hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri.....	13
4.1:	Demografik ve antropometrik özellikler	22
4.2:	Tüm grup için hastalık öyküsü ve hipertansiyon yaşı tablosu	23
4.3:	Tüm grup için ofis kan basıncı ortalamaları ve tüm dirençli hipertansiflerin ambulatuvar ortalamaları	24
4.4:	Dipper ve non-dipper dirençli hipertansif hastaların sirkadiyen kan basıncı durumuna göre ambulatuvar kan basıncı değerleri.....	24
4.5:	Tüm grup için kullanılan antihipertansiflerin dağılımı ve hasta başına kullanılan ilaçların dağılımı	25
4.6:	Tüm grup için kullanılan ilaç kombinasyonlarının dağılımı	26
4.7:	Dirençli ya da regüle hipertansiyona sahip olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper hipertansiyona sahip olma durumlarının hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, hastalık öykülerine göre dağılımı	27
4.8:	Dirençli ya da regüle hipertansiyona sahip olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper hipertansiyona sahip olan hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı	29
4.9:	Alt grupların kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre dağılımları	30
4.10:	Karotis ultrasonografisine ilişkin özellikler	31
4.11:	EKO bulgularına ilişkin özellikler-1	31
4.12:	EKO bulgularına ilişkin özellikler-2	32
4.13:	Tüm grupta mikroalbuminüri ve kan basıncı ilişkisi	32
4.14:	Diyabet dışlandıktan sonra mikroalbuminüri ve kan basıncı ilişkisi.....	33
4.15:	Laboratuvar bulgularına ilişkin özellikler	34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), görülme ve fark edilme oranı gitgide artan ve neden olduğu komplikasyonlar yüzünden toplum sağlığını ve sağlık bütçesini önemli ölçüde etkileyen hastalıklardan birisidir. HT görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde %46, Avrupa'daki gelişmiş ülkelerde %44 olarak bildirilmektedir (1,2). 2012 yılında Türk HT Prevelans Çalışması'nda Türkiye'de 18 yaş ve üzeri toplumda HT görülme oranı %30,3 olarak bildirilirken bu oranın erkeklerde %28,4, kadınlarda ise %32,3 olduğu belirtilmektedir (3).

Yüksek kan basıncı (KB), bireylerin çeşitli kalp damar hastalıkları (KDH) geçirme olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (4). KDH, ölüm nedenleri sıralamasında birinci sırada bulunurken bu durumun en önemli nedenlerinden birisi HT olarak kabul edilmektedir. HT ABD'de inme nedenli takip edilen hastaların %50-75'inde, miyokard infarktüsü (Mİ) ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) nedenli takip edilenlerin %45-55'inde birincil neden olarak bildirilmiştir (5). ABD'de son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nedeni ile diyaliz tedavisi alan hastaların %27'sinde de neden olarak KB yüksekliği gösterilmektedir. (5). KB yüksekliğinin süresi ve şiddeti ile doğru orantılı bir biçimde uç organ hasarı artış göstermektedir. Uç organ hasarı ve HT nedenli ölüm oranı KB'nin etkili bir biçimde düşürülmesi ile azaltılabilir (6).

Dirençli HT (DHT), birisi diüretik olmak üzere yeterli dozlarda en az 3 antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen kontrol altına alınamayan KB veya KB kontrol altına alınsa dahi ≥ 4 ilaca ihtiyaç duyulması durumu olarak ifade edilmektedir (7). KB için eşik değer olarak $\geq 140/90$ mmHg kabul edildiğinde yetişkin popülasyonda DHT görülme sıklığı %13 olarak belirtilmektedir (8,9). Birçok kohort çalışmasında DHT için yaygın risk faktörleri ileri yaş, obezite, kronik böbrek hastalığı (KBH), siyahi ırk ve diyabetes mellitus (DM) olarak bildirilmiştir. KB kontrolü için yeni eşik değer olarak 2017 Amerikan Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) HT kılavuzunda bildirilen ofis KB

için $\geq 130/80$ mmHg değerleri temel alındığında DHT görülme sıklığının %4 düzeyinde artması beklenmektedir (2).

Randomize kontrollü çalışmaların neredeyse tamamında ofis KB ölçümleri temel alınmıştır. Ancak, çoğu zaman ayaktan kan basıncı ölçümü veya ambulator kan basıncı ölçümü (AKBÖ), ofis KB ölçümlerini desteklemek veya doğruluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılır (10). AKBÖ cihazı gün içerisinde (uyanık dönemde) 15-30 dakikada bir ölçüm yapacak; gece (uyku döneminde) ise 30-60 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlanabilir. Bireylerin olağan günlük aktivitelerini devam ettirirken mevcut olan KB durumu AKBÖ ile saptanabilir. AKBÖ özellikle sirkadiyen KB ritmini tanımlaması açısından yararlı bir araçtır. Yani gündüz ve gece KB farklılığını yansıtması ve bu sayede yorumlanabilen “dipping/non-dipping” paterni ile gece KB yüksekliğini saptayabilmesi sayesinde HT prognozu açısından bilgi verebilir (11). Gece KB yüksekliğinin KDH ve inme açısından ofis veya gündüz KB durumuna göre daha güçlü bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (12).

Birçok çalışma KB yüksekliği sebebiyle ortaya çıkan başta KDH olmak üzere çeşitli klinik tabloların, önceden tahmin edilmesi, yönetilmesi ve önlenmesi amacıyla sürdürülmektedir. DHT ise KB yüksekliğinin yönetilmesi zor bir kısmını oluşturmaktadır. Çünkü DHT varlığında prognozu kötüleştiren uç organ hasarı daha ciddi bir şekilde görülebilmektedir.

Türk popülasyonunda uç organ hasarı varlığının DHT’si olan kişilerde sirkadiyen KB durumu ile ilişkisini ortaya koyan yapılmış yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu retrospektif çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (GEAH) İç Hastalıkları poliklinikleri ve/veya kliniğinde DHT nedeniyle takip edilmiş olan hastalar, uç organ hasarı açısından KB regülasyonu medikal tedavi ile sağlanmış HT hastaları ile karşılaştırılacaktır. DHT nedeniyle takip edilmiş olan hastalar ayrıca sirkadiyen KB durumlarına göre (dipping ve non-dipping) kendi aralarında da uç organ hasarı açısından karşılaştırılacaktır. Bu değerlendirmeler 2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) tarafından

yayınlanan son HT kılavuzunda (2) belirtilen hedef KB <130/80 mmHg eşik değeri alınacak şekilde yapılacaktır. Bu şekilde yayınlanmasıyla tartışmaları da beraberinde getiren son HT kılavuzunun belirttiği eşik değerler gözetildiğinde Türk popülasyonu için gruplar arasında muhtemel uç organ hasarı açısından farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Ortaya çıkan sonuçların ulusal bazda HT yönetimi açısından veri oluşturması beklenmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

Arteriyel KB'nin eşik değeri olarak kabul edilen sınırların üstünde saptanması HT olarak tanımlanmaktadır. HT, son Avrupa kaynaklı HT kılavuzuna göre sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da hedef organlarda (kalp, beyin, böbrek gibi) hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde olması halinde tanımlanabilir (13). Tedavi ile sağlanan KB azalmasının faydalı bulunduğu dair yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar esas alınarak bu eşik değerler belirlenmiştir ancak bu değerler konusunda halen ortak bir görüş sağlanamamıştır.

KDH ilişkili hastalıkların ve ölüm oranının azaltılması için HT'nin belirlenmesi ve tedavisi büyük önem taşımaktadır. Erişkinlerde KB sınıflaması KDH riski yüksek bireyleri belirleme, gözlem ve tedavilerini uygulama amacıyla oluşturulmuştur. Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa HT Derneği (ESC/ESH) kılavuzu ülkemizde en çok kullanılan ve geçerli olarak görülen HT kılavuzlarından birisi olarak sayılabilir. Bu kılavuzda HT'nin kabul edilen eşik değerlere göre sınıflandırılması belirtilmiştir (Tablo 2.1) (13). Bu kılavuza ek olarak 2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Birliği ve Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) güncel veriler ışığında HT yönetimi için yeni bir kılavuz yayınladıklarını duyurmuşlardır (2). Bu kılavuzun ses getiren en önemli noktalarından birisi şüphesiz yeni HT sınıflandırmasıdır (Tablo 2.2)

Sirkadiyen KB terimiyle ifade edilmek istenen durum ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranın temsilidir. Normalde gece KB azalır ve bu duruma 'dipping' adı verilir. Herhangi bir popülasyonda gece görülen dipping düzeyinin normal bir dağılımı olmasına karşın, gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı

<0,9) dipper olarak tanımlanması genel kabul görmektedir. Non – dipping durumu ise dipping bulunmaması veya ters dipping yani gece KB artışı (oran>1,0) olması halinde belirlenir (13).

Tablo 2.1: 2013 ESH/ESC Kan basıncı sınıflaması ve tanımı (mmHg)

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
AKBÖ			
Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥85
Gece (veya uykuda)	≥120	ve/veya	≥70
24-saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev KB	≥135	ve/veya	≥85

Tablo 2.2: 2017 ACC/AHA Kan basıncı sınıflaması (mmHg)

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Normal	<120	ve	<80
Artmış KB	120-129	ve	<80
Hipertansiyon			
Evre 1	130-139	veya	80-89
Evre 2	≥140 mm Hg	veya	≥90 mm Hg
AKBÖ			
Gündüz (veya uyanık)	≥130	ve/veya	≥80
Gece (veya uykuda)	≥110	ve/veya	≥65
24 saat	≥125	ve/veya	≥75

2.1.2. Epidemiyoloji

Yüksek KB ölçümleriyle KDH ve ilişkili hastalıkların, ayrıca ölümle sonuçlanan klinik tabloların ilişkisi olduğu belirtilmektedir (14). Son ESH/ESC HT kılavuzunda atıfta bulunulan bir metaanalize göre bu durum “SKB’de 20 mmHg, DKB’de 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm

oranı riskini 2 katına çıkarmaktadır. İnme nedenli ölüm HT için iyi bir gösterge adaydır (15). HT görülme sıklığı ile inme nedenli ölüm arasında yakın bir ilişki bildirilmiştir (16).” şeklinde belirtilmiştir (13).

2012 yılında Türk HT Prevelans Çalışması'nda Türkiye'de 18 yaş üzeri toplam nüfusta HT görülme sıklığı, eşik değer $\geq 140/90$ mmHg olarak alındığında %30,3 olarak belirtilirken; bu oran erkeklerde %28,4, kadınlarda %32,3 olarak ifade edilmiştir. KB'si hedef değerlerin üzerinde olanların %54,7'si bu durumun farkında iken, bu yüzde erkeklerde %40,6, kadınlarda %66,9 olarak bildirilmiştir. Genelde KB düşürücü ilaç kullanım oranı %47,4 iken erkeklerde %33,5, kadınlarda %59,7 olarak saptanmıştır (3).

2.1.3. Etiyoloji

HT, esansiyel HT ve ikincil HT olarak sıklıkla iki başlıkta incelenir. Yapılan çalışmalarda tüm HT vakalarının %90-95'i esansiyel HT olarak bildirilirken, %5-10'u ikincil HT olarak bildirilmiştir. Esansiyel HT, altta yatan nedenin saptanamadığı HT türüken; ikincil HT'de KB yükselmesinin genellikle mevcut olan başka bir hastalığın özelliği olduğu düşünülmektedir.

2.1.4. Fizyopatoloji

Kalp debisi ve periferik arter direnci KB'yi oluşturan iki önemli etkidir. Kalbin perifer dokuları kanlandırma amacıyla kan pompalaması sonucu mevcut kanın arterler üzerinde oluşturduğu basınç KB olarak tarif edilmektedir. HT ise KB kontrolünün sağlanamadığı klinik bir durumdur. Nörojenik, metabolik, genetik vb. birçok nedenlerle bu durum ortaya çıkabilir. HT yavaş ilerleyen bir durum olup KB yüksekliği oluştuğunda mevcut kliniği başlatan nedenler farklı dengeleyici mekanizmalarla normale dönüştürülmüş olabilir (17).

Sistemik Kan Basıncı = Kalp Debisi x Periferik Arteriyel Direnç

(Kalp Debisi = Kalp hızı x Atım hacmi)

Genetik Faktörler: Genetik faktörler HT fizyopatolojisinde önemli bir yere sahiptir. KB ölçümlerinin aile içinde benzer değerlerde saptanması genel olarak genetik sebeplerle ilişkilendirilir. HT oluşumunda anjiyotensinojen, glukokortikoid reseptörü, lipoprotein lipaz, epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanalı, sodyum lityum karşılıklı taşınması ile ilgili gen defektleri rol oynamaktadır (18).

Sodyum, Vücut Sıvı Volümü ve Böbreklerin Rolü: Aşırı sodyum alımının KB'de yükselmeye neden olduğu bilinmektedir. Sodyum girişinde artmanın hücre içinde bulunan başta kalsiyum olmak üzere diğer iyonların dağılımını etkilediği düşünülmektedir. Bu durum neticesinde sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) ile ilgili uyarımlara neden olarak damar düz kas hücrelerinde tonus artışı ortaya çıkar (19,20). Esansiyel HT'de tuz kısıtlaması ve diüretiklerle etkin KB kontrolünün başarılabileceği de bilinmektedir.

Nörojenik Faktörler (Baroreseptörlerin Yeri): Hipotalamusta bulunan merkezler çeşitli mekanizmalarla aktive edildiğinde merkezi sempatik uyarı çıkışları meydana gelir. Bunun sonucu olarak böbrek arteriyoller damarlarında daralma ve efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve KB'de artış meydana gelir (21). Baroreseptörler KB'deki seyri algılayarak kalp hızı ve periferik direnci etkiler bu sayede KB düzenlenir. HT nedeni takip edilen kişilerde baroreseptör cevabı daha yüksek KB düzeylerinde meydana gelebilir (20).

Sempatik Sinir Sisteminin Rolü: Sempatik sinir sisteminin aşırı çalışması, özellikle genç hipertansif bireyler ve yüksek normal KB olan hastalarda bildirilmiştir. Sempatik aktivite artışı ile periferik damar daralması, kalp hızında artış, böbrekten renin salgılanmasında artış ve renal sodyum geri Emiliminde artma sonucunda KB'de artış meydana gelir. Sempatik sinir sisteminden çıkan uyarılarda artışın sebep olduğu kalbe ait aktivitenin yanında, baroreseptörlere vagal inhibitör yanıt ayrıca KB yükselmesinde önemlidir. Alfa adrenerjik reseptör aktivitesine karşı artmış arteriolar cevap mevcuttur (21). KB'nin yükseldiği erken dönemdeki bireylerde plazma norepinefrin düzeyleri, KB'si normal kişilere göre daha yüksektir (%30 civarında). Bu durum, KB yüksekliği olan grupta sempatik

sinir sistemi aktivasyonunun daha belirgin olduğunu gösterir. Bahsedilen bu bağlantı özellikle genç hastalarda (<40 yaş) daha sık gözlenirken yaşlanma ile beraber azalma eğilimindedir. Bu durum, artmış sempatik aktivitenin, HT'nin gelişmesine katkıda bulunduğunu ama idamesine katkısının bulunmadığını gösterir (20).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) Rolü: RAAS kan hacmini ve basıncını düzenleyen etkin mekanizmaların başında gelir. Afferent arteriyolün gerilmesi, efektif kan volümünün azalması veya distal tübülüslerde sodyum konsantrasyonunun azalması, dışarıdan tuz alınması gibi faktörler RAAS'ı uyarır. Anjiyotensin (AT) 2 vücuttaki en güçlü vazokonstriktör ajanlardan birisi olarak sayılabilir. Hipertansif bireylerde yapılan bir çalışmada plazma renin aktivitesi katılımcıların %25'inde düşük, %60'ında normal ve %15 kadarında yükselmiş olarak bildirilmiştir (22). AT2-1 reseptörlerinin uyarılması damar düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kalbe ait kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, nitrik oksit (NO) üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır. Ayrıca AT2-1 reseptörlerinin uyarılması böbrek damar yatağının vazokonstriksiyonuna, böbrek kan akımında düşüşe ve böbrek damar direncinde artışa neden olur. AT2 ayrıca aldosteron salgılanmasında artışa neden olur ve proksimal tübüle olan etkisi ile sodyum geri emilimini artırır.

Endotel Disfonksiyonu: Endotel, damar sisteminde çok sayıda vazokonstriktör ve vazodilatatör madde salgılayarak damar tonusunun ayarlanmasında öncelikli role sahiptir. Esansiyel HT hastalarında endotel aracılı vazodilatasyonda kontrol kaybı olduğu düşünülmektedir. Esansiyel HT hastalarında endotel kaynaklı NO salgılanmasına azalma vardır. Asetilkolin ve bradikinin gibi araçlar vazodilatatör etkilerini NO üzerinden sağlarlar. HT'si olan kişilerde NO tarafından aracılık edilen Asetilkolin ilişkili vazodilatasyon yanıtında azalma mevcuttur (23).

Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci: İnsülin direnci genellikle bozulmuş glukoz metabolizması, obezite, azalmış HDL ve artmış TG düzeyleri ile birliktedir. Bu durumlara sıklıkla HT eşlik eder. İnsülin direnci ve

hiperinsülinemi neticesinde sodyum ve su tutulumu artar, hücrel proliferasyon ve matriks genişlemesi sonucu damar yatağında hipertrofi gelişir. AT-2, endotelin, vazopressin düzeyleri artar, vazokonstriksiyon ve düz kas hipertrofisi oluşur. Aynı zamanda insülin direnci ve hiperinsülinemi sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Sonuç olarak KB yükselir (24).

Şişmanlığın Rolü: Framingham çalışması verileri hipertansif erkeklerin %70'i, kadınların %60'ından fazlasının şişman olduğunu bildirmektedir. Şişmanlarda HT oluş mekanizmaları; artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, hiperinsülinemi/insülin direnci, artmış böbrek sodyum geriemi, Na/K adenozin trifosfataz aktivitesi azalması, Ca adenozin trifosfataz aktivitesi azalması, Na/H pompa aktivitesinin artması, artmış RAAS aktivitesi, büyüme faktörlerinin uyarısı, endotelin sekresyonunun artması ve vazodilatatör prostaglandin sentezinin azalması olarak sayılabilir (25). Bazı şişmanlarda uyku apnesi önemli bir HT nedenidir. Burada tekrarlayan hipoksemi nedeniyle karotis cisimciklerinde duyarlılık artar ve devamlı sempatik aktivite artışı ortaya çıkar.

Sedanter yaşam – Alkol alımı – Sigara: Fiziki aktivite ve KB arasında ters bir ilişki mevcuttur. Düzenli egzersiz yapılması HT gelişme riskini %35 azaltmaktadır. Alkol sempatik sinir sistemini aktive ederek kalbe ait debiyi artırır. Ayrıca hücre membran sodyum transportunu inhibe ederek, daha fazla kalsiyumun hücre içine girmesine yol açar. Sigara içimi adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını artırarak kan basıncını yükseltmektedir (17,20).

2.1.5. Hipertansiyonda Klinik Değerlendirme

HT başlangıç dönemleri genellikle asemptomatik olarak seyrettiği için KB'de yükselme dışında patolojik fizik muayene bulguları saptanamayabilir. İlerleyen zamanla yüksek KB'nin hedef organlarda (kalp, göz, böbrek, beyin ve damar) meydana getirdiği hasar sonucu çeşitli semptomlar ve fizik muayene bulguları saptanır (13).

2.1.5.1. Tıbbi Öykü

HT hastalarının tanı ve takibinde alacağımız öykü; hastanın şikayetlerini, arteriyel HT'nin ilk tanı tarihini, KB ölçüm takiplerini, kullandığı veya daha önceden kullanmış olduğu antihipertansif ilaçlarını, ilaç/madde kullanımını (nonsteroid antiinflamatuvarlar, semptomimetikler, steroidler, oral kontraseptifler, siklosporin, eritropoetin, kokain, amfetamin kullanımı), mevcut hastalıklarını içermelidir. Ayrıca KDH risk faktörlerine [ailede HT, DM, koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, hiperlipidemi, hastanın sigara/diyet alışkanlığı, egzersiz durumu], hedef organ hasarına, ikincil HT nedenlerine ayrıntılı olarak dikkat edilmelidir (13).

2.1.5.2. Kan Basıncı Ölçümü ve Fizik Muayene

Günümüzde KB ölçümü için genellikle manuel sfigmomanometreler veya yarı-otomatik cihazlar kullanılmaktadır. Bu cihazların doğrulukları teknik bir laboratuvarında ölçüm yapılarak zaman zaman kontrol edilmelidir (26).

KB'nin üst koldan ölçülmesi tercih edilir. Manşon ve kese boyutları kol çevresine göre seçilmez. Kollar arasında belirgin (>10 mmHg) SKB farklılığı bulunması durumunda, KB değerleri için daha yüksek olan koldaki ölçüm esas alınmalıdır (27). Ortostatik hipotansiyonun sık görülebildiği veya şüphesinin bulunduğu durumlarda ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılması gerekir. Ayağa kalktıktan sonraki 3. dakikada SKB'de >20 mmHg veya DKB'de >10 mmHg düşüş ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır. Bu durumun KDH olayları için daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (28,29).

KB ölçümleri ofis veya klinik KB ölçümü ve klinik dışı KB ölçümü yapılarak kayıt edilir ve tedavi yöntemleri buna göre belirlenir. Klinik KB ölçümleri izole bir odada hasta otururken yapılan KB ölçümleridir (30,31). Muayene sırasında KB'yi doğru ölçmek için dikkat edilmesi gereken noktalar şunlardır:

- Ölçümden yarım saat önce egzersizden kaçınmalı, bir şey yememeli, kafein almamalı ve sigara içmemelidir.
- Hasta en az 5 dakika istirahat etmelidir.
- Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalıdır. Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşonun seviyesi kalp hizasında tutulmalıdır.
- 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve ilk iki ölçüm birbirinden belirgin farklılık gösteriyor ise ek ölçümler yapılmalıdır.
- İlk muayenede periferik damar hastalığını saptamak için KB iki koldan ve bacadan ölçülmelidir. Olası bir fark varsa belirlenmeli, daha yüksek değeri olan kol temel alınmalıdır.

Geleneksel KB ölçümü sırasında, ikinci ölçümden sonra oturur durumdayken nabız palpasyonu (en az 30 saniye) kalp hızı ölçülmelidir (13).

Klinik dışında KB izleminin en büyük avantajı hastane ortamından uzakta çok sayıda KB ölçümü sağlamasıdır. Bu da klinik KB'ye göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Klinik dışı KB ölçümü evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) ve ayaktan KB ölçümü (AKBÖ) olarak yapılmaktadır.

EKBÖ için tanısal değerlendirme en az 3-4 gün boyunca, tercihen ardışık 7 gün, sabah-akşam ölçümlere dayanmaktadır. Evde KB, ilk izleme günü hariç tutularak tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır. AKBÖ'ye kıyasla daha uzun zaman aralığında ölçüm yapmaya ve günler arasındaki KB değişkenliğini izlemeye olanak tanır. Daha yaygın şekilde mevcuttur ve daha kolay tekrarlanabilir (32). Bununla birlikte, AKBÖ'nün aksine rutin günlük aktiviteler sırasında veya uykudayken KB ölçümü veya kısa süreli KB değişkenliğini izleme amaçlı ölçüm yapılamaz (33). Evde ölçülen KB klinik KB'ye kıyasla başta serebrovasküler hastalık olmak üzere, HT kaynaklı organ hasarıyla daha yakından ilişkilidir (34,35). 2013 ESH/ESC kılavuzunda EKBÖ'nin beyaz önlük HT'si ve maskeli HT'si olanlarda faydalı olabileceği belirtilmiştir (13).

AKBÖ, hastanın kolunda takılı taşınabilir bir KB ölçüm cihazı ile 24 saatlik süre boyunca KB ölçümü ile gerçekleştirilir. Böylece, günlük aktiviteler ve gece uyku sırasında KB hakkında bilgi sağlanır. Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır (36). Ölçümler bir bilgisayara yüklenir ve çeşitli analizler yapılır. Gündüz, gece ve 24 saatlik KB ölçümlerinin ortalamaları hesaplanır. KB normalde gece azalır ve bu duruma dipping denmektedir. 2013 ESH/ESC HT kılavuzunda *“Herhangi bir popülasyonda gece görülen dipping düzeyinin normal bir dağılımı olmasına karşın, gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10’undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı <0,9) dipper olarak tanımlandığı bir sınır değer belirlenmesi genel kabul görmektedir.”* ifadesiyle belirtilmiştir (13). 2013 ESH/ESC HT kılavuzunda dipping bulunmamasının (non-dipping durumu) nedenleri arasında; uyku bozukluğu, tıkaçıcı uyku apnesi, şişmanlık, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBH, diyabetik nöropati ve yaşlılık olduğu belirtilmiştir (13). AKBÖ’nün klinik KB’ye kıyasla hastalık veya ölümcül olaylarla daha güçlü ilişki içinde olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (37). Sirkadiyen KB değişimlerinin KDH üzerine olan etkileri giderek artan şekilde ilgi çekmeye devam etmektedir. Çalışmalarda non-dipping durumunun metabolik hastalıklar (38), obezite (39), uyku apnesi (40), HT ile ilişkili uç organ hasarı (41,42) ve ölümcül veya ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Öte yandan dipping ve non-dipping durumuna sahip olmanın vasküler ve kardiyak uç organ hasarı açısından bir avantaj veya dezavantaj teşkil edip etmediği konusundan birçok çalışma net olarak ortaya bir sonuç koyamamıştır (43-46).

Fizik muayenede, HT tanısının konulması veya doğrulanması ve HT’nin ikincil nedenleri açısından hastanın değerlendirilmesi gerekir. Boy, kilo ve bel çevresi ölçülmeli ve vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanmalıdır. KDH risk faktörleri belirlenmelidir. Tüm hastaların karotis arterlerine, kalp ve böbrek arterlerine oskültasyon yapılmalıdır. Üfürüm varlığında ek araştırmalara [karotis ultrasonu, ekokardiyografi (EKO), böbrek damarlarına ultrason] ihtiyaç

vardır. Nabız palpasyonu ve kalp oskultasyonu aritmileri gösterebilir. Tüm hastalarda kalp hızı hasta dinlenirken ölçülmelidir (13).

2.1.5.3. Laboratuvar Araştırmaları

Hedef organ hasarını ve eş zamanlı hastalıkları araştırmak ve KDH riskini değerlendirmek için ESC / ESH 2013 kılavuzunun önerileri doğrultusunda HT tanısı konan bir hastadan istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri tabloda sunulmuştur (Tablo 2.3) (13).

Tablo 2.3: Yeni tanı konmuş hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri.

Rutin Testler	
Açlık plazma glukozu	Serum Total Kolesterolü
Serum sodyum ve potasyum	Serum LDL Kolesterolü
Serum kreatinin	Serum HDL Kolesterolü
Serum ürik asit	Açlık Serum Trigliseridi
Hb ve Htc	Elektrokardiyogram
Tahmini kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault Formülü) veya glomerular filtrasyon hızı (MDRD formülü)	
İdrar analizi (Çubuk test ve mikroskopik muayene ile mikroalbuminüri incelemesi ile tamamlanan)	
Önerilen Testler / Ek Testler	
Glukoz tolerans testi (Açlık kan glukozu >100 mg/dl ise), HbA1c	
Kantitatif proteinüri (Çubuk testi pozitif ise), idrar potasyum ve sodyum düzeyi ve oranları	
Ekokardiyografi, Efor testi, Aritmi varlığında holter	
Karotis ultrasonografisi	
Periferik arter/Abdominal ultrason	
Fundoskopi	
Evde ve 24 saat kan basıncı izlemi	
Nabız dalga hızı ölçümü (mevcutsa)	
Ayak bileği – brakial kan basıncı indeksi	
İleri İncelemeler	
Dirençli ve komplike HT varlığında beyin, kalp, bobrek ve damar hasarı yönünden daha ileri araştırmalar yapılması zorunludur.	
Öykü, fizik muayene veya rutin ve ek testler düşündürüyorsa ikincil hipertansiyon araştırılmalıdır.	

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit. 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzundan uyarlanmıştır.

2.1.6. Dirençli Hipertansiyon

DHT, öncelikle birisi diüretik olmak üzere kullanılabilen en yüksek dozlarda en az üç antihipertansif kullanan hastada KB' nin kontrol edilememesi, ya da KB kontrolü için dört veya üzerinde antihipertansif ilaç gereksinimi olması halidir (7). 2017 ACC/AHA HT kılavuzundan önceki rehberlere göre eşik değer 140/90 mm Hg alınması halinde, yetişkin popülasyonda dirençli HT görülme sıklığının %13 olduğu kabul edilmekteydi (47, 48). Birçok tekli-kohort çalışmasında bildirildiğine göre DHT'de yaygın risk faktörleri arasında ileri yaş, obezite, KBH, siyahi ırk ve DM bulunmaktadır. Önceki tanımlamaya göre DHT için prognozun, KB daha kolay kontrol edilenlere göre her ne kadar net olarak ortaya konmasa da, daha kötü seyrettiği ifade edilebilir (7). DHT'si olan bireylerde MI, inme, SDBH risklerinin ve DHT ile beraber KAH olanlarda ölüm riskinin dirençli hipertansif olmayanlara göre 2-6 kat yüksek seyrettiği bildirilmiştir (49-51).

DHT değerlendirilmesinde öncelikle psödodirençli HT durumu dışlanır; bu dışlamada KB ölçme tekniğindeki yanlışlar, beyaz önlük HT ve ilaç uyumu değerlendirilir. Sonrasında sekonder HT nedenleri gözden geçirilir. DHT tedavisi, hastaların tedavi uyumunun artırılması, sekonder HT nedenlerinin saptanması ve düzeltilmesi, diğer hasta temelli özelliklere müdahale edilmesi üzerine kurulmuştur (52-54). Bu anlamda örneğin kombinasyon tedavileri birbirini tamamlayan patojenik mekanizmalar üzerine etkili olmaları ile hem daha etkin bir tedavi seçeneği sunarlar, hem de olası yan etki düzeylerinin azalması sebebiyle hasta uyumunu artırır (55).

Plasebo ile karşılaştırıldığında çoklu ilaç tedavisine eklenen spirinolakton tedavisinin anlamlı seviyede KB düşüşü sağladığı net bir şekilde gösterilmiştir (56). Spirinolakton tedavisinin diğer tedavi rejimlerine eklenmesiyle de önemli bir avantaj sağladığı yine bildirilmiştir (52, 57-59).

DHT'si olan hastalarda geleneksel tedaviye eklenen hidralazin veya minoksidilin KB kontrolünde anlamlı bir düşüş sağladığı klinik çalışmalarda bildirilmiştir (52, 57-60).

DHT'de sempatik sinir sistemi aktivitesine (karotis baroreseptör aktivitesi ve renal semapatik denervasyon tedavisi) müdahale eden cihazlar dahil birçok çalışma yapılsa da bu çalışmalar sonucunda belirtilen tedavilerin tavsiye edilebileceğine dair yeterli kanıt sağlanamamıştır (52-54).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TÜRÜ, YASAL YÖNTEM, ORTAM VE SÜREÇ

Tek merkezli, retrospektif araştırma niteliğindeki bu çalışmanın SBÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 19 Aralık 2017'de alınmış olan, Toplantı No: 2017/2- Proje No: 17/17 - Karar No: 17/17-15 sayılı kararla amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğu onaylanmıştır. Yine bu çalışma, GEAH Tıpta Uzmanlık Kurulu (TUEK) tarafından 22 Mart 2018 Karar No: 03 ile araştırma izin talebi açısından uygun görülmüştür. Maddi yönden desteklenmesi amacıyla kurum içi veya dışı proje desteği başvurusu yapılmamıştır. Zira retrospektif niteliğinden dolayı araştırma amaçlı kan testi, idrar analizi veya görüntüleme tetkiki yapılmamıştır.

Dosya ve hastane bilgi yönetim sistemi vasıtasıyla veri formunun doldurulması Dr. Musa Barış AYKAN tarafından (GEAH) İç Hastalıkları Kliniği'nde gerçekleştirilmiştir.

15.12.2016 ve 15.12.2017 tarihleri arasında GEAH İç Hastalıkları polikliniğinde ve/veya kliniğinde ayaktan ve/veya yatarak tedavi görmüş dirençli hipertansif ve medikal tedavi ile KB regülasyonu sağlanmış hastaların dosyaları ve sistem kayıtları retrospektif olarak taranarak veriler elde edilmiştir. Veriler Nisan-Mayıs 2018'de istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu aşamaya kadar çalışma toplam 2 ay sürmüştür.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Araştırmaya herhangi bir nedenle GEAH İç Hastalıkları Kliniği'ne veya polikliniklerine başvuran dirençli hipertansif ve medikal tedavi ile KB regülasyonu sağlanmış hastalar dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) 18 yaş veya üzerinde olmak.
- 2) DHT grubuna dahil olmak için yeterli dozda birisi diüretik olmak üzere en az üç antihipertansif ilaç kullanmak
- 3) DHT grubu için AKBÖ uygulaması yapılmış olmak
- 4) DHT grubu için AKBÖ uygulamasında gerçek DHT olduğu gösterilmiş olmak

3.2.2. Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- 1) Malignite nedeni takipli olmak
- 2) Sekonder HT nedeni takipli olmak
- 3) Kronik veya akut inflamatuvar/enfeksiyöz nedeni takipli olmak

3.3. PROSEDÜR

Gerçek DHT durumunun tespiti ve sonrasında var olan hedef organ hasarı durumunun belirlenebilmesi için 15.12.2016 ve 15.12.2017 tarihleri arasında GEAH İç Hastalıkları polikliniklerinde ve/veya kliniğinde ayaktan ve/veya yatarak tedavi görmüş ve AKBÖ yapılmış dirençli hipertansif hastaların ve rutin kontrolleri amacıyla ve/veya başka herhangi bir yakınma ile başvuran medikal tedavi ile KB regülasyonu sağlanmış HT hastalarının (AKBÖ takibi yapılıp yapılmamasına bakılmaksızın) dosyaları ve sistem kayıtları retrospektif olarak incelenerek bu çalışmaya dahil edilmiştir.

Sistem kayıtları ve dosya kayıtlarına göre birisi diüretik olmak üzere yeterli dozda en az üç antihipertansif kullanmasına rağmen ofis arteriyel KB değeri $\geq 130/80$ mmHg olarak ölçülen veya kan basıncı değeri $<130/80$ mmHg olsa dahi dört veya daha fazla antihipertansif kullanan hastalar DHT grubu olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir medikal tedavi ile ofis kan KB $<130/80$ mmHg olan hastalar ise KB regüle hastalar olarak kabul edilmiştir.

Regüle HT ve DHT grupları içerisinde AKBÖ uygulaması ile beraber hedef organ hasarının tespiti ve yönetimi açısından 2017 ACC/AHA HT kılavuzu ve 2013 ESC HT kılavuzunda (2,13) belirtilen yöntemler (transtorasik EKO, mikroalbümin düzeyi, karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü ve laboratuvar tetkikleri) yapılmış olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Hastaların mevcut olan demografik özellikleri (yaş – cinsiyet- boy-kilo – sigara içme durumu, HT süresi, kronik hastalık durumu – DM, KBH vb.-), ofis KB ölçümleri ve kullandıkları tedavi ajanları kayıtlar üzerinden çalışmaya dahil edilmiştir.

Kayıtların incelenmesi sonrası AKBÖ uygulamasındaki “dipping ve non-dipping” durumuna göre hastalar kendi içlerinde iki ayrı gruba ayrılmıştır. Bu ayırım ile beraber dirençli hipertansif/regüle hipertansif gruplar arasında hedef organ hasarı varlığı ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır.

3.3.1. Antropometrik Ölçümler- Alışkanlıklar

Hastaların klinik/polikliniğe başvurduklarında eş zamanlı olarak kaydedilen boy ve kilo değerleri çalışmaya dahil edilmiştir. Kilo kilogram, boy ise metre olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen bu değerler kullanılarak vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Hesaplama aşağıdaki formül kullanılarak yapılmıştır:

Vücut kitle indeksi: kilo(kg)/boy(m²)

Hastaların klinik/polikliniğe başvurduklarında kaydedilen sigara kullanma durumları çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.2. Kan Basıncı Ölçümü

İç hastalıkları kliniğinde ve polikliniklerinde ofis KB ERKA - PERFECT ANEROID standart yetişkin modeli sfigmomanometre kullanılarak Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası HT Dernekleri tarafından öngörüldüğü gibi 10

dakikalık dinlenme sonrası oturur pozisyonda ölçülmektedir. Ölçüm metodu olarak, ölçüm sırasında dinleme aleti a.brachialis üzerinde iken ilk sesin duyulduğu andaki basınç değeri SKB (Korotkoff faz 1), seslerin kaybolduğu andaki basınç değeri ise DKB olarak (Korotkoff faz 5) kabul edildiği şekilde kabul edilmektedir. Sol kol çapı normal olan kişilerde standart kabul edilen 12x26 cm manşon kullanılırken kol çapı geniş olan hastalar için ise 12x40 cm boyutlarında olan manşon kullanılmaktadır. Bu yöntemle ölçülen ve dosya/sisteme kaydedilen KB değeri ofis KB değeri olarak kabul edilmiştir.

3.3.3. Ayaktan Kan Basıncı İzlemi

Gülhane EAH İç Hastalıkları polikliniğinde AKBÖ, Avrupa HT Derneği tarafından onaylanmış, mikrofonu ile Korotkoff seslerini kullanarak kayıt yapan MOBIL-O-GRAPH NG marka cihaz ile yapılmaktadır. AKBÖ uygulamasında manşonun hangi kola takılacağına belirlenebilmesi için önce her iki koldan hastaların KB ölçülmektedir. İki kol arasında sistolik basınç farkı 10 mmHg dan düşük olan hastalarda baskın olmayan kol (hastanın günlük hayatındaki işlerini yaparken sıklıkla kullanmadığı), iki kol arasındaki basınç farkı 10 mmHg ve üzerinde olan hastalarda ise basıncı yüksek olan kol kullanılmaktadır.

Normal ve yüksek KB değerlerinin belirlenmesinde “2017 ACC/AHA HT kılavuzu (2) kriterleri kullanılmıştır. Buna göre AKBÖ sonrası gündüz ortalama SKB 130 mm Hg dan küçük, gündüz ortalama DKB 80 mm Hg den küçük olan hastalar normal kabul edilerek çalışmaya alınmazken, bu değerlerin üzerinde KB olan hastalar dirençli grupta çalışmaya “dipping – nondipping” karakterleri ortaya konarak kabul edilmiştir. Regüle HT grubunda AKBÖ uygulaması yapılması kriter olarak alınmamıştır.

3.3.4. Biyokimyasal Değerler

Ayaktan veya yatan hasta takibinde ilgili poliklinik/klinik hekimince istenen laboratuvar değerleri sistem kayıtlarına göre hastanın ilk başvuru tarihi esas alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Biyokimyasal verilerde başlıca tam

kan parametreleri, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, mikroalbüminüri, lipid paneli çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3.5. Ekokardiyografi Bulguları

Çalışmaya uygun bulunan hastaların ekokardiyografi sonuçları Gülhane EAH Kardiyoloji polikliniği EKO bölümünde yapılan tetkiklerden esas alınmıştır. Bu merkezde EKO yapılırken Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerileri esas alınmaktadır. Bu merkezde EKO ölçümleri sırasında M mode, iki boyutlu ve doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak 2.5 –MHz transdüser donanımlı Philips IE33 6.0 (Andover MA USA) ekokardiyografi cihazı kullanılmaktadır.

3.3.6. Karotis İntima Media Kalınlığı Bulguları

Gülhane EAH Radyoloji Bölümünde KİMK Acuson S3000; Siemens ultrason cihazı ile 18-MHz lineer transduser kullanılarak B-mod ultrasonografi metodu ile ölçülmektedir. Ölçümler hastalar supin pozisyonda ve boyun karşı tarafa çevrilmiş vaziyette iken yapılmaktadır. KİMK ölçümü standart olarak sağ ve sol ana karotis arterein bifurkasyon noktasına 1 cm uzak mesafeden ölçülmektedir. Bu ölçümde sağ ve sol ana KİMK ortalaması mevcut yazılım (Syngo Arterial Health Package) kullanılarak hesaplandıktan sonra kaydedilmektedir. Bu çalışmaya sağ ve sol KİMK aritmetik ortalaması ayrı ayrı alınmıştır.

3.4. ANALİZ YÖNTEMİ

Verilerin analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli veriler için sayı (%), sürekli veriler için ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda kesikli değişkenler için ki-kare testi ve beklenen göz sayısının tüm göz sayısının %20'sinden fazla olması durumunda Fischer'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov

Smirnow testi ile yapılmıştır. İki grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. TÜM GRUBUN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya DHT ve regüle HT grupları altında, yaşları 36-85 arasında 22'si (%23,2) erkek, 73'ü (%76,8) kadın toplam 95 hasta dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşları $63 \pm 11,7$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmada 65 yaş altı hasta sayısı 50 (%52,6) iken, 65 yaş ve üzeri hasta sayısı 45 (%47,4)'dir. Erkek hastaların 9'u (%40,6) VKİ sonucuna göre obez olarak değerlendirilirken; kadın hastaların 50'si (%68,5) VKİ ile obez (VKİ 30 – 39,9 kg/m²); 3'ü ise (%4,1) morbid obez (VKİ ≥ 40 kg/m²) olarak değerlendirilmiştir. Tüm grupta sigara içenlerin sayısı 15 (%15,8), sigara içmeyenlerin sayısı 80 (%84,2) olarak saptanmıştır. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Demografik ve antropometrik özellikler

Demografik özellikler (n=95)	
Cinsiyet	n (%)
Erkek	22 (23,2)
Kadın	73 (76,8)
Yaş	n (%)
Ort. yaş	$63 \pm 11,7$
65 yaş altı	50 (52,6)
65 yaş ve üzeri	45 (47,4)
VKİ	n (%)
Erkek (n=22)	
Normal	5 (22,7)
Fazla Kilolu	8 (36,4)
Obezite	9 (40,6)
Morbit	-(0)
Kadın (n=73)	
Normal	7 (9,6)
Fazla Kilolu	13 (17,8)
Obezite	50 (68,5)
Morbid obezite	3 (4,1)
Alışkanlıklar	
Sigara	n (%)
İçen	15 (15,8)
İçmeyen	80 (84,2)

Tüm grupta hastaların 61'i (%64,2) dirençli hipertansif, 34'ü (%35,8) regüle hipertansif olarak saptanmıştır. Dirençli hipertansif grup içerisinde

dipping durumuna sahip olanlar [dipper grubu = gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişiler; gece-gündüz KB oranı <0,9] 18 (%29,5) kişiyken, non-dipping durumuna sahip olanlar [non-dipper grubu = dipping bulunmaması veya ters dipping (oran>1,0)] 43 (%70,5) kişi olarak belirlenmiştir. Tüm grupta KBH sayısı (CKD-EPI GFR <60 ml/dk) 28 (%30,1) kişi olarak saptanmıştır. Yine tüm grupta DM'si olan 49 (%51,6) kişi saptanmıştır. HT yaşı anlamında bakıldığında, tüm grupta 5 yıl ve üzeri süredir HT'si olan 89 kişi (%93,7) belirlenmiştir. Hastaların HT yaşı ve hastalık öyküsü özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Tüm grup için hastalık öyküsü ve hipertansiyon yaşı tablosu

Hastalık Öyküsü (n=95)	
Hipertansiyon	n (%)
Olanlar	95 (100,0)
Dirençli Hipertansifler	61 (64,2)
Regüle Hipertansifler	34 (35,8)
Olmayanlar	-
Dirençli (n=61)	n (%)
Dipper	18 (29,5)
Non-dipper	43 (70,5)
KBH (n=93)	n (%)
Evet	28 (30,1)
Hayır	65 (69,9)
Diyabet (n=95)	n (%)
Evet	49 (51,6)
Hayır	46 (48,4)
Hipertansiyon yaşı (n=95)	n (%)
0-4 yıl	6 (6,3)
5-9 yıl	13 (13,7)
10-14 yıl	34 (35,8)
15-19 yıl	19 (20,0)
20 ve üzeri	23 (24,2)

4.2. KAN BASINCI DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan tüm grupta ortalama ofis SKB 134,60±15,63 mmHg; ortalama ofis DKB 82,63±10,39 mmHg olarak saptanmıştır. Dirençli hipertansif grupta AKBÖ'ye göre ortalama gündüz SKB 136,75±15,50 mmHg; ortalama gün DKB 80,04±9,44 mmHg olarak saptanmıştır. Tüm grup için ofis KB ortalamaları ve dirençli hipertansiflerin AKBÖ ortalamaları Tablo 4.3'de

verilmiştir. Regüle HT grubunda AKBÖ hastaların çoğunda uygulanmadığı için tüm grubun AKBÖ ortalaması verilmemiştir.

Tablo 4.3: Tüm grup için ofis kan basıncı ortalamaları ve tüm dirençli hipertansiflerin ambulatuvar ortalamaları

Kan Basıncı	
Ofis kan basıncı (n=95)	Ort. ±SS, min.-maks.
Sistol	134,60±15,63 (110-170)
Diyastol	82,63±10,39 (65-110)
Ambulatuvar Gündüz (n=61)	
Sistol	136,75±15,50 (108-185)
Diyastol	80,04±9,44 (61-103)
Ambulatuvar Gece (n=61)	
Sistol	129,09±17,84 (95-200)
Diyastol	74,45±11,89 (46-120)
Ambulatuvar Gün (n=61)	
Sistol	134,29±15,35 (108-189)
Diyastol	78,18±8,43 (60-99)

Çalışmaya alınan dirençli hipertansiflerin gündüz ve gün ortalama SKB ve DKB değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamışken; beklendiği üzere gece SKB ve DKB arasında non-dipper hasta grubu lehine anlamlı fark ve yükseklik saptanmıştır (SKB için p=0.000; DKB için p=0.004). Dirençli hipertansif hastaların sirkadiyen kan basıncı durumuna göre AKBÖ değerleri Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4: Dipper ve non-dipper dirençli hipertansif hastaların sirkadiyen kan basıncı durumuna göre ambulatuvar kan basıncı değerleri

	Dipper (n=18)	Nondipper (n=43)	P değeri
Ofis kan basıncı	Ort. ±SS, min.-maks.	Ort. ±SS, min.-maks.	
Sistol	142,61±13,98 (120-170)	141,86± 14,68 (110-170)	0,955*
Diyastol	88,38± 7,04 (75-100)	87,53 ± 9,92 (65-110)	0,825
Ambulatuvar Gündüz			
Sistol	138,22± 12,54 (117-164)	136,13± 16,68(108-185)	0,596
Diyastol	81±11,28 (61-99)	79,65± 8,67 (63-103)	0,654
Ambulatuvar Gece			
Sistol	116,5± 11,66 (95-147)	134,37± 17,41 (104-200)	0,000
Diyastol	67,16± 8,7 (46-79)	77,51± 11,79 (62-120)	0,004
Ambulatuvar Gün			
Sistol	131,38± 12,83 (108-159)	135,51±16,27 (108-189)	0,299
Diyastol	76,44± 9,01 (60-87)	78,90± 8,18 (63-99)	0,326

4.3. TÜM GRUBUN ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI

Çalışmaya alınan tüm grupta diüretik grubu ilaçların hastaların 89'u (%93,7) tarafından kullanıldığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların tümünün Anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörü veya Anjiotensin reseptör blokeri (ARB) kullandığı belirlenmiştir. ARB kullanan hasta sayısı 60 (%63,2) olarak saptanırken, ADE inhibitörü kullanan hasta sayısı 35 (%36,8) olarak saptanmıştır. Bu durum bu çalışmaya alınan hastalarda RAAS blokajında ARB kullanımının hekimler tarafından daha çok tercih edildiğini göstermektedir. En az kullanılan ilaç grubu ise alfa bloker grubu olmuştur; alfa bloker kullanan hasta sayısı 7 (%7,4) olarak saptanmıştır. DHT grubunda hasta başına kullanılan ortalama ilaç sayısı 3,58 olarak saptanırken; regüle HT grubunda hasta başına kullanılan ortalama ilaç sayısı 2,67 olarak saptanmıştır. Tüm grup için kullanılan antihipertansiflerin dağılımı ve hasta başına kullanılan ilaçların dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5: Tüm grup için kullanılan antihipertansiflerin dağılımı ve hasta başına kullanılan ilaçların dağılımı

Kullanılan İlaçlar (n=95)	
Diüretik	n (%)
Evet	89 (93,7)
Hayır	6 (6,3)
ADE inhibitörü	n (%)
Evet	35 (36,8)
Hayır	60 (63,2)
ARB	n (%)
Evet	60 (63,2)
Hayır	35 (36,8)
Kalsiyum kanal blokeri	n (%)
Evet	64 (67,4)
Hayır	31 (32,6)
Beta bloker	n (%)
Evet	47 (49,5)
Hayır	48 (50,5)
Alfa bloker	n (%)
Evet	7 (7,4)
Hayır	88 (92,6)
Kullanılan ilaç sayısı	n (%)
Bir	1 (1,1)
İki	9 (9,5)
Üç	53 (55,8)
Dört	29 (30,5)
Beş	3 (3,2)
DHT grubunda ort. ilaç sayısı	3,58
Regüle HT grubunda ort. ilaç sayısı	2,67

Tüm grup için en sık kullanılan ilaç kombinasyonu %24,2 oranıyla Anjiotensin Reseptör Blokörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri olarak saptanmıştır. İkinci sık kullanılan ilaç kombinasyonu ise hastaların %14,7' si tarafından kullanılan Anjiotensin Reseptör Blokeri + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Beta Bloker olarak belirlenmiştir. Kombinasyon rejimlerinin KB yönetiminde DHT grubunda ve regüle HT grubunda sık olarak tercih edilmesi çalışmamızda saptanan bir başka durumdur. Tüm grup için kullanılan ilaç kombinasyonlarının dağılımı Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Tüm grup için kullanılan ilaç kombinasyonlarının dağılımı

Kullanılan ilaç kombinasyonları	n (%)
Anjiotensin Reseptör Blokörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri Kombinasyonu	23 (24,2)
Anjiotensin Reseptör Blokeri + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Beta Bloker Kombinasyonu	14 (14,7)
ACE İnhibitörü + Diüretik + Beta Bloker Kombinasyonu	11 (11,6)
Anjiotensin Reseptör Blokörü + Diüretik + Beta Bloker Kombinasyonu	11 (11,6)
ACE İnhibitörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri Kombinasyonu	10 (10,5)
ACE İnhibitörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Beta Bloker Kombinasyonu	7 (7,4)
Anjiotensin Reseptör Blokeri + Diüretik Kombinasyonu	3 (3,2)
Anjiotensin Reseptör Blokörü + Kalsiyum Kanal Blokeri Kombinasyonu	3 (3,2)
ACE İnhibitörü+ Diüretik Kombinasyonu	3 (3,2)
ACE İnhibitörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Beta Bloker + Alfa Bloker Kombinasyonu	2 (2,1)
Anjiotensin Reseptör Blokeri + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Alfa Bloker Kombinasyonu	2 (2,1)
Anjiotensin Reseptör Blokörü + Diüretik + Alfa Bloker Kombinasyonu	1 (1,1)
ACE İnhibitörü + Kalsiyum Kanal Blokeri Kombinasyonu	1 (1,1)
Anjiotensin Reseptör Blokeri + Diüretik + Beta Bloker + Alfa Bloker Kombinasyonu	1 (1,1)
ACE İnhibitörü + Diüretik + Kalsiyum Kanal Blokeri + Alfa Bloker Kombinasyonu	1 (1,1)
ACE İnhibitörü + Kalsiyum Kanal Blokeri + Beta Bloker Kombinasyonu	1 (1,1)
ACE İnhibitörü Monoterapisi	1 (1,1)

4.4. ALT GRUPLARIN DEMOGRAFİK VE ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya alınan hastaların alt grup özellikleri incelendiğinde, DHT grubu ile regüle HT grubu arasında kadın ve erkek hasta sayıları açısından kadın hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.01$). Ancak bu fark DHT grubu içerisinde yer alan dipper hasta grubu ile non-dipper hasta grubu arasında saptanmamıştır.

DHT ile regüle HT grubu arasında hastaların yaş dağılımı 65 yaş altı ile 65 yaş ve üzeri olarak değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır. DHT grubu içerisinde yer alan dipper hasta grubu ile non-dipper hasta grubu arasında da yaş bakımından farklılık saptanmamıştır.

DHT ile regüle HT grubu arasında VKİ, sigara kullanma durumu, eşlik eden KBH veya DM ve HT sahibi olma süreleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Dirençli ya da regüle HT sahip olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper HT sahip olma durumlarının hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, hastalık öykülerine göre dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7: Dirençli ya da regüle hipertansiyona sahip olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper hipertansiyona sahip olma durumlarının hastaların demografik özellikleri, alışkanlıkları, hastalık öykülerine göre dağılımı

	Dirençli	Regüle	p değeri	Dipper	Nondipper	P değeri
Demografik özellikler						
Cinsiyet n (%)						
Erkek	19 (31,1)	3 (8,8)	0,01	6 (33,3)	13 (30,2)	0,81
Kadın	42 (68,9)	31 (91,2)		12 (66,7)	30 (69,8)	
Yaş n (%)						
65 yaş altı	30 (49,2)	20 (58,8)	0,36	10 (55,6)	20 (46,5)	0,51
65 yaş ve üzeri	31 (50,8)	14 (41,2)		8 (44,4)	23 (53,5)	
VKİ n (%)						
Normal	5 (8,2)	7 (20,6)	0,650	2 (11,1)	3 (7)	0,662
Fazla Kilolu	15 (24,6)	6 (17,6)	0,790	2 (11,1)	13 (30,2)	0,212
Obezite	38 (62,3)	21 (61,8)	0,959	13 (72,2)	25 (58,1)	0,482
Morbid Obezite	3 (4,9)	- (0)	1,00	1 (5,6)	2 (4,7)	1,00
Alışkanlıklar						
Sigara n (%)						
İçen	12 (19,7)	3 (8,8)	0,16	3 (16,7)	9 (20,9)	0,70
İçmeyen	49 (80,3)	31 (91,2)		15 (83,3)	34 (79,1)	
Hastalık Öyküsü						
Diyabet n (%)						
Evet	34 (55,7)	15 (44,1)	0,27	7 (38,9)	27 (62,8)	0,08
Hayır	27 (44,3)	19 (55,9)		11 (61,1)	16 (37,2)	
KBH n (%)						
Evet	21 (35,0)	7 (21,2)	0,16	3 (16,7)	18 (41,9)	0,051
Hayır	39 (65,0)	26 (78,8)		15 (83,3)	24 (55,8)	
Hipertansiyon yaşı n (%)						
0-4 yıl	3 (4,9)	3 (8,8)	0,663	2 (11,1)	1 (2,3)	0,205
5-9 yıl	8 (13,1)	5 (14,7)	0,829	4 (22)	4 (9,3)	0,173
10-14 yıl	21 (34,4)	13 (38,2)	0,483	6 (33,3)	15 (34,9)	0,713
15-19 yıl	12 (19,7)	7 (20,6)	0,915	-(0)	12 (27,9)	0,012
20 ve üzeri	17 (27,9)	6 (17,6)	0,145	6 (33,3)	11 (25,6)	0,538

4.5. ALT GRUPLARIN ANTİHİPERTANSİF İLAÇ KULLANIMI

Çalışmaya alınan hastaların alt grup özellikleri incelendiğinde, DHT grubunda daha fazla diüretik grubu ilaç kullanıldığı yönünde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,002$). Bu durum DHT grubunda literatüre uygun olarak KB' yi kontrol etmek için diüretik grubu ilaçlara yoğun olarak ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların alt grup özellikleri incelendiğinde, DHT grubu ile regüle HT grubu arasında kalsiyum kanal blokeri kullanımı açısından DHT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,02$).

Çalışmaya alınan hastaların alt grup özellikleri incelendiğinde, DHT grubu ile regüle HT grubu arasında alfa bloker kullanımı açısından DHT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p=0,04$). Bu durum DHT grubunda KB kontrolü için alfa bloker grubuna ihtiyaç duyulabileğine işaret etmektedir.

Dirençli ya da regüle HT sahibi olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper HT olan hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8: Dirençli ya da regüle hipertansiyona sahip olma durumları ile dirençli hipertansiflerde dipper ya da non-dipper hipertansiyona sahip olan hastaların kullandıkları ilaçların dağılımı

Kullanılan ilaçlar						
	Dirençli	Regüle	p değeri	Dipper	Nondipper	P değeri
Diüretik n (%)						
Evet	61 (100)	28 (82,4)	0,002	18 (100)	43 (100)	
Hayır	-(0)	6 (17,6)		-(0)	-(0)	
ACE inhibitörü n (%)						
Evet	21 (34,4)	14 (41,2)	0,51	8 (44,4)	13 (30,2)	0,28
Hayır	40 (65,6)	20 (58,8)		10 (55,6)	30 (69,8)	
ARB n (%)						
Evet	40 (65,6)	20 (58,8)	0,51	10 (55,6)	30 (69,8)	0,28
Hayır	21 (34,4)	14 (41,2)		8 (44,4)	13 (30,2)	
Kalsiyum kanal blokleri n (%)						
Evet	46 (75,4)	18 (52,9)	0,02	13 (72,2)	33 (76,7)	0,70
Hayır	15 (24,6)	16 (47,1)		5 (27,8)	10 (23,3)	
Beta bloker n (%)						
Evet	36 (59,0)	11 (32,4)	0,01	9 (50)	27 (62,8)	0,35
Hayır	25 (41,0)	23 (67,6)		9 (50)	16 (37,2)	
Alfa bloker n (%)						
Evet	7 (11,5)	- (0)	0,04	3 (16,7)	4 (9,3)	0,41
Hayır	54 (88,5)	34 (100)		15 (83,3)	39 (90,7)	
Kullanılan ilaç sayısı n (%)						
	Dirençli	Regüle	Dipper	Nondipper		
Bir	- (0)	1 (2,9)	- (0)	- (0)		
İki	- (0)	9 (26,5)	- (0)	- (0)		
Üç	29 (47,5)	24 (70,6)	8 (44,4)	21 (48,8)		
Dört	29 (47,5)	- (0)	9 (50,6)	20 (46,5)		
Beş	3 (4,9)	- (0)	1 (5,6)	2 (4,7)		

Çalışmaya alınan hastaların alt grup özellikleri incelendiğinde, DHT grubu ile regüle HT grubu içinde en sık kullanılan ilaç kombinasyonunun Anjiotensin reseptör blokörü + Diüretik + Kalsiyum kanal blokleri kombinasyonu olduğu saptanmıştır. Hastaların kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre dağılımları Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9: Alt grupların kullandıkları ilaç kombinasyonlarına göre dağılımları

Kullanılan ilaç kombinasyonları n (%)	Regüle	Dirençli	Dipper	Nondipper
Anjiotensin reseptör blokörü + diüretik + Kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu	8 (23,5)	15 (24,6)	6 (33,3)	9 (20,9)
Anjiotensin reseptör blokeri + diüretik + kalsiyum kanal blokeri + beta bloker kombinasyonu	- (0)	14 (23,0)	4 (22,2)	10 (23,3)
ACE inhibitörü + diüretik + beta bloker kombinasyonu	4 (11,8)	7 (11,5)	1 (5,6)	6 (14)
ACE inhibitörü + diüretik + kalsiyum kanal blokeri + beta bloker kombinasyonu	- (0)	7 (11,5)	3 (16,7)	4 (9,3)
Anjiotensin reseptör blokörü + diüretik + beta bloker kombinasyonu	6 (17,6)	5 (8,2)	1 (5,6)	4 (9,3)
ACE inhibitörü + diüretik + Kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu	5 (14,7)	5 (8,2)	2 (11,1)	3 (7)
ACE İnhibitörü+ diüretik kombinasyonu	2 (5,9)	1 (1,6)	- (0)	1 (2,3)
Anjiotensin reseptör blokeri + diüretik + kalsiyum kanal blokeri + alfa bloker kombinasyonu	- (0)	2 (3,3)	1 (5,6)	1 (2,3)
ACE inhibitörü + diüretik + kalsiyum kanal blokeri + beta bloker + alfa bloker kombinasyonu	- (0)	2 (3,3)	- (0)	2 (4,7)
Anjiotensin reseptör blokörü + Kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu	3 (8,8)	- (0)	- (0)	- (0)
Anjiotensin reseptör blokeri + Diüretik kombinasyonu	3 (8,8)	- (0)	- (0)	- (0)
Anjiotensin reseptör blokeri + diüretik + beta bloker + alfa bloker kombinasyonu	- (0)	1 (1,6)	- (0)	1 (2,3)
ACE inhibitörü + diüretik + kalsiyum kanal blokeri + alfa bloker kombinasyonu	- (0)	1 (1,6)	- (0)	1(2,3)
Anjiotensin reseptör blokörü + diüretik + alfa bloker kombinasyonu	- (0)	1 (1,6)	- (0)	1 (2,3)
ACE inhibitörü + kalsiyum kanal blokeri + beta bloker kombinasyonu	1 (2,9)	- (0)	- (0)	- (0)
ACE inhibitörü + Kalsiyum kanal blokeri kombinasyonu	1 (2,9)	- (0)	- (0)	- (0)
ACE inhibitörü monoterapisi	1 (2,9)	- (0)	- (0)	- (0)

4.6. KAROTİS ULTRASONOGRAFİSİNE İLİŞKİN VERİLER

Çalışmaya alınan 89 hastanın karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçüm sonucuna ulaşılmıştır. Tüm grup gözönüne alındığında hem sağ KİMK hem de sol KİMK açısından DHT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (sağ KİMK için $p=0.02$; sol KİMK için $p=0.016$). Ancak dirençli hipertansif grubu oluşturan dipper ve non-dipper grupları arasında KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.10: Karotis ultrasonografisine ilişkin özellikler

	Toplam (n=89)	Dirençli (n=59)	Regüle (n=30)	p	Dipper (n=18)	Nondipper (n=41)	p
Karotis intima media kalınlığı ort. ±SS, min.-maks.							
Sağ Karotis intima media kalınlığı	0,70±0,21 (0,44-1,70)	0,73±0,22 (0,44-1,70)	0,64±0,17 (0,44-1,30)	0,020	0,71±0,23 (0,44-1,37)	0,74±0,22 (0,47- 1,70)	0,604
Sol Karotis intima media kalınlığı	0,72±0,27 (0,42-2,38)	0,76±0,29 (0,42-2,38)	0,65±0,20 (0,45-1,40)	0,016	0,71±0,17 (0,46-1,15)	0,78±0,33 (0,42- 2,38)	0,285*

*t testi kullanılmıştır.

4.7. EKOKARDİYOGRAFIYE İLİŞKİN VERİLER

Çalışmaya alınan 84 hastanın EKO verisine erişilmiştir. DHT grubu ile regüle HT grubu arasında ve DHT grubu içerisindeki dipper grubu ile non-dipper grubu arasında EKO verileri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. EKO verilerine ilişkin bulgular Tablo 4.11 ve Tablo 4.12’de sunulmuştur.

Tablo 4.11: EKO bulgularına ilişkin özellikler-1

	Toplam (n=84)	Dirençli (n=48)	Regüle (n=36)	p	Dipper (n=17)	Nondipper (n=31)	p
LVmass index yorum n (%)							
Normal	49 (58,3)	30 (54,5)	19 (65,5)	0,33	10 (62,5)	20 (51,3)	0,448
Hafif artmış	18 (21,4)	12 (21,8)	6 (20,7)	0,905	4 (25,0)	8 (20,5)	0,714
Orta seviyeli artmış	8 (9,5)	6 (10,9)	2 (6,9)	0,551	1 (6,3)	5 (12,8)	0,660
Ciddi artmış	9 (10,7)	7 (12,7)	2 (6,9)	0,411	1 (6,3)	6 (15,4)	0,660
RWT yorum n (%)							
Normal geometri	12 (14,3)	5 (9,1)	7 (24,1)	0,061	- (0)	5 (12,8)	0,306
Konsantrik remodeling	37 (44,0)	25 (45,5)	12 (41,4)	0,606	10(62,5)	15 (38,5)	0,147
Konsantrik hipertrofi	32 (38,1)	22 (40)	10 (34,5)	0,621	4 (25)	18 (46,2)	0,146
Eksantrik hipertrofi	3 (3,6)	3 (5,5)	- (0)	0,548	2 (12,5)	1 (2,6)	0,200
LAVI n (%)							
Normal	77 (91,7)	49 (89,1)	28 (96,6)	0,413	16 (100)	33 (84,6)	0,165
Hafif artmış	4 (4,8)	3 (5,5)	1 (3,4)	1,000	- (0)	3 (7,7)	0,548
Orta artmış	3 (3,6)	3 (5,5)	- (0)	0,548	- (0)	3 (7,7)	0,548

Tablo 4.12: EKO bulgularına ilişkin özellikler-2

	Dirençli (n=55)	Regüle (n=29)	p	Dipper (n=16)	Non-dipper (n=39)	p
LVEF, ort. ±SS, min.- maks.	67,92±4,92 (60- 76)	69,72±5,44 (58- 78)	0,143	67,31±4,72 (60- 75)	68,17±4,86 (60- 76)	0,514
IVSD, ort. ±SS, min.- maks.	12,07±2,01 (8- 18)	12,58±6,06 (9- 43)	0,661	11,37±1,36 (8- 14)	12,35±2,18 (9- 18)	0,115*
PWD ort. ±SS, min.-maks.	11,18±1,57 (8- 15)	10,37±1,56 (8- 14)	0,03	11,12±1,14 (9- 13)	11,20±1,73 (8- 15)	0,902
LVmass index ort. ±SS, min.- maks.	99,80±22,83 (59- 155)	93,89±19,57 (67- 157)	0,22	92,25±20,62 (59- 131)	102,89±23,22 (66- 155)	0,151
RWT ort. ±SS, min.-maks.	0,49±0,08 (0,33- 0,71)	0,46±0,06 (0,33- 0,60)	0,069	0,49±0,06 (0,39- 0,60)	0,49±0,08 (0,33- 0,71)	0,724
LAVI ort. ±SS, min.-maks.	20,87±6,58 (11- 40)	17,86±4,91 (10- 29)	0,051*	21,12±4,78 (14-28)	20,76±7,24 (11- 40)	0,393
LVRD ort. ±SS, min.- maks.	0,80±0,40 (0 - 1)	0,93±0,25 (0 -1)	0,117*	0,62±0,50 (0 -1)	0,87±0,33 (0 --1)	0,039*

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

4.8. MİKROALBÜMÜRİYE İLİŞKİN VERİLER

Çalışmaya alınan hastalardan 87'sinin mikroalbüminüri sonucuna erişilmiştir. Mikroalbüminüri açısından değerlendirilen tüm grupta DHT grubundaki hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.003). DHT grubu içerisinde yer alan dipper grubu ile non-dipper grubu arasında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm grupta mikroalbüminüri ve KB ilişkisi Tablo 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.13: Tüm grupta mikroalbüminüri ve kan basıncı ilişkisi

	Toplam (n=87)	Dirençli (n=54)	Regüle (n=33)	p	Dipper (n=16)	Nondipper (n=30)	p
Mikroalbümin n (%)							
Evet	20 (23)	18 (33)	2 (6)	0,003	3 (18)	15 (39)	0,140
Hayır	67 (77)	36 (67)	31 (94)		13 (82)	23 (61)	

Albüminüriye neden olabilecek önemli bir neden olarak DM dışlandıktan sonra değerlendirilen verilerde, DHT grubu ile regüle HT grubu arasında mikroalbüminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. DM dışlandıktan sonra mikroalbüminüri ve KB ilişkisi Tablo 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.14: Diyabet dışlandıktan sonra mikroalbüminüri ve kan basıncı ilişkisi

	Toplam (n=41)	Dirençli (n=22)	Regüle (n=19)	p	Dipper (n=9)	Nondipper (n=13)	p
Mikroalbümin n (%)							
Evet	5 (12)	5 (22)	0 (0)	0,051	1 (11)	4 (30)	0,3
Hayır	36 (88)	17 (78)	19 (100)		8 (89)	9 (70)	

4.9. LABORATUVAR SONUÇLARINA İLİŞKİN VERİLER

Çalışmaya alınan tüm hastalarda açlık kan şekeri (AKŞ) açısından DHT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p= 0,02). Dirençli grup içerisinde yer alan dipper grubu ile non-dipper grubu arasında, non-dipper grubu lehine AKŞ yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p= 0,003).

Çalışmaya alınan hastalardan DHT grubunda olanlar ile regüle HT grubu içinde olanlar arasında, DHT grubu lehine HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.011). Dirençli grup içerisinde yer alan dipper grubu ile non-dipper grubu arasında da HbA1c açısından DHT grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,047). Bu iki durum DHT etyolojisinde önemli bir yeri olan DM açısından önemlidir.

DHT grubu ile regüle HT grubu arasında serum kreatinin yönünden DHT grubu lehine anlamlı farklılık saptansa da (p=0.01); CKD-EPI GFR sonuçları açısından bu gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan DHT grubunda olanlar ile regüle HT grubu içinde olanlar arasında lipid paneli açısından anlamlı fark saptanmamakla beraber, dirençli grup içerisinde yer alan dipper grubu ile non-dipper grubu arasında dipper grubu lehine HDL kolesterol yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.046). Laboratuvar bulgularına ilişkin özellikler Tablo 4.15'te verilmiştir.

Tablo 4.15: Laboratuvar bulgularına ilişkin özellikler

	Dirençli n=60	Regüle n=33	p	Dipper n=18	Nondipper n=42	p
Laboratuvar değeri, ort. ±SS, min.-maks.						
Wbc	7,61±1,80 (4,02- 12,20)	7,50±1,39 (5,25- 12,49)	0,735	7,62±1,93 (4,66- 12,20)	7,61±1,76 (4,02- 11,89)	0,985
Nötrofil	4,58±1,34 (0,51- 7,96)	4,20±1,26 (2,10- 8,14)	0,176	4,42±0,96 (3,06- 6,96)	4,65±1,48 (0,51- 7,96)	0,468
Lenfosit	2,22±0,86 (0,92- 5,98)	2,52±0,58 (1,53- 4,55)	0,03#	2,40±1,15 (0,92- 5,98)	2,13±0,71 (1,05- 3,69)	0,529#
Monosit	0,54±0,15 (0,26- 1,06)	0,57±0,12 (0,36- 0,85)	0,133#	0,55±0,17 (0,26- 0,90)	0,53±0,15 (0,35- 1,06)	0,747
Hgb	13,80±1,86 (8,10- 17,90)	13,85±0,86 (12,10- 15,70)	0,856	13,42±2,01 (8,10- 16,00)	13,95±1,79 (9,60- 17,90)	0,341
Mcv	84,51±5,64 (67,80- 100,30)	84,46±4,33 (71,90- 93,10)	0,997#	83,88±6,66 (67,80- 99,60)	84,77±5,22 (74,10- 100,30)	0,651#
Plt	254,21±72,8 (142,00-453,00)	254,72±57,26 (149,00-370,00)	0,569#	293,11±75,05 (207,00-445,0)	237,54±65,97 (142,00-453,00)	0,005#
Mpv	11,17±4,96 (8,30- 48,50)	10,25±0,94 (8,80- 13,10)	0,026#	10,33±0,63 (9,30- 11,50)	11,53±5,90 (8,30- 48,50)	0,203
Platekrit	0,27±0,07 (0,15-0,44)	0,25±0,05 (0,16- 0,38)	0,673#	0,31±0,07 (0,21- 0,44)	0,25±0,07 (0,15- 0,44)	0,011
Akş	153,68±72,34 (80,00- 389,00)	115,64±36,98 (83,00- 270,00)	0,02#	118,61±37,58 (80,0- 232,0)	168,71±78,57 (86,00- 389,00)	0,003#
Üre	36,28±11,63 (16,00- 65,00)	34,24±9,48 (20,00- 58,00)	0,363	34,44±11,87 (16,00- 65,00)	37,07±11,57 (17,00- 60,00)	0,435
Kreatinin	1,05±0,22 (0,69- 1,72)	0,94±0,22 (0,72- 1,87)	0,01#	1,08±0,23 (0,69- 1,62)	1,03±0,22 (0,72- 1,72)	0,458
Ckd-Epi Gfr	64,85±16,42 (29,00- 100,00)	69,39±14,89 (35,00- 95,00)	0,179	70,33±15,54 (40,00-100,0)	63,35±15,64 (29,00- 96,00)	0,088
Ldl*	119,87±34,41 (52,00- 206,00)	131,00±39,84 (32,00- 231,0)	0,219	114,41±30,84 (52,0- 167,0)	122,20±35,93 (65,00- 206,00)	0,413
Hdl *	46,19±10,64 (25,00- 70,00)	50,66±10,85 (36,00- 81,00)	0,069#	42,35±8,38 (32,00- 61,00)	47,82±11,16 (25,00- 70,00)	0,046#
Trigliserid	213,78±209,98 (46,00-1178,00)	178,11±71,04 (69,00- 287,0)	0,781#	188,94±108,59 (47- 485)	224,35±241,01 (46,00- 1178,00)	0,448
Total kolesterol*	203,10±44,06 (106,00-295,00)	217,33±39,50 (138,0- 319,0)	0,143	194,70±39,05 (106,0- 275,0)	206,67±46,03 (131,00- 295,00)	0,323
Hba1c**	8,19±2,37 (5,50- 13,60)	6,38±0,82 (5,20- 8,00)	0,011#	6,88±1,67 (5,50- 9,80)	8,59±2,43 (5,60- 13,60)	0,047#
Mikroalbumin***	136,76±341,70 (0,48- 2133,50)	13,91±17,12 (3,47- 99,87)	0,003#	27,25±38,94 (0,48- 150,90)	182,87±399,08 (4,72- 2133,50)	0,08#

*Lipid paneli için dirençli grupta 57 hastanın, regüle grupta 27 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Dirençli grupta 17 dipper, 40 nondipper hastanın verisine ulaşılmıştır.** HbA1c değeri için dirençli grupta 34 hastanın, regüle grupta 15 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Dirençli grupta 8 dipper, 26 nondipper hastanın verisine ulaşılmıştır.***Mikroalbumin değeri için dirençli grupta 54 hastanın, regüle grupta 33 hastanın verilerine ulaşılmıştır. Dirençli grupta 16 dipper, 38 nondipper hastanın verisine ulaşılmıştır. # Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda DHT grubunun %31,1'i erkekler; %68,9'u kadınlar tarafından oluşmuştur. DHT prevelansının net olarak ortaya konamamasıyla da bağlantılı olarak bu duruma ilişkin demografiye yönelik literatürde çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu konunun kapsamlı bildirilerinden en sonuncusu sayılabilecek olan, 2014 yılında Gijo'n-Conde ve ark. tarafından İspanyol toplumundan oluşan ve 6292 kişilik DHT'si olan bir grupta yapılan çalışmada grubun %43'ü erkekler; %57'si kadınlar tarafından oluşturulmuş (61). Çalışma bulgularımız bu anlamda literatürle kısmen uyumludur; bizim çalışmamızda kadın hasta oranı bir miktar daha fazla saptanmıştır. Bu kısmi farklılığın atıfta bulunulan çalışmanın vaka sayısının fazlalığından ve dolayısıyla homojenitenin sağlanmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DHT'li bireylerin %50,8'i 65 yaş ve üzerini oluştururken yaş sınırını 60 yaşa çektiğimizde bu oranın %68,4 olduğunu saptadık. Gijo'n-Conde ve ark. ise yaptıkları çalışmada 60 yaş ve üzeri bireylerin tüm grubun %78,1'ini oluşturduğunu bildirmiştir (61). Bu anlamda çalışmamız ile literatür arasında kısmen farklılık mevcuttur. Bu durumun yine çalışmalara alınan vaka sayısı farklılığından, bununla beraber çalışmanın yapıldığı toplumda kişilerin DHT'si olsa dahi, iyi komplikasyon kontrolü sayesinde uzamış yaşama erişebilmiş olabileceklerinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Obezite ile kötü KB kontrolü arasında güçlü bir ilişki bulunduğu öteden beri bilinen bir durumdur (7). Çalışmamızda DHT grubunda %67,2; regüle HT grubunda %61,8 obezite durumu saptanırken her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda dipping ve non-dipping durumuna göre de obezite açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Gijo'n-Conde ve ark. kendi çalışmalarında DHT grubunda obezite görülme sıklığının %52,2; dirençli olmayan HT grubunda ise %40 olarak bildirmişlerdir (61). Irvin ve ark. non-dipping ve gece KB yüksekliğine ilişkin "Jackson Heart Study" çalışmalarında obezite durumunu DHT olan grupta %60,5; DHT olmayan grupta obezite

durumunu ise %56,3 olarak bildirmişler; her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (62). Çalışmamızın obezite verileri literatür ile bu anlamda uyumludur. Obezitenin tüm dünyada DHT için önemli risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DHT grubunda sigara içme oranı %19,7; regüle HT grubunda sigara içme oranı %8,8 olarak saptanmıştır; her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sigara içmenin KB kontrolünde olumsuz bir faktör olduğu (63) ve bu durumun DHT'si olan hastalarda KB kontrolünü zorlaştıracağı bilinmektedir. Gijo'n-Conde ve ark. kendi çalışmalarında DHT grubunda sigara içme oranını %4,6 olarak bildirmişlerdir (61). Irvin ve ark. DHT grubunda sigara içme oranını %2,4; DHT olmayan grupta %7.4 olarak bildirmişlerdir ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (62). Çalışmamızın sigara kullanımı hakkındaki verileri bize DHT grubunda sigara öyküsünün daha kuvvetli olduğunu göstermektedir. Bu durum KB kontrolünde çektiğimiz zorluğun bir nedeni olabilir. Yine de geçmişe göre düşük sigara içme oranlarımızın son yıllarda ülkemizde gerçekleştirilen sigara ile mücadele hamlesinin başarılı olmasıyla da ilişkili olabileceğini ifade edebiliriz. Bizim verilerimiz bu anlamda literatürle benzerlik taşımaktadır.

Çalışmamızda DHT grubunda %55,7; regüle HT grubunda ise %44,1 oranında DM saptanmıştır; her iki grup arasında ve dirençli grup içerisindeki dipping ve non-dipping grubu arasında DM görülme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. DM, HT ile beraber sık görülen bir sağlık problemidir. DM'nin KB kötü kontrolü, non-dipping paterni ve DHT açısından bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir (38). Irvin ve ark. DHT grubunda DM görülme sıklığını %53,5 olarak bildirmişlerdir (62). Bu anlamda çalışmamıza ait DM gözlenme sıklığına ait verilerin literatür ile uyumlu olduğunu ifade edebiliriz. Regüle HT ve DHT grubu ile DHT grubunu oluşturan dipping ve non-dipping grupları arası farklılık saptanmaması çalışma öncesi beklentilerimizle uyumlu olmasa da literatür bilgileri ile uyumludur.

Çalışmamızda DHT grubunda KBH %35 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda DHT grubu ile regüle HT grubu arasında KBH açısından fark

saptanmamıştır. KBH, DHT için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (64). Gijo'n-
Conde ve ark. çalışmalarında KBH sıklığını %7,5 olarak bildirmiştir (61) Irvin
ve ark. DHT grubunda KBH görülme sıklığını %29,4 olarak bildirmiştir (62).
Gruplar arası farklılık saptanmaması çalışma öncesi beklentilerimizle uyumlu
olmasa da literatür bilgileri ile uyumludur. KBH varlığı hem DHT gözlenmesi
için bir risk faktörü; hem de DHT yönetimi için zorlaştırıcı bir etmendir.

Çalışmamıza alınan tüm hastalarda ve özellikle DHT grubunda en sık
kullanılan ilaç grubu diüretiklerdir. Irvin ve ark. DHT grubunda en sık kullanılan
ilaç grubunu diüretikler olarak bildirmişlerdir (62). Bu anlamda literatür ile
çalışmamızın verileri uyumluluk içindedir. Bu durum literatüre uygun olarak,
regüle olmayan hastalarda diüretiklerin tercih edildiğini göstermektedir.
Çalışmamızda ADE inhibitörü veya ARB kullanım toplam oranı DHT grubunda
%100 olarak saptanmıştır. ARB kullanan hasta sayısı 60 (%63,2) olarak
saptanırken, ADE inhibitörü kullanan hasta sayısı 35 (%36,8) olarak
saptanmıştır. Irvin ve ark. DHT grubunda ADE inhibitörü veya ARB kullanım
toplam oranını %79,1 olarak bildirilmiştir (62). Bu anlamda DHT grubu için
ikinci sık kullanılan ilaç grubunun ARB ve ADE inhibitörleri olduğunu ifade
edebiliriz. Çalışmamızın verilerine dayanarak, en pahalı ilaç gruplarından birisi
olan ve ADE inhibitörlerine üstünlüğü bulunmayan ARB sınıfının en sık tercih
edilen gruplardan birisi olmasını tıp ekonomisi açısından bir yük oluşturduğunu
düşünmekteyiz. Bu anlamda HT pratiğinde çalışan hekimlerin daha çok bilgiye
ihtiyaç duyduklarını düşünüyoruz. Çalışmamızda DHT grubunda kalsiyum
kanal blokeri kullanım oranı %75,4; beta bloker kullanım oranı %59 olarak
saptanmıştır. Irvin ve ark. çalışmalarında aynı grupta beta bloker kullanım
oranını %62,8; kalsiyum kanal bloker kullanım oranını ise %76,7 olarak
bildirmişlerdir (62). Çalışma verilerimiz kalsiyum kanal blokeri ve beta bloker
kullanımı açısından literatür ile uyumluluk içindedir. Çalışmamızda dipping ve
non-dipping durumuna göre ilaç kullanımı karşılaştırıldığında özellikle non-
dipping durumundan koruyucu bir ilaç sınıfı saptanmamıştır. Literatüre
baktığımız zaman ise Irvin ve ark. genel olarak KB yüksek tüm grupta non-
dipping durumundan koruyucu ilaç sınıfı olarak diüretikleri bildirmişlerdir (62).
Ancak bizim çalışma grubumuzda zaten non-dipping ve dipping grupları DHT

grubunun tamamını oluşturduğu için bu anlamda bir fark saptanamayacağını düşünebiliriz.

Çalışmamızda DHT grubunda hastaların kullandığı ortalama ilaç sayısı 3,58 olarak saptanmıştır. Gijo'n-Conde ve ark. ise çalışmalarında bu sayıyı 3,44 olarak bildirmişlerdir (61). Bu anlamda bulgularımız literatür ile uyumludur. Çalışmamızda DHT grubunda 4 ve üzeri ilaç kullanan hasta oranı %52,4 olarak saptanmıştır. Bu yüzden her ne kadar DHT tanımı yapılırken en az 3 ilaçtan bahsedilse de hastaların çoğunun 4 ve üzeri ilaca gereksinim duyduklarından bahsedebiliriz. Bu durumdan kullanılan ilaç sınıflarının maksimum doza çıkılmaması (maksimum dozlarında yan etki gözlenmesi nedeniyle), bu yüzden de farklı sınıf ilaçların tedaviye kombinasyon rejimleri olarak eklenmesinin de payının büyük olduğunu düşünüyoruz.

Karotis ateroskleroza, sol ventrikül hipertrofisi, vasküler retinopati, periferik arter hastalığı, serebral beyaz cevher hastalığı, mikroalbuminüri, artmış aortik sertlik gibi birçok uç organ hasar belirteci ile pozitif ilişkisi olan bir durumdur. Birçok çalışmada koroner ve serebral ölümcül ve ölümcül olmayan olayla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (65-68). Bizim çalışmamızda DHT grubu ile regüle HT grubu arasında KİMK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (sağ KİMK için $p= 0.02$; sol KİMK için $p=0.016$). Ancak dirençli grup içerisindeki dipping ve non-dipping durumuna sahip olan hastalar arasında KİMK açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Cuspidi ve ark. toplamda 13 çalışmadan derledikleri meta-analizde normotansif, tedavi edilmemiş hipertansif ve tedavi edilmiş hipertansiflerden oluşan 3753 kişilik grupta non-dipping paterni ile KİMK arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (69). Ancak DHT grubu içerisindeyken dipping ve non-dipping durumuna göre karotis intima media kalınlığı ilişkisini bildiren yayın bulunamamıştır. Çalışma öncesi KİMK açısından dipping ve non-dipping grupları arasında non-dipping grubu lehine anlamlı farklılık beklenmekteydi. Ancak verilerin değerlendirilmesi neticesinde farklılık saptanmamıştır. DHT grubu dışında kalan HT popülasyonunda dipping/non-dipping durumu bu anlamda bir fark ifade ederken DHT grubunda bu durumun KİMK açısından

bizim çalışmamızda bir fark oluşturmadığını ifade edebiliriz. Bu durumun çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Yaptığımız çalışmada kardiyak yönden subklinik ve klinik organ hasarını değerlendirmek üzere incelediğimiz transtorasik EKO verilerinde DHT grubu ve regüle HT grubu arasında anlamlı bir farklılık saptamadık. DHT grubu içerisinde yer alan dipping ve non-dipping hasta grupları arasında da EKO parameteleri açısından anlamlı fark saptamadık. 2010 yılından yayınlanan bir meta-analizde her ne kadar çelişkili çalışmalar bildirilse de, devam eden non-dipping durumunun kardiyak kötü sonlanım ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (70). Bu bildirinin aksine Cuspidi ve ark. 2012'de yayınladıkları ve EKO parametreleri de dahil edilen bir çalışmada (71) artmış gece KB olan kişilerde dipping ve non-dipping durumuna göre subklinik organ hasarı açısından anlamlı bir farklılık olmadığını ifade etmişlerdir. Bu anlamda literatür bilgisi net olmamakla beraber bulgularımızın kısmen literatürle uyumlu olduğunu ifade edebiliriz. EKO verilerinde genel itibarıyla kardiyak yeniden yapılanma (remodelling) incelenmektedir. KB yüksekliğine yönelik tedavilerde özellikle RAAS blokajı yapan ajanların ve beta blokerlerin çalışma popülasyonumuzda sık kullanılmasının EKO verileri neticesinde yapılan değerlendirmede anlamlı farklılık saptanmamasına yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda DHT grubunda regüle HT grubuna göre mikroalbüminüri varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık ve yükseklik saptanmıştır ($p=0.003$). Ancak DHT grubu içerisindeki dipping hasta grubu ile non-dipping hasta grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Mikroalbüminüri subklinik organ hasarı açısından iyi bilinen bir belirteç olarak değerlendirildiğinde DHT'si olanlarda, KB kontrol edilmiş olanlara göre daha yüksek saptandığı önceden bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda ise DM dışlandıktan sonra DHT grubu ile regüle HT grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.051$). Oliveras ve ark. yüksek gece SKB'nin diğer ofis ve AKBÖ parametrelerine göre mikroalbüminüri ile daha iyi korele olduğunu bildirilmişlerdir (73). Oliveras ve ark. çalışmalarında DM grubunu dışlamamışlardır; aksine yayınlarında DM ile yüksek gece SKB ilişkisini daha önceden ortaya koyan referanslara atıf yapmışlardır (73-76). Bu anlamda

bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma öncesinde dipping ve non-dipping grupları arasında non-dipping grubu lehine anlamlı yükseklik saptanacağını düşünmekteydik. Bu farklılığın saptanmamasının nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının düşüklüğü ile ilişkili olabilir.

Laboratuvar verileri incelendiğinde AKŞ açısından DHT grubu ile regüle HT grubu arasında DHT grubu lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.02$). Bu anlamlı farklılık DHT grubu içerisindeki dipping ve non-dipping hasta grupları arasında da non-dipping grubu lehine gözlenmiştir ($p= 0.003$). AKŞ' ye benzer şekilde HbA1c seviyeleri de DHT grubu ile regüle HT grubu arasında DHT grubu lehine anlamlı olarak farklılık saptanmıştır ($p= 0.011$). Bu anlamlı farklılık DHT grubu içerisindeki dipping ve non-dipping hasta grupları arasında da non-dipping grubu lehine gözlenmiştir ($p= 0.047$). Çalışmaya alınan hasta grupları içinde daha önce belirtildiği gibi DM varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumda DM varlığından öte DM'nin kontrolünün DHT grubunda daha kötü olmasının bu farklılıkların nedeni olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda bazı sınırlılıklar vardır. Retrospektif niteliğinden ötürü kayıtların güvenilirliği sınırlıdır. Hasta sayısının azlığı özellikle anlamlı fark saptanmayan uç organ belirteçleri açısından önemli olabilir. Bu bakımdan bu alanda prospektif olarak geniş hasta sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Uygun yaşam tarzı tedbirlerinin yanında bir diüretiğin ve farklı sınıflara ait diğer iki antihipertansif ilacın yeterli dozlarda kullanımını içeren bir tedavi stratejisinin, SKB ve DKB değerlerini sırasıyla 140 mmHg ve 90 mmHg'nin altına düşürememesi halinde mevcut olan HT tedaviye dirençli olarak tanımlanır. Bu çalışmada da ise ses getiren HT kılavuzlarının sonuncusu olan 2017 ACC/AHA HT kılavuzuna göre sınır değerler ofis KB ve AKBÖ'ye göre aşağıya çekildiği takdirde gözlenebilecek uç organ hasarının derecelerini ve gözlenme sıklıklarını incelemek amaçlanmıştır. Bu çalışma neticesinde ortaya çıkan sonuçları şu şekilde sıralayabiliriz;

- 1- Çalışmamızda 2017 ACC/AHA HT kılavuzuna göre belirlenen eşik değerler ışığında hasta sınıflaması yapılmıştır. Ofis KB >130/80 mmHg barajına göre sınıflanan hastalar arasında uç organ hasarı farklılıkları araştırılmıştır. Aynı zamanda DHT kabul edilen grupta sirkadiyen KB' ye göre dipping ve non-dipping hastalar arasında uç organ hasarı karşılaştırılması yapılmıştır.
- 2- DHT'si olan kişiler, hipertansif kişiler karşısında kullandıkları ilaçların fazla olması nedeniyle başta yan etkileri ve ek maliyetleri, olası uç organ hasarları ve yükselmiş ölüm oranları açısından daha yüksek risk altındaki kişilerdir.
- 3- DHT için risk faktörleri arasında sıkça sayılan DM, KBH ve obezite durumu bizim çalıştığımız popülasyonda literatürle uyumlu olarak sıkça gözlenmiştir. Eşlik eden bu morbiditelerin kontrol altına alınmasının DHT grubu için şüphesiz faydaları olacaktır.
- 4- Mikroalbuminüri ve KİMK açısından DHT grubu ve regüle HT grubu arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu parametrelerin hipertansif tüm grupta takibi uç organ hasarı açısından anlam taşımaktadır. Bu parametrelere ilişkin dipping ve non-dipping grubu

arasında fark saptanmaması çalışma öncesi beklentimizle uyumlu değildir. Bu duruma çalışmaya alınan hasta sayısının yeterli olmamasının yol açmış olabileceğini düşünmekteyiz. Mevcut durumun sirkadiyen KB değişimlerinin uç organ hasarı ve prognoza ilişkisi açısından soru işaretlerinin devamına yol açacağını düşünmekteyiz.

- 5- Çalışmamızda EKO parametreleri açısından fark saptanmamıştır. Bu durumun özellikle tüm gruptaki hastalar tarafından sıklıkla kullanılan ADE inhibitörü/ARB grubu ilaçlar ile beta blokerlerin yeniden yapılanmayı engelleyici etkilerine de bağlayabileceğimizi düşünmekteyiz.
- 6- Çalışmamıza alınan hastaların kullandıkları ilaç sınıfları değerlendirildiğinde RAAS blokajında ADE inhibitörleri veya ARB sınıfının hastaların tamamında kullanıldığını tespit ettik. Bu iki sınıf arasında KB düşürücü etki yönünden önemli bir fark olmamasına rağmen ARB sınıfı neredeyse ADE inhibitörlerinin iki katı sıklıkta kullanılmaktadır. Ancak ARB sınıfı ilaçlar sağlık ekonomisine yük oluşturacak oranda maliyetlidir. Bu anlamda hekimlerin ARB kullanımı açısından daha çok bilgilendirilmeleri gerektiğini düşünüyoruz.
- 7- Çalışmamıza aldığımız hastalar açısından 2017 ACC/AHA HT kılavuzu eşik değerleri temel alındığında uç organ hasarı açısından önceki çalışmalara göre (eşik değerin $\geq 140/90$ mmHg olduğu bildiriler) önemli ölçüde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yeni eşik değerlerin HT pratiğine beraberinde getirdiği tartışmalara aksi yönde kanıt oluşturması açısından çalışmamız literatürdeki yerini alacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA*; 289:2363-9, 2003.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017; Nov 13.
3. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent2). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. <http://turkhipertansiyon.org>.
4. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA*; 275: 1571-1576, 1996.
5. Subcommittee G. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens*; 17:151-83, 1999.
6. Whitworth JA, Chalmers J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. *Clin Exp Hypertens*. Oct-Nov; 26 (7-8):747-52, 2004.
7. Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*; 51:1403-19, 2008.
8. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*; 57:1076-80, 2011.

9. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*; 28:355-61,2015.
10. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med*; 354:2368-74, 2006.
11. Kikuya M, Hansen TW, Thijs L, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10- year cardiovascular risk. *Circulation*; 115:2145-52,2007.
12. Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* ;32:2332-40, 2014.
13. 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). *European Heart Journal*;34,2159–2219, 2013.
14. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N 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*;360:1903–1913, 2002.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N 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*;360:1903–1913, 2002.
16. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*;289:2363–2369, 2003.
17. Ergin, A., Topsakal, R. Hipertansiyon: Fizyopatoloji, Klinik ve Tanı. Ç. Erol, (Ed.), *Klinik Kardiyoloji*, (115-132). Ankara: MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2004.
18. Iliodau A, Lichenstein P, Morgenstren R, et al. Repeated blood pressure measurments in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associatons with polymorphisms in the renin-anjiotensin – aldosterone system. *J. Hypertens.*,20: 1543 – 1550, 2002.

19. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: Current Medical Diagnosis and Treatment (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill. Newyork; 404-429. 2005.
20. Kaplan NM: Clinical Hypertension 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, p 63, 2002.
21. Folkow B. Sympathetic nervous control of blood pressure. Am J Hypertens. 2: s:103, 1989.
22. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasocanstriction – volume relationship. J. Hypertens.; 6: 763-777, 1988.
23. Forte RP, Copland M, Smith LM, Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. Lancet; 349:837-842, 1997.
24. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech.; 2: 231-237, 2009.
25. Rocchini AP. Obesity Hypertension. AJH 15: 50S-52S, 2002. King DS, Wofford MR. Obesity and hypertension. Drug Topics 3: 59-67, 2000.
26. O'Brien E, Waeber B, Parati G et al. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ; 322:531–536, 2001.
27. Clark CE, Taylor RS, Shore AC et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet; 379:905–914, 2012.
28. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B et al. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J; 31:85–91, 2010.
29. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. Hypertension; 56: 56–61, 2010.

30. Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B et al. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens*;9:115–119, 1991.
31. Myers MG, Godwin M, Dawes M et al. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension*;55:195–200, 2010.
32. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*;52:1045–1050, 2008.
33. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens*;24:123–134, 2011.
34. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens*;26:1919–1927, 2008.
35. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*;30:1289–1299, 2012.
36. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*;30:1289–1299, 2012.
37. Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*;111:1777–1783, 2005.
38. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*; 53:466–472, 2009.

39. Marcovecchio ML, Patricelli L, Zito M et al. Ambulatory blood pressure monitoring in obese children: role of insulin resistance. *J Hypertens*; 24:2431–2436, 2006.
40. Wolf J, Hering D, Narkiewicz K. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*; 33:867–871, 2010.
41. Pierdomenico SD, Lapenna D, Guglielmi MD et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens*; 10:511–518, 1997.
42. Cuspidi C, Meani S, Salerno M et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens*; 22:273–280, 2004.
43. Tsioufis C, Stefanadis C, Antoniadis D et al. Absence of any significant effects of circadian blood pressure variations on carotid artery elastic properties in essential hypertensive subjects. *J Hum Hypertens*; 14:813–818, 2000.
44. Grandi AM, Broggi R, Jessula A et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol*; 89:1193–1196, 2002.
45. Björklund K, Lind L, Andrén B et al. The majority of nondipping men do not have increased cardiovascular risk: a population-based study. *J Hypertens*; 20:1501–1506, 2002.
46. Nakano S, Ito T, Furuya K, Tsuda S, Konishi K, Nishizawa M, Nakagawa A, Kigoshi T, Uchida K. Ambulatory blood pressure level rather than dipper/nondipper status predicts vascular events in type 2 diabetic subjects. *Hypertens Res* 2004; 27: 647–656.
47. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*.;57:1076-80, 2011.
48. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*.;28:355-61, 2015.

49. Smith SM, Huo T, Delia Johnson B, et al. Cardiovascular and mortality risk of apparent resistant hypertension in women with suspected myocardial ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Am Heart Assoc.*;3:e000660, 2014.
50. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Incident ESRD and treatment-resistant hypertension: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) study. *Am J Kidney Dis.*;63:781-8, 2014.
51. Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, et al. Prevalence, predictors, and outcomes in treatment-resistant hypertension in patients with coronary disease. *Am J Med.*;127:71-81.e1, 2014.
52. Rosa J, Widimsky P, Waldauf P, et al. Role of adding spironolactone and renal denervation in true resistant hypertension: one-year outcomes of randomized PRAGUE-15 Study. *Hypertension.*;67:397-403, 2016.
53. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.*;370:1393-401, 2014.
54. Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *J Am Coll Cardiol.*;58:765-73, 2011.
55. Stergiou GS, Makris T, Papavasiliou M, et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy. *J Hypertens.*;23:883-9, 2005.
56. Liu G, Zheng XX, Xu YL, et al. Effect of aldosterone antagonists on blood pressure in patients with resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.*;29:159-66, 2015.
57. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.*;386:2059-68, 2015.

58. Rodilla E, Costa JA, Perez-Lahiguera F, et al. Spironolactone and doxazosin treatment in patients with resistant hypertension. *Rev Esp Cardiol.*;62:158-66, 2009.
59. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens.*;28:1376-85, 2015.
60. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.*;285:2719-28, 2001.
61. Teresa Gijo'n-Conde, Auxiliadora Graciani, and Jose' R. Banegas Resistant Hypertension: Demography and Clinical Characteristics in 6292 Patients in a Primary Health Care Setting. *Rev Esp Cardiol.*;67(4):270–276, 2014.
62. Marguerite R. Irvin, John N. Booth, Mario Sims et al. The association of nocturnal hypertension and nondipping blood pressure with treatment-resistant hypertension: The Jackson Heart Study. *J Clin Hypertens.*;20:438–446, 2018.
63. Sarvar MS, Islam MS, Al Baker SM et al. Resistant hypertension: underlying causes and treatment. *Drug Res (Stuttg)*. May;63(5):217-23, 2013.
64. Egan BM, Zhao Y, Axon RN et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.*;124:1046-1058, 2011.
65. Davis PH, Dawson JD, Mahoney LT et al. Increased carotid intimal-medial thickness and coronary calcification are related in young and middle-aged adults. The Muscatine study. *Circulation*; 100:838–842, 1999.
66. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med*; 340:14–22, 1999.

67. Hald EM, Lijfering WM, Mathiesen EB et al. Carotid atherosclerosis predicts future myocardial infarction but not venous thromboembolism: the Tromso Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 34:226–230, 2014.
68. Lee S, Cho GY, Kim HS et al. Common carotid intima-media thickness as a risk factor for outcomes in Asian patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Can J Cardiol*; 30:1620–1626, 2014.
69. Cesare Cuspidi, Carla Sala, Marijana Tadic et al. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* ;34(3):385-91, 2016.
70. Cesare Cuspidi, Valentina Giudici, Francesca Negri et al. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 8(6), 781–792, 2010.
71. Cesare Cuspidi, Carla Sala, Cristiana Valerio et al. Nocturnal Hypertension and Organ Damage in Dippers and Nondippers. *Am J Hypertens.*;25(8):869-75, 2012.
72. Oliveras A, Armario P, Hernández del Rey R et al Urinary albumin excretion is associated with true resistant hypertension. *J Hum Hypertens.*; 24:27–33, 2010.
73. Anna Oliveras, Pedro Armario, Nieves Martell-Claro's, et al. Urinary Albumin Excretion Is Associated With Nocturnal Systolic Blood Pressure in Resistant Hypertensives. *Hypertension.* Mar;57(3):556-60, 2011.
74. Mitchell TH, Nolan B, Henry M et al. Microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus relates to nocturnal systolic blood pressure. *Am J Med.*;102:531–535, 1997.
75. Lurbe E, Redo'n J, Kesani A et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.*;347:797– 805, 2002.
76. Palmas W, Pickering T, Teresi J. et al. Nocturnal blood pressure elevation predicts progression of albuminuria in elderly people with type 2 diabetes. *J Clin Hypertens.*;10:12–20, 2008.

8. EKLER

EK 1. Veri toplama formu

**SİRKADİYEN KAN BASINCI DURUMUNA GÖRE DİRENÇLİ VE REGÜLE
HİPERTANSİF OLGULAR ARASINDAKİ UÇ ORGAN HASARI
FARKLILIKLARININ ARAŞTIRILMASI
VERİ TOPLAMA FORMU**

Tarih:

Sosyo-demografik özellikler:

Ad-Soyad:.....

Cinsiyet: Erkek Kadın

Doğum tarihi:

VKİ:

Alışkanlıklar:

Sigara kullanma durumu: Evet Hayır

Hastalık öyküsü:

Diyabet: Evet Hayır

Kronik böbrek hastalığı: Evet Hayır

Hipertansiyon: Evet Hayır

Hipertansiyon yaşı:.....

Ofis kan basıncı:..... Dirençli Regüle

HT 1.İlaç-doğ grubu:.....

HT 2.İlaç-doğ grubu:.....

HT 3.İlaç-doğ grubu:.....

HT 4.İlaç-doğ grubu:.....

HT 5.İlaç-doğ grubu:.....

Ambulatuvar gündüz sistolik:.....
Ambulatuvar gündüz diyastolik:.....
Ambulatuvar gece sistolik:.....
Ambulatuvar gece diyastolik:.....
Ambulatuvar gün sistolik:.....
Ambulatuvar gün diyastolik:.....

EK 1. (devam) Veri toplama formu

Dipping durumu: Evet Hayır

Kullandığı ilaçlar:

Diüretik: Evet Hayır

ACE inhibitörleri: Evet Hayır

ARB: Evet Hayır

Kalsiyum kanal blokeri: Evet Hayır

Beta bloker: Evet Hayır

Alfa bloker: Evet Hayır

EKO parametleri

LVEF	PWT:
EDV/ESV	LVSD:
RWT	LVDD:
LA volüme indeks	İVS:
E/e	sBAP
Snn Ao	TJV
assAo	Ann Ao

EKG: SV1+ (RV5 YA DA RV6) > 3,5 MV :.....

Sol ventrikül hipertrofisi Var Yok

Sağ karotis arter intima media kalınlığı:.....


Sol karotis arter intima media kalınlığı:.....

Ortalama karotis intima media kalınlığı:.....

Laboratuvar bulguları:

WBC	PLATEKRİT	TRİGLİSERİD
NÖTROPİL	AKŞ	TOTALKOLESTEROL
LENFOSİT	ÜRE	HBA1C
MONOSİT	KREATİNİN	SEDİM
HGB	SODYUM	HS-CRP
MCV	POTASYUM	MİKROALBUMİN
PLT	LDL	
MPV	HDL	

EK 2. Etik kurul izni



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926

Konu : **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

TOPLANTI TARİHİ : 19 ARALIK 2017 SALI
TOPLANTI NO : 2017/2
PROJE NO : 17/17 (Değerlendirilme Tarihi: 19.12.2017)
KARAR NO : 17/17-15

Üniversitemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kenan SAĞLAM'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Musa Barış AYKAN'ın uzmanlık tezi olan, 17/17 kayıt numaralı, **"Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Uç Organ Hasarı Farklılıklarının Araştırması"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

BAŞKAN	ÜYE	ÜYE	
Ahmet COŞAR Prof. Dr.	Mükerrem SAFALI Prof. Dr.	Ayhan KILIÇ Prof. Dr.	
ÜYE	ÜYE	ÜYE	ÜYE
Alper GOZÜBÜYÜK Prof. Dr.	Levent KENAR Prof. Dr.	Cumhur SIPAHI Prof. Dr.	Cumhur AYDIN Prof. Dr.
ÜYE	ÜYE	ÜYE	
Cemal Nuri ERÇİN Prof. Dr.	Kazım Emre KARAŞAHİN Prof. Dr.	Murat CELİK Doç. Dr.	
ÜYE	ÜYE	ÜYE	
Bülent PIŞKIN Doç. Dr.	Ceyhan ALTUN Doç. Dr.	Dilek YILDIZ Doç. Dr.	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara
Telefon: 0 (312) 304 6190

EK 3. Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurumu (TUEK) izni



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ



KARAR TARİHİ :22.03.2018
KARAR NO:03

1. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 05.03.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799.E.523 sayılı ve "Süleyman MERTOĞLU (Doktora Tezi)" konulu Uzm. Süleyman MERTOĞLU'nun "Sağlık Çalışanlarının Hastanelerde Bilişim Teknolojilerine Yönelik Tutumları ve Hazır Bulunuşluk Seviyelerinin Bireysel Performansına Etkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
2. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 05.03.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799 sayılı ve "Yard.Doç. Hilal TÜZER (Bireysel Araştırma Projesi)" konulu Dr.Öğr.Üyesi Hilal TÜZER'in "Üriner İnkontinansı Olan Hastalarda Bilgi, Motivasyon, Davranış Becerileri Modeli (IMB) İle Uygulanan Eğitim Programının İnkontinans ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi" başlıklı bireysel araştırma projesi çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
3. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 05.03.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799.E.518 sayılı ve "Tuba YILMAZER (Bireysel Araştırma Projesi)" konulu Öğretim Görevlisi Dr. Tuba YILMAZER'in "Bilgi, Motivasyon, Davranış Becerileri Modeli (IMB Modeli) Tabanlı Müdahale: Stomali Bireyler İçin Türkiye Örneği" başlıklı bireysel araştırma projesi çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
4. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 13.02.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799 sayılı ve "Doç. Dr. Hatice AYHAN (Ayşe Nur DEMİROK)-Araştırma İzni" konulu Doç.Dr. Hatice AYHAN'ın "Servikal Cerrahi Geçiren Hastaların Boyun Hareketliliğinin ve Servikal Boyunluk Kullanımı ile İlgili Uygulamaların İncelenmesi" başlıklı bireysel araştırma projesi çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
5. GEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm.Öğr. Dr. Coşkun Fırat ÖZKEÇECİ'nin 06.03.2018 tarihli, SAYI:50687469-604.02-E.2955 sayılı "Dr. Coşkun Fırat ÖZKEÇECİ'nin Araştırma İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Okula Giden Çocuklarda, Günlük Besin ve Enerji İhtiyaçlarının Karşılanmasında Kahvaltının Yeterliliğinin Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
6. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan Uzm.Öğr. Dr. Musa Barış AYKAN'ın 07.03.2018 tarihli, SAYI:50687469-619-E.3005 sayılı "Dr. Musa Barış AYKAN'ın Araştırma İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Sirkadiyen Kan Basıncı Durumuna Göre Dirençli ve Regüle Hipertansif Olgular Arasındaki Üç Organ Hasarı Farklılıklarının Araştırılması" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
7. GEAH Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde görev yapmakta olan Doç.Dr. Kemal ŞİMŞEK'in 19.02.2018 tarihli, SAYI:50687469-301.99-E.2133 sayılı "Doç.Dr. Kemal ŞİMŞEK'in-Araştırma İzni Hk." konulu dilekçesi ve "Karbonmonoksit İntoksikasyonu Olan Hastalarda Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Tiyol/Disülfid Dengesi Üzerine Etkisi" başlıklı bireysel araştırma projesi çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmüştür.
8. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü 12.03.2018 tarihli, SAYI: 90169164.799.E-630 sayılı ve "Özlem DEMİR (Tez Çalışması)" konulu Doktora Öğrencisi Özlem DEMİR'in "Kamu Hastanelerinde ve Özel Hastanelerde Yapılan Dış Çevre Analizinin Vizyon ve Misyon Oluşturmaya Etkileri Hakkında Yönetici Görüşleri (Ankara İlinde Bir Uygulama)" başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile uygun görülmemiştir.

(Handwritten signatures)

Genel olarak elektronik imza suretiyle <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 6c776c34b-9042-4d12-8f5b-637eb946316c kodu ile erişebilirsiniz.
gull Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu ile güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.