

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

**DİPPER ve NON DİPPER HİPERTANSİYONU OLAN  
HASTALARIN SERUM OSTEOPONTİN DÜZEYİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Murat KÜÇÜKUR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mehmet AKBULUT**

**ELAZIĞ  
2015**

## DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Prof.Dr. Mehmet AKBULUT

**Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Mehmet AKBULUT \_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Yanımda olup, sürekli desteklerini esirgemeyen sevgili aileme;

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan Prof.Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Necip İLHAN, Yrd. Doç. Dr. Orhan DOĞDU' ya teşekkürlerimi borç bilirim.

Ayrıca bu eğitim süresince beraber çalıştığım ve gelişmemde önemli payı olan Prof. Dr. Engin BOZKURT ve diğer hocalarıma, doktor arkadaşlarıma, değerli sağlık personeline ve tüm mesai arkadaşlarıma en derin duygularıyla teşekkür ederim.

## ÖZET

Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve önlenabilir özelliği ile önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hipertansiyon üzerindeki sorular dipper ve non-dipper kan basıncı kavramının doğmasına sebep olmuştur. Çalışmamızda ambulatuvar kan basıncı izlemi yaptığımız ve dipper, non-dipper grubu olarak ayırdığımız hipertansiyon hastalarımızda osteopontin (OPN) düzeyinin değerlendirilmesi ve oluşan farklılığın ortaya konulmasını amaçlandı.

Çalışmada prospektif olarak 1 Ocak 2014, 15 Eylül 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hipertansiyon hastaları değerlendirildi. Bunların arasından çalışmaya alınma kriterlerine uyan hipertansiyon hastalarına ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. AKBİ ile yapılan ölçümlerle, gece ölçülen kan basıncı değerinin gündüz değerine göre % 10 veya daha fazla düşme olmasıyla dipper hipertansiyon, % 10' dan daha az düşme olması ile non-dipper hipertansiyon tanısı konuldu. Çalışmanın homojenizasyonu açısından, her iki gruptan 40 hastanın değerlendirilmesi planlandı. Her iki gruptan yeterli sayıda hastanın değerlendirilmesi ile çalışma sonlandırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda ekokardiyografik inceleme yapıldı ve alınan kan örnekleri ile serum OPN düzeyi ELİZA yöntemi ile değerlendirildi.

Çalışmaya alınan dipper ve Non-dipper hipertansiyonu olan hastaların serum osteopontin düzeyi arasında anlamlı bir fark saptandı ( NDHT: 215.5±114.4, DHT: 152.1±92.7 p= 0,008) Kadın ve erkek cinsiyet arasında OPN düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ( K: 171.59±105.32, E: 220.44±111.45 p=0,80). NDHT grubunda, DHT grubuna göre sol ventrikül kütleinde, sol atriyum çapında düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( IVS; NDHT: 11.6±1.2, DHT: 10.3±1.5 p<0.001). Non- dipper hipertansiyon grubunda, DHT grubuna göre Total kolesterol düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (NDHT: 209.1±28.2, DHT: 189.7±33.2 p=0.006).

Sonuç olarak elde ettiğimiz verilerle NDHT hasta grubunda OPN düzeyi ile DHT grubundaki OPN düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. NDHT grubunda kalp kütleinin artışı ve kan lipid düzeyi DHT grubuna göre daha yüksek izlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dipper, Non Dipper, Hipertansiyon, Osteopontin, Düzey

## ABSTRACT

### COMPARING THE SERUM OSTEOPONTIN LEVELS OF THE PATIENS WITH DIPPER AND NON-DIPPER HYPETENSION

Hypertension is an important cause of mortality and morbidity with its preventable characteristics affecting millions of people all over the world. The questions on hypertension has led to the birth of *dipper* and *non-dipper blood pressure* concepts. The purpose of our study is to evaluate the Osteopontin (OPN) levels in our hypertension patients who were separated as dipper and non-dipper groups whose ambulatory blood pressures were observed by us; and we also aimed to determine the difference between the groups.

The hypertension patients who applied to Firat University Hospital, Cardiology Department Polyclinic between the dates January 1, 2014 and September 15 2014 were evaluated prospectively in the study. The patients who met the criteria for being included in the study were observed for ambulatory blood pressure. With the measurements made with AKBI, the blood pressure that was measured at night was diagnosed as *dipper hypertension* because it decreased 10% or more when compared with the values measured during the day; and as non-dipper hypertension because there was less than 10% decrease. In terms of the homogenization of the study, 40 patients from each group were planned to be evaluated. With the evaluation of patients in sufficient number from each group, the study was completed. Echocardiographic examinations were performed in the patients who were included in the study, and the serum OPN level was measured with the ELIZA Test with the blood samples taken from the patients.

A meaningful difference between the serum osteopontin levels of the patients with dipper and non-dipper hypertension who were included in the study was detected (NDHT:  $215.5 \pm 114.4$ , DHT:  $152.1 \pm 92.7$   $p= 0,008$ ). No statistically meaningful difference between the male and female genders in terms of the OPN levels was observed (K:  $171.59 \pm 105.32$ , E:  $220.44 \pm 111.45$   $p=0,80$ ). In the NDHT Group, a statistically meaningful difference was detected in the left atrium diameter/level, in the left ventricle mass according to the DHT Group (IVS; NDHT:  $11.6 \pm 1.2$ , DHT:  $10.3 \pm 1.5$   $p < 0.001$ ). The Total Cholesterol Level was found as being

statistically higher at significant level in the Non-dipper Hypertension Group when compared with the DHT Group (NDHT: 209.1±28.2, DHT: 189.7±33.2 p=0.006).

In conclusion, according to the data we have obtained, a statistically meaningful difference has been detected between the OPN level of the NDHT patient group, and the OPN level of the DHT Patient Group. No meaningful difference was observed between the genders. The *Heart Mass Increase* and the *Blood Lipid Level* in the NDHT Patient Group were observed as being higher when compared with the DHT Patient Group.

**Key Words:** Dipper, Non-dipper, Hypertension, Osteopontin, Level

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vii</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b>	<b>xi</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Hipertansiyon Tanımı Ve Sınıflama	2
1.1.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması	5
1.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	8
1.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	10
1.1.4.1. Genetik faktörler	12
1.1.4.2. Fetal gelişim döneminde etkilenme	13
1.1.4.3. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu	15
1.1.4.4. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)	16
1.1.4.5. Renal sodyum tutulumu	17
1.1.4.6. Hiperinsülinemi ve insülin direnci	18
1.1.4.7. Vasküler hipertrofi	19
1.1.4.8. Endotel disfonksiyonu	20
1.1.4.9. Osteopontin	20
1.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri	22
1.1.5.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi	23
1.1.5.2. Renal sisteme etkileri	26
1.1.5.3. Nörolojik etkiler	27
1.1.5.4. Göz tutulumu	28
1.1.5.5. Periferik arter hastalığı	29
1.1.6. Kan Basıncı Ölçümü Ve Klinik Değerlendirme	29

1.1.6.1. Klinik ölçümler	30
1.1.6.2. Evde kan basıncı ölçümü	31
1.1.6.3. Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu ve Dipper-Nondipper kan basıncı kavramı	32
1.1.6.4. Beyaz Önlük (izole klinik) Hipertansiyonu	34
1.1.6.5. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon	35
1.1.6.6. Yalancı Hipertansiyon	35
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>36</b>
2.1. Çalışmanın amacı	36
2.2. Çalışma tasarımı ve ölçümler	37
2.3. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü	37
2.4. Kan örneklerinin toplanması	38
2.5. Ekokardiyografik inceleme	38
2.6. İstatiksel Analiz	38
<b>3. BULGULAR</b>	<b>40</b>
3.1. Araştırma popülasyonu	40
3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme	40
3.3. Ambulatuvar kan basıncı değerleri	41
3.4. Labaratuvar parametreleri	45
<b>4.TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>75</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi	4
<b>Tablo 2.</b>	ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013	4
<b>Tablo 3.</b>	NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011	5
<b>Tablo 4.</b>	Sekonder Hipertansiyon Nedenleri	6
<b>Tablo 5.</b>	Yeni tanı konulmuş hipertansiyonda labaratuvar incelemeleri	7
<b>Tablo 6.</b>	Tanımlanabilir Hipertansiyon Nedenleri ve Tarama Testleri	8
<b>Tablo 7.</b>	Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon sebepleri	13
<b>Tablo 8.</b>	Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması	24
<b>Tablo 9.</b>	Hipertansiyonda Prognozu Etkileyen Faktörler	25
<b>Tablo 10.</b>	Kan basıncı ölçüm tekniklerinin karşılaştırılması	33
<b>Tablo 11.</b>	Ambulatuvar kan basıncı ölçüm endikasyonları	33
<b>Tablo 12.</b>	Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı	34
<b>Tablo 13.</b>	Çalışmadan dışlanma kriterleri	36
<b>Tablo 14.</b>	Hastaların demografik özellikleri	40
<b>Tablo 15.</b>	Cinsiyete göre demografik özellikler	40
<b>Tablo 16.</b>	Ekokardiyografik değerlendirme	41
<b>Tablo 17.</b>	Ambulatuvar kan basıncı değerleri	41
<b>Tablo 18.</b>	Cinsiyete göre kan basıncı değerleri	41
<b>Tablo 19.</b>	Non-dipper hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı değişimleri	43
<b>Tablo 20.</b>	Dipper hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı değişimleri	44
<b>Tablo 21.</b>	Gruplara göre labaratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	46
<b>Tablo 22.</b>	Cinsiyetler arası kolesterol düzeyleri	46
<b>Tablo 23.</b>	Hastaların hipertansiyon dışı risk faktörleri ve ilaç kullanım özellikleri	46
<b>Tablo 24.</b>	Hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması	47
<b>Tablo 25.</b>	Gruplara göre osteopontin düzeyi	47
<b>Tablo 26.</b>	Cinsiyete göre osteopontin düzeyi	48
<b>Tablo 27.</b>	Osteopontin ile kan basıncı arasındaki ilişki	48

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Kan basıncı kontrolünde yer alan uzun ve kısa vadeli faktörler.	11
<b>Şekil 2.</b> Fetal dönemdeki etkilenme ve erişkin hipertansiyonu arasındaki ilişki	15
<b>Şekil 3.</b> Osteopontinin biyolojik fonksiyonları	22
<b>Şekil 4.</b> Tedavi edilmemiş hipertansiyon hastasının doğal seyri	23
<b>Şekil 5.</b> Sistolik kan basıncında gruplar arası değişim	45
<b>Şekil 6.</b> Gruplara göre osteopontin düzeyi	48

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AF</b>	Atriyal fibrilasyon
<b>A-I</b>	Anjiyotensin 1
<b>A-II</b>	Anjiyotensin 2
<b>ACE</b>	Anjiyotensin konverting enzim
<b>AKBİ</b>	Ayaktan kan basıncı izlemi
<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>AME</b>	Akut miyokart enfarktüsü
<b>AT1</b>	Anjiyotensinojen 2 tip 1 reseptörü
<b>AT2</b>	Anjiyotensinojen 2 tip 2 reseptörü
<b>CHGA</b>	Chromogranin A
<b>DHT</b>	Dipper hipertansiyon
<b>DKB</b>	Diyastolik kan basıncı
<b>DM</b>	Diyabetes mellitus
<b>eGFR</b>	Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı
<b>EKBT</b>	Evde kan basıncı takibi
<b>EKG</b>	Elektrokardiyografi
<b>ESC/ESH</b>	European society of cardiology / european society of hypertension
<b>JNC</b>	Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>KBY</b>	Kronik böbrek yetmezliği
<b>KMP</b>	Kardiyomiyopati
<b>KV</b>	Kardiyovasküler
<b>KY</b>	Kalp yetmezliği
<b>LA</b>	Sol atriyum
<b>LV</b>	Sol ventrikül
<b>LVEF</b>	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>LVH</b>	Sol ventrikül hipertrofisi
<b>NDHT</b>	Nondipper hipertansiyon
<b>NICE</b>	National institute for health and clinical excellence
<b>NO</b>	Nitrik oksit
<b>PAH</b>	Periferik arter hastalığı
<b>PKWB</b>	Pulmoner kapiller wedge basınç

<b>RAAS</b>	Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
<b>SKB</b>	Sistolik kan basıncı
<b>SSS</b>	Santral sinir sistemi
<b>SV</b>	Serebrovasküler
<b>YDSKB</b>	Yirmi dört saatlik sistolik kan basıncı
<b>YDDKB</b>	Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı

## 1. GİRİŞ

Hipertansiyon tüm dünyada doktora en sık başvurma ve en sık ölüm nedenlerinden birisidir ve yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi ile oluşabilecek komplikasyonlarda azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlanabilir (1). Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan değeri yoktur, ancak kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur (2).

Dünya nüfusunun 2025 yılında %29,2'sinin hipertansif olacağı ve bunun çoğununda gelişmekte olan ülkelerde yaşayacağı öngörülmüştür (3). Ülkemizde yapılmış hipertansiyon prevalans çalışmalarına göre erişkin nüfusta her üç kişiden birinde hipertansiyon vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40.7, antihipertansif ilaç kullanma oranı %31.1, kan basıncının kontrol altında olma oranı tüm hipertansiflerde %8.1'dir (4).

Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. KB, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritm ile değişmektedir (5). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritm yeni bir sınıflandırmanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'da az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (6).

Bu tanımlamayla birlikte hipertansiyonun risk faktörleri arasındaki kişisel değişkenlerin yeri daha çok sorgulanmaya başlanmıştır. Diüurnal kan basıncı değişkenliğindeki mekanizma hala tam olarak netlik kazanamamıştır, ancak muhtemelen geceleri otonomik sistemdeki dengenin sempatik sistem lehine kayması, uyku kalitesinin kötülüğü, azalmış parasempatik sistem aktivasyonu, glukokortikoid kullanımı, renal hastalık varlığı gibi birçok faktör sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyon hastalarında böyle bir sınıflandırma yapılmasının sebebi non-dipper grubunda daha fazla kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin kaynaklandığının düşünülmesindedir (7-9).

Osteopontin birçok hücre tipi tarafından sentezlenen ve hücre adezyonu, anjiyojenez, apoptozis, inflamatuvar yanıtlar, ektopik kalsifikasyon ve tümör metastazı gibi çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan bir proteindir. (40).

Biz bu çalışmamızda yeni tanı almış veya medikal tedavi alıyor olan dipper ve non-dipper hipertansiyon hastalarında serum osteopontin düzeylerindeki değişimin, artan tansiyon değerlerinde, mediatör olarak değerini araştırmayı amaçladık.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1 Hipertansiyon Tanımı Ve Sınıflama**

Hipertansiyon (HT), kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerinde seyretmesi ya da kalp, beyin, bobrek ve göz gibi hedef organlarda hasar riskini artıracak şekilde yükselmesi olarak tanımlanabilir. Hipertansiyon doğrudan sebep olduğu morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalık insidansını da arttıran güçlü bir risk faktörüdür (1). Kan basıncının ölçümü ilk kez 1733'de İngiliz İlahiyat öğrencisi Stephan Hales tarafından, at femoral arterinin içine cam kanül yerleştirilerek yapılmıştır (11).

1886'da Riva Rocci, günümüzde geneleksen olarak kullanılan civalı manometre ile ölçüm yapmış, üst kolda şişirilebilen manşon uygulayıp, brakial arterde akımı durdurmuş ve böylece sistolik kan basıncını (SKB) ölçmüştür (12). Nikolai Korotkoff, 1905'de, şişirilebilen manşon altına brakial arter üzerine gelecek şekilde bir stetoskop yerleştirmiş ve manşon inerken duyulan ilk sese sistolik kan basıncı (SKB), ölçülen son sese ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak tanımlamıştır (13).

Hipertansiyon, bir başka deyişle kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör vardır, bu yüzden hipertansiyondan sorumlu tek bir mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü, böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır (14).

Kan basıncı = kardiyak debi x periferik rezistans formülü ile ifade edilir (15).

Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde eşik bir kan basıncı değerinin olmadığı gibi yükselen kan basıncı değerleriyle kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı görülmüştür (16). Tarih boyunca hipertansiyon konusunda hangi parametlerin kullanılacağı da değişiklik göstermiştir. Bu konuda eski dönemlerde yapılan çalışmalarda sadece DKB üzerinde daha fazla durulduğu için diyastolik kan basıncı değerlerinin kardiyovasküler olaylar açısından daha önemli bir gösterge olduğuna inanılıyordu (17). Fakat sonraki çalışmalarda kardiyovasküler mortalitenin hem diyastolik hemde sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18). İlk olarak, 1977'de yayınlanan JNC1 raporunda HT için eşik değer DKB için 105 mmHg ve üzeri olarak kabul edilmiştir, ve tedaviye başlama sınırı ise DKB 90 mmHg ve üzeri olarak tanımlanmıştır (16). 1980 de yayınlanan JNC2 raporunda DKB 90 mmHg ve üzeri değerler HT olarak kabul edilmiş ve bu değerden sonra tedavi önerilmiştir (17). Bu kılavuzlarda sistolik kan basıncı hakkında öneri bulunmamaktadır. 2003 ESH/ESC kılavuzuna göre ise hastanın sistolik yada diyastolik kan basınçlarından hangisi yüksekse hasta o kategoriye koyulup tedavi edilmeli ve hipertansiyon tedavisi toplam kardiyovasküler riske göre belirlenmelidir denmiştir (18). Günümüzde ise SKB'nın KV risk için daha güçlü bir gösterge olduğu bilinmektedir (19). JNC-6 raporunda 130-139 mmHg sistolik ve 85-89 mmHg diyastolik kan basıncı değerleri yüksek normal olarak tanımlanmış ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (20). JNC-7 Raporunda ise farklı olarak 120-139 mmHg sistolik ve 80-89 mmHg diyastolik kan basıncı değerleri prehipertansiyon olarak değerlendirilmiştir. Prehipertansiyon evresi hastalık evresinden ziyade hipertansiyon geliştirme olasılığı yüksek bireylerin yönlendirilmesi için önemlidir (21).

Güncel tanımlamalarda ise hipertansiyon, SKB'nın 140 mmHg ve/veya DKB'nın 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olmasıdır (19). Aslında HT'nin olumsuz sonuçları tanımlanan bu sınırların dahada altında görülmeye başlayabilir. Bir milyon bireyi kapsayan bir metaanalizde KV riskin SKB 115-110 mmHg, DKB 75-70 mmHg düzeyinden itibaren düşen tansiyon değerlerine paralel olarak kardiyovasküler hastalık ve iskemik inme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada SKB'de her 20 mmHg, DKB'da her 10 mmHg artışla KV riskin 2 kat arttığı saptanmıştır (22).

SKB’de her 2 mmHg düşüş, KAH nedenli mortalitede %7, inme nedenli mortalitede%10 azalma ile ilişkili bulunmuştur (23).

Artan deneyim ve bilgi birikimine paralel olarak profesyonel kuruluşlarca kılavuzlar hazırlanmakta ve kanıta dayalı tıp temel alınarak hekimlerin uygulamalarında ortak bir payda sağlanmaya çalışılmıştır. Güncel üç farklı kılavuzdan bahsedebiliriz. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kan Basıncı Eğitim Programı tarafından 2014 yılında yayınlanan JNC 8 raporu, diğeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından yayınlanan ESC/ESH 2013 kılavuzu (Tablo 2) ve en son olarak Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından hazırlanan 2011 yılına ait kılavuzdur (Tablo 3)

2011 yılında yayınlanan NICE HT kılavuzu, tanı basamağına ayaktan ve ev kan basıncı ölçümlerini eklemiştir (23).

2014 yılında çıkan JNC 8 raporunda herhangi bir sınıflandırma veya bir tanımdan söz edilmemekte, ancak ilaçla tedaviye başlama sınırları belirtilmektedir. Bu durum bize kavramsal tanımlamayı hatırlatsada JNC 7 raporunda hipertansiyon evrelendirmesi tablodaki gibidir (Tablo 1).

**Tablo 1.** JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi (24)

Evre	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥ 160	ve/veya	≥ 100

**Tablo 2.** ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013 (25)

EVRE	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 (Hafif) Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 (Orta) Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 (Şiddetli) Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90



**Tablo 3.** NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011 (23)

<b>EVRE</b>	<b>TANIM</b>
<b>Evre 1 Hipertansiyon</b>	Klinik kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde (EKBT) ortalama kan basıncının 135/85 mmHg ve üzerinde olması
<b>Evre 2 Hipertansiyon</b>	Klinik kan basıncının 160/100 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT’de gündüz kan basıncı ortalamasının veya EKBT’de ortalama kan basıncının 150/95 mmHg ve üzerinde olması
<b>Şiddetli Hipertansiyon</b>	SKB’nin 180 mmHg veya daha yüksek ya da DKB’nin 110 mmHg veya daha yüksek olmasıdır.

### **1.1.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması**

Sistemik hipertansiyon, primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta toplanır. Birincisi nedeni bilinmeyen esansiyel HT, ikincisi ise altta yatan tanımlanabilir sebebin var olduğu sekonder HT’dir. HT olgularının yaklaşık %5-%10’u sekonder hipertansiyondur (26).

Sekonder hipertansiyon nadir görülmesine rağmen altta yatan hastalık tedavisinden sonra kan basıncının tamamen normale döndüğü ve daha kolay kontrol edildiği gösterilmiştir (27).

Ailede HT öyküsü olmaması, hipertansiyonun 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra ortaya çıkması, çoklu sistem yakınmaları, medikal tedaviye direnç göstermesi, önceden etkili tedaviyle düzenli tansiyonlara sahip olan hipertansiyon hastasında tansiyon değerlerinin bozulması, evre 3 HT olması, belirgin hedef organ hasarının varlığı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir nedeni düşündüren ve destekleyen bulguların varlığı, sekonder hipertansiyon tanısını destekleyen belirteçlerdir (26).

**Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri (27, 28)**

<b>Egzोजen maddeler</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Oral kontraseptif ilaçlar</li><li>• Glukokortikoidler</li><li>• Glisirizininik asit</li><li>• Eritropoetin</li><li>• Siklosporin</li><li>• Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar</li></ul>
<b>Renal hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Renovasküler hastalıklar</li><li>• Renal parankimal hastalıklar</li><li>• Birincil sodyum tutulumu (Liddle ve Gordon sendromu)</li><li>• Renin üreten tümörler</li><li>• Wilms tümörü</li></ul>
<b>Endokrin hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer aldosteronizm</li><li>• Konjenital adrenal hiperplazi</li><li>• Feokromasitoma</li><li>• Cushing sendromu</li><li>• Hipo/hipertiroidi</li><li>• Hiperparatiroidi</li><li>• Akromegali</li></ul>
<b>Aort koarktasyonu</b>	
<b>Gebelik</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gebeliğin indüklediği hipertansiyon</li></ul>
<b>Nörolojik hastalıklar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut serebrovasküler iskemi</li><li>• Uyku-Apne Sendromu</li><li>• Akut stres ve akut porfiri</li><li>• Guillain-Barré Sendromu Kuadripleji</li><li>• Ailesel disotonomi</li><li>• Artmış kafa içi basıncı</li><li>• Polinevrit</li></ul>

Labaratuvar incelemeleri, ek risk faktörlerinin varlığına yönelik kanıtlar bulma, ikincil hipertansiyonu araştırma ve uç organ hasarının varlığını veya yokluğunu aramaya yöneliktir (29).

Kan basıncı yüksekliğine yol açabilecek özgün, potansiyel olarak geri dönüşümlü bir sebeple sekonder hipertansiyonu olan erişkin hastalar nispeten küçük bir oranda tespit edilebilir. Ancak, hipertansiyonun genel prevalansının yüksekliği nedeniyle, sekonder hipertansiyon dünya genelinde milyonlarca insanı etkileyebilir. Eğer başlangıç değerlendirmesi hastada sekonder hipertansiyon şüphesi yaratıyorsa Tablo 6’da özetlenen özgün tanısal işlemler gereklidir (29).

**Tablo 5.** Yeni tanı konulmuş hipertansiyonda labaratuvar incelemeleri (24)

<b>Rutin testler</b>
- Hemoglobin ve/veya hematokrit
- Açlık plazma glikozu
- Serum total kolesterolü, LDL, HDL,
- Açlık serum trigliseridleri
- Serum sodyum ve potasyumu
- Serum ürik asidi
- Serum kreatinini (ve hesaplanmış GFH)
- İdrar analizi: mikroskopik inceleme; dipstick testi ile idrarda protein; mikroalbuminüri tetkiki
- 12- derivasyonlu EKG
<b>Öykü, fizik muayene ve rutin labaratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek ek testler</b>
- HbA1c (açlık plazma glukozu >5,6 mmol/L ise (102 mg/dl) veyaönceden diyabet tanısı varsa)
- Kantitatif proteinüri (dipstick testi pozitif ise), idrar potasyum ve sodyum düzeyi ve oranları
- Ev ve 24 saat ayaktan KB izlemi
- Ekokardiyogram
- Aritmi varlığında Holter izlemi
- Efor testi
- Karotis ultrasonografisi,
- Periferik arter/ abdominal ultrason
- Nabız dalga hızı
- Ayak bileği kol indeksi
- Fundoskopi
<b>İleri incelemeler</b>
- Dirençli ve komplike hipertansiyon varlığında beyin, kalp, böbrek ve damar hasarı yönünden daha ileri araştırmalar yapılması zorunludur
- öykü, fizik muayene veya rutin ek testler düşündürüyorsa ikincil hipertansiyon araştırılmalıdır

**Tablo 6.** Tanımlanabilir Hipertansiyon Nedenleri ve Tarama Testleri (24, 29)

TANI	TANISAL	TEST
	Başlangıç inceleme	Ek tanısal inceleme
<b>Kronik böbrek hastalığı</b>	İdrar analizi, Serum kreatinin/ kreatinin klirensi, eGFR, Renal doppler USG	Radyoizotop renografi, Böbrek biyopsisi
<b>Aort koarktasyonu</b>	Anamnez, Alt ekstremita kan basıncının düşük olması, İki scapula arası üfürüm	BT anjiyografi, ekokardiyografi, Aortografi
<b>Cushing Sendromu ve diğer glukokortikoid fazlalığı durumları (ilaç alımı dahil)</b>	Anamnez, 24 saatlik idrarda serbest kortizol	Gecelik deksametazon supresyon testi, Yüksek doz deksametazon supresyon testi, Adrenal BT
<b>Primer aldosteronizm ve mineralokortikoid artışı yapan diğer durumlar</b>	Plazma ve idrar potasyumu, plazma renin aktivitesi, 24 saatlik idrarda plazma aldosteron/ renin oranı	Tuz yüklemesi sonrası plazma ve idrar aldosteronu, Adrenal BT, Renal ven örnek alımı
<b>İlaç nedenli veya ilişkili</b>	Anamnez, ilaç taraması	
<b>Feokromositoma</b>	Plazma ve idrarda metanefrin, Plazma ve idrarda katekolamin düzeyleleri	Klonidin supresyon testi, Adrenal BT/MR ve sintigrafi
<b>Renovasküler HT</b>	Kaptopril izotop renografi, Renal doppler USG	MR/BT anjiyografi, Renal arteriyografi
<b>Akromegali</b>	Plazma insülin benzeri büyüme hormonu, ILGH-somatomedin C	Glukoz supresyon testi
<b>Uyku-Apne Sendromu</b>	Uykuda oksijen satürasyon ölçümü	
<b>Tiroit / paratiroid hastalıkları</b>	TSH, sT3, sT4, Serum PTH	

### 1.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon genellikle asemptomatik seyrederek ve ciddi morbidite, mortalite nedenidir (22). Gün geçtikçe önemi yükselen bir toplum sağlığı sorunudur ve dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Akut miyokart enfarktüsü (AME), iskemik inme, kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarında (PAH) en sık tanımlanan ve geri dönüşlü bir risk faktörüdür (30).

Dünyadaki erişkinlerin 2005 yılının verilerine göre, ~%26,4'de hipertansiyon vardır, 2025 yılında ise bu oranın %29,2 ulaşması beklenmektedir (3). Hipertansiyon dünyada her yıl 7,6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişide ise sakatlık oluşmasına sebep olur (31). Ülkemizde ise her dört ölümden birinin sebebidir (32). Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve Amerika Birleşik Devletlerinde 60-69 yaş arası bireylerin yarısından fazlası, 70 yaş üzeri bireylerin ise dörtte üçünde yüksek kan basıncı problemi mevcuttur (24). Bu artan oranın nedeni yaş düzeyinin yükselmesiyle beraber kişilerin gün geçtikçe obez olmasından kaynaklanmaktadır. Yaşın bu konudaki etkisi Framingham çalışmasında gözlenenmiş olup, 20 yıllık gözlemlerde 55-65 yaşındaki normotansif bireylerin neredeyse %90'ı hipertansif olmuştur (33). Ayrıca yaş ve eşlik eden hipertansiyonun kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı 61 prospektif çalışmanın incelendiği metaanalizde açıkça ortaya konmuştur (17). Dünya genelinde ise yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu, yılda yaklaşık 7 milyon insanın HT'ye bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (34).

Türk hipertansiyon Prevalans-İnsidans çalışmalarında 4 yıllık insidans hızı % 21.3 bulunmuştur. Türkiye'de 18 yaş üstü HT prevalansı %31,8 (erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1) olarak saptanmıştır. Ülkemizde de HT prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir ve 40-79 yaş grubunda kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Toplumda ekonomik olarak etkin kabul edilen orta yaş (35-64 yaş) grubunda HT prevalansı %42,3 (Erkeklerde %34.8, Kadınlarda %49) olarak bulunmuştur. Yaşlı nüfusta ( $\geq 65$  yaş) HT prevalansı ise %75,1 (Erkeklerde: %67.2, Kadınlarda: %81.7)'dir. 30 yaş altı hipertansiyon sıklığı ise %12 bulunmuştur (35). İzole sistolik hipertansiyon (SKB $\geq$ 140mmHg, DKB<90 mmHg) prevalansı %4.8'dir ve cinsiyet farkı yoktur. İzole sistolik HT prevalansı yaşla birlikte artarak 80 yaş üzerinde %28.6'ya ulaşmaktadır. İzole diyastolik HT prevalansı ise %7.1 olarak bulunmuştur ve erkeklerde (%7.8) kadınlardan (%6.5) biraz daha yüksektir. Ayrıca erişkinlerde prehipertansif evre %63 oranında gözlemlenmiştir. Türkiye'deki hipertansif hastaların %40'ı hastalıklarının farkındayken, %31'i antihipertansif ilaç kullanıyordu. Antihipertansif ilaç kullanan hastaların %20'si tüm antihipertansif hastaların ise %8'inde hipertansiyon kontrol altındaydı (35). Oysaki ABD'de ise HT açısından farkındalık oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kontrol altındaki kan

basıncı oranı %34'tedir (24). Ayrıca, Türkiye Hipertansiyon İnsidans Çalışmasının 2007 verilerine göre ise, tedavi edilme oranı %40'a, kontrol altında olma %13,6'ya yükselmiştir (35).

Sistolik HT prevalansı ise yaşla birlikte artar ve 50 yaş üzerinde görülen en yaygın HT formudur. SKB'daki artış hayat boyu devam ederken, DKB'da 50 yaşına kadar yükselme gözlenir, daha ileri yaşlarda aynı düzeyde kalır veya düşme eğilimi izlenir. Bu nedenlerle, 50 yaş altı bireylerde diyastolik HT daha önemli bir KV risk faktörü iken, 50 yaş üstü bireylerde sistolik HT daha önemli bir risk faktörüdür (36). Sistolik ve diyastolik basınç farkı olarak tanımlanan nabız basıncının KV risk üzerine etkisi incelendiğinde, 55 yaşın altında risk açısından düşük değere sahip olduğu, ancak daha ileri yaşlarda daha güçlü bir tahmin değeri sağladığı görülmüştür (37-40).

#### **1.1.4. Hipertansiyon Fiziopatolojisi**

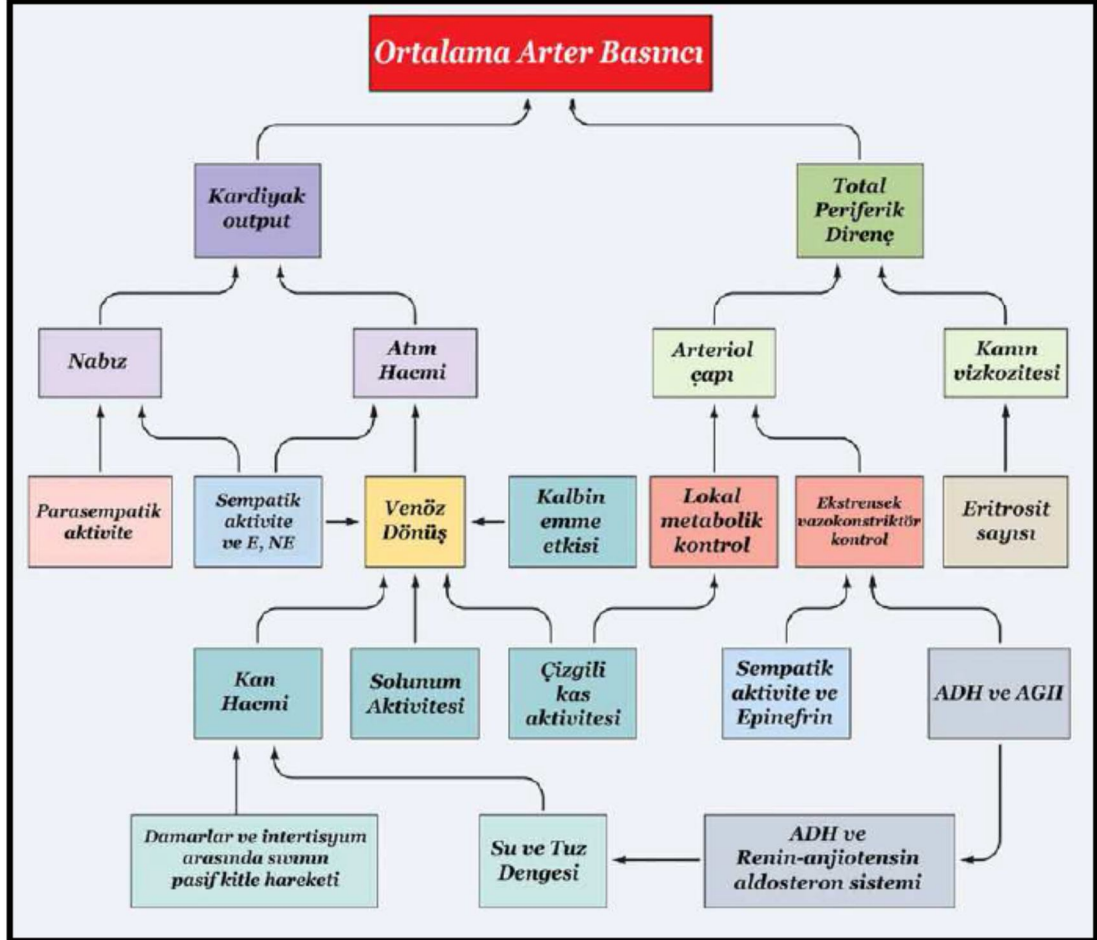
Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altına alınamamış kan basıncı kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonlara yol açar. Birçok antihipertansif ilaç olmasına rağmen hedef kan basıncına ulaşmış hasta oranı halen düşüktür (3, 41).

Hastaların %20'sinden daha azında hipertansiyon tek başına bulunur. Genellikle, dislipidemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve obezite ile birliktelik gösterir. Bundan dolayı hipertansiyonda oluşabilecek olumsuz sonuçlar artar ve tedavi seçimleri etkilenir (1).

Ortalama arter basıncı belirlenmesinde dört önemli ana faktör vardır. Bunlar kardiyak debi (atım hacmi x nabız), arteriyol direnci (total periferik direnç), damar sistemindeki toplam kan hacmi ve kanın arter, ven sistemindeki rölatif dağılımıdır. Kan basıncındaki kısa vadeli değişimi kardiyak debi ve arteriyol direnci belirlerken, uzun vadeli değişimden ise böbrek ve endokrin sistem sorumludur (42).

Kan, kalbin oluşturduğu basınç ile dolaşım sisteminde hareket eder. Bir damardaki kan akımı, damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ve damar direncine bağlıdır (43).

Sistemik dolaşımında, kan akımına karşı oluşan dirence, total periferik direnç denir. Ortalama kan basıncı ise, kardiyak debi (kalp hızı x atım hacmi) ve total periferik direncin çarpımı ile belirlenir (43).



**Şekil 1.** Kan basıncı kontrolünde yer alan uzun ve kısa vadeli faktörler (44).

Kardiyak output ve periferik arter direnci arasındaki uyumsuzluk yüksek kan basıncı tablosuna yol açmaktadır (45).

Periferik direncin belirlenmesinde en önemli rolü damar çapı oynar. Damar çapındaki küçük değişikliklerin kan akımı üzerinde, büyük etkisi vardır (43).

HT hastalarında, total periferik vasküler direnç artarak etkisini bütün damar yataklarında gösterir. Kalp hızı artmıştır ancak kardiyak indeks ve atım volümü genellikle normal veya düşüktür (43).

Kesin bir nedenin bulunmadığı kan basıncı yüksekliği tablosuna, esansiyel, primer veya idiyopatik HT denir. Tanımlanabilir veya kesin bir nedenin olmaması şeklinde bir tanımlama tam olarak doğru bir tanımlama değildir. Esansiyel

hipertansiyon etiolojisinde nörohormonal, renal, metabolik, vasküler endotel, genetik faktörler ve çevre gibi bir çok sebebin etkili olduğu kabul edilmektedir (37). Obezite ve insülin direnci, yüksek alkol ve tuz tüketimi, yaşlanma, sedanter yaşam, stres, düşük potasyum ve kalsiyum alımı gibi bir çok faktör kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir (47).

Hipertansiyon gelişiminde, genetik faktörler, fetal dönemdeki etkilenmeler, sempatik sinir sistemindeki aktivasyon, renin anjiyotensin aldosteron sistemi, renal sodyum tutulumu, hiperinsülinemi ve insülin direnci, vasküler hipertrofi ve endotel disfonksiyonu rol oynar.

#### **1.1.4.1. Genetik faktörler**

Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen vardır. Ancak hipertansiyon aile içi geçişli Mendel veya multifaktöryel kalıtım gibi iki farklı mekanizma ile hipertansiyona yol açar (48-50).

Esansiyel hipertansiyonun büyük bir çoğunluğu birden fazla gen noktasındaki mutasyona bağlı, yani poligenetiktir. Somut olarak hipertansiyona yol açtığı kanıtlanmış gen mutasyonu çok fazla değildir. Araştırmacılar özellikle Renal tuz atılımını düzenleyen genler, hücre membranında sodyum naklini düzenleyen genler, santral sinir sisteminin strese yanıtını düzenleyen genler ve kan basıncına vasküler yatağın yanıtını düzenleyen genlerin kan basıncı yüksekliğine neden olabileceği gerekçesi ile çalışmalarını bu yönde yoğunlaştırmıştır (51).

Anjiyotensinojen geni, Anjiyotensin converting enzyme (ACE) geni, anjiyotensin II tip 1 resöptör geni, Chromogranin A (CHGA) geni, sempatik sinir sistemini düzenleyen gen mutasyonları, sodyum kanallarındaki mutasyonlar ve  $\alpha$ -adducin geni gibi birçok gendeki polimorfizmlerin esansiyel hipertansiyonda rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (49-50).

Ailesel hipertansiflerde yapılan çalışmalar kan basıncı değişkenliğinin %40-50'sinden genetik, %10-30'undan çevresel faktörlerin sorumlu olduğunu göstermektedir (15).

Ailesel hipertansiflerde, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında, kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin



çocuklarının hipertansif olma , düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (15).

Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla konkordans elde edilmektedir (40, 41).

Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir kısmında mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (Tablo 7) (48).

**Tablo 7.** Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon sebepleri

<b>Kaıtsal Hastalık</b>	<b>Patogenez</b>
Aldosteronizm	Aldosteron artar
Adrenal Hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Adrenal Hiperplazi V	17-alfa hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Renal yetmezlik
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter Sendromu	Hiperaldosteronizm
Fabry hastalığı	Renal arterioler stenoz
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
Ailesel feokromasitoma Polikistik	Katekolamin artışı
Böbrek hastalığı	Renin artışı, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

Hipertansif hastalarda genetik etmenler temelde iki grup olarak incelenmektedir. Bunlar monogenik ya da poligenik formlardır. Monogenik formlar daha ender izlenirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişikliklerdir. Çok daha sık görülen poligenik formda ise oldukça heterojen birçok sorun grubu aynı hastada bulunabilir (54). Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en güçlü ilişkili genler renin-anjiyotensin-aldosteron (RAAS) sistemi ile ilgilidir. Bunlar anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-II tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozukluklarda; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal disfonksiyonun varlığı söz konusudur (55).

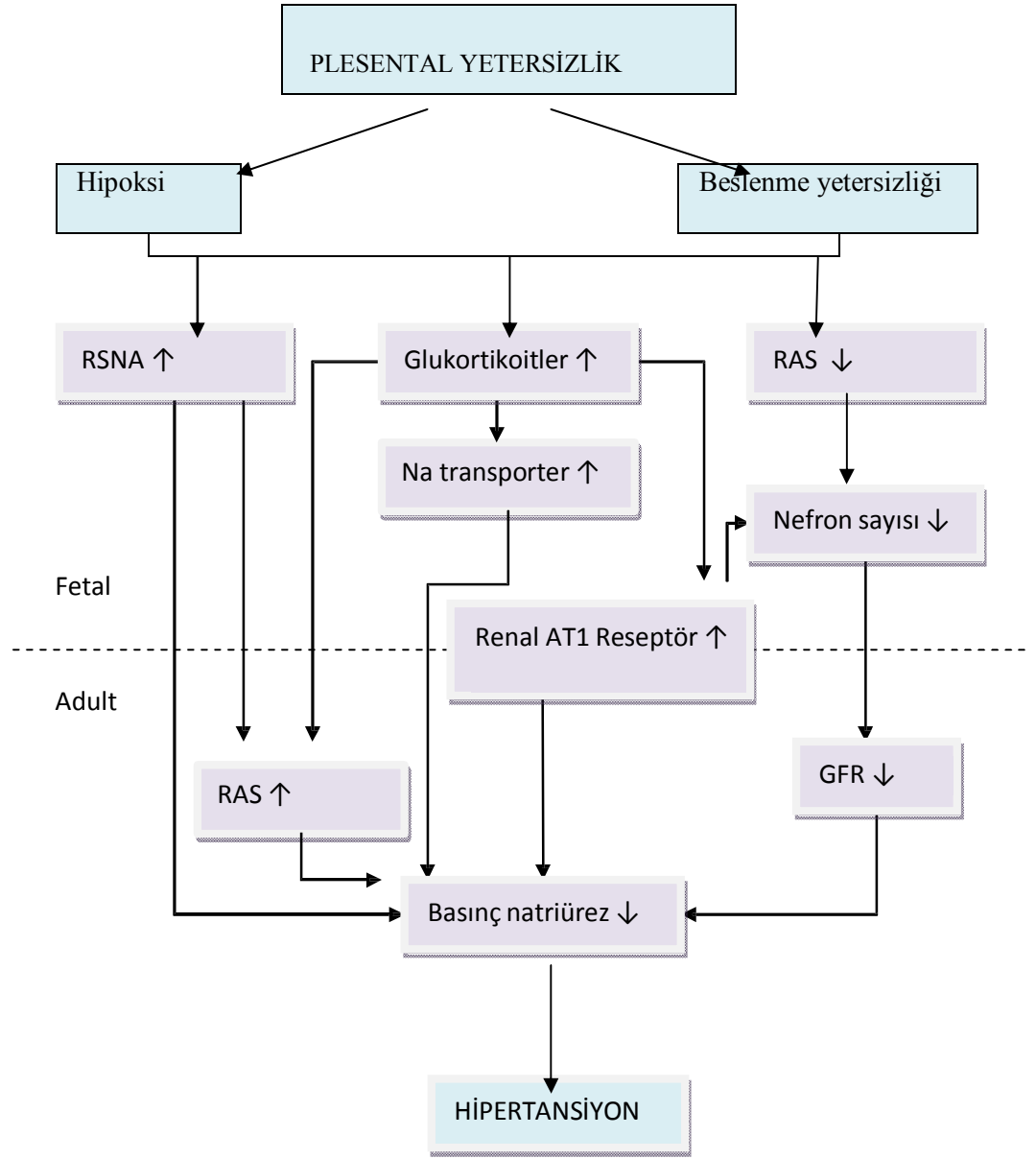
#### **1.1.4.2. Fetal gelişim döneminde etkilenme**

Epidemiyolojik çalışmalarla, yetişkin dönemdeki HT ve KV hastalıkların kökeni intrauterin dönemde karşılaşılan zorluklarla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla KV hastalıklar ile intrauterin faktörler

arasındaki ilişkiyi gösteren bulgular edinilmiş ve düşük doğum ağırlığı ile erişkin HT'si arasında ilişki olduğu gözlemlenmiştir (56).

Fetal beslenme yetersizliği sonucu düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde daha yüksek sistolik kan basınçlarına sahip olduğu rapor edilmiştir (57). İntrauterin gelişim geriliğine bağlı olarak nefrojenezde azalmayla, toplam nefron sayısı azalarak erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir (58). Bu bulgu, postmortem çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu çalışmalarda normotansif hastalar ile hipertansif hastalar karşılaştırılmış ve nefron sayısının normotansiflerin yarısı kadar olduğu gösterilmiştir (59).

Fetal dönemde glukokortikoidler büyüme ve gelişmeyi etkilerken yüksek steroid düzeyi nefron sayısını azaltır, ve hipertansiyon gelişiminde etkili olur. HT endotelial nitrik oksit (NO) biyoaktivitesi ve oksitadif stres ile yakından ilişkilidir. Düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde endotelial disfonksiyon söz konusudur, ve nitrik oksit (NO) biyoaktivitesi azalmıştır (56).



**Şekil 2.** Fetal dönemdeki etkilenme ve erişkin hipertansiyonu arasındaki ilişki

**RSNA:** Renal sempatik sinir aktivitesi, **RAS:** Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi, **GFR:** Glomerüler filtrasyon hızı)

### 1.1.4.3. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Santral sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde, kalp böbrekler ve periferik damarlar üzerinde etki göstererek kalp debisi ve damar direncini artırır. Ayrıca sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS uyarılmasına bağlı olarak kalp hızında artış

periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve sonuç olarak kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca damar düz kas hücresinde hipertrofiye yol açar ve buna bağlı olarak damar sertliği gelişimine yol açar (60). SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla vazokonstriksiyona neden olur (60). Sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonunu ve jukstaglomerüler aparatından renin salınımını uyarır (61).

Santral sinir sistemi aktivitesi özellikle genç hipertansif bireylerde artmıştır. SSS aktivasyonu zaman geçtikçe etkisini yitirir, ve hipertansiyonun uzun süreli varlığındaki etkisi giderek azalır. Ancak artmış SSS sinir sistemi aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal etkiler (damar düz kas hücresi hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması), etki azalsa bile kan basıncı yüksekliğinin devam etmesine neden olur (62). Özellikle bu hasta grubunda artmış kalp hızı ve kan basıncıyla beraber, bu popülasyonun yaklaşık %30'unda norepinefrin artışında söz konusudur. Bunlarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır, ve bir kısmında beta adrenerjik uyarıma bağlı olarak plazma renin düzeyide artmıştır. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda çift taraflı sempatik denervasyonun HT gelişimini en gellediği görülmüştür (60, 63). Baroreseptör mekanizmadaki bozukluk ve serebral kaynaklı patolojilerde artmış SSS aktivasyonu söz konusudur (64, 65).

Santral sinir sistemi aktivitesinin özellikle sabah saatlerinde alfa sempatik aktivitede meydana getirdiği artış, artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (66). Ayrıca obezite, Uyku-Apne Sendromu, erken dönem tip 2 diyabetes mellitus (DM) veya prediyabet, KBY ve KY hastalarında, siklosporin gibi medikal ajan kullanımlarında, sempatik aktivasyon artışı saptanmıştır (67).

#### **1.1.4.4 Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)**

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RA-AS) hem hipertansif ve hem de normotansiflerde kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin böbrekte jukstaglomerüler aparatından salgınır ve karaciğerden salgınan anjiyotensinojenin, anjiyotensin-I'e çevrilmesini sağlar. Anjiyotensin-I ise anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. Ve böylece RAAS'nin fizyopatolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) üzerinden

gerçekleşir (68). Bu yol haricinde, kalp ve sistemik arterlerde Kimaz adı verilen bir serin proteaz ile alternatif olarak A-I'in A-II'ye dönüşümü sağlanır (69).

Fizyolojik olarak RAAS kanama veya hiponatremi gibi nedenlerle oluşabilecek hipovolemik hipotansiyona karşı tepki vermek üzere tasarlanmış bir savunma sistemidir (69).

Anjiyotensin-II'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır. Etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. A-II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tübüler sodyum geri alımı SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılır. Ayrıca kan basıncı arttığında negatif feedback ile renin salınımı inhibe edilir. AT-II, güçlü bir büyüme faktörü ve mitojendir. Esansiyel hipertansiyonu olanlarda renin inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerde plazma renin düzeyleri her zaman kan basıncı düzeyiyle orantılı olmaz. Sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 2 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nefron heterojenitesidir (68). iskemik nefronlardan salınan renin plazmada yüksek veya normal renin düzeylerine yol açarak A-II nin fizyopatolojik etkilerinin oluşmasına yol açar. diğ er bir sebep ise hipertansif bireylerin önemli bir oranda non modülatör olmasıdır (70).

Anjiyotensin-II oluşumu ACE aktivitesinden bağımsız bir şekilde oluşabilir. bundan ise kalpte ve kan damarlarında dolaş an serin proteaz kimaz aktivitesi sorumlu tutulmaktadır. RAAS'ın bu aktivitesi kardiyovasküler hastalıklarda daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir (71).

#### **1.1.4.5. Renal sodyum tutulumu**

Böbreklerden sodyum tutulumu ve atılımı arasındaki dengenin bozulmasını sağlayan bir kaç mekanizma vardır. Bu bozulmaya yol aç an sebeplerden birisi konjenital ve edinsel nedenlere bağı lı olarak nefron sayı ve fonksiyonlarının azalması ve buna bağı lı olarak filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır. Bu intrauterin geliş me geriliğine bağı lı olabileceği gibi konjenital oligonefropatiye bağı lı da olabilir. Filtrasyon yüzeyinin azalmasına bağı lı olarak böbreklerden sodyum atılımı

azalmakta ve kan basıncı kısır bir döngü halinde yükselmekte ve sistemik tansiyonu arttırmaktadır (72).

Aynı mekanizma ilerleyici renal hastalıkla seyreden diyabet ve başka birçok edinsel hastalıklar içinde geçerlidir. Bir diğer mekanizmada da basınç natriürez ilişkisi bozulmuştur. Normal kişilerde kan basıncı arttığında, böbreklerden su ve sodyum atılımı artırılarak basınç normal düzeylere düşürülür. Bu mekanizmanın bozulması ile kan basıncı regülasyonu sağlanamaz hale gelir ve kan basıncı yükselir (73).

Bir diğer patolojide ise sodyum retansiyonuna yol açan nefron heterojenitesi söz konusudur. Böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrinsek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması nedeniyle, renin salınımında artış olur. Ve iskemik nefronlardan salınan renin , normal nefronlarda sodyum atılımını engeller. Böylece kan basıncı yükselmesine neden olur (74). Ayrıca membrana bağlı sodyum transportu bozukluklarında da kan basıncı yükselmesi görülebilir. Diyetle alınan sodyum miktarı arttırıldığında su tutulumu artar buna bağlı olarak kalp debisinde artışa yol açılır, bu da renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirirerek kan basıncı yüksekliğine sebep olur (75). Bu nedenle sodyum alımının azaltılması lazımdır (76). Hücre içi sodyum artışı ile, hücre içi kalsiyum artışı meydana gelir. Bu da esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışına yol açar (77). 2008 yılı verilerine göre Türkiye' de tuz alımı yeteri kadar önemsenmemekte ve günlük tuz alımı 18 gram seviyelerindeydi (78). Fazla sodyum alımının kan basıncı yüksekliğinden bağımsız olarak inme ve sol ventrikül hipertrofisini arttırma ve renal fonksiyonları bozma etkisi vardır (79, 80).

#### **1.1.4.6. Hiperinsülinemi ve insülin direnci**

İnsülin direnci, glukozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (81). İnsülin direnci kardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli rol oynar ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda insülin direnci oldukça sık görülür. Özellikle obez hastalarda lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitleri, insülinin karaciğer tarafından metabolize edilmesini engellemekte, ve bu hastalar hiperinsülinemik olmaktadır (82).

Prospektif çalışmalarda hiperinsülinemik bireylerde hipertansiyon gelişimi kontrol grubuna göre 2-3 kat artmıştır (83). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, diyetle alınan tuza kan basıncı duyarlılığının artışı, renal su ve tuz tutulumunun artması, hücre içinde kalsiyum ve sodyum miktarının artması, SSS aktivitesinin artması, vazodilatör prostaglandinlerin artması, anjiyotensin-II ve aldosteron salınımının artması ve damar düz kas proliferasyon faktörlerinin artmasını sağlayarak hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunur. Hiperinsülinemide insülinin direkt vazodilatör etkisi SSS aktivitesi ve insülin direncine bağlı olarak zayıflamıştır (81, 84). Hiperinsülineminin kan basıncına sebep olduğunun bir diğer göstergesi ise insülin duyarlılığını arttırıp insülin düzeyini düşüren metformin ve glitazon gibi oral antidiyabetik ilaçların kullanımıyla kan basıncı düşüşünün sağlanmasıdır. Bir diğer yandan sekonder hipertansiyonun sebebi her ne olursa olsun hipertansiyonun insülin direncine yol açmaması çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (85, 86).

#### **1.1.4.7. Vasküler hipertrofi**

Sodyum alımı fazlalığında ve renal sodyum tutulumunda ana patoloji kalp debisinin artmış olması iken, diğer unsurların büyük bir bölümü, temel olarak vazokonstriksiyon ve hipertrofiye yol açarak kan basıncında yükselmeye sebep olur. Sempatik aktivite artışı, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi faktörler, damar düz kası hücrelerinde tonus artışı ve vazokonstriksiyona neden olarak, periferik damar direncinin artmasına neden olurlar (87). Periferik direnç düz kas hücrelerinin kontraktilitesi, damar duvarının esnekliği, damar şekli ve dışı doğru basıncın etkileşimi ile belirlenir. Bu faktörlerin sonucunda damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu uyarılır (88). Başlangıçta normal bir yanıt olan proliferasyon, sonradan, bu faktörler normal düzeylere gelseler bile, periferik direnç artışının kalıcı olmasına neden olur. Etiyolojik sebep her ne olursa olsun, sonuçta oluşan vasküler remodeling nonspesifiktir ve damar duvarlarında oluşan son değişiklik tüm esansiyel HT'li hastalarda benzerdir (89).

#### **1.1.4.8. Endotel disfonksiyonu**

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde etkili olan dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal etkili parakrin madde salgılar. Bunların içerisinde en güçlü maddeler nitrik oksit (NO) ve endotelindir.

Nitrik oksit kısa etki süreli olup, yüksek penetrasyon özelliğine sahiptir. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü engeller aynı zamanda trombosit adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eden güçlü bir gazdır (78). Kan basıncı değişikliklerine sekonder olarak salgılanır, bölgesel ve sistemik olarak etki eder ve vazokonstriktör maddeler ile birlikte kan basıncının dengede kalmasını sağlayan vazodilatör bir maddedir (91). Özellikle hipertansiyon hastalarında ateroskleroz veya bir genetik bozukluk NO düzeyini düşürebileceği gibi, NO biyoyararlanımının düşmesi ve buna bağlı olarak vazodilatasyonun bozulması erken aterosklerozun belirtisi olabilir. bu da kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (92, 93). Endotelin ise yine endotel hücrelerinden salınan ve düz kas hücrelerine ETA üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona yol açan bir maddedir (94). Bunun yanında ETB reseptörlerine bağlanarak NO ve prostasiklin üretimine yol açar ve bunun sonucu olarak vazodilatasyonda yapabilir. Endotelin üretimindeki artış, kan basıncı yükselmesinin yanında küçük damarlardaki hipertrofik şekillenmede sorumludur (95). Kombine ETA/B reseptör blokörü olan bosentanin hipertansif hastalarda kan basıncını düşürücü etkisinin olması, endotelinin hipertansiyon etiyolojisinde önemli bir rol oynadığının göstergesidir (96).

Bütün bu sebepler göz önünde bulundurulacak olursa kan basıncı yüksekliğine yol açan bir çok etiyolojik neden olduğundan esansiyel hipertansiyon tedavisi etiyolojiye yönelik olmayıp ampiriktir.

#### **1.1.4.9. Osteopontin**

İlk kez 1979 yılında Senger ve arkadaşları tarafından malign transformasyon ile ilişkili sekrete edilen bir protein olarak tanımlanmıştır (97, 98). İlk defa 1985 yılında Ahnders Franzen ve Dick Heinegard tarafından kemik dokusundan elde edilmiş olup kemik dokusunun yapısal proteinlerinden biridir (99). Aspartik asitten zengin, yüksek oranda fosforolize ve glikolize, negatif yüklü, asit karakterli,



hidrofilik, glikofosfoproteindir ve yaklaşık 300 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptittir (100).

Osteopontin, başlangıçta kemik dokusunun yapısal proteini olarak görülsede daha sonraları bir çok dokuda exprese edildiği gözlenmiştir. Bunlar; dişin dentin tabakası, hipertrofik kartilaj, böbrek, beyin, kemik iliği, endotel hücresi, düz kas hücreleri, koryonik villus, uterus desidua tabakası, iç kulaktaki ganglialar, tükrük ve ter bezleri, safra ve pankreas kanalları, aktive makrofaj ve lenfositler olarak sıralanabilir. Ayrıca kanda, idrarda (üropontin), sütte (laktopontin) ve seminal sıvıdadada varlığı gösterilmiştir (97).

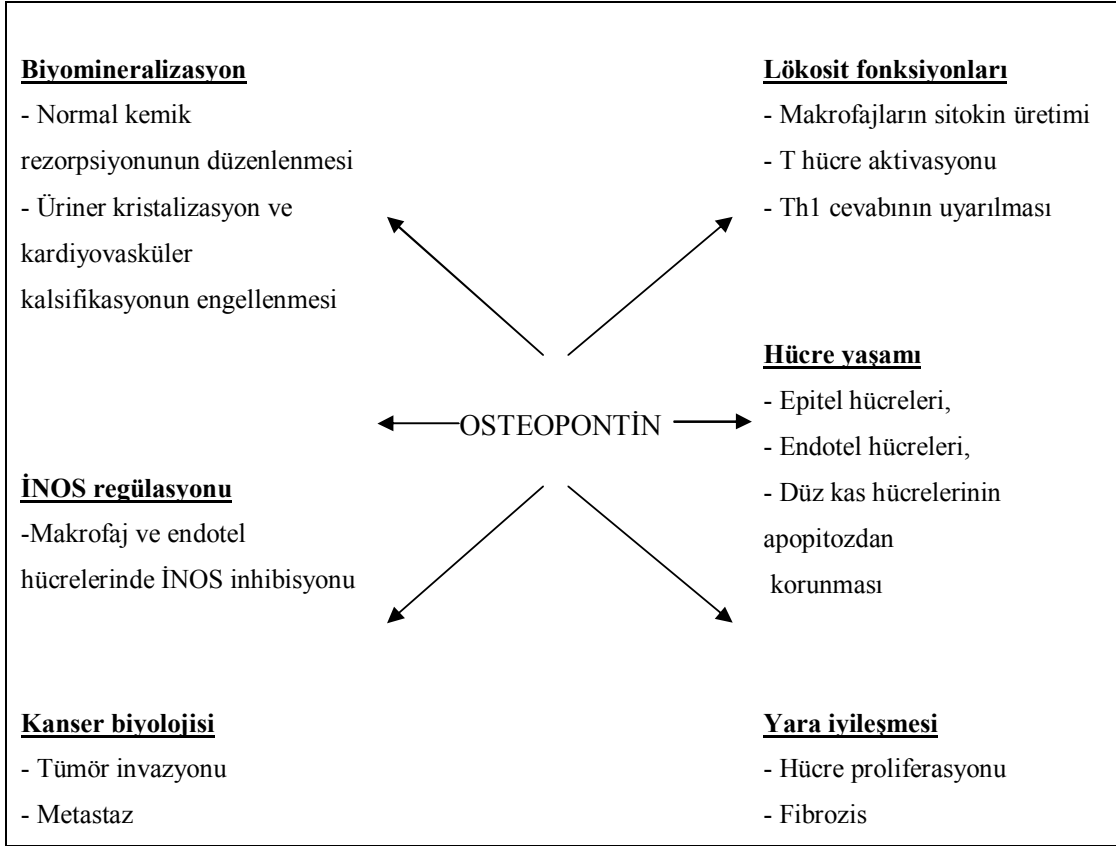
Osteopontin'nin vücutta birçok biyolojik olayda yeri vardır. Bunlar; hücre adezyonu, anjiogenez, biyomineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesi, granüloamatöz oluşumlar, fibrozis, NO düzenlenmesi, tümöral metastaz, programlanmış hücre ölümü (apoptozis) ve hücre canlılığını korumadır (10, 101, 102).

Osteopontin normal kemik dokusunun fizyolojik ve patolojik mineralizasyonunun düzenlenmesinde rol alır. Kemik yapının düzenlenmesinden sorumlu osteoklast ve osteoblastlar, osteopontinin etkisi altındadır. Osteopontin güçlü bir mineralizasyon inhibitörüdür, ektopik kalsiyum depositlerinin oluşmasını önler, bu sebeple vasküler kalsifikasyonun güçlü bir inhibitörü olduğu düşünülebilir (103).

Osteopontin, CD44 ve integrin stimülasyonu ile değişik özellikteki sitokin ekspresyonuna yol açıp spesifik immün yanıt meydana getirir. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-12'yi artırır, antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 üretimini baskılar. Damar düz kas hücrelerinde inflamatuvar sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak ekspresyonu artar (104).

İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda OPN'nin düzeyinin arttığı gözlemlenmiştir. Aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki OPN düzeyi ve makrofaj akümüasyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir. Benzer şekilde biyoprostetik kapaklarda ve romatizmal kapak hastalığında da OPN düzeyi yüksek bulunmuştur (105-107).

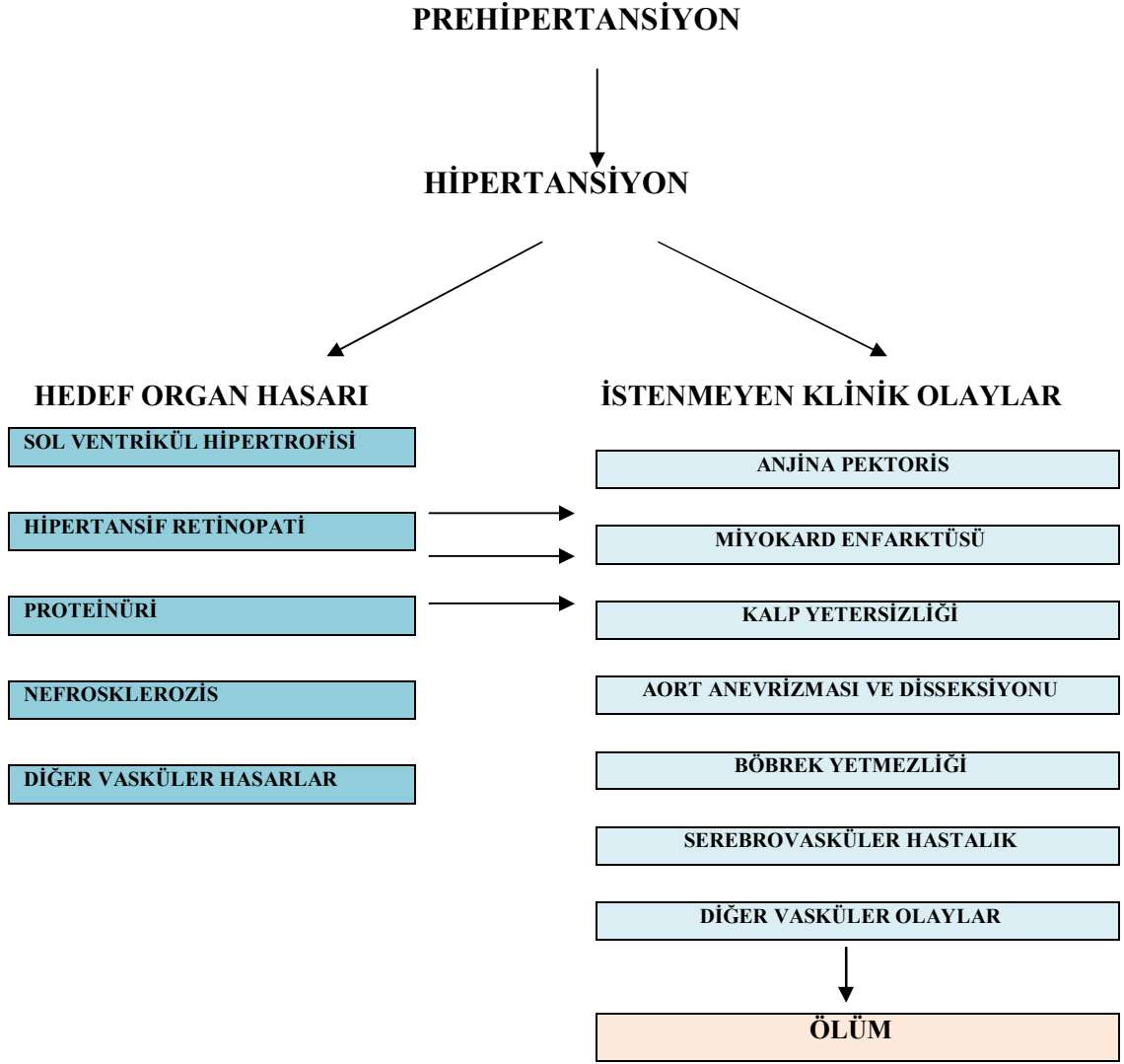
Tümör hücrelerinde OPN ekspresyonu artmaktadır. Tümörlerin büyümesi, progresyonu ve metastazında belirleyici rolleri bulunmaktadır. Metastatik kanserlerde ve metastaz potansiyeli yüksek olan tümörlerde plazma OPN düzeyleri hastalık evresiyle ilişkili yükselmektedir (108,109).



**Şekil 3.** Osteopontinin biyolojik fonksiyonları (101)

#### 1.1.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri

Hipertansiyonun bir çok sistemi etkiler ve hedef organ hasarlarına yol açar. Hipertansiyon; akut miyokard enfarktüsü, inme, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarının en sık karşılaşılan geri dönüşlü risk faktörüdür (110).



**Şekil 4.** Tedavi edilmemiş hipertansiyon hastasının doğal seyri (111)

#### 1.1.5.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Hipertansiyon evresinin artması ile, kardiyovasküler risk belirgin artış gösterir; ancak HT hastalarının sadece küçük bir kısmında tek başına kan basıncı artışı söz konusudur. Tedavi gereksinimi ve tipinin belirlenmesinde sadece kan basıncı değerlerine odaklanılmaması gerekmekte ve toplam KV riskin ölçülmesi önerilir (25). Eş zamanlı bulduklarında, kan basıncı ve metabolik risk faktörleri, tek tek bileşenlerin toplamından daha büyük bir KV riske yol açmaktadır. Yüksek riskli bireylerde antihipertansif tedaviye başlama kan basıncı düzeyi, hedefleri ve diğer tedavi stratejilerinin, daha düşük riskli bireylere uygulanacak olandan farklı olması gerekmektedir (25).

Framingham risk skorlaması kullanılarak 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riski hesaplanabilir. Buna göre, < %10 düşük riski, %10-20 orta riski, > %20 yüksek riski gösterir (112).

Ancak koroner olaylar ve inme sıklığındaki önemli farklılıklar nedeniyle bu skorlama, yalnızca bazı Avrupa topluluklarına uygulanabilir. Bu nedenle, SCORE projesi ile geniş veritabanına dayalı bir Avrupa modeli oluşturulmuştur. Yüksek ve düşük riskli ülkeler için SCORE şemaları bulunmaktadır. Bu şemalarla 10 yıl içinde KV hastalık nedeniyle ölüm riski tahmin edilebilmektedir. SCORE sisteminde hesaplanan riski > %10 olanlar çok yüksek risk,  $\geq$  %5 ve  $\leq$  %10 olanlar yüksek risk,  $\geq$  %1 ve  $\leq$  %5 olanlar orta risk,  $\leq$  %1 olanlar düşük risk grubu olarak sınıflandırılır (113).

**Tablo 8.** Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması (25)

Diğer risk faktörleri , asemptomatik organ hasarı veya hastalık	Kan Basıncı (mm Hg)			
	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB $\geq$ 180 veya DKB $\geq$ 110
Başka RF yok		Düşük risk	Orta derecede risk	Yüksek risk
1-2 RF	Düşük risk	Orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk
$\geq$ 3 RF	Düşük – orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, KBH evre 3 veya diyabet	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek – çok yüksek risk
Semptomatik KVH, KBH evre $\geq$ 4 veya OH/RF'leri- nin eşlik ettiği diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

Açıklama: **SKB:** sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı; **KV:** kardiyovasküler; **HT:** hipertansiyon, **KVH:** Kardiyovasküler hastalık, **RF:** Risk faktörü

Efektif tedavi almamış uzun süreli kan basıncı yüksekliği, miyokard yapısında, koroner arter morfolojisinde ve ileti sisteminde çeşitli değişikliklere sebep olur. Kontrol altına alınmamış. Hipertansiyon, ateroskleroza yol açarak KAH, akut koroner sendrom (AKS) ve kalp yetmezliğine (KY) neden olabilir (7). KB yüksekliği, bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gibi LVH gelişimi, KAH, başta AF olmak üzere ventriküler taşiaritmi gibi çeşitli ileti sistemi hastalıkları, iskemik inme, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, konjestif KY gibi bulguların gelişmesine neden olabilir. Hipertansiyon miyositlerde

ve periferik damarların media tabakasında hipertrofiye yol açarak periferik damaralarda ve koroner arterlerde kollajen depolanmasına ve fibrozis gelişmesine sebep olur. Bu sebeple nörohumoral mekanizmalar devreye girerek patolojik kardiyak hipertrofiye sebep olurlar (114).

**Tablo 9.** Hipertansiyonda Prognozu Etkileyen Faktörler (25)

Risk Faktörleri	Hedef Organ Hasarı	DM	Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı
<b>SKB veya DKB</b>	EKG'de LVH (Sokolow– Lyons >38 mm veya Cornell >2440 mm/ms) veya Novacode sol ventrikül kitle indeksi (LVKI) >130 g/m <sup>2</sup> (E), >115 g/m <sup>2</sup> (K).	Açlık plazma glukoz $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL) veya yükleme sonrası plazma glukoz >11.0 mmol/L (198 mg/dL)	Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı: Serebrovasküler hastalık: İskemik inme, serebral kanama, geçici iskemik atak
<b>Nabız Basıncı (yaşlılarda)</b>	EKG'de LVH , LVKI $\geq 125$ g/m <sup>2</sup> (E), $\geq 110$ g/m <sup>2</sup> (K)]		Kalp Hastalığı: Miyokard enfarktüsü, angina, Koroner revaskülarizasyon, Kalp
<b>Yaş (E &gt;55, K &gt;65)</b>	Karotis duvar kalınlaşması (IMK >0.9 mm veya plak)		Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati, KBY [serum kreatinin >133 $\mu$ mol/L (1.5 mg/dL) (E), >124 $\mu$ mol/L (1.4 mg/dL) (K)], proteinüri (>300 mg/24 saat)
<b>Sigara</b>	Karotis–femoral NDH >12 m/s		PAH
<b>Dislipidemi: Total kolesterol &gt;5.0 mmol/L (190 mg/dL); veya LDL &gt;3.0 mmol/L (115 mg/dL); veya HDL &lt;1.0 mmol/L (40 mg/dL) (E), &lt;1.2 mmol/L (46 mg/dL) (K) veya Trigliserit (TG) &gt;1.7 mmol/L (150 mg/dL)</b>	ABI <0,9		İlerlemiş retinopati: hemorajik veya eksudatif, papilödem
<b>Açlık plazma glukoz 5.5–6.9 mmol/L (100–125 mg/dL)</b>	Plazma kreatininde hafif artış: 115–133 $\mu$ mol/L (1.3–1.5 mg/dL) (E), 107–124 $\mu$ mol/L (1.2–1.4 mg/dL) (K)		
<b>Anormal glukoz tolerans test</b>	Düşük tGFHb (<60 L/min/1.73 m <sup>2</sup> ) veya düşük kreatinin klirens (<60 mL/ min)		
<b>Abdominal obezite: Bel çevresi &gt;102 cm (E), &gt;88 cm (K)</b>	Mikroalbuminüri 30–300 mg/24 saat veya albümin/kreatinin oranı: $\geq 22$ mg/g ( $\geq 2.5$ mg/mmol) (E), $\geq 31$ mg/g ( $\geq 3.5$ mg/mmol) (K)		
<b>Ailede erken KVhastalık : [yaş &lt;55 (E), &lt;65 (K) ]</b>			

BKI: Beden kitle indeksi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; HbA1C: Glikolize hemoglobin; IMK: İntima-media kalınlığı; KABG: Koroner arter baypas greftleme; KB: Kan basıncı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KKH: Koroner kalp hastalığı; KV: Kardiyovasküler; KVH: Kardiyovasküler hastalık; NDH: Nabız dalga hızı; PKG: Perkütan koroner girişim; SoVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SoVK: Sol ventrikül kitlesi. tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; VYA: vücut yüzey alanı Konsantrik SoVH' de risk en yüksek düzeydedir: duvar kalınlığı/ yarıçap oranının > 0.42 olması ile birlikte artmış SoVH indeksi.

Sistolik kan basıncı ve DKB' de ki yükselmelerin KAH riskini arttırdığını gösteren çok sayıda kanıt vardır. SKB değerleri arttıkça KAH, inme, mortalite ve morbidite oranları yüksek bulunmuştur (115). Öyleki başlangıç kan basıncı normal olanlara göre, hipertansif olup sonradan anjina pectoris gelişen hastalarda, beş yıllık mortalite 7 kat artmıştır (116). Framingham çalışmasıyla, SKB ve DKB arttıkça her iki cinsiyette de KAH ve KY sıklığı önemli oranda arttığı gösterilmiştir (117). Yine bu çalışmaya göre KY vakalarının dörtte birinin sebebi olarak hipertansiyondur (118).

Yaşla beraber artan SKB ve DKB düzeyi ile sol ventrikül kitle indeksi KV morbiditenin en güçlü göstergeleridirler (119). Framingham çalışması verilerine göre, sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m<sup>2</sup> artış majör kardiyovasküler olay riskini %40 arttırmaktadır (120). Kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış KY'de %14'lük artış ile ilişkili iken yaşlı nüfusta ise bu oran %68'e ulaşmaktadır (121).

#### **1.1.5.2. Renal sisteme etkileri**

Hipertansif böbrek hasarı, yüksek sistemik kan basıncı etkisiyle başlayan veya hızlanan böbrek harabiyeti olarak tanımlanır (122). Bütün vasküler yapılar hipertansiyondan zarar görür. Hipertansiyonun hasara sebep olduğu başlıca organlar kalp beyin, böbrekler ve gözlerdir. Böbrekler hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynadığı gibi, aynı zamanda hipertansiyondan en fazla zarar gören organlardır. Hipertansiyon halen DM'den sonra en fazla KBY sebebidir (115, 123).

Hipertansiyonun oluşturduğu böbrek hasarı başlangıç dönemlerinde genellikle bulgu vermez. Bu durum yıllarca semptomsuz sürebilir. Klinik bulgular böbrek yetmezliği ortaya çıktıktan sonra derinleşir. Ancak erken dönemlerde hipertansiyonun vaküler yapılarda oluşturduğu değişiklik mikroalbuminüri şeklinde saptanabilir. Mikroalbuminüri ilerleyici böbrek hasarının ve artmış kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesidir.

Hipertansiyona bağlı olarak gelişen böbrek hasarına, hipertansif nefroskleroz denir ve vasküler yapılarda glomerüllerde ve tübülointertisyel bölgede hasar oluşturur. Afferent arteriollerde intimal kalınlaşma ve buna bağlı olarak afferent arteriol lümeninde kalınlaşma gözlenir. Afferent arteriol lümenindeki daralma kan akımında azalma ve iskemiye yol açar. Bu yapısal ve fonksiyonel

bozulmaya karşılık olarak sitemik basınç ve glomerül içi basınç artarak glomerüloskleroz oluşumuna katkıda bulunur (124).

Sonuçta glomerüler filtrasyon hızında azalmayla beraber zamanla glomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği gelişir. Glomerüler hasarla birlikte kronik tübülo-intertisyel nefrite benzer bir şekilde, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenir. Atrofiye gitmiş tübüllerde kistik dejenerasyonlar gözlenir. Hipertansiyona bağlı olan bu değişiklikler aterosklerotik değişikliklerde eklenince klinik daha da şiddetlenir. AASK (African American Study of Kidney Disease) çalışmasında hafif renal disfonksiyonu olan hipertansif siyahi hastalarda yapılan renal biyopsi ile hipertansif nefroskleroz bulgularının en önemli patolojik bulgu olduğu ortaya konmuştur (125).

Bir çok renal hastalıkta hipertansiyon, proteinüri ve metabolik bozukluklar beraber yer almaktadır (126). Kan basıncının normal düzeylere düşürülmesi, hedef organ hasarını önleyebilmektedir. DM ve KBY varlığında ise hipertansif hasar etkisi çok farklı olmaktadır. Diyabet ve KBY gibi durumlarda bozulmuş preglomerüler vazodilatasyon ve bozulmuş renal otheregülasiyona, sistemik kan basıncının yaratmış olduğu yük eklenince hasar büyük bir oranda renal mikrovasküler yatağa yansır. Bu nedenle, hasar, vasküler yapıdan ziyade glomerüler düzeyinde gerçekleşir (127). Diyabetik hastalara eklenmiş sistemik arteriyel hipertansiyon, mikroalbuminüriden, aşikar proteinüriye ve ilerleyici böbrek yetmezliğine sebep olur (128).

### **1.1.5.3. Nörolojik etkiler**

Beyin kapalı bir kemik çatının içinde yer alır ve kafatası esnekliği yetişkin bir insanda sıfıra yakındır. Bu sebeple kafa içi basıncını arttıran her olay, lokal doku basıncını yükseltir ve doku perfüzyonunun azalmasına neden olur. Beynin diğer dokulardan önemli bir farkı ise lenfatik drenajının bulunmamasıdır. Beynin içindeki tüm boşluklar ve subaraknoidal mesafe BOS (beyin omurilik sıvısı) ile doludur. Kafa içi basıncını arttıran bütün sebepler bu sebeple doğrudan beyne yansır ve doku perfüzyonu önemli ölçüde bozulur. Beyindeki arteriollerde bulunan kapiller endotelde diğer dokulara nazaran daha sıkı bir şekilde bir birine bağlanmıştır. Bu özellik kan beyin bariyerinin temelini oluşturur (129).

Fizyolojik koşullarda damar çapında yapılan ayarlamalarla, beyin kan akımı belirli bir seviyede tutulur (ort. 60-150 mm/Hg) ve buna serebral otoregölasyon denir. Kan basıncının belirli bir değerin altına dūřmesiyle serebral kan damarlarında vazodilatasyon, tam tersi durumda ise vazokonstriksiyon meydana gelir (130).

Kronik hipertansiyon damar duvarlarında kalınlaşmaya ve lümen daralmasına yol açar ve böylece otoregölasyon limitleri yükselir. Bu nedenle kronik hipertansif hastalar yüksek kan basıncını iyi tolere ederler. Ancak normal bir insan kıyasla kan basıncında meydana gelen küçük dūřemler bile iskemi yaratabilir. Bu hastalarda büyük arter tıkanmasına bağlı olarak gelişen iskemilerde kan basıncı dūřüřü iskemi alanının daha da genişlemesine neden olabilir. Kan basıncının ise ileri derecede arttığı durumlarda, endotel hücrelerinde iskemi ve nekroz gelişebilir. Kan beyin bariyeri bozulur ve bunun sonucu olarak doku basıncı yükselir ve doku perfüzyonu azalır (131, 132).

İnmenin akut ve subakut döneminde hastaneye başvuran hastaların %80 'de ilk başvuruda hipertansiyon vardır. Bu artış plazma katekolamin düzeyi ve sempatik aktivite artışı ile ilgilidir (133). Hipertansiyon inme için önemli bir risk faktörüdür. Etkin bir hipertansiyon tedavisi ile inme riskinde %30-40 oranında azalma sağlanır (134). Ve hipertansif tedavi ile inme geçirmiş kişilerde sistolik kan basıncının (SKB) 6-8 mmHg ve diyastolik kan basıncının (DKB) 3-4 mmHg azalma sağlanmasının inme riskini 5 kat azalttığı görölmüştür (129). Ancak antihipertansif tedavi verilirken postural hipertansiyondan kaçınılmalıdır. Öyleki bu durum serebral otoregölasyonu bozuk insanlarda beyin infarktalarına yol açabilir (130).

#### **1.1.5.4. Göz tutulumu**

Hipertansiyona bağlı organ hasarının en önemli göstergesi retinopatidir. Hipertansiyona bağlı retinopati, retinal mikrosirkölasyonda hipertansiyonun oluşturduğu değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyonun oluşturduğu retinopati, aynı zamanda hipertansiyonun ciddiyetini ve prognozunu gösteren önemli bir parametredir (135, 136). Retinal arteriyoller beyin ve koroner arterlere benzer anatomi ve fizyolojiye sahiptir ve noninvaziv olarak etkilenmiş damar yapısını göstermede önemli bir parametredir (137). En sık bilinen göz komplikasyonu retinopatidir, bunun dışında; retinal ven ve retinal arter tıkanmaları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif korioidopati gibi tablolar da



hipertansiyon kliniğine eşlik edebilir (138). Hipertansiyona bağlı retinopati ve hipertansiyona bağlı diğer sistemik komplikasyonlar arasında önemli bir bağ vardır, bu nedenle retinal yapının incelenmesi hipertansiyonun tanısı ve takibi açısından önemlidir. Eğer etkin bir kan basıncı kontrolü sağlanırsa hipertansiyona bağlı retinopati durumu 6-12 ay içerisinde tamamen düzelmektedir (136). Keith ve Wagoner tarafından yapılan hipertansif retinopati sınıflaması, halen geçerliliğini korumaktadır (139). Bu sınıflama risk belirleyici olmakla beraber, evre 2 retinopatiden itibaren, damarlarda organik değişiklikler söz konusudur ve ‘‘hedef organ hasarı’’düşünülerek ve tedavi hedefleri buna göre değerlendirilmelidir (138).

#### **1.1.5.5. Periferik arter hastalığı**

Periferik arter hastalığı (PAH) gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur ve önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (140). Hipertansiyon tüm vasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür ve periferik arter hastalığı için bu risk 2 ila 3 kattır (140). Hipertansiyon derecesi semptomatik veya asemptomatik PAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (141, 142). Hipertansiyon hastalarının %35-55'inde PAH bulunur (143, 144). KAH nedeniyle kardiyak kataterizasyon yapılan hipertansif hastaların %28'inde renal arter hastalığında eşlik ettiği görülmüştür. Bu yüzden non invazif testler bu hastalıklarda erken yaşlarda yapılmalıdır. Kan basıncı kontrolünün PAH riskinde azalma sağladığı gösterilemediği gibi antihipertansif ilaçların hiçbir sınıfı PAH açısından belli bir fayda göstermez bu yüzden tedavi, eşlik eden, KAH, DM hastalıklara göre düzenlenmelidir (145).

#### **1.1.6. Kan Basıncı Ölçümü Ve Klinik Değerlendirme**

Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi için öncelikle doğru tanı koymak şarttır. Günümüzde farklı koşullarda birçok ölçüm yapmadan sürekli değişen bir değere karşı tanı koymak imkansızdır. Kan basıncı ölçümü genellikle hatalı yapılmaktadır. Klinik ölçümlerde bazen doktorun odasından çıkmak bile hipertansiyonu kontrol altında tutmada önemli bir yere sahip olur (139, 146, 147) Doğru tanı ve tedavi için muayene dışı birçok ölçüm yapmak gereklidir. Her hastanın evde iş yerinde kendi kan basıncı izlemine başlaması sağlanmalıdır (148).

### 1.1.6.1 Klinik ölçümler

Ölçümler için genellikle sfigmomanometrik aletler kullanılmalıdır. Doğru sonuç alınabilmesi için manşonun boyutları hastaya uygun olmalı, genişliği koltukaltı ve antekübital boşluk arasında kalan mesafenin yaklaşık üçte ikisi kadar olmalıdır ve manşon içerisindeki şişen kese bölümü kol çevresinin en az %80'ini saracak şekilde olmalıdır. Çok kısa hava kesesi kullanıldığında hatalı yüksek ölçümler ve çok geniş kullanıldığında ise düşük ölçümler yapılabilir (149, 150). Normal erişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşonun kesesi 12 cm eninde ve 35 cm boyundadır. Obezlerde ve kol yapısı kaslı kişilerde kese genişliği 20 cm, uzunluğu 40 cm civarında olmalıdır (139).

Ölçüm öncesi en az yarım saatlik süre içinde hastanın sigara, çay veya kafein içeren kola, kahve gibi içecekler içmemiş, adrenerjik sistemi uyarayan ilaçlar almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Ölçümler için, hasta sessiz bir odada olmalı ve en az 5 dakika istirahat etmiş olmalıdır. Oda sıcaklığı normal düzeyde olmalı, eğer oturularak ölçüm yapılacak ise hasta sırtını yaslayarak oturmalı, tansiyon ölçülecek kol çıplak olmalıdır. Ölçüm sırasında hasta ile konuşmamalı, hasta bacak bacak üstüne atmamalıdır. Manşon, kol kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmalıdır ve hastanın kolu desteklenmiş olmalıdır. Manşon alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olmalı ve kolu sarmalıdır. Stetoskop manşonun altına sıkıştırılmamalıdır. Stetoskop dirsek çukurunda, brakial arter üzerinde serbest durmalı ve hafifçe bastırılmalıdır. Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskültatuar arayı önlemek amacıyla kese radyal nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir ve sonra kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla indirilir. Daha hızlı ve yavaş indirmek hatalı ölçümlere yol açabilir. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapıldığında, manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, SKB'dir. Sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) DKB olarak kabul edilir. DKB çok düşük ise, seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) DKB olarak kaydedilir. Oskültasyon ile sesin kaybolması sesin hafiflemesinden daha duyarlı sonuçlar elde edilmesine neden olur. Anemi ve gebelik gibi hiperkinetik durumlarda hastalarda ses kaybolmayabilir, ve bu durum stetoskobun fazla bastırılmasıyla da oluşabilir. Eğer

aritmisi var ise sitolik ve diyastolik kan basıncı değerini bulabilmek için hem oskültasyon hemde osilometrik cihazlarla ek ölçüm yapmak gerekir (139, 151, 152).

Manşonun uzun süre şişik vaziyette kalması venöz dönüşü azalatacağı için sesler güç duyulur. Venöz göllenmeyi önlemek amacıyla ölçümler arasında en az bir dakika beklenmiş olunmalıdır. Sesler buna rağmen zor duyuluyorsa hastanın kolu baş seviyesinin üstüne kaldırılır, eli 5-10 kez açıp kapattırılarak venlerin boşalması sağlanır ve ölçümler tekrarlanır. Ölçümler, arasında 1-2 dakika beklenmeli ve ilk vizitte en az iki defa ölçüm yapılarak bunların ortalaması alınmalıdır (139).

Ölçümler daima her iki koldan yapılmalı, yüksek olan koldaki kan basıncı hastanın kan basıncı olarak kabul edilmeli ve sonraki izlem bu koldan yapılmalıdır. Ölçümün hangi koldan yapıldığı, SKB ve DKB kaydedilmelidir. Hekim ölçtüğü değer hakkında hastasını bilgilendirmeli ve bulunan değerlere göre periyodik ölçümlerin ne kadar zamanda bir yapılacağını belirtmelidir (139).

#### **1.1.6.2. Evde kan basıncı ölçümü**

Muayenehanede veya hastanelerde ölçülen KB'lerin hem akut hemde kronik heyecan faktöründen etkilenildiği unutulmamalıdır. Bunlar beyaz önlük etkisine yol açarak kan basıncı değişkenliğini arttırırlar. İki önemli teknik olan ev ölçümleri ve AKBİ bu problemleri en aza indirir. Yapılan çalışmalarla evde yapılan KB takiplerinin hastane veya muayenehanelerde yapılan KB takiplerine göre daha düşük çıktığı ve 24 saatlik yapılan kan basıncı takibine daha çok uyumlu olduğunu göstermektedir. Evde yapılan KB ölçümü ile muayenehaneye göre daha fazla ölçüm yapılabilir. Böylece beyaz önlük etkisi ortadan kalkar ve hem tekrarlanabilme, hemde hedef organ hasarını gösterme açısından daha değerlidir. PAMELA çalışmasında, klinikte alınan 140/90 mmHg'lık kan basıncının, ev ölçümlerinde sistolik 121-132 mm Hg ve diyastolik 75-81 mm Hg değerlerine denk düştüğü gözlenmiştir (154). Bu yüzden ev ölçümlerinde tedavide hedef 140/90 mmHg değil, 135/85 mmHg olarak kabul edilmelidir. Yüksek riskli hastalarda ise 130/80 mmHg'nin altıdır. Evde kan basıncı ölçümü yapması önerilen hastalara öncelikle kan basıncında oluşan dalgalanmalardan korkmamaları, birçok ölçüm 110/70 altında ve 140/90 üzerinde olursa sağlık görevlilerini haberdar etmeleri ve yine tanı

amacıyla ölçüm yapılıyorsa günün farklı zamanlarında, tedaviyi izlemek için ölçüm yapılıyorsa günün aynı saatlerinde ölçüm yapmaları önerilir. NICE 2011 hipertansiyon kılavuzunda evde ölçülen kan basıncı takibi ile ilgili olarak ardışık iki ölçümden sonra günde iki kez ölçüm yapılması ve ideal olarak 7 günlük kan basıncı takibi yapıldıktan sonra ve bunların ortalamasının kullanılması önerilmektedir (33, 153, 154).

### **1.1.6.3. Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu ve Dipper-Nondipper kan basıncı kavramı**

Hipertansiyon hastası olduğu şüphesi olan her hastaya, tanıyı doğrulamak veya dışlamak amacıyla AKBİ yapılmalıdır ve kontrolsüz hipertansiyonu olan her hastada KB kontrolü sağlanana kadar AKBİ tekrarlanmalıdır (155). Ayaktan kan basıncı takibi (AKBİ), klinik ve evde kan basıncı ölçümlerine oranla, prognozu ve hedef organ hasarını belirlemede daha üstündür (156).

Ayaktan kan basıncı izleminin net bir faydası da prognoz açısından oldukça önemli olan noktürnal KB ölçümü yapabilmesidir (157, 158). Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişki halindedir. Ancak, gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (25).

Ayaktan kan basıncı izlemi, bir ya da birkaç günlük dönemde, otomatik kan basıncı ölçümü yapma tekniğidir ve uygulanması sırasında hastanın günlük aktivitesini engellenmez. Tekrarlayan klinik ve ev ölçümleri, günlük yaşam koşullarındaki kan basıncı değerlerini yansıtsa da, bu ölçümler ambulatuvar ölçümler kadar geniş bilgi sağlayamazlar. AKBİ ile hasta uyanıkken kan basıncı 135/85 mmHg'dan, uyurken 120/75 mmHg'dan daha düşük olmalıdır (154, 159). Ayaktan kan basıncı izleminin faydalı olduğu durumları özetleyecek olursak, muayenehane ölçümleri yüksek ama hedef organ hasarı olmayan beyaz önlük hipertansiyonunu dışlamak, yaşlı hastalarda tedaviye karar vermek, noktürnal hipertansiyonu araştırmak, tedaviye direnci değerlendirmek, tedavinin 24 saat boyunca etkili olup olmadığını değerlendirmek, gebelik sırasında hipertansiyon varlığını ortaya koymak, epizodik hipertansiyonun varlığını araştırmaktır (155). Hastanın günlük aktivitelerinden etkilenmesi, yanlış okunma olasılığı, hastanın uyku kalitesinin etkilenmesi, saatlik kan basıncı ölçümlerinin sınırlı temsili değerleri, referans

ambulator kan basıncı değerlerinin tartışmaya açık olması ve yüksek maliyet uygulamanın önemli kısıtlayıcılarıdır (160).

**Tablo 10.** Kan basıncı ölçüm tekniklerinin karşılaştırılması (155).

	<b>Muayenehane</b>	<b>Ev</b>	<b>Ayaktan</b>
<b>Maliyet</b>	+	++	-
<b>Eğitim ihtiyacı</b>	-	+	+
<b>Doğruluk</b>	-	+	++
<b>BÖH belirlenmesi</b>	-	+	+
<b>Maskelenmiş</b>	-	+	+
<b>Gece ölçümleri</b>	-	-	++
<b>Prognostik değer</b>	+	++	++
<b>Kontrolün değerlendirilmesi</b>	-	+	+
<b>Noktürnal</b>	-	-	+
<b>Sabah yükselişi</b>	-	+	+
<b>Aşırı düşüş</b>	-	+	+
<b>Direnç</b>	-	+	+
<b>Bağımlılığı arttırma</b>	-	+	?

- daha az olumlu +olumlu ++ fazlasıyla olumlu

**Tablo 11.** Ambulator kan basıncı ölçüm endikasyonları (25, 160).

- Hedef organ hasarının olmadığı ve beyaz gömlek hipertansiyonu şüphesi duyulan hastalar
- Aşık ilaç direnci olan dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Antihipertansif ilaç tedavisi ile hipotansif belirtilerin olması
- Epizodik hipertansiyon
- Otonomik disfonksiyon
- Noktürnal hipertansiyon
- Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi ve yüksek ofis kan basıncının değerlendirilmesi

Normal ve hipertansif olgularda yapılan kan basıncı izlemlerinde nüfusun büyük bir çoğunluğunda, kan basıncının, uyku esnasında gün içindeki ortalama kan basıncı değerlerinden >%10 düşüş gösterdiği izlenmektedir (25).

Gece kan basıncında düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve bu oran nüfusun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşü  $\geq$ %10 olan gruba "dipper", <%10 olan gruba ise "nondipper" denilmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu popülasyona "aşırı dipper" denirken, gece kan basıncı değerlerinin gündülden yüksek olduğu grup ise "ters dipper" olarak adlandırılır (36, 162).

Kardiyovasküler açıdan sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncından daha kuvvetli bir risk öngörüdür. Sistolik ve diyastolik kan basıncı riskleri yaşla ilgilidir, öyleki Framingham Kalp Çalışması'nda diyastolik kan basıncının 50 yaş ve altında koroner arter hastalığını daha iyi gördüğünü, 50-59 yaş skalasında risk açısından sistolik ve diyastolik kan basıncının birbirine yakın olduğu, 60 yaşından sonra ise sistolik kan basıncının kuvvetli bir öngörücü olduğu belirlenmiştir (36). Dublin prognoz çalışmasında yaş ortalaması 60 olan populasyonun 24 saatlik sistolik kan basıncı takibi, prognozu öngörme açısından diyastolik kan basıncına oranla daha anlamlı bulunmuştur. Prognoza ilişkin en güçlü öngörücü gece ölçülen sistolik kan basıncıdır. Gece ölçülen kan basıncı değerlerindeki her 10 mmHg'lik artışta mortalite riski %21 artmaktadır (163).

Sonuç olarak kan basıncı değişkenliği, hipertansiyondaki hedef organ hasarının ve yüksek kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisi olup, prognozu düzeltmek adına 24 saat süreyle antihipertansif tedavi ile kan basıncının kontrol altında tutulması gerekir (164). Ayrıca AKBİ geniş uygulama alanının yanında yeni antihipertansif ilaçların değerlendirilmesinde en etkili yoldur (165).

**Tablo 12.** Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı (25).

Kategori	Sistolik KB (mm Hg)		Diyastolik KB (mm Hg)
Ofis KB	≥ 140	Ve / veya	≥ 90
Ayaktan KB			
- 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

#### 1.1.6.4. Beyaz Önlük (izole klinik) Hipertansiyonu

Bazı hastalarda kan basıncı gün boyunca veya 24 saatlik ölçümlerde normal olup, yalnızca muayene sırasında yüksek bulunmaktadır, bu klinik duruma "Beyaz Önlük Hipertansiyonu" veya "izole klinik hipertansiyonu" adı verilir (166). Bu durum genel populasyonun %10'da görülür. Klinik ve ambulatuvar kan basıncı yüksek olan kişilerle karşılaştırıldığında izole klinik hipertansiyonu olan kişilerin kardiyovasküler hastalık geliştirme oranı daha düşüktür (166). 24 saatlik ortalama ambulatuvar kan basıncı < 125/80 mmHg iken, klinik kan basıncı farklı ölçümlerinde >140/90 mmHg olması halinde veya tekrarlayan ev ölçümlerinde <135/85 mmHg

olması halinde hastaya izole klinik hipertansiyon tanısı konulmaktadır. bu klinik durumda metabolik risk faktörleri ve hedef organ hasarının araştırılması, organ hasarı ve yüksek kardiyovasküler risk profili çizen hastalarda ise ilaç tedavisinin başlanması gerekmektedir. İlaç tedavisi başlanmayan bireylerin yakın takip edilmesi gerekmektedir. Bazı bireylerde de izole klinik hipertansiyonun tam tersi bir durum söz konusu olup, klinik kan basıncı ölçümleri normal seyretmektedir ve bu bireylerde hedef organ hasarı prevalansı daha yüksektir (167, 168).

#### **1.1.6.5 İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon**

Bu durum klinikte konvansiyonel ölçümlerde normotansif ancak AKBİ ve ev ölçümlerinde hipertansif olguları tanımlamak için kullanılır. Maskeli hipertansiyonun erişkinlerde görülme sıklığı izole klinik hipertansiyon kadar yani %10 düzeyindedir. Maskeli hipertansiyon bulunan erişkinlerde sol ventrikül kütlesi ve karotis arter aterosklerozu gibi hedef organ tutulumu artmıştır. Hedef organ tutulumunun artmasıyla kardiyovasküler mortalite ve morbidite de artmıştır (3, 41, 169, 170).

#### **1.1.6.6 Yalancı Hipertansiyon**

Özellikle yaşlı hastalarda görülen bu durum kalsifikasyon veya arterioskleroz nedeniyle brakial arterin tansiyon aleti manşonunun kompresyonuna dirençli olması sonucu oluşur. Bu hastalarda ölçülen basınçlar intra arteriel basıncıdan daha yüksektir. (171). Bu hastaları belirleyebilmek için çeşitli girişimsel olmayan yöntemler araştırılmıştır. bu yöntemlerden en eskilerden birisi ise Osler yöntemidir. Bu manevrada radyal nabız palpasyonu ile alınmaya kadar manşon şişirilir, damar sertliği olan hastalarda tansiyon basıncı tipik olarak 200 mm/Hg' nin üzerindedir. kolay ve noninvazif bir yöntem olmasına rağmen gözlemciler arasındaki tutarsızlık söz konusu olur ve bu oldukça sıktır (172). Osler manevrası dışında brakial arter basıncı alt ekstremitelerden yüksek ise damar sertliğinden şüphelenmelidir ve kesin tanı intra arteriel basınç ölçümü ile konulabilir (171).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada prospektif olarak 1 Ocak 2014, 15 Eylül 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran hipertansiyon hastaları değerlendirildi. Bunların arasından çalışmaya alınma kriterlerine uyan hipertansiyon hastalarına ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. AKBİ ile yapılan ölçümlerle, gece ölçülen kan basıncı değerinin gündüz değerine göre % 10 veya daha fazla düşme olmasıyla dipper hipertansiyon, % 10' dan daha az düşme olması ile non-dipper hipertansiyon tanısı konuldu. Hastalar iki grupta değerlendirildi.

1. **Grup:** Dipper hipertansiyonu olan hastalar

2. **Grup:** Non-dipper tansiyonu olan hastalar

Çalışmanın homojenizasyonu açısından, her iki gruptan 40 hastanın değerlendirilmesi planlandı. Her iki gruptan yeterli sayıda hastanın değerlendirilmesi ile çalışma sonlandırıldı.

**Tablo 13.** Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 
- Tespit edilmiş koroner arter hastalığı
  - Kronik böbrek yetmezliği (Serum kreatinin düzeyi > 2.0 mg/ dl)
  - Diabetes mellitus
  - Sistolik sol kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu < %45)
  - Kardiyomiyopatiler
  - Sekonder hipertansiyon nedenleri (Feokromasitoma, Aort koarktasyonu, Renal parankimal ve reno vasküler hastalıklar, Endokrin hastalıklar gibi)
  - Ailesel hiperlipidemiler
  - Karaciğer yetmezliği
  - Serebrovasküler hastalıklar
  - Önemli kalp kapak hastalıkları
  - Atriyal fibrilasyon
  - Teknik nedenlerle ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılamayan hastalar
  - Aşırı dipper ve ters dipper hipertansiyonu olan hastalar
- 

### 2.1. Çalışmanın amacı

Güncel kılavuzlar ışığında 18 yaş ve üzeri kişilerde sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzeri kan basıncı saptanan medikal tedavi alıyor olmasına bakılmaksızın esansiyel hipertansiyon tanılı hastalarda 24 saatlik kan basıncı takibi yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı izleminde meydana gelen



değişimlere göre hastalar iki gruba ayrıldı. Gece kan basıncında %10 ve daha fazla düşme olan hastalar Dipper, %10 veya daha az düşme olan hastalar ise Non- Dipper hipertansiyon olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen dipper ve nondipper hipertansiyon gruplarına ayırdığımız hastalarda, serum Osteopontin düzeyleri arasındaki farklılığın değerlendirilmesi ve bu farklılığın oluşmasındaki etkisinin ortaya konması hedeflendi

## **2.2. Çalışma tasarımı ve ölçümler**

Hastalar kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilmiş olup, en az 10 dakikalık istirahatten sonra kan basıncı ölçümü otur pozisyonunda iken yapıldı. Beş dakika arayla yapılan üç ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edildi. Çalışma kriterlerine uyan ve onam formu imzalayan hastaların boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü için hastalar monitorize edildi. Kan basıncı kayıtlarıyla birlikte hastalardan en az sekiz saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alındı. Bu kan örneklerinden; plazma glukoz, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein), HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) ve tam kan sayımları yapıldı. Daha sonra hastaların ekokardiyografik ölçümleri yapıldı.

## **2.3. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü**

Hastaların kan basıncı ölçümü, sol kol üst kısmına uygun pozisyonunda ve uygun büyüklükte manşon yerleştirilerek, 24 saatlik kan basıncı değişimi taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz ile yapıldı (AND A&D Medical Doctor Pro3). Cihaz ayarı gündüz 20 dakikada bir ölçecek şekilde, gece ise saat 23: 00 ile 08: 00 arası 30 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. Cihazın otomatik olarak hava inmesi 3 mmHg hıza ayarlandı. Hastalara günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları ve ölçüm yapıldığı esnada hareketsiz durmaları gerektiği anlatıldı. Ayrıca hastalardan gün içerisindeki olağan dışı durumları gece uyku süresinin ne kadar olduğunun kaydetmesi ve ilaç kullanmaması istendi (173). Ölçümler yapıldıktan sonra 2013 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi kılavuzuna göre 24 saatlik ortalama sistolik KB > 135 mmHg ve/veya diyastolik KB > 85 olan hastalar hipertansif kabul edildi. Elde edilen sonuçlar kardiyoloji bilgi yönetim sistemi ile dökümanete edildi. Hastaların gece 24:00 ile sabah 06:00 arasındaki ortalama kan

basıncı değerleri alınarak, gündüz ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması ile karşılaştırıldı. Gece kan basıncının dş yüzdesi "Gece KB dş (%) = (Gündüz KB- Gece KB) x 100 / Gündüz KB" formülü ile hesaplandı. Hastalara kan basıncı düşüne göre dipper ( $\geq 10$  mmHg) ve non- dipper ( $\leq 10$  mmHg) hipertansiyon tanısı kondu. Hastaların total sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile gündüz-gece kan basıncındaki düşme değerleri alındı.

#### **2.4. Kan rneklerinin toplanması**

Hastalardan alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alındı. oda sıcaklığında en az 30 dk, en fazla 2 saat bekletildikten sonra 4000 xg'de 15 dakika santifrüj edildi. Elde edilen serum örnekleri endorf tüplere konuldu ve biyokimyasal parametre çalışılınca kadar - 80 °C'de saklandı.

Osteopontin toplanan serum örneklerinde, üretici firmanın direktifleri doğrultusunda ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Sunred Biotechnology Company. Human Osteopontin (OPN) ELİSA Kit. Catalog Number: 201-12-1526).

#### **2.5. Ekokardiyografik inceleme**

Tüm ekokardiyografik ölçümler, sol lateral dekübit pozisyonda, General Electric Vivid PRO 7 renkli doppler ekokardiyografi cihazı ile 2,5-3,5 MHz transdüser kullanarak transtorasik yaklaşımla yapıldı. M-mode kayıtları 50 mm/sn ve Doppler kayıtları 100mm/sn hızla yapıldı. Parasternal uzun eksen görüntüsünden M-mode ve 2-D lmleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı (174). Sırasıyla sol atrium çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventrikuler septum diyastolik, sol ventrikuler arka duvar diyastolik kalınlığı ölçüldü. Modifiye simpson yöntemiyle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı (170).

#### **2.6. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiş olup, sayısal parametrelerin özetlenmesinde aritmetik ortalama, ±standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için

Kolmogorov-Smirnow testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik; çarpık dağılım gösteren değişkenlere non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Parametrik test olarak Student T Testi (Independent Sample T Testi) ve Non-parametrik test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare). Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Araştırma popülasyonu

Araştırmaya 1 Ocak 2014 ile 15 Eylül 2014 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilimdalı Polikliniklerinde değerlendirilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun 40 dipper, 40 non-dipper hipertansiyonu olan toplam 80 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 14'de gösterildi.

**Tablo 14.** Hastaların demografik özellikleri

	Dipper HT (n= 40)	Non-dipper HT (n=40)	P değeri
<b>Yaş</b>	49.8±12.6	55.7±14.8	0.06
<b>Cinsiyet</b>			0.12
<b>Erkek</b>	7 (%17,5)	13 (%32,5)	
<b>Kadın</b>	33 (%82,5)	27 (%67,5)	
<b>Beden kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.8±1.8	28,2±1.9	0.34
<b>Bel çevresi</b>	102.5±6.1	103.7±6.9	0.77

**Tablo 15.** Cinsiyete göre demografik özellikler

	Erkek	Kadın	
<b>Yaş</b>			
Dipper HT	50.4±19.4	49.6±11.1	0.92
Non-dipper HT	49.07±17	58.8±12.5	0.84
<b>Beden kütle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Dipper HT	27.2±1.9	28.4±1.6	0.21
Non-dipper HT	28.5±1.8	27.9±2.0	0.16
<b>Bel çevresi</b>			
Dipper HT	102.8±1.9	102.4±6.7	0.77
Non-dipper HT	103.9±5.3	103.6±7.6	0.90

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşı dipper HT grubunda 49.8 (±12,6), Non-dipper grubunda ise 55.7 (±14.8) idi. Her iki grupta da yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi ve bel çevresi oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

#### 3.2. Ekokardiyografik Değerlendirme

Yapılan ekokardiyografik değerlendirmede gruplar arasında sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapı, ve ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak gruplar arası interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı ( IVS; NDHT: 11.6±1.2, DHT: 10.3±1.5 p<0.001) ile sol atriyum çapının (NDHT:

37.9±3.9, DHT: 33.5±3.3 p<0.001) non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda anlamlı olarak arttığı gözlemlendi (p=0,001).

**Tablo16.** Ekokardiyografik değerlendirme

	Non-dipper (n: 40)	Dipper (n: 40)	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	60±4.7	61.6±4.7	0.14
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	30±3.6	29.4±1.9	0.33
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	46.4±2.8	46±2.2	0.48
İnterventriküler septum kalınlığı	11.6±1.2	10.3±1.5	<0.001
Posterior duvar kalınlığı	10.8±1.2	9.5±1.2	<0.001
Sol atriyum	37.9±3.9	33.5±3.3	<0.001

### 3.3. Ambulatuvar kan basıncı değerleri

**Tablo 17.** Ambulatuvar kan basıncı değerleri

	Non-dipper (n: 40)	Dipper (n: 40)	P değeri
24 saatlik sistolik kan basıncı (mmHg)	152.05±6.3	154.4±7.2	0.12
24 saatlik diyastolik kan basıncı (mmHg)	86.65±9.2	91.85±9.6	0.01
Gündüz sistolik kan basıncı (mmHg)	154.15±6.6	159.5±7.7	0.01
Gündüz diyastolik kan basıncı (mmHg)	87.02±12.5	95.65±12.3	0.003
Gece Sistolik kan basıncı (mmHg)	145.45±6.2	134.55±7.7	<0.001
Gece diyastolik kan basıncı (mmHg)	85.50±8.4	78.82±9.1	0.001
Klinik Sistolik kan basıncı (mmHg)	159.6±14	147.6±16.5	0.001
Klinik diyastolik kan basıncı (mmHg)	105.8±16.7	94.4±14.1	0.002

**Tablo 18.** Cinsiyete göre kan basıncı değerleri

	Cins	n: 80	Mean	P değeri
<b>Gündüz SKB</b>	Kadın	60	156,6±8.6	0.65
	Erkek	20	157,5±3.2	
<b>Gündüz DKB</b>	Kadın	60	92,8±12.1	0.80
	Erkek	20	86,9±14.9	
<b>Gece SKB</b>	Kadın	60	138,6±8.1	0.01
	Erkek	20	144,1±9.8	
<b>Gece DKB</b>	Kadın	60	81,2±9.5	0.10
	Erkek	20	84,8±8.5	

Hastalar polikliniğe başvurduğunda ilk olarak kan basıncı ölçümleri yapıldı. Bunun sonucuna göre ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmış ve kan basıncı değerlerine göre çalışmaya alınıp gruplarına ayrılmıştı. Non-dipper HT grubunda 24 saatlik sistolik kan basıncı 152.05±(6.3), dipper HT grubunda ise 24 saatlik kan

basıncı  $154.4 \pm (7.2)$  olarak ölçüldü ve p değeri 0,12 olarak saptandı. Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı ortalaması ise Non-dipper HT grubunda  $86.65 \pm (9.2)$ , dipper HT grubunda ise  $91.85 \pm (9.6)$  olarak ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p: 0,01)

Gruplar gündüz sistolik ve diyastolik, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamalarına göre ayrıldı. Gündüz sistolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda  $154,15 \pm (6.6)$ , dipper HT grubunda ise  $159.5 \pm (7.7)$  olarak belirlendi (p: 0.01). Gündüz diyastolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda  $87.02 \pm (12.5)$ , dipper HT grubunda ise  $95.65 \pm 12.3$ ) olarak belirlendi ve p değeri 0.003 saptandı.

Gece sistolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda  $145.45 \pm (6.2)$  olarak, dipper HT grubunda ise  $134.55 \pm 7.7$  olarak belirlendi p değeri  $<0,001$  olarak saptandı. Gece diyastolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda  $85.5 \pm (8.4)$  olarak, dipper HT grubunda ise  $78.82 \pm (9.1)$  olarak belirlendi ve p değeri 0.001 saptandı.

Ayrıca klinik sistolik kan basıncı ölçümlerinde Non-dipper HT grubunda SKB  $159.6 (\pm 14)$ , dipper HT grubunda  $147.6 (\pm 16.5)$  olarak saptandı (p = 0.001). Klinik DKB ölçümlerinde ise Non-dipper HT grubunda DKB  $105.8 (\pm 16.7)$ , dipper HT grubunda  $94.4 (\pm 14.1)$  olarak saptandı (p = 0.002). Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan ayrıntılı kan basıncı izleminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

**Tablo 19.** Non-dipper hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı değışimleri

NDHT (N:40)	YDSKB	YDDKB	Gündüz SKB	Gündüz DKB	Gece SKB	Gece DKB
1	157,00	89,00	159,00	92,00	150,00	85,00
2	151,00	83,00	154,00	85,00	140,00	77,00
3	153,00	81,00	155,00	80,00	147,00	82,00
4	148,00	102,00	151,00	105,00	137,00	92,00
5	157,00	105,00	159,00	109,00	151,00	91,00
6	154,00	91,00	155,00	90,00	152,00	92,00
7	159,00	93,00	160,00	95,00	158,00	87,00
8	149,00	82,00	152,00	85,00	138,00	71,00
9	144,00	86,00	145,00	89,00	140,00	75,00
10	151,00	86,00	154,00	85,00	140,00	87,00
11	153,00	87,00	155,00	90,00	147,00	85,00
12	149,00	102,00	151,00	107,00	137,00	87,00
13	157,00	93,00	159,00	110,00	151,00	85,00
14	152,00	89,00	154,00	90,00	145,00	88,00
15	155,00	96,00	157,00	95,00	147,00	98,00
16	138,00	94,00	140,00	97,00	136,00	83,00
17	158,00	93,00	160,00	95,00	151,00	83,00
18	155,00	83,00	158,00	80,00	143,00	90,00
19	137,00	66,00	138,00	61,00	136,00	92,00
20	143,00	78,00	144,00	75,00	142,00	95,00
21	155,00	84,00	157,00	82,00	148,00	96,00
22	161,00	96,00	164,00	72,00	153,00	89,00
23	165,00	94,00	167,00	96,00	159,00	86,00
24	156,00	90,00	159,00	70,00	146,00	84,00
25	155,00	81,00	158,00	80,00	142,00	90,00
26	154,00	87,00	155,00	86,00	152,00	96,00
27	151,00	85,00	152,00	85,00	148,00	89,00
28	155,00	81,00	157,00	80,00	148,00	90,00
29	154,00	93,00	155,00	96,00	152,00	75,00
30	141,00	86,00	142,00	88,00	140,00	84,00
31	148,00	84,00	150,00	83,00	142,00	90,00
32	152,00	82,00	155,00	80,00	145,00	85,00
33	155,00	83,00	158,00	80,00	143,00	90,00
34	162,00	85,00	164,00	109,00	157,00	95,00
35	150,00	90,00	153,00	90,00	139,00	65,00
36	150,00	66,00	152,00	61,00	147,00	95,00
37	155,00	67,00	158,00	65,00	147,00	80,00
38	137,00	68,00	138,00	70,00	135,00	61,00
39	154,00	100,00	157,00	103,00	146,00	85,00
40	152,00	85,00	155,00	90,00	141,00	70,00

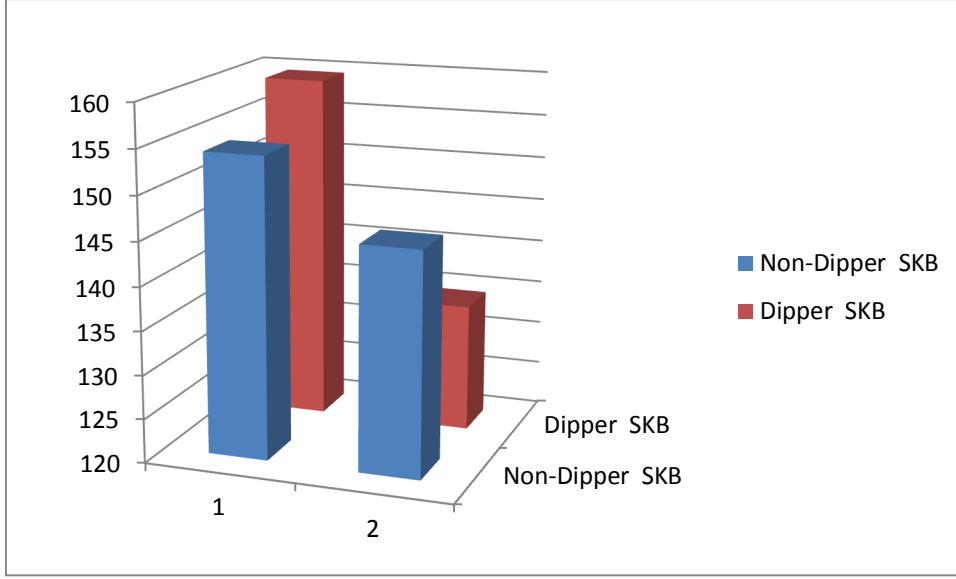
NDHT : Non-dipper hipertansiyon, YDSKB: Yirmi dört saatlik sistolik kan basıncı, YDDKB: Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı

**Tablo 20.** Dipper hipertansiyonu olan hastaların kan basıncı değişimleri

DHT (N:40)	YDSKB	YDDKB	Gündüz SKB	Gündüz DKB	Gece SKB	Gece DKB
1	148,00	93,00	155,00	95,00	122,00	72,00
2	149,00	91,00	154,00	96,00	131,00	72,00
3	154,00	95,00	160,00	100,00	133,00	70,00
4	173,00	96,00	178,00	101,00	150,00	75,00
5	158,00	82,00	162,00	90,00	143,00	80,00
6	150,00	92,00	154,00	96,00	129,00	72,00
7	151,00	94,00	156,00	100,00	133,00	76,00
8	170,00	92,00	176,00	101,00	148,00	75,00
9	158,00	88,00	162,00	90,00	143,00	80,00
10	151,00	77,00	158,00	80,00	128,00	70,00
11	148,00	87,00	152,00	95,00	132,00	65,00
12	152,00	78,00	158,00	80,00	128,00	70,00
13	147,00	76,00	153,00	78,00	122,00	74,00
14	152,00	90,00	159,00	96,00	131,00	72,00
15	154,00	95,00	160,00	100,00	133,00	76,00
16	153,00	94,00	156,00	101,00	140,00	75,00
17	159,00	88,00	162,00	90,00	143,00	80,00
18	150,00	91,00	156,00	96,00	128,00	80,00
19	152,00	95,00	157,00	100,00	132,00	79,00
20	150,00	95,00	148,00	95,00	132,00	94,00
21	143,00	89,00	152,00	90,00	131,00	88,00
22	144,00	85,00	148,00	90,00	127,00	70,00
23	148,00	102,00	153,00	105,00	128,00	88,00
24	144,00	75,00	148,00	72,00	126,00	96,00
25	155,00	76,00	160,00	70,00	134,00	100,00
26	165,00	80,00	168,00	75,00	150,00	101,00
27	158,00	82,00	162,00	80,00	143,00	90,00
28	153,00	105,00	157,00	109,00	139,00	87,00
29	166,00	100,00	174,00	106,00	135,00	78,00
30	162,00	115,00	166,00	126,00	146,00	65,00
31	151,00	112,00	156,00	123,00	128,00	70,00
32	148,00	107,00	155,00	115,00	122,00	72,00
33	169,00	103,00	176,00	109,00	141,00	84,00
34	164,00	101,00	171,00	105,00	137,00	81,00
35	162,00	104,00	169,00	107,00	135,00	87,00
36	158,00	94,00	164,00	96,00	131,00	82,00
37	152,00	90,00	153,00	90,00	149,00	90,00
38	153,00	91,00	159,00	96,00	131,00	72,00
39	155,00	88,00	160,00	92,00	133,00	70,00
40	149,00	86,00	153,00	90,00	135,00	75,00

DHT: Dipper hipertansiyon, YDSKB: Yirmi dört saatlik sistolik kan basıncı, YDDKB: Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı





**Şekil 5.** Sistolik kan basıncında gruplar arası değişim

### 3.4. Labaratuvar parametreleri

Çalışmaya alınan hastalar Dipper, Non-dipper HT grubu olarak ikiye ayrıldı ve labaratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Hastaların; Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, açlık kan glukozu, hemoglobin, hematokrit, WBC, MCV, üre, kreatinin değerlerine bakıldı. Hastaların total kolesterol düzeyleri Non-dipper HT grubunda 209.1 ( $\pm$ 28.2) mg/dl, dipper HT grubunda ise 189.7 ( $\pm$ 33.2) mg/dl bulundu ( $p=0,006$ ). Trigliserid düzeylerinin her iki grup karşılaştırılmasında ise Non-dipper HT grubunda 184.6 ( $\pm$ 61.1) mg/dl, dipper HT grubunda ise 143,4 ( $\pm$ 60.5) mg/dl sonucu elde edildi ( $p= 0,003$ ).

**Tablo 21.** Gruplara göre laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Non-dipper (n: 40)	Dipper (n: 40)	P değeri
<b>Total kolesterol (mg/dl)</b>	209.1±28.2	189.7±33.2	0.006
<b>Trigliserid (mg/dl)</b>	184.6±61.1	143.4±60.5	0.003
<b>HDL- Kolesterol (mg/dl)</b>	44.2±9.1	46.4±10.1	0.31
<b>LDL- Kolesterol (mg/dl)</b>	126.6±31	115.1±27.7	0.08
<b>Açlık Glukozu (mg/dl)</b>	97.1±13.9	94.8±13	0.44
<b>Hemoglobin (mg/dl)</b>	13.8±1.4	13.2±1.6	0.09
<b>Hematokrit</b>	41.9±3.8	40.5±4.5	0.15
<b>WBC</b>	7.25±1.6	6.91±1.9	0.39
<b>MCV (fl)</b>	87.6±6	87±5.3	0.60
<b>Üre (mg/dl)</b>	32.5±8.9	30.6±9.9	0.36
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	0.76±0.15	0.69±0.17	0.06

**Tablo 22.** Cinsiyetler arası kolesterol düzeyleri

	cins	N:80	Ortalama	P değeri
<b>T.kol</b>	Kadın	60	201,8±33.7	0.2
	Erkek	20	192,0±26.0	
<b>TG</b>	Kadın	60	157,3±58.9	0.1
	Erkek	20	184,1±75.1	
<b>HDL</b>	Kadın	60	46,4±9.6	0.8
	Erkek	20	42,1±9.2	
<b>LDL</b>	Kadın	60	124,9±28.3	0.03
	Erkek	20	108,5±31.4	

**Tablo 23.** Hastaların hipertansiyon dışı risk faktörleri ve ilaç kullanım özellikleri

	Non-dipper (n: 40)	Dipper (n: 40)	P değeri
Sigara	17 (%42.5)	13 (%32.5)	> 0,05
Bozulmuş açlık glikozu	9 (%22.5)	7 (%17.5)	> 0,05
ACE	11 (%27.5)	7 (%17.5)	0,28
ARB	7 (%17.5)	7 (%17.5)	1,0
Beta Bloker	11 (%27.5)	9 (%22.5)	0,6
KKB	7 (%17.5)	6 (%15)	0,7

**ACE:**Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörü, **ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokeri, **KKB:** Kalsiyum Kanal Blokeri

**Tablo 24.** Hastaların tedavi özelliklerinin karşılaştırılması

İlaç tedavisi	Almıyor	Alıyor	P değeri
Non-dipper	22 (%55)	18 (%45)	
Dipper	25 (% 62.5)	15 (%37.5)	
TOTAL	47 (% 58.8)	33 (%41.3)	0,49

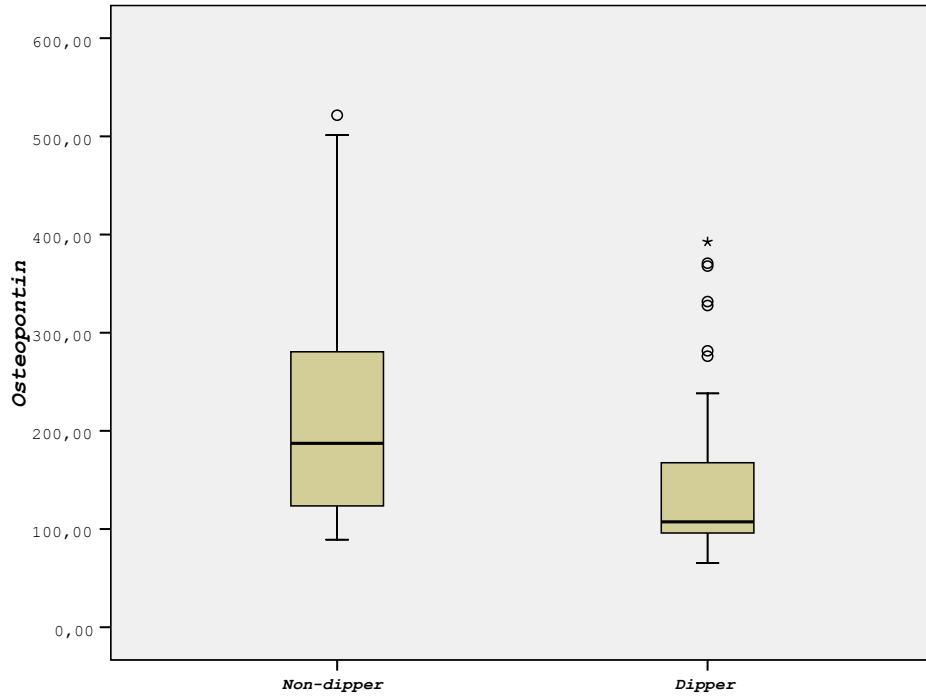
Çalışmada hipertansiyona eşlik edebilecek diğer kardiyovasküler risk parametreleride dipper ve non-dipper hipertansiyon gruplarına ayrılarak değerlendirildi. Bunlar sigara içimi, hiperlipidemi, ve bozulmuş açlık kan şekeri idi. Kolesterol düzeyi NDHT grubunda  $209.1 \pm 28.2$ , DHT grubunda ise  $189.7 \pm 33.2$  olarak ölçüldü ve p değeri 0.006 olarak saptandı. Sigara içimi ve bozulmuş glukoz seviyesi açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi özellikleri her iki grup açısından değerlendirildi, ancak alınan medikal tedaviler doğrultusunda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmaya alınan hastaların Osteopontin (OPN) düzeyi, Non-dipper ve dipper HT gruplarına ayrılarak karşılaştırıldı. Non-dipper grubunda ortanca değer (en düşük ve en yüksek değer): 215.5 (54,268-521,523) pg/ml, dipper grubunda ise ortanca en büyük değer 152,1 (65,371 - 392,598) pg/ml ve p: 0,008 olarak saptandı.

**Tablo 25.** Gruplara göre osteopontin düzeyi

	Non-dipper (n: 40)	Dipper (n: 40)	P değeri
Osteopontin (pg/ml)	$215.5 \pm 114.4$	$152.1 \pm 92.7$	0.008



**Şekil 6.** Gruplara göre osteopontin düzeyi

Çalışmaya alınan hasta popülasyonunda cinsiyet bakımından osteopontin düzeyleri karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p=0,80$ ).

**Tablo 26.** Cinsiyete göre osteopontin düzeyi

	Kadın (n=60)	Erkek (n: 20)	P değeri
<b>Osteopontin pg/ml</b>	171.59±105.32	220.48±111.45	0.80
<b>Dipper HT</b>	152.32±96.97	151.16±75.64	0.90
<b>Nondipper HT</b>	195.14±112.03	257.80±111.77	0.10

**Tablo 27.** Osteopontin ile kan basıncı arasındaki ilişki

NON-DİPPER	N:40	YDSKB	GÜNDÜZ SKB	GECE SKB
<b>Osteopontin</b>	P değeri	<0.001	<0.001	<0.001
	R değeri	748	728	737
<b>DİPPER</b>	<b>N:40</b>			
<b>Osteopontin</b>	P değeri	<0.001	<0.001	<0.001
	R değeri	814	794	590

Çalışmamızda osteopontin değişimini görmek için yaptığımız korelasyon analizinde dipper ve non-dipper grupları içinde yirmi dört saatlik kan basıncı, gece ve gündüz sistolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon gördük.

#### 4. TARTIŞMA

Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altına alınmamış kan basıncı yüksekliği, kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonlara yol açma olasılığını arttıran güçlü bir risk faktörüdür (3, 41). Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı klinik organ hasarı pratikte kardiyak, renal serebral ve oküler komplikasyonlar olarak ortaya çıkmaktadır (175).

Kan basıncı kontrolünde böbrekler ve böbrek üstü bezleri, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ile vasküler endotel arasındaki kompleks ilişki önemli rol oynar. Hipertansiyon gelişiminde fetal gelişim dönemindeki etkileşim, genetik faktörler, böbrek sodyum tutulumundaki anormallikler, vasküler hipertrofi, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi deşarjı, renin anjiyotensin aldosteron sistemi, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, obezite, uyku apnesi, fiziksel inaktivite ve uyarıcı maddeler rol oynar (177).

Hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmalarda; etyoloji, sınıflandırma ve tedaviye ilişkin pek çok sorunun yanıtının bulunmasına karşın, yakın KB değerlerine sahip farklı kişilerin risk derecelerinin değerlendirilmesinde kişisel değişkenlerin yeri hala net olarak ortaya koyulamamıştır (14, 24, 181).

Dipper ve Non-dipper HT tanımlamasıyla birlikte, kişisel değişkenlerin yeri daha çok sorgulanmaya başlanmıştır. Yapılan birçok çalışmada KB'nın özellikle gece uyku esnasında azaldığı ve diurnal değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (6, 182, 183).

Hipertansiyonlu hastalarda Non-dipper hipertansiyon görülme oranı yaklaşık %10-40 arasındadır (184). Bizim yaptığımız çalışmada Non-dipper HT oranı hipertansif populasyon ile karşılaştırılmamıştır, ayrıca Türkiye' de Non-dipper HT sıklığını ortaya koyan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Dipper ve Non-dipper gruplarda beden kütle indeksini karşılaştıran çalışmalarda, beden kütle indeksi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (184, 185). Çalışmamızda da benzer biçimde her iki grup içinde beden kütle indeksi ve bel çevresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sigara içiminden sonra kan basıncında yaklaşık 15-30 dakika süren bir kan basıncı artışı olur, ve bu artış yaklaşık 10-15 mmHg seviyesindedir (186). Bir çok

çalışmada gruplar arası sigara içme sıklığı bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir (187). Bizim yaptığımız çalışmada sigara içme sıklığı bakımından buna benzer bir şekilde anlamlı bir fark görülmemiştir.

Hipertansiyonun en önemli komplikasyonu kardiyovasküler hasarlanmadır. Sempatik aktivasyon artışı ile beraber parasempatik sistem etkisinin azalması, otonom disfonksiyon Non-dipper hipertansiyonla her zaman ilişki içerisinde olmuştur (188, 189). Non-dipper hipertansiyon hastalarının bu etkiye maruz kalmaları sonucu sol ventrikül daha fazla basınç yükü altında hipertrofiye uğramakta ve diyastolik disfonksiyon gelişmektedir (190). Non-dipper HT'u bulunan hastaların, dipper paterni sergileyen hastalara göre sol ventrikül kütlesi, ve hedef organ hasarı yaratma etkisi daha fazladır. Ayrıca gece kan basıncının yükselmesi kardiyovasküler mortalite açısından bağımsız bir risk faktörüdür (163, 191). Hastaların yapılan ekokardiyografik incelemelerinde interventriküler septum, posterior duvar kalınlığı ve sol atriyum boyutlarının, Non-dipper hipertansiyon lehine anlamlı derecede arttığı görülmüştür. Bu sonuç bize diurnal kan basıncının önemini, artan tansiyon değerleriyle birlikte yüksek kan basıncına maruziyetin yarattığı hasarlanmayı göstermektedir. Aynı şekilde etkin bir kan basıncı kontrolünün günün her saati için geçerli olduğunu vurgulamaktadır. Kısaca ambulatuvar kan basıncı ölçümü, tedavi ile gerçekleşen etkileri, hedef organ hasarını, kardiyovasküler riski daha iyi öngörür (192).

AKBİ ile sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (6). Bizim yaptığımız çalışmada hastaların gece ve gündüz kan basıncı ortalamaları alınarak karşılaştırılmıştır. Böylece hastalar iki gruba ayrılmış ve iki grup arasında gündüz sistolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0.01$ ). Gece ölçümlerinde ise iki grup arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlemlenmiştir ( $p=0.001$ ). Ayrıca cinsiyetler arası yapılan ayrıntılı değerlendirmede kan basıncı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

Ülkemizde lipit risk faktörlerinin durumunu ortaya koyan başlıca çalışmalar TEKHARF, Türk Kalp Çalışması ve METSAR çalışmalarıdır (193,194). TEKHARF

çalışmasının 1990 yılı ilk taramasında, ülkemizde 35-64 yaş grubunda ortalama total kolesterol düzeyi erkekte 185 mgr/dl, kadında 192 mgr/dl bulunmuştur. Total kolesterol düzeyinin >200 mgr/dl olması hiperkolesterolemi olarak alındığında, erişkin yaş grubunda hiperkolesterolemi sıklığı yaklaşık 1/4'tür. Türk Kalp Çalışması'nda hiperkolesterolemi oranları erkeklerde %32, kadınlarda %22 olup TEKHARF verilerine yakındır. (195) Ülkemizde HDL-kolesterol düşüklüğü tartışmalı bir konudur. Türk toplumunda HDL-kolesterol düşüklüğü ilk olarak Türk Kalp Çalışması ile gösterilmiştir. (195) Bu çalışmada ortalama HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 38.3 mgr/dl, kadınlarda 45.5 mgr/dl olarak bildirilmiştir. TEKHARF çalışmasında HDL kolesterol ilk olarak 1997/98 yılında ölçülmüş ve Türk Kalp Çalışması verilerine benzer şekilde erkekte 37.2mgr/dl, kadında 44.9 mgr/dl bulunmuştur.(193). Buna karşın, METSAR çalışmasında HDL-kolesterol düzeyi erkeklerde 46.3 mgr/dl, kadınlarda 52 mgr/dl, genel ortalama ise 49.2 mgr/dl bulunmuştur (194) Hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olanlarda yapılan başka çalışmalarda da HDL-kolesterol düzeyi Türk Kalp Çalışması ve TEKHARF çalışmasına göre daha yüksek ve METSAR verilerine benzer bulunmuştur (196, 197). Tüm bu çalışmaların ve bilgilerin ışığında bizim yaptığımız çalışmada da her ne kadar kısıtlı bir veri alanı incelenmiş olsada, hasta popülasyonumuzun Türkiye'de yapılan çalışmalarla benzer özellikler taşıdığını söyleyebiliriz.

Hasta popülasyonumuzun seçiminde hastanın medikal tedavi alıyor olması çalışmadan dışlanma kriteri olarak görülmedi. Hastaların statin ve ACE/ARB kullanıyor olması ateroskleroz ve koroner arter kalsifikasyonunda azalmaya yol açacağı yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Yapılan bir çalışma ile inflamatuvar mediatörler ile uyarılmış insan vasküler düz kas hücrelerinde oluşturulan kalsifikasyonun, statinler ile doz bağımlı olarak, inhibe edildiğini gösterilmiştir (198). Statinler gibi ACEİ/ARB' lerinde ateroskleroza azaltabileceği belirtilmektedir. Bununla ilgili olarak, yapılan çalışmada anjiyotensin II'nin osteopontin ekspresyonunu arttırdığını gözlemlenmiştir (199). Kendi yaptığımız araştırmada hastaların antihipertansif ilaç kullanımı gözardı edildiği için, osteopontin seviyelerinde geniş bir standart sapma oranı elde etmiş olabiliriz, ayrıca hasta popülasyonumuzda ilaç kullanım oranları ve kullanılan ilaç türleri arasında anlamlı bir fark göremedik.

Hipertansiyon açısından hipertansiyon etyolojisini aydınlatmak ve uç organ hasarını ortaya koymak adına birçok molekül incelenmiştir. Biz çalışmamızda osteopontini (OPN) inceledik. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda osteopontinin aterosklerozda, arteriel restenozda, inmede, miyokardiyal enfarktüste, nativ ve biyoprostetik kapak stenozlarında arttığı gözlemlenmiştir (200). Bu raporlarla OPN'nin aterosklerozun yeni bir bileşeni olduğu, salınımının arttığı, aterosklerotik plaklar ve kalsifikasyonun şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (201-206). Obezite ve hipertansiyon ile yapılmış yerli bir çalışmada, obez olan normatansif bireyler, obez olmayan hipertansif ve hipertansif olmayan bireyler ile obez olan hipertansif bireyler karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda obez hipertansif bireylerde OPN düzeyi ile beraber diğer aterosklerotik markırların daha yüksek bulunduğu gözlemlenmiştir (207). Bizim yaptığımız çalışmada da obez bireyler ön planda olup mevcut osteopontin yüksekliğinde obezitenin önemli bir katkısı olduğu düşünülebilir.

Osteopontin çok işlevli bir proteindir, çeşitli inflamatuvar olaylarda rol oynar. Obezlerde yağ dokusu kaynaklı inflamasyon ve insülin direncinde önemli bir düzenleyici olabilir. Bazı literatürlerde osteopontinin hiperglisemi ve insülin rezistansında rol oynayabileceği gösterilmiştir (208, 209). Bizim yaptığımız çalışmada diyabetik hastalar, çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların açlık glikozu değerlendirildiğinde her iki grupta bozulmuş açlık glukozu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Metabolik sendrom tanımında birden fazla risk faktörü bulunmakta ve bunlar farklı şekilde tanımlanmaktadır. Bu risk faktörlerinin tanımlandığı formülle, sürekli değişkenlere dayanan bir risk modelinin KVH tahmini arasında fark vardır, ve doğru tahmin yürütülemeyeceği aşıkardır. Bu nedenle metabolik sendrom tanı kriterlerinin KVH tahmin modellerinden risk tahmini açısından daha zayıf olduğu ortadadır (210, 211).

Hipertansiyon ve anti hipertansif tedavi ile yapılmış çalışmalarla kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ve morbiditenin önlenmesinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda cinsiyet farklılığı göz önünde bulundurulsa da antihipertansif tedavilerin her iki cinsiyetteki yararın benzerliği konusunda net bilgiler yoktur (212, 213).

Çalışmamızda kadın ve erkek hasta grubu arasında osteopontin için cinsiyete dayalı analiz yapıldı. Çalışmamızda gruplar arasında kadın ve erkek sayısı istatistiksel



olarak anlamlı bir farka sahip olmasada çalışmaya alınan kadın hasta sayısı erkek hasta sayısından oldukça yüksekti. Türkiye' de yapılmış çalışmalarda kadın hastaların polikliniklere başvurma oranı erkek hastalara nazaran daha yüksek bulunmuştur. (214, 215). Bu oran yaklaşık olarak % 60 dolaylarındadır. Her ne kadar kısıtlı bir populasyonda çalışmış olsakta çalışmamızdaki kadın hasta üstünlüğü polikliniklere başvuran hastaların cinsiyet oranı ile açıklanabilir. Çalışmamızdaki hastaların gruplar arası dağılımı gözardı edilerek yapılan sınıflandırmada kadın ve erkek cinsiyet arasındaki osteopontin düzeyinin anlamlı bir fark oluşturmadığını gözlemledik. Osteopontin düzeyindeki bu sonuç, daha geniş bir populasyona ulaşamamızın veya osteopontinin hipertansiyon etyopatogenezindeki rolünün net anlaşılmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Ayrıca çalışmamızda osteopontin değişimini görmek için yaptığımız korelasyon analizinde dipper ve non-dipper grupları içinde yirmi dört saatlik kan basıncı, gece ve gündüz sistolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon gördük. Buda bize artan tansiyon değerlerinde OPN' nin bir mediatör olarak yükselebildiğini gösterebilir.

Sonuç olarak;

Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen ve önlenemez özelliği ile önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bilinen risk faktörlerinin hastalığa genel etkilerinin hesaplanmasıyla serebrovasküler inmelere %54'ü, iskemik kalp hastalıklarının %47'sinden hipertansiyon sorumludur.

Benzer kan basıncı değerlerine rağmen farklı kişilerde farklı hasarlanmaların gözlemlenmesi, hipertansiyon hastalığında kişisel değişkenlerin üzerinde durulması gerektiğini düşündürmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalara henüz net bir yanıt bulunamamıştır. Kan basıncı monitörizasyonunun yapılması ile kişisel değişkenler üzerinde daha fazla durulmuştur. Normalde kan basıncı gece uyku esnasında en düşük seviyelerine düşer. Sabah saatlerinde yeniden yükselerek günün en yüksek değerlerine ulaşır. Gece kan basıncında düşme oranı %10'dan daha fazla ise dipper, %10'dan daha az ise Non-dipper hipertansiyondan bahsedilir. Kan basıncının bu diurnal değişkenliği ve gece kan basıncı düşüklüğü birçok çalışmada saptanmıştır.

Non-dipper kan basıncı paterninin oluşmasında birçok faktör söz konusudur. Bunlar; kötü uyku kalitesi, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengenin

bozulması, eksojen madde kullanımı, renal hastalıklar ve endokrin hastalıklar olarak sıralanabilir. Bu iki grup arasında kardiyovasküler, serebrovasküler mortalite ve morbidite farklılığı birçok çalışma ile ortaya konmuştur.

Osteopontin ise çok işlevli bir proteindir, çeşitli inflamatuvar olaylarda rol oynar. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda osteopontinin aterosklerozda, arteriel restenozda, inmede, miyokardiyal enfarktüste, nativ ve biyoprostetik kapak stenozlarında, kardiyak fibroz ve sol ventrikül hipertrofisinde arttığı gözlemlenmiştir.

Biz çalışmamızda medikal tedavi konusunda hasta ayrımı yapmaksızın hastaları dipper ve Non-dipper gruplara ayırıp hastalarda osteopontin düzeylerinin değişimini inceledik. Non-dipper hipertansiyonu olan hasta grubunda osteopontin düzeyin istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşacak şekilde yüksek saptadık. Kişisel değişkenlerin önemini bildiğimizden cinsiyetler arası anlamlı bir farklılığa ulaşip ulaşmadığını kontrol ettik. Anlamlı bir fark oluşmadığını gördük.

Hipertansiyonun kalpteki en önemli etkisi bilindiği üzere sol ventrikülde genişleme ve sol atriyum çapında artmadır. Çalışmamızda Non-dipper hipertansiyon grubunda sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyumda genişleme dipper grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğunu gördük. Çalışma grupları arasında total kolesterol düzeyinde Non-dipper grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. Hastaların sigara içme oranı, bozulmuş açlık glukozu ve vucut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark göremedik.

Çalışmamızda ortaya koymaya çalıştığımız bir diğer parametre ise gruplar arası osteopontin değişimidir. Çalışmamızda osteopontin değişimini görmek için yaptığımız korelasyon analizinde dipper ve non-dipper grupları içinde yirmi dört saatlik kan basıncı, gece ve gündüz sistolik kan basınçları arasında pozitif korelasyon gördük. Buda bize artan tansiyon değerlerinde OPN' nin bir mediatör olarak yükselebildiğini gösterebilir.

Çalışmamızda OPN molekülü Non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Ancak bütün bu sonuçlara rağmen osteopontin molekülü ile patofizyolojisini aydınlatamadığımız birçok soru olduğundan daha fazla çalışmaya ihtiyacımız vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
2. National High Blood pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993; 153-186
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223
4. Altun B, Arıcı M, et al. for the turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the patent study) in 2003. *J Hypertension* 2005; 23: 1817-1823.
5. Millar-craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian of blood-pressure. *Lancet* 1978; 1: 795-977.
6. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397-400.
7. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002; 43: 320-328.
8. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002; 83-142
9. Cervera R, Khamashia MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, lavilla P, et al. SLE: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. *Medicine* 1993; 72: 113-124
10. Bulfone-Paus S, Paus R. Osteopontin as anew player in mast cell biology. *Eur J Immunol* 2008; 38: 338-341.
11. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. *Hypertension* 2011; 58: 522-38
12. Booth J: A short history of blood pressure measurement. *Proc R Soc Med* 1977; 70: 793-799

13. Comroe JH. Exploring the Heart: Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure, New York: Norton, 1983.
14. Harrap SB. Genetics. Oparil S, Weber MA, (eds). Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
15. Eugene B, Libby P, Douglas PZ. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition Eugene Braunwald. Elsevier Health Sciences, 2001.
16. Report of the Joint National Committee on Detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. A cooperative study. JAMA 1977; 237: 255-261.
17. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903-1913.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1462-536.
19. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
20. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997; 157: 2413-2446.
21. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560-2571.
22. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 287: 1003-1010.
23. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults Issue date: August 2011.

24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). JAMA. 2003; 289: 2560-2572.
25. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–2219.
26. Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. Am Fam Physician 2003; 67: 67-74.
27. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. prospective study bon the prevalence of secondary hipertension among hipertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. Hypertens Res 2004; 27: 193-202.
28. Edouard J. Battegay, Gregory YH, George LB. Hipertansiyon Temelleri Ve Uygulama. Kozan Ö (Çev.). s. 15-22 I. Baskı İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2009.
29. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: High Blood Press Cardiovasc Prev 2014: 25.
30. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Hoorn SV, Murray JL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347–1360.
31. Lawes CM, Vander Hoom S, Rodgers A. International Society of hypertension. Global burden of blood-pressure related disease, 2001. Lancet 2008; 371: 1513-1518.
32. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. T.C Sağlık Bakanlığı Hastalık Yüğü Çalışması, Ankara Türkiye 2006, T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, ISBN: 975-590-198-1. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701 HM Yayın No: SB-HM-2007/11, Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti 1. Basım 2007.
33. Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. JAMA 2008; 300: 2545-2547.
34. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

35. Arici M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, et al. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-1823.
36. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249.
37. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392–400.
38. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410–1415.
39. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, Grodzicki T, Pocock S, Boutitie F, et al. INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: a meta-analysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145–151.
40. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085–1089.
41. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1983-1992.
42. Guyton AC, Hall JE. The circulation. Guyton AC, Hall JE (eds). *Textbook of medical physiology*. 10 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 144-261.
43. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003; 89: 1104–1109.
44. Korkmaz A, Topal T et al. Blood pressure and regulation. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(18):1-16

45. Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore, Willams & Wilkins, 1998.
46. Randall OS. Physiology and pathophysiology of hypertension. *J Assoc Acad Minor Phys* 1991; 2: 151-155.
47. Carretero OA, Oparil S. Clinical Cardiology: New Frontiers Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000; 101: 329-335.
48. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. *Med Clin Nam* 1997; 81: 1077-1097.
49. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular genetics of Hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-556.
50. When G, Mahata SG, Cadman P. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 197-207.
51. Tokgozoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E et al. ACE gene polymorphism and risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coronary Artery Disease* 1997; 8: 137-41.
52. Feinleib M, Garrison RJ, Fabsitz R, Christian JC, Hrubec Z, Borhani NO, et al. The NHLBI twin study of cardiovascular disease risk factors: methodology and summary of results *Am J Epidemiol* 1977; 106: 284-285.
53. Biron P, Mongeau JG, Bertrand D. Familial aggregation of blood pressure in 558 adopted children. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 773-774.
54. Manunta P, Vecchio DL, Amar K, Bianchi G. Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. *J Human Hypertension* 1996; 10: 649-656.
55. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA). diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60: 48-51.
56. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *AJP-Regu Physiol* 2006; 290: 1-10.

57. Law CM, Shiell AW, Newsome CA. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002; 105: 1088.
58. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 691.
59. Keller G, Zimmer G, Mall G. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101
60. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77: 76-97.
61. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005; 18: 25-32.
62. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978; 304: 38-58.
63. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1979-1987.
64. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039-1043.
65. Schobel HP, Frank H, Naraghi R. Hypertension in patients with neurovascular compression is associated with increased central sympathetic flow. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 35.
66. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237.
67. Braunwald's Heart Disease International 8.th edition, 2008; 40: 1027-1047
68. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
69. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Kaplan's Clinical Hypertension*; 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 73-74.
70. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 1404.



71. Urata H, Boehm KD, Philip A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin-II forming chimase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-1268.
72. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-175.
73. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-639.
74. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992; 20: 267-279.
75. Barba G, Cappucio FP, Russo L. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996; 27: 1160-1164.
76. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37: 429-432
77. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. Current medica diagnosis and treatment. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (ed). 44th edition, McGraw Hill, 2005; 404-429.
78. Erdem Y, Arici M, Altun B, Turgan C, Sindel S, Erbay B, et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press* 2010; 19: 313-318.
79. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995; 26: 783-789.
80. Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996; 312: 1287-1289
81. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A , Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-135.
82. Kaplan NM The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia an hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514

83. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20: 38-45.
84. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997; 29: 700-705.
85. Chen S, Noguchi Y, Izumida T. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996; 14: 1325-1330.
86. Natali A, Galvan Q, Arzilli F. Renovascular hypertension and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 556-563.
87. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.
88. Folkow B. Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89-101.
89. Lever Af, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992; 10: 101-120.
90. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens* 1995; 13: 39-48.
91. Higashi Y, Oshima T, Ozono R. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 8-15.
92. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55: 221-232.
93. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107: 479-487.
94. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.
95. Ergul S, Parish DC, Puett D. Racial differnces in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 652-655.

96. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
97. Sodek J, Ganss B, McKee MD. Osteopontin. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 279-303.
98. Singh M, Ananthula S, Milhorn DM, Krishnaswamy G, Singh K. Osteopontin: a novel inflammatory mediator of cardiovascular disease. *Front Biosci* 2007; 12: 1214-1221.
99. Yasui T, Sato M, Fujita K, Tozawa K, Nomura S, Kohri K. Effects of citrate on renal stone formation and osteopontin in a rat urolithiasis model. *Urol Res* 2001; 29: 50-55.
100. Ulrich O, Manns K, Haase W, Brandt K. Biosynthesis and Secretion of an Osteopontin-related 20-kDa Polypeptide in the Madin-Darby Canine Kidney Cell Line. *The J Biol Chem* 1991; 266: 3518-3525.
101. Mazallı M, Kıparı T, Ophascharoensuk V. Osteopontin-a molecule for all seasons. *Q J Med* 2002; 95: 3-13.
102. Haylock DN, Nilsson SK. Osteopontin: a bridge between bone and blood. *Br J Haematol* 2006; 134: 467-474.
103. Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin a multifunctional molecule regulating chronic Inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2302-2309.
104. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19: 333-345
105. Nalbant S, Sahan B, Durna M Cytokine profile in Behçet Uveitis. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109: 551-554.
106. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *CR Acad* 1997; 320: 49-57.
107. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial

growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation* 2005; 111: 3296-3301.

108. Yeatman TJ, Chambers AF. Osteopontin and colon cancer progression. *Clin Exp Metastasis* 2003; 20: 85-90.
109. Shevde LA, Das S, Clark DW, Samant RS. Osteopontin: an effector and an effect of tumor metastasis. *Curr Mol Med.* 2010; 10: 71-81.
110. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life.* Geneva, World Health Organization, 2002.
111. Black HR, Elliot WJ. Hipertansiyon: Erol Ç ( Çev.), s.156. Braunwald'ın Kalp Hastalıkları Ek Kitabı. Güneş Tıp Kitapevi, 2009: 156.
112. Kannel W, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
113. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-100.
114. Ronald GV. *Systemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis.* International Edition, 9th Edition. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2008: 935-953.
115. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
116. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP. Blood pressure and survival after myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1980; 45: 326-330.
117. Levy D, Wilson PW, Anderson K. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-717.
118. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality-results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291-298.
119. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004, 292: 2350-2356.

120. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
121. Yamasaki N, Kitaoka H, Matsumura Y. Heart failure in the elderly. *Int Med* 2003; 42: 3.
122. Chi-yuan H. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence based perspective. *Curr Op Nephrol Hyper* 2002; 11: 267-272.
123. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
124. Tarif N, Bakris GL. Renal components of the hypertensive syndrome. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 271-277.
125. Fogo A, Breyer JA, Smith MC. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot study Investigators. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.
126. Remuzzi G. Nephropathic nature of proteinuria. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 1998; 8: 655-663.
127. Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's pathology of the kidney* (5th ed) Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 2: 943-1002.
128. Sezer S, Klah E, zdemir FN. Hipertansiyonun renal komplikasyonlar ve böbrek hastalığının progresyonundaki rolü. *Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12: 67-73.
129. Kırbaş D, Altunhalka A. Akut iskemik inmede kan basıncı düzenlenmesi. Kumra E (Ed), *Akut İskemik İnme*. İstanbul: Akal Ofset Baskı, 2003: 240-260.
130. Demirkaya Ş, Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Balkan S. Balkan (ed). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 2005: 15-27.
131. Johansson BB. Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. *Hypertension* 1984; 6: 81-86.

132. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 1-22.
133. Kanji S, Corman C, Douen AG, Blood pressure management in acute stroke: comparison of current guidelines with prescribing patterns. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 125-131.
134. Lüders S. Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current issues and options. *Drugs* 2007; 67: 955-963.
135. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 92-98.
136. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *BMJ* 2004; 328: 634-640.
137. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1646-1654.
138. Büyüköztürk K. Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. İstanbul: Türk Kardiyoloji Derneği 1999.
139. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF. Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 43: 57-73.
140. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris, Fowkes FGR. On behalf of the TASC II working group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1-75.
141. Dieter RS, Chu WW, Pacanowski JP, McBride PE, Tanke TE. The significance of lower extremity peripheral arterial disease. *Clin Cardiol* 2002; 25: 3-10.
142. Murabito JM, D'Agostino RB, Silberhatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-49.

143. Cheng SW, Ting AC, Lau H, Wong J. Epidemiology of atherosclerotic peripheral arterial occlusive disease in Hong Kong. *World J Surg* 1999; 23: 202-206.
144. Makin A, Lip GYH, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2001; 15: 447-454.
145. Holden E. *The sphygmography: its Physiological and pathological indications.* Philadelphia: Post anulus: Lindsay and Blakiston 1874.
146. Keenan A, Haven A, Neal BC. Long term monitoring in patients receiving treatment to low blood pressure: Analysis of data from placebo controlled randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: 1492.
147. Mitka M. Many physician practices fall short on accurate blood pressure measurement. *JAMA* 2008; 299: 2842-2843.
148. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2459-2465.
149. Aylett M, Marples G, Jones K. Evaluation of normal and large sphygmomanometer cuffs using the Omron 705CP. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 131-134.
150. Bakx C, Oeriemans G, van den Hogen H. The influence of cuff size on blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 439-445.
151. Lip GYH, Zarifis J, Beevers DG, Blood pressure monitoring in atrial fibrillation using electronic devices. *Arch Intern Med* 2001; 161: 294.
152. Bos WJW, van Goudoever J, van Montfrans GA. influence of short-term blood pressure variability on blood pressure determinations. *Hypertension* 1992; 19: 606-609.
153. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G. Call to action on use and reimbursement for home blood from the American heart association, American society of hypertension and preventive cardiovascular nurses association hypertension. 2008; 52: 10-29.
154. Mancia G, Sega R, Bravi C. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-1390.

155. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement: the case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51: 1435-1441.
156. Barry P McGrath. Ambulatory blood pressure monitoring. *Med J* 2002; 176: 588-592.
157. Boggia J, Li Y, Thijs L. Prognostic, accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-1229.
158. Fagard RH, Celis H, Thijs L. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51: 55-61.
159. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the ohasama study. *Hypertension* 1998; 32: 255-259.
160. Parati G, De Leeuw P, Illyes M. Blood pressure measurement in research. *Blood Press Monit* 2002; 7: 83-87.
161. Hond ED, Celis H, Fagard R, O'Brien E. THOP investigators, Self measured versus ambulatory blood pressure in diagnosis of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 717-722.
162. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; 25: 1233-1239.
163. Dolan E, Shanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.
164. Parati G, Rizzoni D. Assessing the prognostic, relevance of blood pressure variability: discrepant information from different incidence. *J Hypertens* 2005; 23: 483-486.
165. Mancia G, Parati G, Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: A meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22: 435-445.



166. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Lareng JH, How common is white coat hypertension? JAMA 1988; 259: 225-228.
167. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. ANBP2 Management Committee and investigators. Second Australian National Blood Pressure Study. Reverse white-coat hypertension in older hypertensives. J Hypertens 2002; 20: 639-644.
168. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24 hour ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. J Hypertens 2004; 22: 1691-1697.
169. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47: 846-853.
170. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 358-367.
171. Meserli FH, Ventura HO, Amodeo C et al. Osler's maneuver an pseudohypertension. Journal of clinical epidemiology. 1991;44: 513-518.
172. Hla KM, Samsa GP, Stoneking HT, Feussner JR et al. Observer variability of Osler's maneuver in detection of pseudohypertension. Journal of Clinical epidemiology 1991;44: 513-518.
173. Coats AJ, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. J Hypertens 1992; 10: 285-291.
174. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and The Task Force on Echocardiography in Clinical Trials. J Am Soc Echocardiogr 2004; 17: 1086-1119.

175. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Systemic Hypertension: mechanisms and diagnosis. Kaplan NM (eds). Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005: 96.
176. Perlman JA, Wolf PH, Ray R, Leiberknecht G. Cardiovascular risk factors, premature heart disease, and all-cause mortality in a cohort of northern California women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1568-1574.
177. Griffin SA, Brown WC, MacPherson F, McGrath JC, Wilson VG, Korsgaard N, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991; 17: 626-35.
178. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287: 1003-1010.
179. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
180. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598-615.
181. Kaplan NM. Primary hypertension, natural history, special population and evaluation. Kaplan NM, Lieberman E, editors. *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 101-133.
182. Fariello R, Boni E, Crippa M, Damiani G, Corda L, Valenti L, et al. Ambulatory-determined 24-hour blood pressure in mild hypertensives and in normotensives. *Angiology* 1996; 47: 957-962.
183. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1193-1196.
184. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 42-44.

185. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorido A, et al. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000; 139: 529-536.
186. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Cardiology*. London: Mosby, 2001: 3.1-3.10.
187. Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, Tzioumis K, Pitsavos C, Kallikazaros I, et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 600-604
188. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR. Effect of the reninangiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23: 1251-1260.
189. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subject. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995; 26: 808-814.
190. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123: 1307-1311.
191. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. *Hypertension* 2005; 45: 240-245.
192. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 200; 35: 844-851.
193. Onat A. Türk halkında lipid, lipoprotein ve apolipoproteinler. Onat A, (ed). TEKHARF 2009. Türk halkının kusurlu kalp sağlığı: sırrına ışık, tıbbı önemli katkı. İstanbul: Cortex İletişim Hizmetleri, 2009: 39-58.

194. Kozan Ö, Oğuz A, Abacı A, Erol C, Öngen Z, Temizhan A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61: 548-53
195. Mahley RW, Palaoğlu KE, Atak Z, Dawson-Pepin J, Langlois AM, Cheung V, et al. Turkish Heart Study: lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. *J Lipid Res* 1995; 36: 839-59.
196. Uzunlulu M, Oğuz A, Tigen K. High-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease patients: is it as low as expected? *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 268-270.
197. İlerigelen B, Kabakcı G, Koylan N, Kozan Ö, Büyüköztürk K. Coexisting dyslipidemia in hypertensive patients. [Abstract] *Atherosclerosis* 2005; 6: 156.
198. Proudfoot D. Calcification of human vascular cells in vitro is correlated with high levels of matrix Gla protein and low levels of osteopontin expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 379-388.
199. Denis de Blois, Donna M, Enming JS, Alexander WC, Stephen MS, Cecilia MG, et al. Angiotensin II Induction of osteopontin expression and DNA replication in rat arteries. *Hypertension* 1996; 28: 1055-1063.
200. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615-622.
201. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H, et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 333-337.
202. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686-1696.
203. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686-1696.

- 204.** Hirota S, Imakita M, Kohri K, Ito A, Mori E, Adachi S, et al. Expression of osteopontin messenger RNA by macrofages in atheroscleroticplaques. *Am J Pathol* 1993; 91: 1003-1008.
- 205.** Golledge J, McCann M, Mangan S, Lam A, Karan M. Osteoprotegerin and osteopontin are expressed at high concentrations within symptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke* 2004; 35: 1636-1641.
- 206.** Minerotti P, Falcone C, Calcagnino M, Emanuele E, Buzzi MP, Coen E, et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2006; 27: 802-807.
- 207.** Selma A, Gül G, Yaşar A, Berrin D, Hacer Ç, Zühal K. Osteopontin and Some Atherosclerotic Risk Factors in Obese and Nonobese, Hypertensive and Normotensive Females. *Turkiye Klinikleri J Endocrin* 2012; 7: 1-8.
- 208.** Luomala M, Paiva H, Thelen K, Laaksonen R, Saarela M, Matiala K, et al. Osteopontin levels are associated with cholesterol synthesis markers in mildly hypercholestrolemic patients. *Acta Cardiol* 2007; 62: 177-181.
- 209.** Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Ramirez B, Rodriquez A, Colina I, Silva C, et al. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3719-3727.
- 210.** Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new international diabetes federation definition of the metabolic syndrome predict CHO any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heartand Health Study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-48.
- 211.** Stern MP. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-2681.
- 212.** Hypertension Detection and Follow-up Program and Cooperative Group. Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.

- 213.** Staessen JA, Fagard R, Thijs L. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst- eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
- 214.** Keskin S. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis Hastalarının Özellikleri. *Van Tıp Dergisi*, 2008; 15: 107-111
- 215.** Berrin Karadağ, Hüseyin Çat, Ali Osman Öztürk, Okcan Basat, Yüksel Altuntaş et al. Patients Admitted to Emergency Outpatient Clinic and Kept Under Observation: A Survey of Three Years. *Clinic of 2<sup>nd</sup> Internal Medicine, Sisli Eftal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2007 yılında Tıp fakültesinden mezun olduktan sonra mecburi hizmete tabi oldum. Mecburi hizmetimi bitirdikten sonra 2011 yılında Kardiyoloji ihtisasına başladım. Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesinde başladığım ihtisasıma, halen Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde devam etmekteyim.

drmuratkucuk055@gmail.com