

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ

**HAFİF, ORTA EVRE PRİMER HİPERTANSİYONLU
HASTALARDA TUZ KISITLAMASININ KAN BASINCI,
ATEROJENİSİTE VE NEFRON FONKSİYONUNA ETKİSİ**

(Yandal Uzmanlık Tezi)

Uzm. Dr. Zeren ÖZGEN

EDİRNE- 2010

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitim dđnemim boyunca ve tez çalıőmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gđsteren, destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, bizlerden bilgi ve desteğini esirgemeyen Nefroloji ve Hemodiyaliz Ünitelerimizin kurucusu Prof. Dr. Saniye ŞEN'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD'deki görevli tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Klinik Mikrobiyoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a, Yüksek Kimyager Őentürk ÇİFTÇİ'ye, Yüksek Kimyager Bora DEMİRKAN'a, ve eğitimim ve tez çalıőmam süresince bana destek ve yardımcı olan başta Hem. Ayten ALPER olmak üzere Nefroloji Kliniğinin ve Hemodiyaliz ünitesinin tüm hemőire, personel ve sekreterlerine teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HİPERTANSİYONUN TANIMI	3
HİPERTANSİYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
HİPERTANSİYONUN KLİNİK ÖNEMİ	5
HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ	5
PİMER HİPERTANSİYON VE TUZ İLİŞKİSİ	7
ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ	8
ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	13
HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI	14
HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ	16
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR	27
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	69
ÖZET	72
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	76
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AIİ	: Anjiyotensin II
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AT I	: Anjiyotensin I
DASH	: “Dietary approaches to stop hypertension” (hipertansiyonu durdurmak için diyetel yaklaşımlar)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ELISA	: “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (Enzim ilintili immün test)
ESH-ESC	: European Society of Hypertension- European Society of Cardiology (Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği)
GFR	: “Glomerular filtration rate” (Glomerüler filtrasyon hızı)
HSCRIP	: “High sensitive C-reactive protein” (Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein)
HDL	: “High density lipoprotein” (Yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinler)
HRP	: Hipertansif retinopati
HT	: Primer Hipertansiyon
ICAM	: “Intracellular adhesion molecule” (Hücre içi adezyon molekülü)
İMİK	: İntima media kalınlığı
JNC	: “ American Joint National Comitte” (Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi)
KB	: Kan basıncı
LDL	: “Low density lipoprotein” (Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein)
LVH	: “Left ventricular hypertrophy” (Sol ventrikül hipertrofisi)

MA	: Mikroalbuminüri
MDA	: Malondialdehit
NHANES	: “American National Health and Nutrition Examination Survey” (Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi)
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
RAAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
sK⁺	: Serum potasyum düzeyi
sKr	: Serum kreatinini
sNa⁺	: Serum sodyum düzeyi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TG	: Trigliserid
THOP	: “The trials of hypertension prevention” (Hipertansiyon Önleme Çalışmaları)
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör- α
UAE	: Üriner albumin ekskresyonu
UKE	: Üriner potasyum ekskresyonu
UNaE	: Üriner sodyum ekskresyonu
UPE	: Üriner protein ekskresyonu
ÜA	: Ürik asit
VCAM	: “Vascular cell adhesion molecule” (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitim dđnemim boyunca ve tez çalıőmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gđsteren, destek ve yardımlarını esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, bizlerden bilgi ve desteğini esirgemeyen Nefroloji ve Hemodiyaliz Ünitelerimizin kurucusu Prof. Dr. Saniye ŞEN'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD'deki görevli tüm hocalarıma, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Klinik Mikrobiyoloji AD öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a, Yüksek Kimyager Őentürk ÇİFTÇİ'ye, Yüksek Kimyager Bora DEMİRKAN'a, ve eğitimim ve tez çalıőmam süresince bana destek ve yardımcı olan başta Hem. Ayten ALPER olmak üzere Nefroloji Kliniğinin ve Hemodiyaliz ünitesinin tüm hemőire, personel ve sekreterlerine teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HİPERTANSİYONUN TANIMI	3
HİPERTANSİYONUN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
HİPERTANSİYONUN KLİNİK ÖNEMİ	5
HİPERTANSİYONUN PATOGENEZİ	5
PİMER HİPERTANSİYON VE TUZ İLİŞKİSİ	7
ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ	8
ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	13
HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI	14
HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR	27
TARTIŞMA	58
SONUÇLAR	69
ÖZET	72
SUMMARY	74
KAYNAKLAR	76
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AII	: Anjiyotensin II
AKŞ	: Açlık kan şekeri
AT I	: Anjiyotensin I
DASH	: “Dietary approaches to stop hypertension” (hipertansiyonu durdurmak için diyetel yaklaşımlar)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DKB	: Diyastolik kan basıncı
ELISA	: “Enzyme-Linked Immunosorbent Assay” (Enzim ilintili immün test)
ESH-ESC	: European Society of Hypertension- European Society of Cardiology (Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği)
GFR	: “Glomerular filtration rate” (Glomerüler filtrasyon hızı)
HSCRIP	: “High sensitive C-reactive protein” (Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein)
HDL	: “High density lipoprotein” (Yüksek molekül ağırlıklı lipoproteinler)
HRP	: Hipertansif retinopati
HT	: Primer Hipertansiyon
ICAM	: “Intracellular adhesion molecule” (Hücre içi adezyon molekülü)
İMİK	: İntima media kalınlığı
JNC	: “ American Joint National Comitte” (Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi)
KB	: Kan basıncı
LDL	: “Low density lipoprotein” (Düşük molekül ağırlıklı lipoprotein)
LVH	: “Left ventricular hypertrophy” (Sol ventrikül hipertrofisi)

MA	: Mikroalbuminüri
MDA	: Malondialdehit
NHANES	: “American National Health and Nutrition Examination Survey” (Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi)
NO	: Nitrik oksit
OAB	: Ortalama arter basıncı
RAS	: Renin-anjiotensin sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
sK⁺	: Serum potasyum düzeyi
sKr	: Serum kreatinini
sNa⁺	: Serum sodyum düzeyi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TG	: Trigliserid
THOP	: “The trials of hypertension prevention” (Hipertansiyon Önleme Çalışmaları)
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekroze edici faktör- α
UAE	: Üriner albumin ekskresyonu
UKE	: Üriner potasyum ekskresyonu
UNaE	: Üriner sodyum ekskresyonu
UPE	: Üriner protein ekskresyonu
ÜA	: Ürik asit
VCAM	: “Vascular cell adhesion molecule” (Vasküler hücre adezyon molekülü)
VKİ	: Vücut kitle indeksi

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hipertansiyon (HT) oldukça yaygın, morbidite ve mortalitesi yüksek olan önemli halk sağlığı sorunudur. Genetik faktörlerin yanı sıra modern yaşam tarzı ile ortaya çıkan fiziksel aktivite azlığı, obezite ve fizyolojik gereksinimin oldukça üzerinde sodyum içeren diyet alışkanlığının giderek daha yaygın hale gelmesi ile HT dünya genelinde pandemik hale gelmiştir (1-4). Hipertansiyon prevalansı otuzbeş yaş ve üzeri Amerika Birleşik Devletleri (ABD) vatandaşları ve Avrupa Birliği ülkelerinde yaşayanlarda sırasıyla % 29 ve % 44'e, ülkemizde ise 18 yaş üzeri bireylerde % 31.8'e ulaşmıştır (5-7).

Hipertansiyon, damar duvarında gelişen inflamatuvar sürecin sonucunda, ateroskleroz gelişimine yol açarak kalp, beyin, böbrek, göz gibi çok sayıda organın bozulmasına yol açmaktadır. Günümüzde, inmelerin % 62'si, iskemik kalp hastalığının % 49'u kontrolsüz HT'ye bağlanmaktadır (3). Hipertansiyon kronik böbrek yetmezliğine de yol açan önemli bir risk faktörü olup ABD'de % 27'lik, ülkemizde ise % 26.6'lık oranla son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (8,9). Yol açtığı aterosklerotik hedef organ hastalıklarından ötürü dünya genelinde mortalitenin birinci sıradaki nedeni olduğu bildirilen HT'nin her yıl 7.6 milyon erken ölüme yol açtığı öngörülmektedir (3,10,11). Kontrolsüz kan basıncı (KB) artışı ile ortaya çıkan vasküler hasara bağlı mortalitenin azaltılabilmesi için HT gelişimin önlenmesi, gelişmiş HT'nin en erken dönemde saptanması ve tedavisi toplum sağlığı açısından öncelikli hedeftir.

Genetik, deneysel, epidemiyolojik, girişimsel ve tedavi alanındaki çalışmaların sonuçları, diyetle tuz alımı arttıkça KB'nin yükseldiğini, böbreğin sodyum uzaklaştırma kapasitesinin azaldığını ve fizyolojik gereksinimden fazla tuz alımının HT gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koymuştur (2,12). Artmış tuz alımı ile HT, HT ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki

göz önüne alındığında, tuz kısıtlamasının ateroskleroz gelişimi ile ilişkili morbi-mortaliteyi azaltması doğal bir beklenti olmakla birlikte çelişkili sonuçlar da bildirilmiştir (13-16). Diyet tuz alımının sıkı azaltılmasının, sempatik aktivite artışı, plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin II düzeylerini arttırarak kardiyovasküler mortalite artışına yol açabileceği öne sürülmüştür (15-17).

Ülkemizde, ortalama günlük tuz tüketimi 18 gr olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporu ve HT kılavuzları, erişkinlerde diyetle sodyum alımının en fazla 2-2.3 gr/gün ile sınırlanmasını önermektedir (4,18-20). Ülkemizin en önemli halk sağlığı sorunu olan HT'de temel amaç, gelişiminin en aza indirilmesi, geri dönüşümsüz atreosklerotik organ hasarlarının gelişmediği erken evrede yakalanması, KB'nin kontrol altına alınması ve en önemlisi toplam sistemik-renal vasküler morbidite ve mortalitenin en aza indirilmesidir.

Bu nedenle çalışmamızda, açık hedef organ hasarı gelişmemiş erken evre hipertansiflerde, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak, diyet tuz alımının erken evre sistemik-renal etkilenme göstergeleri ile ilişkisini araştırmayı, ayrıca HT'li olgularımızda diyetle günlük sodyum alımının sağlık otoritelerince aşılmaması önerilen yaklaşık 2.3 gr düzeye kısıtlanmasının, kan basıncı değişimi, ateroskleroz sürecinde rol alan lipid peroksidasyon, ateroskleroz sürecinin erken göstergeleri olan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein "high sensitive C-reactive protein" (HSCR), tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α), P-selektin, E-selektin, hücre içi adezyon molekülü-1 "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 "vascular cell adhesion molecule-1" (VCAM-1), ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter intima media kalınlığı (İMK) ve nefron fonksiyonlarına etkisini inceleyerek tuz kısıtlamasının ateroskleroz gelişimine etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYONUN TANIMI

Onsekiz yaş ve üzerindeki erişkinlerde, farklı zamanlardaki en az iki ölçüm ortalamasında, sistolik kan basıncının (SKB) 140mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üzerinde olması HT olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlama ise, gelecekte morbidite ve mortalite riskini yükselten ve tedaviden yarar gören KB düzeyi şeklindedir (21). Aslında normal KB'nin kardiyovasküler komplikasyonları oluşturan özgün bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, yüksek KB veya HT tanımı keyfidir, ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir (22).

Hipertansiyonun saptanması ve tedavisindeki amaç, yol açtığı hedef organ hasarlarına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlemek ve tedavi hedeflerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalar ışığında KB sınıflandırmaları yapılmaktadır. Bu amaçla periyodik olarak Avrupa Hipertansiyon Derneği – Avrupa Kardiyoloji Derneği “European Society of Hypertension- European Society of Cardiology” (ESH-ESC), DSÖ, Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi “American Joint National Comitee” (JNC) tarafından HT'e yaklaşım kılavuzları yayınlanmaktadır. Tablo 1'de DSÖ'nün 1999 sınıflaması ile benzer olan ESH-ESC'nin 2007 yılında yayımlanan kılavuzuna göre KB sınıflaması gösterilmiştir. KB artışının derecesine ek olarak, kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları, diyabetes mellitus ve eşlik eden diğer klinik durumların bilinmesi büyük bir öneme sahiptir. Bu durumda hastalığın riski ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedavinin düzenlenmesi kolaylaşacaktır (23).

Tablo1. Avrupa Hipertansiyon Derneği-Avrupa Kardiyoloji Derneği kan basıncı sınıflaması (23)

Gruplar	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diastolik Kan Basıncı (mmHg)
İdeal (optimal)	<120	<80
Normal	120-129.9	80-84.9
Yüksek Normal	130-139.9	85-89.9
Evre 1 Hipertansiyon	140-159.9	90-99.9
Evre 2 Hipertansiyon	160-179.9	100-109.9
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	<90

HİPERTANSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ

Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES 1999-2000) sonuçlarına göre, 35 yaş üstü olan yetişkin Amerikan halkının % 29 HT’lidir (5). Bu insanların % 70’inin HT’li olduğunun farkında olduğu ve %59’unun antihipertansif tedavi almakta olduğu, ancak %34’ünde KB değerlerinin 140/90 mmHg altında olduğu bildirilmektedir (5). Bazı Avrupa ülkelerindeki, 1990’larda yapılan çalışmada 35 yaş üstü olan yetişkinlerde HT prevalansı % 44 ve KB 140/90 mmHg altında olan hipertansif hasta oranı ise % 10’nun altında bulunmuştur (6). Bu çalışmalarda, Avrupa’daki HT’lilerin üçte ikisi ile dörtte üçünün, Amerika’da ise yaklaşık yarısının hiç tedavi görmediği saptanmıştır (6,24). Ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği’nin, 2003 yılında 18-80 yaş arası yaklaşık 5000 bireyin incelendiği çalışmasında HT prevalansı % 31.8 bulunmuş ve hastaların % 40.7’sinin hastalıklarının farkında olduğu saptanmıştır. Ayrıca tüm hipertansiflerin sadece % 8.1 ve antihipertansif tedavi alanların ise % 20.7’sinde KB’nin kontrol altında olduğu saptanmıştır (7).

Hipertansiyon prevalansı, çalışılan popülasyonun yaşı, ırksal yapısı ve diyet alışkanlıklarına göre değişmektedir (25-28). Kırk yaş altında erkeklerde, yaş ilerledikçe de kadınlarda, HT prevalansı daha yüksek bulunmaktadır. Framingham Kalp Çalışmasında, 55-65 yaş arası normotansif olan erkek ve kadınlarda, 80-85 yaşında HT gelişme riski % 90 bulunmuştur (29). Yine bu çalışmada 55 yaş altındaki katılımcıların yarısından çoğunda 10 yıl içinde HT geliştiği, erkeklere göre kadınların değişik KB düzeylerinde kardiyovasküler riskinin daha düşük olduğu gözlenmiştir (30).

HİPERTANSİYONUN KLİNİK ÖNEMİ

Kontrolsüz HT dünyadaki mortalitenin en önemli nedenidir (11). HT şiddeti ve süresi ile kardiyovasküler hastalık ve inme arasında doğrusal orantılı artan bir ilişki vardır. Framingham Kalp Çalışması, yüksek KB'nin inme, kalp yetmezliği, kalp krizi ve böbrek yetmezliği için önde gelen risk faktörü olduğunu göstermiştir (5,31). Bir milyondan fazla insanı kapsayan çalışmalarda, iskemik kalp hastalığı ve inmeden kaynaklanan ölümlerin kan basıncının 115/75 mmHg üzerine çıkması ile beraber arttığı ve KB'deki her 20 mmHg artışla kardiyovasküler mortalitenin iki katına çıktığı gözlenmiştir (32). Toplumun genelinde DKB'nin 2 mmHg düşürülmesinin inme gelişimini % 15, iskemik kalp hastalığı gelişimini % 6 azaltabileceği, ortalama KB'nin 2 mmHg düşürülmesinin ise inmeye bağlı mortaliteyi % 6, iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi % 4 ve toplam mortaliteyi de % 3 azaltabileceği öne sürülmüştür (33). HT kronik böbrek yetmezliğine de yol açan önemli bir risk faktörüdür. Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında ABD'de % 27'lik, ülkemizde ise % 26.6'lık oranla HT ikinci sırada yer almaktadır (8,9).

HİPERTANSİYON PATOGENEZİ

Total periferik direnç ve kardiyak debi KB'yi belirlemektedir. Pek çok hormonal, biyokimyasal ve nöral olaylar KB regülasyonunda görev aldığından değişkenlerden birindeki artışa bağlı olarak HT gelişebilmektedir (34). HT patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte üç ana faktör öne çıkmaktadır. Bunlar; sempatik sinir sistemi (SSS), renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve böbreklerin rolü olarak ayrılabilir (35).

Sempatik Sinir Sistemi

Guyton ve ark. (35) kısa süreli KB kontrolünün çoğunun santral ve otonomik sinir sistemi aracılığıyla gerçekleştiğini ileri sürmüştür. SSS uyarılması periferik vazokonstriksiyona, kalp hızında artışa, surrenal bezden noradrenalin salınımına ve sonuç olarak KB'de artışa yol açar. SSS aktivitesindeki bu artışın vasküler duvarda hipertrofi ve sertlik gelişiminde de rolü vardır. Ayrıca renal efferent sempatiklerin de aktive olması intrarenal vazokonstriksiyona yol açar. Bunun sonucunda renal vasküler dirençte artar ve renal kan akımı azalır. Renal SSS, doğrudan sodyum reabsorpsiyonunu ve jukstaglomerüler aygıttan renin salınımını uyarır (35).

Noradrenalin, postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan en önde gelen nörotransmitterdir. Dolaşımdaki noradrenalin düzeyleri, normotansiflere göre hipertansiflerde daha yüksektir (% 30). Bu durum, sempatik aktivasyonun hipertansif grupta daha yüksek

olduğunu gösterir. Bu ilişki özellikle daha genç HT'lilerde daha belirgindir (40 yaş altı) ve yaşın artması ile birlikte azalma eğilimindedir. Bu durum, artmış sempatik aktivitenin, HT'nin gelişimine katkıda bulunduğunu, ama devamına katkıda bulunmadığını gösterir (36).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi kan hacmi ve basıncını düzenleyen en önemli sistemlerden biridir. Anjiyotensinojen, karaciğerden salınır ve renin tarafından anjiyotensin I'e çevrilir. Anjiyotensin I, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin II (AII)'e dönüştürülür. AII'nin birçok aktivitesi anjiyotensin I (AT 1) reseptörleri üzerinden olur. AII, AT 1 reseptörlerini uyararak vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyon ve hipertrofini ve kardiyak kontraktileti artırır, SSS'i aktive eder, susama hissi ve vazopressin salınımını uyarır, aldosteron sentezini de tetikler. Ayrıca renal vazokonstrüksiyona (özellikle efferent arteriyolde) yol açar. Böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artış oluşur. AII aldosteron salınımını uyararak toplayıcı tubülde ve direkt etki ile proksimal tubülden sodyum emilimini artırır. Sistemik RAAS'ye ek olarak dokularda lokal RAAS bulunur. Dolaşan renin ve anjiyotensinojen seviyelerinden bağımsız olarak lokal etkiler gösterir (35).

Primer Hipertansiyonda Böbreğin Rolü

Primer HT patogenezindeki temel olayın, böbreklerin tuz atılımındaki isteksizlik olduğu öne sürülmektedir (37). Sağlıklı kişilerde, KB artışı ile böbreklerle su ve sodyum atılımı artar, kan volümü azalır ve KB normale döner (basınç-natriürezis fenomeni). HT oluşumunda ve devamında böbreklerin rolü olduğunu öne süren Guyton'un otheregülasyon teorisi bugün geniş çapta kabul görmektedir. HT gelişenlerde, normal KB düzeyini sağlayan böbreğin intrinsek natriüretik kapasitesinde defekt söz konusudur. Basınç natriürezisi temeline dayanan bu hipotezde, böbreklerden sodyumun atılamaması ile plazma volümü ve kalp debisi artarak KB yükselmekte, organ hasarını önlemeye yönelik otheregülasyonla sistemik vasküler direncin artması HT'nin kalıcılığına yol açmaktadır (37).

Yapılan renal transplantasyon deneylerinde böbreğin tuz tutucu özelliğinin HT gelişiminde önemli rol oynadığı ve bu kalıtsal defektin böbrek tubulus hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, renal sodyum atılım bozukluğunun yanısıra renin ve nefron heterojenliği, nefron sayısının azlığına bağlı basınç natriürezisinin yeniden ayarlanmasının ve genetik mekanizmaların da HT gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (34). HT

gelişiminde etkili olan poligenetik değişikliklerin de ortaya çıkışı çevre, yaşam biçimi ve beslenme şekli ile ilişkilidir (34,38,39).

PRİMER HİPERTANSİYON VE TUZ İLİŞKİSİ

Tuz alımının, toplumdaki HT'nin ana nedeni olduğuna ilişkin çok çalışma vardır (40-43). Tuz alımı kısıtlı olan az gelişmiş toplumlardaki KB'nin gelişmiş toplumlardan daha düşük olduğu bilinmektedir. Örneğin; Pasifik adalarında yaşayan iki topluluktan yiyeceklerinde deniz suyunu kullanan grubun ortalama KB deniz suyunu kullanmayan toplumdaki KB'den daha yüksektir (44). Nijerya'da yaşayan iki yerli topluluktan, tuz gölünden tuz kullanan toplulukta, tuz almıyan topluluğa göre KB yüksektir (40). Diyetle tuz alımının güvenilir göstergesi olan 24 saatlik idrarla tuz atılımı ile KB ilişkisini kapsamlı şekilde araştıran standardizasyon kalitesi yüksek ilk çalışma, 32 ayrı ülkede yaşayan 52 değişik topluluğun bireylerinden oluşan 20-59 yaş arasındaki 10.079 kadın ve erkeği içeren "INTERSALT" çalışmasıdır (41). Bu çalışmada diyetle alınan tuz ve KB arasında anlamlı doğrusal ilişki olduğu, tuz alımı ile SKB artışı ilişkisinin daha belirgin olduğu, idrar sodyum atılımındaki her 100 mmol (yaklaşık 2.3 gr) artışın SKB'yi 5-7 mmHg, DKB'yi 2-4 mmHg arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada, idrarla sodyum atılımı ile KB ilişkisinin ilerleyen yaşlarda daha kuvvetli olduğu saptanmıştır (41). Uluslararası Makro ve Mikro-besinler ve Kan Basıncı Çalışması "International Study of Macro and Micro-Nutrients and Blood Pressure" (INTERMAP) çalışması (42) ve Avrupa'nın Norfolk kohortunun Kanser içine Prospektif İncelemesi "The Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer" (EPIC-Norfolk) çalışması (43) da toplumların KB'nin belirlenmesinde tuz tüketiminin önemini ortaya koymaktadır.

Diyetle alınan tuz artışı altta yatan renal anormalliklerin varlığında, kan volümü ve kardiyak debide artışa yol açmaktadır. İzleyen otopregülatör mekanizmalar, böbrek dışı periferik vasküler dirençte artışa ve böylelikle de HT'ye yol açar (45). Damarlardaki artmış basınç, lokal büyüme faktörleri ve lokal RAS aracılığıyla, kompensatuvar vasküler hipertrofi ile de sonuçlanabilir. AII, platelet kaynaklı büyüme faktörü ve transforming büyüme faktör- β 'nin bu süreç içinde yer aldığına dair kesin kanıtlar vardır (35). Periferik vasküler dirençteki bu artış, Na^+ - K^+ ATPaz'ı bloke eden "oubain" benzeri maddeler üzerinden olabilir. Aşırı tuz alımı durumunda hipotalamus veya adrenal bezlerden "oubain" benzeri maddeler salgınır. İlk etkileri Na^+ - K^+ ATPaz aracılığı ile renal sodyum emilimini azalttıkları için faydalı gözükülebilir. Ama vasküler düz kas hücrelerindeki sodyum pompalarını da inhibe ettiklerinden hücre içinde sodyumun artışına yol açarlar. Bu durumun da Na^+ - Ca^{+2} değiştiricisi üzerinden

kalsiyumun hücre içine girişinde artışa yol açmasıyla vazokonstriksiyon ve HT'ye neden olurlar. Artmış intrarenal AII üretimi, oksidatif stress, renal inflamasyon gibi mekanizmalar da tuz alımına bağlı HT gelişmesindeki sodyum atılımını kısıtlayan renal hasardan sorumludur (45).

Johnson, HT'nin iki fazda geliştiğini bildirir. İlk faz SSS, RAS aktivasyonu yada genetik veya edinsel hiperüriseminin yol açtığı renal vazokonstriksiyon ile başlar. Bu fazda böbreklerde tuz duyarlılığı yoktur ve renin bağımlıdır. Böbrekler anatomik olarak normaldir. Zamanla, AII'nin aktivasyonuna bağlı gelişmiş renal iskemi ve tubülointerstisyel inflamasyon sonucu preglomerüler vasküler hastalık gelişir. Bu ikinci fazda renal sodyum tutulumu artar ve HT tuza duyarlı, volüm bağımlıdır (45).

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

Kan basıncı artışı, vasküler duvardaki inflamatuvar sürecin sonucunda gelişen vasküler hasar, ateroskleroza bağlı olarak hedef organları bozar. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı endotel disfonksiyonu gelişmesidir (46,47). Kan ile damar duvarı arasında stratejik lokalizasyonda olan endotel geniş bir organdır (47). Normal endotelin vasküler tonusun ayarlanmasında, trombozun kontrolünde ve kan elemanlarının damar duvarı ile etkileşiminde önemli düzenleyici rolü vardır. Baskı stresi, inflamasyon, oksidatif stres artışı gibi çeşitli sitomuluslarla endotel hücrelerinin aktivasyonu ve zedelenmesi, vasküler permeabilite ile inflamatuvar hücreler ile trombositlerin endotele adezyonunu artırır. Ayrıca, prokoagülasyona neden olur ve vazokonstriksiyona yol açar (48).

Ateroskleroza katkıda bulunan hücreler endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, lökositler (özellikle monosit) ve trombositlerdir. Endotel, metabolik olarak oldukça aktif bir organdır, pek çok otokrin ve parakrin madde salgılayarak vasküler hemostazda rol oynar. Endotel hücreleri tarafından salınan vazodilatör substratlar, nitrik oksit (NO), prostasiklin, çeşitli endotel kökenli hiperpolarize edici faktörler ve C tipi natriüretik peptittir. Vazokonstriktör maddeler ise endotelin 1, AII, tromboksan A2 ve reaktif oksijen ürünleridir. İnflamatuvar modülatörler NO, ICAM-1, VCAM-1, P-selektin, E-selektin ve nükleer faktör kappa betadır (NF- κ B) (47). Ayrıca endotelin hemostaz modülasyonu da olup plazminojen aktivatör, doku faktör inhibitörü, von Willebrand faktör, NO, prostasiklin, tromboksan A2, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ve fibrinojenin salgılanmasını içermektedir. Bunlara ek olarak mitogenez, anjiogenez, vasküler permeabilite ve sıvı düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (47).

Yaşlanma, sigara içimi, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, HT varlığı ve erken aterosklerotik aile hikayesini içeren geleneksel ve yeni kardiyovasküler risk faktörleri endotel fonksiyonlarını bozmaktadır (49).

Aterosklerozun gelişiminde üç ana süreç etkili olur. Bu süreçler, endotel hücrelerinin disfonksiyonu ve damar duvarında vazokonstriksiyon, trombosit ve damar duvarı etkileşimi sonucunda inflamasyon ve pıhtılaşma faktörlerin aktivasyonu, damar düz kas hücrelerinin çoğalması şeklinde sıralanabilir. Hasarlanmış veya işlevi bozulmuş endoteli geçerek damar duvarına giren ve aterosklerotik plak oluşumunu başlatan lipidlerin çoğunluğu, düşük yoğunluklu lipoprotein “low density lipoprotein” (LDL)’dir. Damar duvarındaki ve aterosklerotik plaktaki hücreler, LDL’yi oksitleme yeteneğine sahiptir ancak en önemli rolü endotel hücreleri oynar. Orta derecede oksitlenen LDL, adezyon kolaylaştırıcı glikoproteinler olan ICAM-1 ve VCAM-1’in endotel hücre yüzeyine ekspresyonunu sağlar. Bu sayede, monositler damar duvarına yapışır. “Monocyte chemotactic protein-1” (MCP-1), “macrophage colony stimulating factor” (M-CSF) gibi moleküller, monositleri subendotelyal alana çekip makrofaja dönüştürür (50,51). Ayrıca, artmış KB’nin etkisi ile baskı stresi altındaki endotel aterosklerozun ilerlemesinde rol oynayan TNF- α , interlökin-1 (IL1) ve büyüme faktörünü de salgılar. İnflamasyon süreci ile beraber C-reaktif protein salınımı da artar.

Endotel hücreleri tarafından orta derece okside edilen LDL, hasarlı dokuya göç eden makrofajlar tarafından ileri derecede oksitlenir. Yüksek derecede okside olan LDL’ler makrofajlardaki reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer, makrofaj köpük hücrelerine dönüşür. Makrofaj-köpük hücrelerinin salgıladığı inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler, endotel hasarını ağırlaştırır ve lokal vazokonstriksiyona neden olur. Endotelden prostasiklin ve NO gibi vazodilatatörlerin yanında endotelin-1 gibi vazokonstriksiyon yapan maddeler de salgılanır. Normal koşullarda NO daha baskındır. Ancak aterosklerozun erken dönemlerinde vazodilatasyona neden olan faktörlerin etkisi artar ve NO’nun biyoyararlılığı azalır, denge vazokonstriksiyon lehine bozulur. Tüm bu faktörlerin ortak etkisi ile endotel hücre hasarı giderek ilerler ve endotelin bütünlüğü kaybolur. Bu aşamada, trombositler subendotelyal matriks ile temas eder ve aktive olurlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri (makrofajlardan da salgılanır) intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olur (50). Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Bu lipidlerin çoğunluğu, köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıyla oluşur. Diğer kısmı ise dolaşımdaki LDL’nin intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ile oluşur. İntima tabakasının bağ dokusu içinde, lipid ve hücre

yıkım ürünlerini içeren lipid çekirdek oluşur. Olgunlaşmış aterom plağında, lipid çekirdeğin üzerini fibröz bir başlık örter. Bu başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve ürettiği bağ dokusundan oluşur. Zaman içinde düz kas hücreleri artar. Düz kas hücreleri tarafından kollajen sentezi sürerken diğer yandan proteazlar tarafından bu bağ dokusunun yıkımı gerçekleşmektedir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse plakta komplikasyonlara o kadar açıktır (50,51). Bu kapsülün incilmesi metaloproteinaz (kollejenaz, elastaz gibi) ve proteaz (katepsin gibi) aktivitesine bağlıdır. Bu proteazları uyaran okside LDL, oksijen radikalleri, mast hücre proteazları gibi pek çok faktör vardır (52,53). İnflamatuvar hücreler özellikle makrofajlar aterosklerotik plaktaki artmış doku faktörünün kaynağıdır. Doku faktörü, faktör X'u aktive eder. Aktive faktör X ise protrombini trombine çevirir Trombin de hem trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu, hem de pıhtılaşma kaskadını aktive eder ve trombüs oluşur. Trombüs lipid çekirdek olmaksızın proteoglikandan zengin subendotelyum üzerinde de olabilir (endotelyal erozyon) (54,55).

P-Selektin

Adezyon moleküllerinden selektin ailesinin bir üyesi olan P-selektin, molekül ağırlığı 140.000 dalton olan bir glikoproteindir. Endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde ve trombositlerin α -granüllerinde depolanır. P-selektin glikoprotein yapıdaki ligandlarına bağlanarak etki gösterir. İnflamatuvar uyarı olduğunda, ekzositoz yolu ile luminal yüzeye taşınır. Ateroskleroz gelişiminin ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu gelişimi ile endotelden salınımı artan P-selektin, lökosit-monositlerin adezyonunu ve subendotele geçişini kolaylaştırır. KB artışı ile aktive olan trombositlerden salınımı artar. Hem endotel hem de trombosit kaynaklı P-selektin, hücre membranına eksprese olmanın yanı sıra plazmaya da salınabilir. Plazmadaki bu formuna eriyik "solubl" P-selektin denir. Trombosit yüzeyindeki P-selektin artışı, trombosit aktivasyonunun göstergesidir ve artmış trombotik durumu gösterir. Hayvan deneylerinde, tromboz ve ateroskleroz oluşumunda P-selektinin rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, insanlarda angina pectoris ve miyokard infarktüsünde, trombositlerde P-selektin ekspresyonunda artış saptanmıştır (56,57). Sağlıklı kadınlarda, yükselmiş "solubl" P-selektin düzeylerinin gelecekte miyokard infarktüsü geçirme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (56,58,59).

E-Selektin

Kan basıncı artışının oluşturduğu baskının stresi ile aktive olan endotel hücreleri, bir diğer adezyon molekülü olan E-selektin'i de eksprese ederler. Diğer selektinler gibi E-selektin

de inflame olmuş endotel hücreleri üzerinde lökosit ve monosit adezyonunu kolaylaştırır. E-selektin trombosit etkileşimlerinde rol almaz ancak, insanlarda aterosklerozda önemli rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır. E-selektin geninde hiperadeziviteye yol açan polimorfizm, miyokard infarktüsü insidansı artışı ile beraberdir (56). Plazmada eriyik halde bulunan E-selektin, P-selektin gibi *invivo* olarak eksprese edilen E-selektin ile doğrudan ilişkili ve ateroskleroz sürecinin erken göstergelerindedir (58,59).

Vasküler Hücre Adezyon Molekülü (VCAM) –1

Aterosklerotik sürecin erken döneminde aktifleşmiş endotel hücrelerinden salgılanan selektif adezyon moleküllerindedir. VCAM-1 özellikle aterom plağının erken döneminde monosit, T lenfosit ve eozinofillerin endotel hücrelerine adezyonunu sağlar. Kronik inflamasyon durumlarında VCAM-1'in endotel hücrelerinde salınımı artar (60). İlginç olarak artmış adezyon molekülü sunum odakları özellikle arteriyel ağacın aterom plağı geliştirmeye eğilimli yerlerinde görülür. Kanıtlar, arterlerdeki dallanma noktalarında endojen ateroprotektif mekanizmaların bozulduğunu ileri sürmektedir. Bu noktalardaki bozulmuş akım endotelial kaynaklı NO salınımı azaltır. NO anti-inflamatuvar etkisinin de azalması yanında VCAM-1'in de sunumu artar. Böylelikle VCAM-1 esas olarak aterosklerotik plaklarda sunulurken ilerlemiş aterosklerozun da bir belirteci olarak düşünülür (61).

Hücreler Arası Adezyon Molekülü (ICAM) – 1

Endotel hücreleri, lenfositler ve monositler gibi birçok hücrede normalde az miktarda bulunan ICAM-1 adezyon molekülünün yapım ve salınımı TNF- α , interferon gama, interlökin-1 gibi sitokinlerin etkisi ile artar. Bu artış akut ve kronik inflamasyonda oluşur. Endotelial membran üzerinde sunuldukları zaman lökositlerin endotele tutunmasını sağlarlar. Aterosklerotik sürecin erken evrelerinde yer alırlar (60). Angina, koroner ve periferik arter hastalıklarında kan düzeyinin yükseldiği gözlenmiştir. ICAM-1 ve VCAM-1'in artmış seviyeleri sıklıkla endotelial hasar veya stimülasyonun yansıması olarak algılanması yanısıra kardiyovasküler hastalıklarla beraber çeşitli inflamatuvar ve neoplastik hastalıklarda da artmaktadır (62). Blankenberg ve ark. (63) 1246 koroner hastalıklı hastada bazal ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin değerlerinin kardiyovasküler hastalıklardan ölüm ile anlamlı ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Başka bir çalışma da plazma ICAM-1 ve karotis arter İMK arasında güçlü bir ilişki olduğunu bildirir (64).

Tümör Nekroze Edici Faktör-alfa (TNF- α)

Geniş proinflamatuvar aktivite alanı olan bir sitokindir. Ağırlıklı olarak monosit/makrofajlar tarafından üretilmesine karşın, başka hücre tiplerince de üretilir. Prematür koroner arter hastalıklı hastalardaki plazma düzeyinin arttığı bildirilmiştir. Aterosklerotik hastalardaki artışın aterosklerotik plaktan mı yoksa damar dışı dokulardan mı kaynaklandığı belirlenememiştir. TNF- α , interlökin 6 ekspresyonunu artırır. İnterlökin 6 (IL 6) da akut faz reaktanlarını, inflamatuvar yanıtta yer alan hücre adezyon molekülleri gibi molekülleri kodlayan hepatik gen ekspresyonunu uyarır. Artmış hücre adezyon moleküllerinin sunumu erken aterogenezde önemli olup TNF- α 'nın aterotrombotik hastalığa katkıda bulunduğu yollardan biri olabilir (65).

Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (HSCR)

Karaciğerde sentezlenen C-reaktif protein (CRP) kalsiyum bağımlı, ligand bağlayıcı bir proteindir. Her biri 206 aminoasit rezidüsü bulunduran, beş nonglikolize polipeptid subüniteden oluşur. Akut faz yanıtında görevlidir. Hasarlı hücre membranlarına, fosfolipitlere, ribonükleoprotein parçalarına, apoptotik hücrelere, lipoproteinlere ve mikroorganizma kalıntılarına bağlanarak komplemanın klasik yolunu aktive ederek, infeksiyon ve inflamasyon sürecinde görev alır. LDL'ye selektif bağlanabilmesi, aterosklerotik plaklarda depolanması, proinflamatuvar özellik göstermesi ve kandaki artışının kardiyovasküler olaylarla ilişkili olması nedeniyle, CRP'nin vasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (66,67). CRP, birçok biyolojik arayolda rol oynayarak aterosklerotik lezyonların ve akut kardiyovasküler olayların gelişimine katkıda bulunur. Bunları da kompleman aktivasyonu, hücre adezyonu, tromboz, düzenleyici sitokinlerin sunumu, apoptoz ve lipit metabolizması üzerine etkileriyle gerçekleştirir. CRP, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinden endotelin-1, adezyon moleküllerinin ve kemoatraktan kemokinlerin salınımını artırır. Tüm bunlar inflamasyon sürecinde yer alan etmenlerdir. Bu nedenle CRP doğrudan pro-inflamatuvar etkisiyle ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır (68). CRP düzeyindeki değişiklikler fizyolojik sınırlarda olsa da kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmekte önemlidir. Rutin yöntemlerin bu küçük farklılıkların değerlendirmelerinde yetersiz kalması nedeniyle, daha duyarlı bir yöntem olan "high sensitive C-reaktive protein" (HSCR) geliştirilmiştir. Yapılan geniş ölçekli, prospektif epidemiyolojik çalışmalarda, HSCR düzeyindeki artışın miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

Malonildialdehit (MDA)

Arteriyel duvardaki artmış oksidatif strese bağlı lipid peroksidasyonu aterogenez sürecini tetikleyici faktörler arasındadır. Lipid hidroperoksitleri yıkıldığında, biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Bu bileşikler, ya hücre düzeyinde metabolize edilir ya da hasarı hücrenin diğer bölümlerine yayarlar. Bu aldehitlerden en önemlisi MDA'dır. MDA düzeyi, lipid peroksidasyonunun derecesiyle ilişkili olarak artar (69).

ATEROSKLEROZ GÖSTERGESİ OLARAK KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan kolay uygulanabilen, ucuz, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (70,71). Majör risk faktörleriyle aterosklerozun varlığı ve şiddeti arasında ilişki bulunmaktadır. Buna rağmen bu risk faktörlerinin bulunduğu kişilerin bazıları klinik açıdan asemptomatiktir. Bu nedenle, aterosklerotik hastalıklar için risk değerlendirilmesinin yapılmasında ve subklinik aterosklerozun belirlenmesinde zorluklar bulunmaktadır. Karotis İMK ölçümü, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları erken dönemde belirleyebilmek için kullanılabilir bir yöntemdir (72). Arteriyel sistemdeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer aterosklerotik tutulum hakkında da bilgi verir. Bu ilişki özellikle koroner arterlerle karotis arterleri arasında daha belirgindir. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan laminar akım şekline sahip olduğundan ve karotis arteriyel sistemlerin kolay görüntülenebilmesi, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozunun varlığı ve ciddiyeti hakkında da bilgi vermektedir (72). Otopsi çalışmalarında karotis arter İMK ile koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (73). Koroner anjiyografi arteriyel lümenindeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamaktadır. Buna karşın karotis arter İMK kalınlık ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirilebilmektedir. Aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda ve farklı gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmelerde, İMK ölçüm farklılıklarının oldukça düşük olması da ateroskleroz risk göstergesi olarak güvenilirliğini artırmaktadır (74). Artmış karotis arter İMK (HT, yaş, diyabetes mellitus, sigara, hiperlipidemi vs.) birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan yaşlı ve orta-yaşlı erişkinlerde İMK artışı ile kalp krizi ve inme riski ilişkili bulunmuştur (75).

HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI

Günümüzde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kardiyolojik hastalıkların birincil nedeni HT'dir. Tedavi edilmeyen veya iyi kontrol altına alınmayan HT'de iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme, böbrek yetmezliği sık gelişir ve KB şiddeti arttıkça kardiyovasküler mortalite de artmaktadır (3,6,7).

Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyonun en sık görülen kardiyak komplikasyonu olan sol ventrikül hipertrofisi "left ventricular hypertrophy" (LVH), sol ventrikül mutlak ağırlığının 200 gr üzerinde olmasıdır. Hipertansif bireylerde prevalansı %50'lere kadar ulaşan LVH'nin tanısında elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi yöntemlerinden yararlanılmaktadır (22,76). Uzun dönemde KB yüksekliğinin en önemli komplikasyonlarından biri olan LVH, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. KB yüksekliğinin süresini ve şiddetini yansıtan LVH, periferik direnç ve kardiyak iş yükü artışına yanıt olarak gelişmektedir (3,22). LVH'nin iki önemli sonucu iskemi ve aritmidir. Benzer KB değerlerine karşın bazı hipertansif bireylerde LVH gelişmemesi yaş, cinsiyet, tuz alımı, vücut ağırlığı, sempatik sinir sistemi, genetik faktörler ve RAAS aktivasyonunun da LVH gelişiminde etkili olduğu düşündürmektedir. Bazı hastalarda HT'nin kontrolüne karşın LVH'nin geriletilmemesi de bu faktörlerin önemini göstermektedir. HT'ye bağlı ölüm oranı LVH varlığında yaklaşık iki kat artmaktadır. Kardiyak yük artışı ile miyokardiyal kas kitlesi ve ventrikül duvar kalınlığı artar, ventrikül içi hacim azalır. İlk dönemdeki bu konsantrik hipertrofi, izleyen dönemde volüm artışı etkisi ile ekzantrik hipertrofiye dönüşür. LVH sonucu biriken kollajen, sol ventrikülün kompliyansını bozarak diyastolik disfonksiyona yol açar. Zamanla sistolik fonksiyon da bozularak konjestif kalp yetmezliği gelişir (22,76). Koroner kalp hastalığı, inme, retinopati ve nefropati gibi diğer organ hasarları gelişimi ile ilişkili olan LVH, KB'nin düşürülmesi ile erken evrede gerileyebilmektedir. Meta analiz verileri, RAAS'yi bloke eden ilaçların artan sol ventrikül kitlesini diğerlerine göre daha fazla azalttığını göstermektedir. Ayrıca diyetle tuz alımının azaltılması ile de KB regülasyonu sağlanabilir ve LVH gelişimi azaltılabilir (76,77).

Aterosklerozu hızlandıran KB artışının yarattığı mekanik travmaya bağlı, aterosklerotik plaktaki fibröz başlığın yırtılması sonucu lipid çekirdeği ile kanda bulunan protrombotik faktörler temasa geçer. Lipid çekirdeğinin güçlü trombojenik yapısından ötürü plak üzerinde trombus oluşur ve akut koroner sendrom gelişir. Hipertansiflerde, koroner arter hastalığı sıklığının sağlıklı bireylere göre beş kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (78,79).

Renal Komplikasyonlar

Amerika Birleşik Devletlerinde son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında diyabetes mellitustan sonra ikinci sırayı HT almaktadır (8). Böbreklerdeki bozuk, HT süresi, şiddeti ve eşlik eden metabolik bozukluklarla artmaktadır. Türk Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Derneği 2008 Raporuna göre ülkemizde de SDBY nedenleri arasında HT % 26.6 ile ikinci sırada yer almaktadır (9). Hipertansiflerde böbreklerde hem yapısal ve hem de işlevsel bozuklukların oluşabileceği gösterilmiştir (80). Hafif HT'liler de bile afferent arteriolün duvarında hiyalinizasyon ile belirlenen hipertansif nefroskleroz gözlenebilmektedir. Başlangıçta KB artışının glomerüllere aktarılması, artmış afferent arterioller direnç ile engellenmeye çalışılırsa da ileri dönemlerde bu oto regülasyonun kaybı ile afferent arterioller vazodilatasyon oluşarak glomerül içi basınç artar. Hidrostatik basınç artışı ile izole nefron glomerüler filtrasyonu, ultrafiltrata geçen protein-solüt artar ve mezengial hücreler uyarılır. Hemodinamik etki ile başlayan olaya, vasküler duvar büyüme faktörlerinin etkisi ile hiperplazi ve hipertrofi, interstisyel inflamasyon, serbest radikal oluşumu, kalsinozis, lipid ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının eklenmesiyle glomeruloskleroz gelişir (81). Glomeruloskleroz sürecinin erken evrelerinde, glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınç artışı ve elektrik yük değişimi ile idrarla albumin atılımı artar. Glomerüler albumin geçişi ile iş yükü artan proksimal tubülden, lizozom kaynaklı N-asetil-glikozaminin idrara atılımı da artar. Hemodinamik değişimle başlayan bu atılım, nefronda yapısal değişimin oluşması ile daha da belirginleşir. Bu nedenle renal fonksiyonların normal olduğu erken evredeki, glomerüler ve tubüler etkilenmenin erken belirleyicileri olan üriner albumin ekskresyonu (UAE) ve N-asetil-glikozaminin idrar düzeylerindeki artış böbrekte geriye dönüşümlü bozulmaları saptamada giderek önem kazanmaktadır (80).

Üriner albumin ekskresyonu

İdrarla atılan albumin değerinin 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk arasında olması mikroalbuminüri (MA) olarak tanımlanmaktadır (79). ESH-ESC 2003 Kılavuzu'nda, diyabetes mellitusu bulunmayan hipertansif hastalarda MA'nın, tanımlanan eşik değerlerin altında bile olsa kardiyovasküler olayları öngörmeyi sağladığı bildirilmiştir (82). Son çalışmalarda primer HT'lilerde, MA prevalansının %8-15 oranında olduğu gösterilmişse de, hasta seçimi ve kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığına bağlı olarak bu oran %5-40 gibi geniş oranlarda değişiklik göstermektedir (83,84). HT'de, MA oluşumunda farklı mekanizmalar öne sürülmektedir. KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya

albuminin tubüler reabsorpsiyonundaki yetersizliği ile MA'nın başladığı ve glomerüller ve arteriollerdeki yapısal hasarla MA'nın devam ettiği düşünülmektedir (85). Mikroalbuminüri düzeyi ile HT'nin derecesi ve süresi, hasta yaşı, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, insülin direnci, protrombotik eğilimler, RAAS aktivitesinin artışı, endotelial disfonksiyon ve tuza duyarlılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (84,85). HT'lilerin 10 yıllık izleminde, iskemik kalp hastalığı riskinin MA'lılarda dört kat arttığı saptanmıştır (86). Geniş prospektif çalışmalarda, MA olanlarda, hafif KB artışının bile uzun dönemde böbrek yetmezliği gelişimi için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (84). Bu nedenle MA varlığı, HT'li hastalarda sistemik ve renal vasküler disfonksiyonun erken evre göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hipertansiflerde tedavi ile KB düşürüldüğünde UAE'nin azaldığı gösterilmiştir. Albumin atılımı, diüretik, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri ile %10-35, intraglomerüler basıncı azaltan ACE inhibitörleri ile %50-60 oranında azalmaktadır (87,88).

Serebrovasküler Komplikasyonlar

Geniş kapsamlı ve çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda, SKB ve DKB düzeyi ile inme sıklığı arasında pozitif ve sürekli ilişki gözlenmiştir. Hipertansiflerde inmelerin %80'i iskemik veya arteriyel tromboz ve emboliye, %15'i intraparaknimal, %5'i subaraknoid kanamaya bağlıdır (89).

Göz Komplikasyonları

Hipertansiyona bağlı retinal değişiklikler Keith Wager sınıflamasına göre dört gruba ayrılmıştır. Bu derecelendirme aşağıdaki bulgulara göre yapılmaktadır.

- I. derecede ışık refleksinde artma, arterioller vazokonstriksiyon
- II. derecede arterioller skleroz ve arter-ven arasında çaprazlaşma (Gunn Belirtisi)
- III. derecede hemoraji ve eksüdalar
- IV. derecede papil ödemi

Birinci ve ikinci derecede hipertansif retinal etkilenmenin prognostik değerine ilişkin kanıtlar tartışmalı olsa da, üçüncü ve dördüncü derecedeki retinal hasarı gösteren değişiklikler kesinlikle ağır hipertansif komplikasyonların klinik göstergesidir (4,82).

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Hipertansiyon tedavisindeki temel amaç, bireyin yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini en aza indirmektir. Hipertansiflerin KB değerleri en az 140/90 mmHg'nin altına, daha iyisi tolere edilebilir daha

düşük düzeylere indirilmelidir. Diyabetes mellitus ve böbrek yetmezliği gibi eşlik eden hastalığı olanlarda ise KB'nın 130/80 (açık proteinüride <120/75) mmHg'nin altına düşürülmesi önerilmektedir. Amaç prehipertansif veya hipertansif olan tüm hastalarda yaşam tarzı ile ilişkili önlemler alınarak KB'yi düzenlemektir. Bu önlemlerle KB yüksekliği devam ediyorsa uygun antihipertansif ilaç verilmelidir (4,23).

Nonfarmakolojik Tedavi, Yaşam Tarzı Düzenlenmesi ve Tuz Kısıtlaması

Nonfarmakolojik tedavi yaşam biçimi ve beslenmenin düzenlenmesi, düzenli fiziksel aktivite yapılması, alkol ve sigara gibi alışkanlıkların kaldırılması, davranış terapisi ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Yaşam tarzı düzenlenmesi hem hipertansif hem de normotansiflerde KB'de önemli azalmaya yol açar. Kilo fazlalığı olanlarda kilo verme, tuz kısıtlaması ve fiziksel aktivitenin artırılması en önemli yaşam biçimi değişiklikleridir. Kilolu insanlarda kilo kaybı, KB'yi azaltmakta, HT'lilerde sık gelişen insülin direnci, diyabetes mellitus, hiperlipitemi ve LVH gibi eşlik eden risk faktörleri azaltmaktadır. Hipertansiyon Önleme Faz I Araştırması'nda "The Trials of Hypertension Prevention Phase-I" (THOP-I) yüksek-normal KB olan 664 obez hastada, 18 ayda 3,9 kilo kaybı ile SKB'de 2,9 mmHg, DKB'de 2,3 mmHg azalma sağlanmıştır (90). Haftada 3-4 kez yapılan 30-45 dakikalık düzenli aerobik egzersiz, kilo vermenin KB'yi düşürücü etkisini güçlendirmektedir. Düzenli aerobik egzersizin SKB'de 8,7 mmHg, DKB'de 7,0 mmHg düşüş sağladığı gözlenmiştir (91).

Diyetle Tuz Kısıtlaması ve Kan Basıncı Değişimine Etkisi

Mac Gregor ve ark.'nın (92) yaptığı bir çalışmada, HT'lilerde 3 farklı miktarda tuz alımı (12, 6 ve 3 gr/gün) sonrası, daha düşük tuz miktarı ile daha düşük kan basıncı sağlandığı gösterilmiştir. İyi standardize edilmiş, kontrollü prospektif bir çalışma olan Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyetel Yaklaşımlar-Tuz Çalışması "Dietary approaches to stop hypertension-sodium trial" (DASH-sodium) çalışmasında iki farklı diyetle 8, 6 ve 4 gr/gün tuz kullanımını incelenmiştir. Hem normal Amerikan diyeti alanlarda hem de DASH diyeti alanlarda daha düşük tuz alımı ile daha düşük kan basıncı sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, düşük sodyum ve DASH diyeti kombinasyonu ile bireylerdeki KB düşüşü daha belirgin gerçekleşmiştir (27). Ayrıca Afrika kökenli (27,93) veya yaşlı HT'lilerde tuz kısıtlamasının daha belirgin KB azalmasına yol açtığı gözlenilmiştir (40).

Çeşitli metaanalizlerle tuz kısıtlamasının KB'ye etkisi araştırılmıştır (94-96). Midgley JP ve ark. (97) ve Graudal NA ve ark. (94) tarafından, ağırlıklı olarak kısa süreli tuz kısıtlamasını gerçekleştiren çalışmalarını kapsayan meta-analizlerde tuz kısıtlamasının KB'yi

belirgin derecede etkilemediği bildirilmiştir. Oysa, tuz kısıtlama süresi en az iki hafta olan 40 çalışmanın değerlendirildiği Geleijne JM ve ark. (95) tarafından gerçekleştirilen meta-analizde, günlük diyetle alınan sodyumun 1.7 gr azaltılmasının SKB/DKB değerlerini hipertansiflerde 5.2/3.7, sağlıklılarda 1.3/1.1 mmHg azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Daha sonra yapılan analizlerde dört haftadan uzun süreli tuz kısıtlaması uygulanan çalışmalarda daha olumlu etki gözlendiği bildirilmiştir (96,98). He FJ ve ark. (98) tarafından tuz kısıtlaması dört haftadan daha uzun süre olan çalışmaların değerlendirildiği meta-analizde, diyetle günlük tuz alımının 100 mmol (2.3 gr) azaltılması ile hipertansif bireylerde KB'de 7.1/3.9 mmHg'lik, normotansif bireylerde ise 3.6/1.7 mmHg'lik bir düşüşün sağlanabildiğini bildirilmiştir.

Diyetle Tuz Kısıtlamasının Kardiyovasküler Olaylara Etkisi

Yüksek KB kardiyovasküler hastalıkların ana nedenidir (3). Diyetteki tuzun kısıtlanması ile birlikte daha düşük KB sağlanmasının kardiyovasküler hastalıklar ve ilişkili morbi-mortalitede azalmaya yol açması beklenir. Ancak farklı zamanlarda yapılan çeşitli popülasyon çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Alderman MH ve ark. (15) ortalama 3.8 yıl süre ile izledikleri HT'lilerde başlangıçta tuz alımı daha düşük olan erkeklerde (65 mmol/gün), yüksek olanlara göre (215 mmol/gün) miyokard infarktüsü ve kısmen de inme gelişim riskinin daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Bir diğer çalışmada, NHANES-1 kapsamında 1971-74 yılları arasında incelenen 11.348 bireyin yaklaşık 20 yıl sonraki değerlendirmelerinde başlangıç diyet tuzu alımı en düşük olan gruptaki mortalite oranının tuz alımı en yüksek olan gruba göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (16). Buna iki çalışmadan farklı olarak tuz alımının azaltılmasının, beklentiye uygun şekilde mortaliteyi azalttığına dair gözlemlerde vardır. Bunlardan en önemlilerinden biri Finlandiya'da Devletin organizasyonunda ve özellikle basının (Helsingin Sanomat gazetesi) desteği ile toplum genelinde uygulanan tuz alımının azaltılmasına yönelik girişimlerin sonucunda 1972'de günlük ortalama 14 gr olan tuz alımının 2002'de 8 gr'e kadar düşürülmesinin ortaya çıkardığı sonuçlardır. Bu uygulama ile, 30 yıl içinde toplumun ortalama KB değerinde 10 mmHg'ı aşan bir düşme ve kardiyovasküler mortalite ve inmede %70-80'lik bir azalma sağlanmıştır (99). TOHP I ve II olarak bilinen çalışmalarda da ortalama tuz alımı 10 g/gün ve ortalama KB değerleri 127/85 mHg olan 3000 üzerindeki birey kontrol ve diyetle tuz alımı % 25-30 azaltılan grup olarak ayrılarak izlenmişlerdir (14,100,101). TOHP I'de diyetle sodyum alımının 2.6 gr azaltılması ile 18 aylık süre sonunda KB değerlerinde 1.7/0.9 mmHg; TOHP II'e diyetle günlük sodyum alımının 2.4 gr azaltılması ile 36 ay sonunda KB değerlerinde

1.2/0.7 mmHg düşme ve HT prevalansında % 18 azalma saptanmıştır (14,100,101). Daha da önemlisi, çalışma bitiminden sonra hastaların tuz kısıtlamaya devam etmeleri önerilmiş bu hastaların 10-15 yıl sonrası izleminde diyet tuzu azaltılan grupta kardiyovasküler hastalıkların % 30 daha az gelişmiş olduğu saptanmıştır (14). Bir meta-analizde de günlük diyetle tuz alımının 100 mmol (2.3 gr) azaltılmasının kardiyovasküler hastalık gelişiminin % 18, inme gelişiminin % 24 azaltacağı öngörülmüştür (98). Diyetle tuz kısıtlamasıyla ayrıca vasküler direncin azaldığı, damar kompliyansının arttığı, inmeye bağlı mortalitede ve serebrovasküler olaylarda azalma olduğu bildirilmiştir (28).

Kan basıncının düşürülmesinde diyetle sodyum kısıtlamasının yanısıra potasyumun artırılması da oldukça önemlidir. Diyetteki potasyum içeriğinin 60 mmol'e yükseltilmesinin SKB'de 4.4 mmHg ve DKB'de 2.4 mmHg düşüş sağladığı, 15 mmol/gün magnezyum verilmesinin KB'yi düşürmenin yanısıra hipokalemiyi düzelttiği ve glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (102). Aşırı alkol tüketimiyle HT gelişimi artmakta ve erkeklerdeki HT gelişiminde % 10 etkili olduğu bildirilmektedir. Alkolün plazma katekolamin, kortizol, renin aktivitesinde artışa ve renal sodyum atılımında azalmaya neden olarak KB'yi arttırdığı ve antihipertansif ilaçların etkisini azalttığı bildirilmektedir (103). Bu nedenle sağlıklı insanlarda aşılması önerilen erkeklerde 20-30 gr, kadınlarda ise 10-20 gr etanolün, HT'lilerde daha da az alınması ve tolere edemeyenlerin almaması önerilmektedir (23).

Yaşam tarzı değişikliklerini içeren farmakolojik olmayan önlemler, HT gelişimini önlemede KB regülasyonunun sağlanması yanısıra kardiyovasküler hastalıklar ve komplikasyonlarını azaltmada, antihipertansif ilaçların dozunu azaltmada, diüretik ve beta bloker grubu ilaçların yapabileceği metabolik bozuklukları hafifletebilme gibi yararlarından dolayı çok önemlidir.

İlaç Tedavisi

Yayınlanan JNC VII kılavuzunda zorunlu endikasyon yoksa komplikasyonsuz hipertansiflerde ilk seçenek ilaç olarak tiazid grubu diüretikler önerilmektedir (4). ESH-ESC HT kılavuzuna göre başlangıç ve idame tedavisi için diüretikler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerden birisinin verilebileceği bildirilmektedir. Günümüzde uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi yönteminde, hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, ırk vb.), eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları değerlendirilerek uygun ilacın kullanılması önerilmektedir (4).

Prehipertansiyonlularda gelecekte HT gelişme riskinin yüksek olduğu ve kardiyovasküler riski önlemek için bu hastalara mutlak yaşam tarzı düzenlenmesinin gerektiği JNC VII raporunda vurgulanmıştır. Bu bireylerde eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, kalp yetersizliği, inme ve koroner kalp hastalığı varsa antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir (4). ESH-ESC HT kılavuzunda, tedavinin zamanlaması ve ilacın seçimi kardiyovasküler risk sınıflaması esasına göre yapılmıştır (23).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi (TÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında 2008-2009 tarihleri arasında prospektif, ardışık, kontrollü olarak ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı desteği ile gerçekleştirildi (TÜBAP-2008/44). Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup TÜTF Etik Kurulu'ndan 20/03/2008 tarihinde onay alındı (EK I). Çalışmaya alınan hastalara ve sağlıklı bireylere ayrıntılı bilgi verilerek yazılı onayları alındı (EK II).

Çalışmaya yaşları 22-68 arasında olan glomerüler filtrasyon değeri "glomeruler filtration rate" (GFR) ≥ 90 ml/dk/1.73m² ve VKİ 18.5 –35 kg/m² arasında, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olan 30 hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 20 sağlıklı birey alındı.

HASTA GRUBU

Hasta grubu, yeni tanı konulan veya daha önce tanı konmuş ancak antihipertansif tedavi almayan HT'li hastalardan oluşturuldu. Farklı zamanlarda ve en az üç kez ölçülen SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg saptanan olgular ayrıntılı ön incelemeye alındı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak; kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar, ailede HT öyküsü, KB yüksekliğinin süresi, diyabetes mellitus ve diğer sistemik hastalıklar, sigara kullanımı, alkol tüketimi, ilaç ve madde bağımlılığı, beslenme özellikleri, menstruasyon, gebelik-emzirme, fiziksel aktivite ve psikososyal durumları sorgulandı. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri sonucunda renal, kardiyak ve serebrovasküler organ komplikasyonları saptanan hastalar, sekonder HT, diyabetes mellitus, koroner kalp hastalığı,

kalp yetmezliği, diğer sistemik hastalığı olanlar, ilaç ve alkol bağımlıları, gebe ve emzirenler, Keith-Wagener sınıflamasına göre III. derece ve üzerinde retinopatisi bulunanlar, VKİ 18.5 – 34.9 kg/m² dışında kalanlar ve GFR değerleri <90 ml/dk/1.73m² olanlar çalışma dışı bırakılarak 30 hasta çalışma için seçildi (13). Bu hastaların beşi yazılı onayları alınarak tuz kısıtlı diyet başlandıktan sonra çeşitli nedenlerle kontrole gelmedikleri, dört hasta ise tüm çabaya rağmen diyete uyumları gerçekleşmediği için çalışma dışı bırakıldılar. Bu nedenle hasta grubu yaşları 21-67 yıl, bilinen HT süreleri 8-120 ay arasında, SKB değerleri 142-176 mmHg, DKB değerleri 92-108 mmHg, OAB değerleri 111-127 mmHg, VKİ değerleri 21.8-33.9 kg/m² arasında değişen 13’ kadın, 8’i erkek toplam 21 hastadan oluştu. ESH-ESC sınıflamasına göre 17’si evre II, 4’ evre I HT idi. Hastaların 8’inde hipertansif retinopati (HRP) saptanmazken, 7 hastada grade 1, 6 hastada grade 2 HRP bulgusu saptandı. Hastaların 5’i sigara kullanıyordu. Hastaların 21’nin de ailesinde HT yks varken, 8’inin ailesinde diyabetes mellitus öyküsü vardı.

KONTROL GRUBU

Hiçbir yakınması ve akut-kronik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan 13 kadın, 7 erkek toplam 20 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Sağlıklı bireylerin yaşları 24-60 yıl, SKB değerleri 100-128 mmHg, DKB değerleri 52-84 mmHg, OAB değerleri 71-95 mmHg, VKİ değerleri 22.6-32.9 kg/m² arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda 7 birey sigara kullanmaktaydı. Kontrol grubundakilerin 13’ünün ailesinde HT yks varken, 4’ünün ailesinde diyabetes mellitus öyküsü vardı.

Hastaların fizik muayenesi ve sonrasında ayrıntılı n laboratuvar incelemeleri yapıldı. Oftalmoloji konsültasyonu istenerek, hipertansif retinopati açısından Keith-Wagner sınıflamasına göre fundus bulguları değerlendirildi. HT tanısı alan hastalar 12 saatlik açlık sabahı 24 saatlik idrarları ile çalışmaya alındılar. Boy ve kiloları, bel ve kalça çevreleri ölçülerek kg/m² cinsinden VKİ’leri hesaplandı. DSÖ, KB lm önerilerine uygun olarak, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sngomanometre ile KB lmleri yapıldı (104). Hastaya KB ölçüme işlemi anlatılarak, beş dakikalık istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, hafif ekstansiyonda ve destekli olması sağlandı. Manşon radyal nabzın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci Korotkof sesi) SKB, seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) DKB olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar KB lmleri yapıldı. Daha yüksek KB olan kolun son iki ölçüm değerleri alındı ve nabzı sayıldı. Çalışma için seçilen

bireyler sabah 08:30-11:00 saatleri arasında öncelikle 45-60 dk süreyle yatar vaziyette istirahat alındı. Daha sonra istirahat pozisyonunda alınan açlık kan örneklerinden tam kan sayımı ve serum ve plazma örnekleri alındı. Çalışma günü taze idrarda mikroskopik inceleme ve 24 saatlik idrar volümü, bu idrarda kantitatif proteinüri ve mikroalbuminüri ölçümü yapıldı. Kan ve idrar kreatinini ölçülerek endojen kreatinin klirensi ile GFR hesaplandı. Diyetle alınan tuz miktarının en iyi belirleyicisi idrarla sodyum atılımı olduğundan kontrol ve HT grubundaki bireylerde 24 saatlik idrarla atılan sodyum miktarı ölçüldü (41,42). Daha sonra HT grubu ve kontrol grubundaki bireylerin karotis doppler ultrason ile karotis intima media kalınlığı ölçüldü. Karotis intima media kalınlığı, Esaote Biomedica AU4 Idea Advanced Ultrasonography Genova, Italy cihazı kullanılarak 7.5 MHz lineer transducer B-mode ile ölçüldü.

Bu aşamada hastalara günlük sodyum içeriği 100 mmol (2.3 gr) olan diyet başlandı (4,20). İki hafta sonra idrarla atılan sodyum miktarı yaklaşık 100 mmol/gün civarı olan hastaların SKB ve DKB değerleri ölçüldü. İlk iki hafta içinde idrar sodyum atılımının 100 mmol/gün civarına inmediği hastalarda tuz kısıtlı diyetin süresi 1-2 hafta daha uzatıldı. 21 hastanın diyete uyduğu görüldü bu hastalarda karotis arter İMK ölçümü dışındaki başlangıç incelemeleri tekrarlandı. Üç aylık izlem sonrasında, çalışma başlangıcında gerçekleştirilen muayene, laboratuvar incelemeleri, karotis intima media kalınlığı ölçümü de dahil tekrarlandı.

Çalışmanın başlangıcında, sağlıklı bireylerde de hasta grubuna benzer şekilde ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri gerçekleştirildi, karotis intima media kalınlığı ölçümü yapıldı.

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Diyetle tuz düzenlenmesinden önce, daha sonra topluca çalışmak amacıyla MDA çalışmak üzere sitratlı plazma; açlık kan şekeri (AKŞ), serum kreatinin (sKr), serum sodyum (sNa⁺), serum potasyum (sK⁺), ürik asit (ÜA), trigliserit (TG), total kolesterol (TK), “high density lipoprotein”(HDL), LDL, E-selektin, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1, TNF- α , HSCRP çalışmak üzere serum; 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, üriner albumin ekskresyonu, üriner protein ekskresyonu, üriner sodyum ekskresyonu, üriner potasyum ekskresyonu düzeylerini belirlemek üzere idrar örnekleri 3000 devirde 3 dakika santrifüje edildikten sonra 2 ml'lik ependorf tüplere alınarak -72 °C'de muhafaza edildi. Tuz kısıtlamasının 2. haftası ve 3. ayında aynı tahliller için örnekler benzer şekilde muhafaza edildi.

Serumda AKŞ, sKr, sNa⁺, sK⁺, ÜA, TG, TK, HDL-kolesterol değerlerinin incelenmesi: Ölçümler TÜTF Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Konelap Prime 60 İ

analizöründe Beckman Coulter kitleri kullanılarak yapıldı. LDL düzeyi $TK-(TG/5 +HDL)$ formülüyle hesaplandı.

Üriner albumin ve protein ekskresyonunun incelenmesi: Ölçümler TÜTF Merkez Laboratuvarı Biyokimya biriminde Konelap Prime 60 İ analizöründe Beckman Coulter kitleri kullanılarak yapıldı. Yirmidört saatlik idrarla üriner albumin ekskresyonu atılımı (UAE) ve üriner protein ekskresyonu (UPE) mg/gün olarak hesaplanarak kaydedildi,

Üriner sodyum, potasyum ve kreatinin atılımının incelenmesi: Ölçümler TÜTF Merkez Laboratuvarında Konelap Prime 60 İ analizöründe Beckman Coulter kitleri kullanılarak yapıldı. 24 saatlik idrarda üriner sodyum ekskresyonu (UNaE) ve üriner potasyum ekskresyonu (UKE) mEq/gün olarak hesaplanarak kaydedildi. Endojenik kreatinin ile kreatinin klirensi (GFR) $1.73 m^2$ vucut yüzey alanına uyarlanarak hesaplandı.

Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein incelemesi: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epandorf tüpte $-72^{\circ}C$ 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında EIA-3954 CRP kiti ile (Lot No:RN-33181, üretici firma: DRG International, Inc.). Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

E-selektin incelemesi: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epandorf tüpte $-72^{\circ}C$ 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında sCD62E/E-Selectin kiti ile (Lot No:062E-20, üretici firma: DIACLONE A Tepnel Company, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

P-selektin incelemesi: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epandorf tüpte $-72^{\circ}C$ 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında sCD62P/P-Selectin kiti ile (Lot No:062P-01, üretici firma: DIACLONE A Tepnel Company, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 incelemesi: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epandorf tüpte $-72^{\circ}C$ 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında CD106/sVCAM-1 kiti ile (Lot No:0106-33, üretici firma: DIACLONE A Tepnel Company, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

Hücre içi adezyon molekülü-1 incelemesi: Serum örneğinden VCAM-1 ile birlikte çalışıldı, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epandorf tüpte $-72^{\circ}C$ 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında CD54/ICAM-1 kiti ile (Lot

No:0054-42, üretici firma: DIACLONE A Ternel Company, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

Tümör nekroze edici faktör- α incelemesi: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epanorf tüpte -72°C 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Mikrobiyoloji Laboratuvarında TNF α kiti ile (Lot No:1100-66, üretici firma: DIACLONE A Ternel Company, France) Bio-Tek Instruments Miroplate EL 309 autoreader cihazında mikro ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı.

Malonildialdehit incelemesi: Sitratl tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve epanorf tüpte -72°C 'de saklandı. Ölçümler TÜTF Biyofizik Laboratuvarında Bioxytech MDA-586 Assay kiti ile (Lot No: 30097, üretici firma: Oxis international Inc., USA) Shimadzu UV-1280 Spectrophotometer analizöründe spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIK ÖLÇÜMÜ

Subklinik aterosklerozun göstergesi olarak karotis İMK ölçülmüştür. Supin pozisyonda yatırılan hastaların başları ekstansiyona getirilerek sol ana karotis arter üzerinde (bulbusun 1 cm proksimalinden) iki ayrı ölçüm yapıldı ve bu iki ölçümün ortalaması alındı. Aterom plağı görünen yerlerden ölçüm alınmadı. İntima-lümen ara yüzeyi ile media-adventisya ara yüzeyleri arasında görülen iki ekojenik ara çizgi karotis intima media olarak değerlendirildi. Karotis İMK ölçümleri TÜTF Radyoloji Anabilim Dalında Esaote Biomedica AU4 Idea Advanced Ultrasonography Genova, Italy cihazı kullanılarak 7.5 MHz lineer transducer B-mode ile ölçüldü.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Sağlıklı kontrol ve hasta grubunun verileri verileri bilgisayar ortamına kaydedildi. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezi'ndeki STATISTICA AXA 7,1 (Lisans No: AXA507C775506FAN3) kullanılarak istatistiksel inceleme yapıldı. Öncelikle, karşılaştırma yapılacak tüm gruplarda ve tüm veriler için Kolmogrov-Smirnov Testi uygulanarak verilerin normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. İki ayrı grubun parametrik verileri arasındaki farklılığın araştırılmasında, veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki ayrı grubun kategorik verileri arasındaki farklılığın araştırılması Ki-kare testi ile gerçekleştirildi. Verilerin tuz kısıtlaması öncesi, tuz kısıtlamasının 15. ve 90. günlerindeki verilerinin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uygunsa Paired Samples T Testi, veriler normal

dağılıma uygun değilse Wilcoxon Testi kullanıldı. Her iki grubun verileri birlikte alınarak (sağlıklı kontrol ve HT) parametrik veriler arasındaki çoklu ilişkilerin incelenmesinde; veriler normal dağılıma uygun olduğunda Pearson Korelasyon Testi, verilerin en az birinin normal dağılıma uygun olmaması veya verilerin en az birinin kategorik olması durumunda Spearman Korelasyon Testi kullanıldı. $P < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KONTROL VE HASTA GRUBUNUN TEDAVİ ÖNCESİ DEMOGRAFİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yaşları 24-60 yıl arasında değişen, yaş ortalamaları 42.7 ± 11.3 yıl olan 7'si erkek, 13'ü kadın toplam 20 sağlıklı erişkin kontrol grubunu oluşturdu. Ortalama VKİ'leri 27.2 ± 3.2 kg/m^2 olarak ölçüldü. SKB'leri 114 ± 8.2 mmHg , DKB'leri 74.2 ± 10.9 mmHg, OKB'leri 87.6 ± 7.6 mmHg saptandı. Kontrol grubunun % 35 (7 olgu) sigara kullanıyordu. Kontrol grubunun %65'inin (13 olgu) ailesinde HT öyküsü vardı. Kontrol grubunun verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

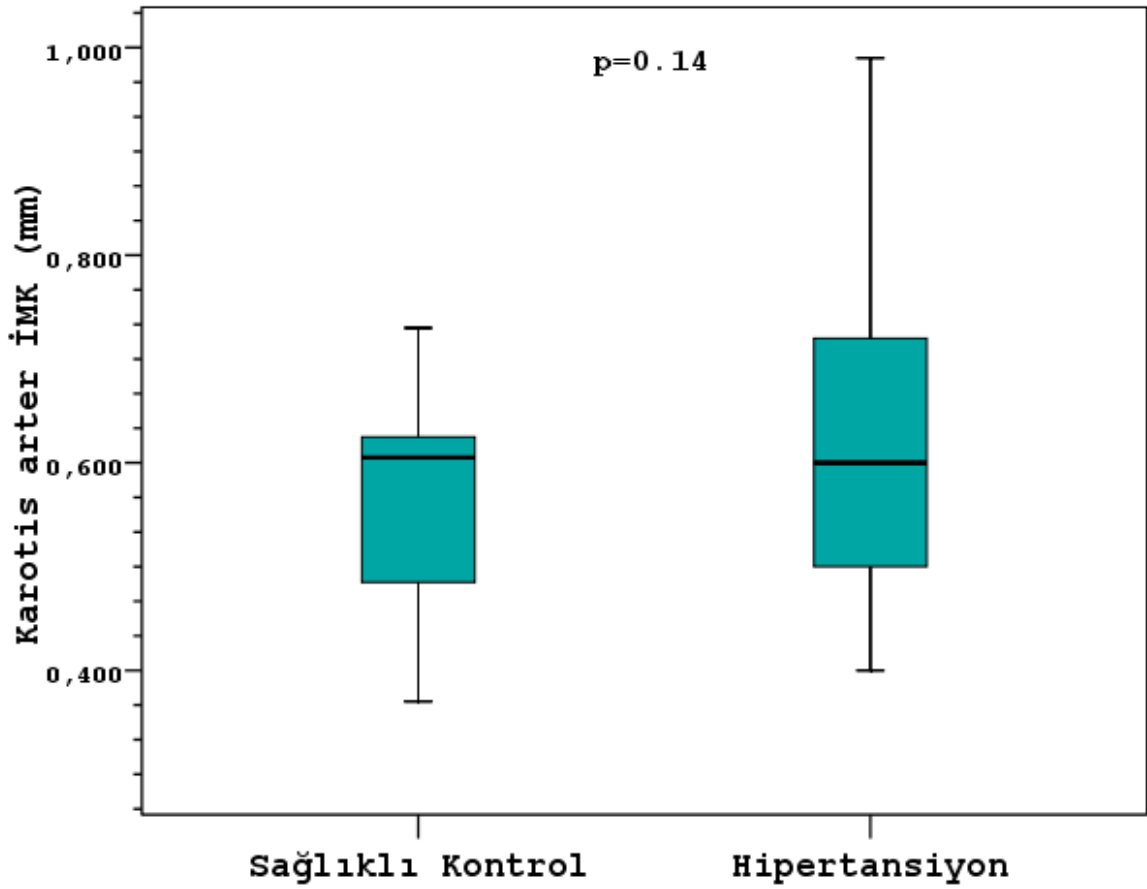
Yaşları 22-68 yıl arasında değişen ve yaş ortalamaları 42.6 ± 9.7 yıl olan 8'i erkek, 13'ü kadın toplam 21 hasta çalışmaya alındı. Bilinen ortalama HT süreleri 33.3 ± 28.3 ay, VKİ'leri 29.5 ± 3.8 kg/m^2 olarak bulundu. HT grubunun tedavi öncesi SKB ortalaması değeri 160 ± 9.3 mmHg, DKB ortalaması değeri 101 ± 5.2 mmHg ve OAB ortalaması değeri 120 ± 5.4 mmHg olarak bulundu. Hastaların %23,8'i (4 olgu) sigara kullanıyordu. Hipertansiyon grubunun %100'ünde (21 olgu) aile öyküsünde HT mevcut idi. Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi verileri Tablo 2'de gösterilmiştir Hipertansiflerin % 38.1'inde (8 olgu) HRP saptanmazken, %33.3 hastada (7 olgu) I. derece, %28.6 hastada (6 olgu) II. derece HRP saptandı.

Kontrol ve HT grubunun tedavi öncesi demografik verileri karşılaştırıldığında; yaş ortalamaları, cinsiyet dağılımları, sigara ve alkol kullanımları açısından fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri; 0.97, 1.0, 0.66, 1.0). Ancak HT grubunda; ailede HT öyküsü (p=0.003), VKİ (p=0.04), SKB, DKB ve OKB değerleri (p<0.00001) kontrol grubundan yüksek bulundu. HT ve kontrol grubunun tedavi öncesi demografik verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Sağlıklı kontrol ve hasta grubunun bazal demografik verilerinin karşılaştırması

Veriler	Kontrol (n=20)	Hasta (n=21)	P*
Cins (K/E)	13/7	13/8	1.00
Yaş (yıl)	42.7±11.3	42.6±9.7	0.97
Sigara içen (n,%)	7 (%35)	5 (%23,8)	0.66
Alkol içen (n,%)	2 (%10)	3 (%14.3)	1.00
Ailede HT öyküsü (n,%)	13 (%65)	21 (%100)	0.003
VKİ (kg/m ²)	27.2±3.2	29.5±3.8	0.043
SKB (mmHg)	114±8.2	160±9.3	<0.00001
DKB (mmHg)	74.2±10.9	101±5.2	<0.00001
OAB (mmHg)	87.6±7.6	120±4.4	<0.00001

DKB: Diyastolik kan basıncı, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi
*= Parametrik veriler normal dağılıma uygunsuzsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi, nonparametrik veriler için kullanıldı.

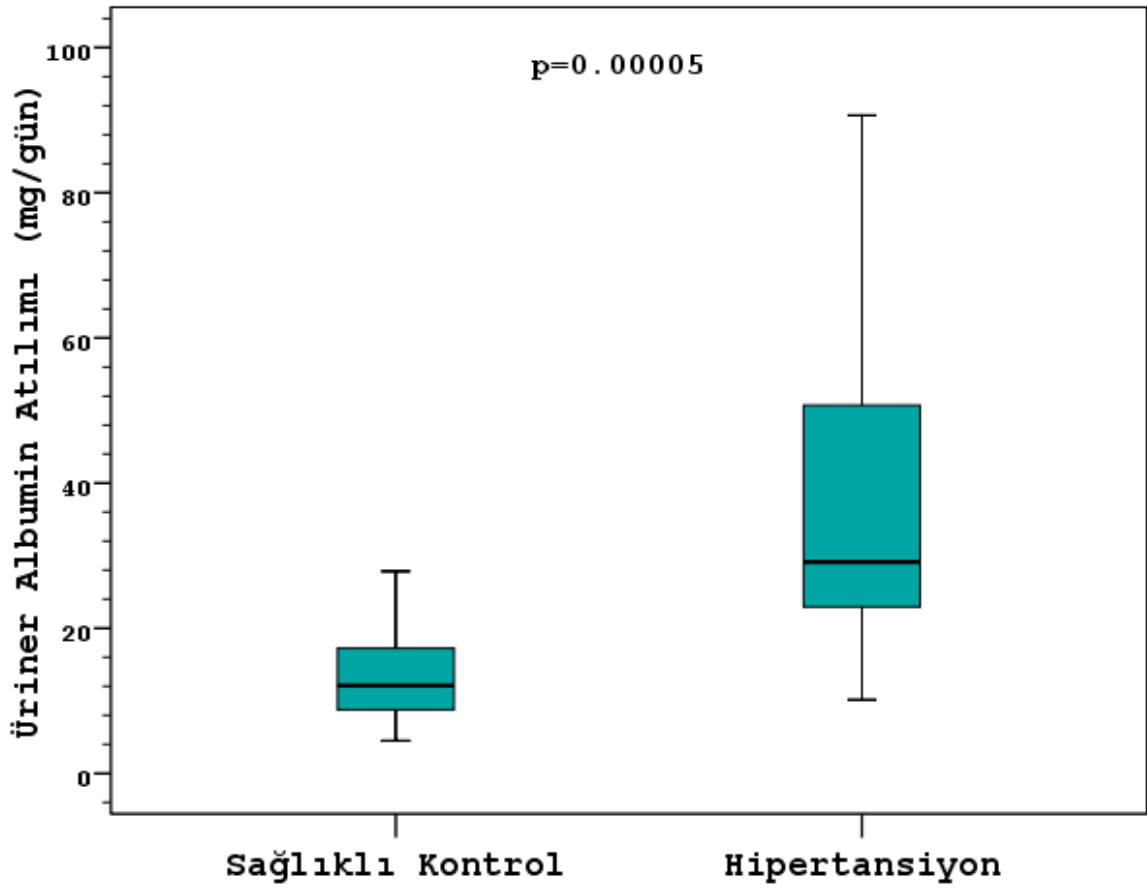


Şekil 1. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunun karotis arter İMK değerleri

İstatistiksel karşılaştıma için Student T Testi kullanılmıştır.

Kontrol ve hasta grubunun İMK değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.14$) (Şekil 1’de gösterilmiştir).

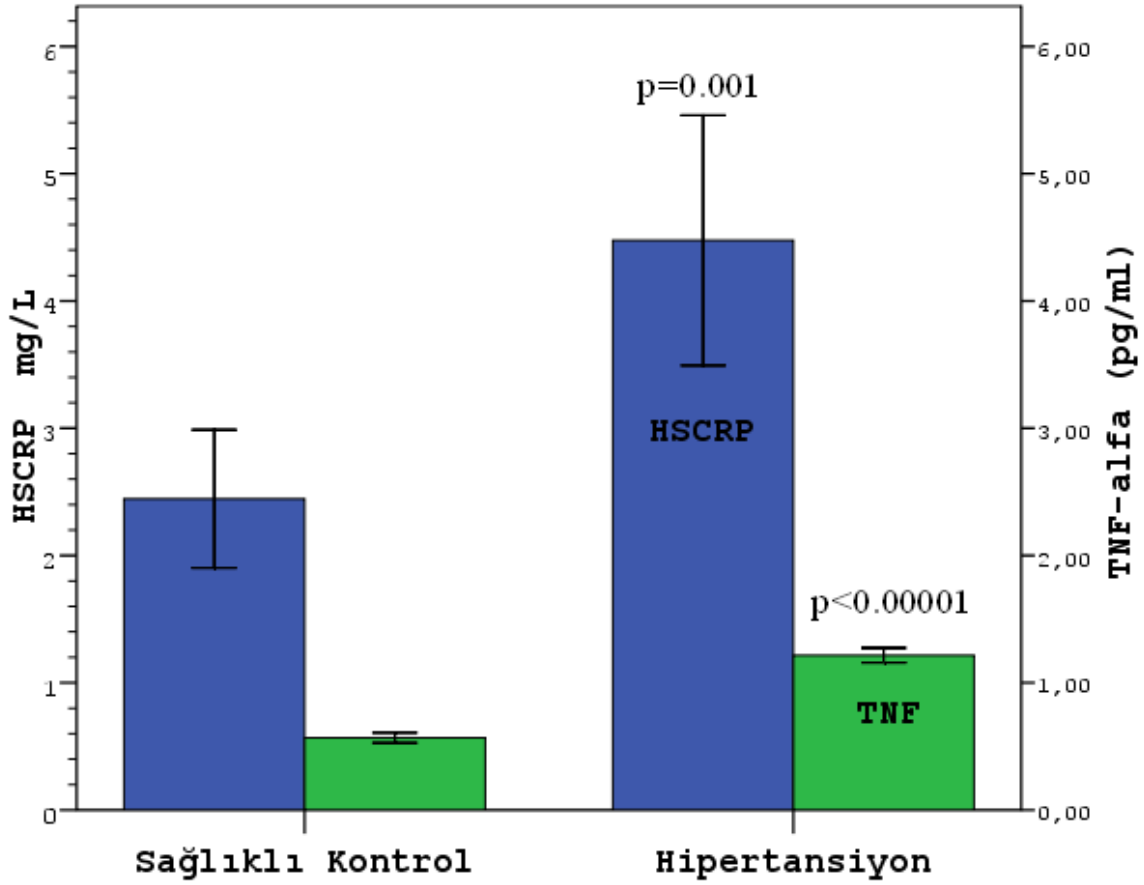
İki grubun tedavi öncesi laboratuvar verileri karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu arasında düzeyleri arasında TG, TK, HDL, LDL, sNa^+ , sK^+ , GFR, UNaE, UKE ve MDA arasında anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p değerleri; 0.08, 0.07, 0.41, 0.48, 0.20, 0.20, 0.11, 0.15, 0.26, 0.62). HT grubunda idrar bulgularından UAE ($p=0.00005$) ve UPE ($p=0.00005$) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. Kontrol ve hasta grubunun UAE değerleri Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunun karotis arter üriner albumin atılımı değerleri

İstatistiksel karşılaştıma için Student T Testi kullanılmıştır.

Hipertansiyon grubunda AKŞ ($p=0.005$), ÜA ($p=0.0004$), sKr ($p=0.04$), HSCRP ($p=0.001$) ve $TNF-\alpha$ ($p<0.00001$) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı. HSCRP ve $TNF-\alpha$ değerleri Şekil 3’de gösterilmiştir.



Şekil 3. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunun inflamatuvar göstergeleri

HSCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, **TNF:**Tümör nekroze edici faktör
İstatistiksel karşılaştırma için Student T Testi kullanılmıştır.

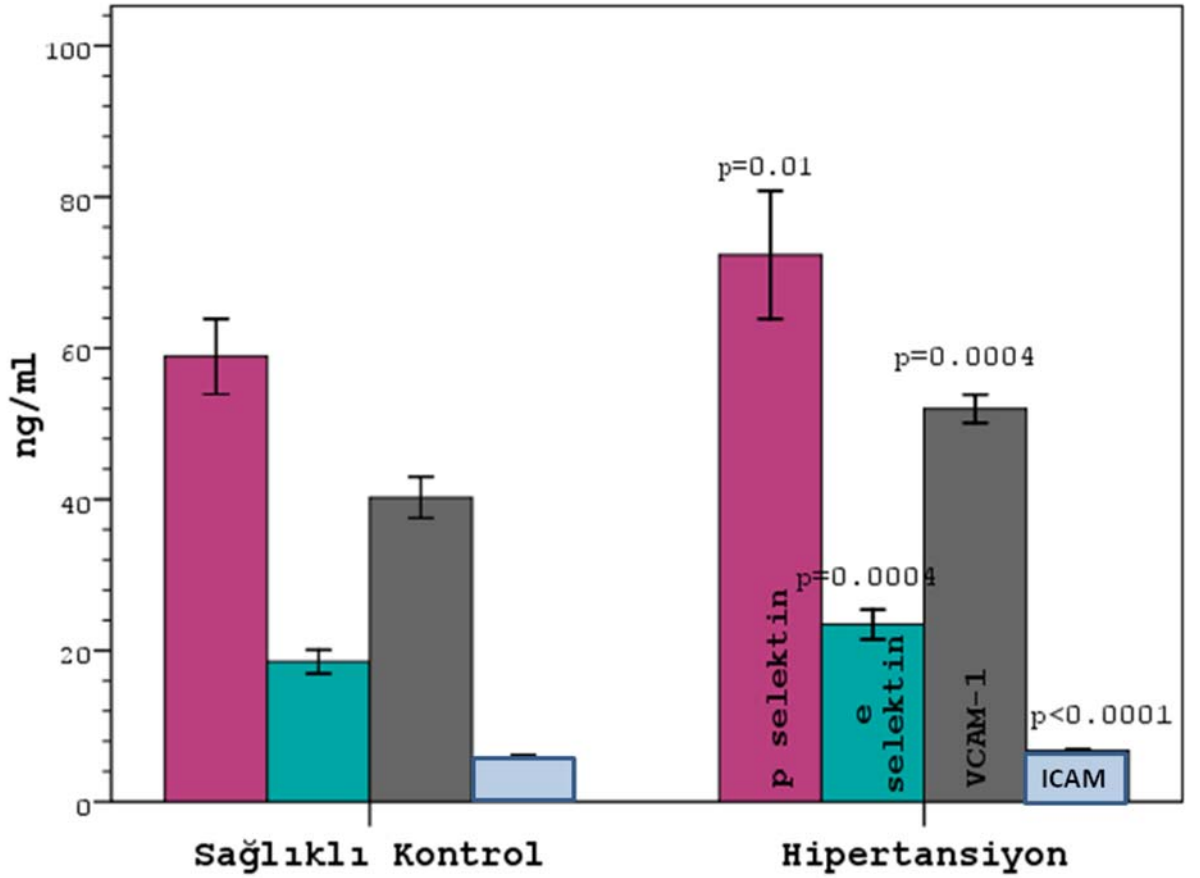
Hipertansiyon grubunda diğer inflamasyon göstergeleri olan P-selektin ($p=0.01$), E-selektin ($p=0.0004$), ICAM-1 ($p=0.0004$) ve VCAM-1 ($p<0.00001$) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubuna ait tüm genel laboratuvar veri karşılaştırmaları Tablo 3’de gösterilmiştir. Adezyon molekülleri (ICAM-1 ve VCAM-1) ile selektinler (P-selektin ve E-selektin) değerleri de Şekil 4’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Sağlıklı kontrol ve hasta grubunun bazal verilerinin karşılaştırması

Veriler	Kontrol (n=20)	Hasta (n=21)	p*
AKŞ (mg/dl)	85.3±5.8	92.2±8.7	0.005
ÜA (mg/dl)	3.5±1.2	5±1.3	0.0004
TG (mg/dl)	101±62.7	138±71.3	0.08
TK (mg/dl)	178±32.1	200±41.2	0.07
HDL (mg/dl)	45.8±9.5	48.9±14.2	0.41
LDL (mg/dl)	112±28.9	119±34.4	0.48
sKr (mg/dl)	0.80±0.12	0.85±0.13	0.14
sNa ⁺ (mEq/l)	140±1	141±1	0.20
sK ⁺ (mEq/l)	4.4±0.2	4.5±0.3	0.20
GFR (ml/dk/1.73 m ²)	106±14	113±11	0.11
UNaE (mEq/gün)	193±69	223±62	0.15
UKE (mEq/gün)	55±2	63±23	0.26
UAE (mg/gün)	13.5±6.2	39.0±22.6	0.00005
UPE (mg/gün)	87±35	181±86	0.00005
İMK (mm)	0.562±0.099	0.625±0.160	0.14
MDA (nanomol/protein)	3.5±0.2	3.5±0.3	0.62
HSCRP (mg/L)	2.44±1.2	4.47±2.2	0.001
TNF- α (pg/ml)	0.57±0.09	1.21±0.13	<0.00001
P-selektin (ng/ml)	58.9±11.1	72.3±19.4	0.01
E-selektin (ng/ml)	18.5±3.5	23.4±4.5	0.0004
ICAM-1 (ng/ml)	5.6±1.1	6.8±0.5	0.0004
VCAM-1(ng/ml)	40.2±6.1	51.9±4.3	<0.00001

AKŞ: Açlık kan şekeri, GFR: Glomerül filtrasyon hızı, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, HSCRP: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, ICAM: Serum hücrelerarası adezyon molekülü düzeyi, İMK: Karotis arter intima media kalınlığı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, MDA: Malonildialdehit, sK⁺: Serum potasyum düzeyi, sKr: Serum kreatinin düzeyi, sNa⁺: Serum sodyum düzeyi, TG: Trigliserid, TK: Total kolesterol, TNF- α : Serum tümör nekrozis faktör- α düzeyi, UAE: Üriner albumin ekskresyonu, UKE: Üriner K ekskresyonu, UNaE: Üriner Na ekskresyonu, UPE: Üriner protein ekskresyonu, ÜA: Ürik asit, VCAM: Serum vasküler adezyon molekülü düzeyi.

*= Veriler normal dağılıma uygunsa Student T Testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Mann-Whitney U testi kullanıldı.



Şekil 4. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunun adezyon molekül düzeyleri

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1, ICAM-1:Hücrelerarası adezyon molekülü-1
İstatistiksel karşılaştırma için Student T Testi kullanılmıştır.

SAĞLIKLI KONTROL VE HASTA GRUBU VERİLERİ ARASINDAKİ ÇOKLU İLİŞKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Pearson-Spearman korelasyon testleri ile tedavi öncesi parametrik ve nonparametrik veriler arasında çoklu korelasyonlara bakıldığında, hasta ve kontrol grubu birlikte incelendiğinde ortalama arter basıncı ile SKB, DKB, TNF- α , VCAM-1, UAE, UPE, ICAM-1, HSCR, E-selektin, ÜA, ailede HT öyküsü, P-selektin, AKŞ, İMK, VKİ, TK, UNaE arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla $p= 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.002, 0.001, 0.002, 0.003, 0.006, 0.006, 0.032, 0.032, 0.045, 0.050$). Ortalama arter basıncı ile ilgili veriler Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4 . Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda ortalama arter basıncı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Veri	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
OAB	SKB	0.928		0.000
	DKB	0.957		0.000
	TNF- α	0.926		0.000
	VCAM-1	0.729		0.000
	UAE	0.609		0.000
	UPE	0.575		0.000
	ICAM-1	0.567		0.000
	HSCRП	0.489		0.002
	E-selektin	0.485		0.001
	ÜA	0.479		0.002
	Ailede HT öyküsü	0.455		0.003
	P-selektin	0.424		0.006
	AKŞ	0.424		0.006
	İMK	0.336		0.032
	VKİ	0.336		0.032
TK	0.315		0.045	
UNaE	0.309		0.050	

AKŞ: Açlık kan şekeri, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **HT:** Hipertansiyon, **HSCRП:** C-Reaktif proteini, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **TK:** Total kolesterol, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit düzeyi, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Sistolik kan basıncı ile TNF- α , DKB, VCAM-1, UPE, HSCRП, ÜA, UAE, E-selektin, P-selektin, VKİ, ICAM-1, AKŞ, İMK, sK⁺, TK, UNaE arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla p=0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.000, 0.001, 0.001, 0.003, 0.003, 0.010, 0.013, 0.001, 0.024, 0.022). SKB ile ilgili veriler Tablo 5’de gösterilmiştir.

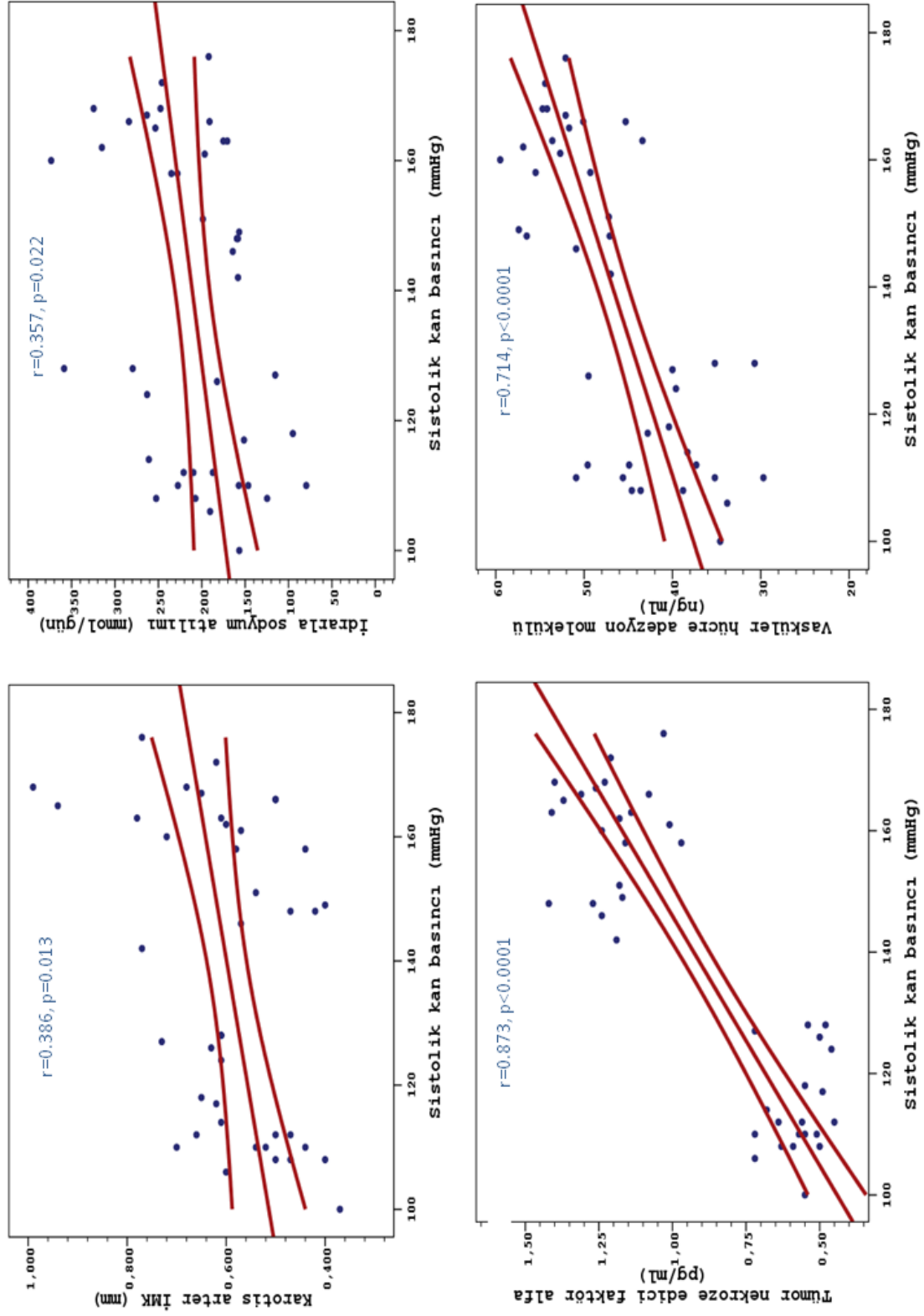
Tablo 5. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda sistolik kan basıncı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
SKB	TNF- α	0.873		0.000
	DKB	0.781		0.000
	VCAM-1	0.714		0.000
	UPE	0.598		0.000
	HSCRP	0.583		0.000
	ÜA	0.531		0.000
	UAE	0.673		0.000
	E-selektin	0.486		0.001
	P-selektin	0.482		0.001
	VKİ	0.457		0.003
	ICAM-1	0.449		0.003
	AKŞ	0.395		0.010
	İMK	0.386		0.013
	sK ⁺	0.482		0.001
	TK	0.352		0.024
UNaE	0.357		0.022	

AKŞ: Açlık kan şekeri, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **HSCRP:** C-Reaktif proteini, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **sK⁺:** Serum potasyum düzeyi, **TK:** Total kolesterol, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda sistolik kan basıncı ile karotis arter intima media kalınlığı, idrarla sodyum atılımı, tümör nekroze eden faktör- α , vasküler hücre adezyon molekülü düzeyleri arasındaki ilişkiler Şekil 5’te de gösterilmiştir.



Şekil 5. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda sistolik kan basıncı ile karotis arter intima media kalınlığı, idrarla sodyum atılımı, tümör nekroze edici faktör- α , vasküler hücre adezyon molekülü düzeyleri arasındaki ilişkiler

İ İstatiksel karşılaştıma için Pearson Testi kullanılmıştır.

Diyastolik kan basıncı daha önce bahsedilenlere ek olarak ile TNF- α , VCAM-1, ICAM-1, UAE, UPE, ailede HT öyküsü, E-selektin, AKŞ, ÜA, HSCRCP, sKr, P-selektin, arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla p= 0.000, 0.000, 0.000, 0.001, 0.001, 0.002, 0.004, 0.009, 0.012, 0.022, 0.029, 0.031). Ancak İMK ile arasında (p=0.095) anlamlı ilişki bulunamadı. DKB ile ilgili veriler Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda diyastolik kan basıncı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
DKB	TNF- α	0.875		0.000
	VCAM-1	0.670		0.000
	ICAM-1	0.603		0.000
	UAE	0.500		0.001
	UPE	0.500		0.001
	Ailede HT öyküsü	0.480		0.002
	E-selektin	0.436		0.004
	AKŞ	0.404		0.009
	ÜA	0.390		0.012
	HSCRCP	0.366		0.022
	sKr	0.342		0.029
	P-selektin	0.337		0.031
	İMK	0.265		0.095

AKŞ: Açlık kan şekeri, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **HSCRCP:** C-Reaktif proteini, **HT:** Hipertansiyon, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsu Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum Na⁺ değeri ile P-selektin (p=0.024) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu, UAE (p=0.072) ve SKB (p=0.086) ile arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Serum Na⁺ değeri ile ilgili veriler Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda serum sodyum düzeyi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
sNa ⁺	P-selektin	0.352		0.024
	UAE	0.284		0.072
	SKB	0.272		0.086

SKB: Sistolik kan basıncı, **sNa⁺** : Serum sodyum düzeyi, **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Üriner sodyum ekskresyonu ile GFR (p=0.009) ve UAE (0.018) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu ancak HSCR (p=0.057) ve İMK (p=0.084) ile arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunmadı. İlgili veriler Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda idrar sodyum atılım düzeyi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
UNaE	GFR	0.404		0.009
	UAE	0.368		0.018
	HSCR	0.300		0.057
	İMK	0.280		0.084

GFR: Glomeruler filtrasyon hızı, **HSCR:** C-Reaktif proteini, **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu, **İMK:** Karotis intima media kalınlığı, **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Üriner albumin ekskresyonu ile daha önce bahsedilen ilişkilere ek olarak VCAM-1, TNF- α , UPE, ailede HT öyküsü, E-selektin, HSCR, ICAM-1, ÜA, TG arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla p= 0.000, 0.000, 0.001, 0.001, 0.005, 0.007, 0.010, 0.041, 0.044). İlgili veriler Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda üriner albumin atılımı düzeyi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
UAE	VCAM -1	0.543		0.000
	TNF- α	0.522		0.000
	UPE	0.509		0.001
	Ailede HT Öyküsü	0.493		0.001
	E-selektin	0.430		0.005
	HSCRП	0.426		0.007
	ICAM -1	0.398		0.010
	ÜA	0.321		0.041
	TG	0.316		0.044

HT: Hipertansiyon, **HSCRП:** C-Reaktif proteini, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **TG:** Trigliserit, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Karotis intima media kalınlığı ile daha önce belirtilenlere ek olarak TK, LDL, VKİ, P-selektin, hasta yaşı arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla p= 0.000, 0.001, 0.003, 0.017, 0.035). İlgili veriler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda karotis arter intima media kalınlığı ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
İMK	TK	0.572		0.000
	LDL	0.510		0,001
	VKİ	0.448		0.003
	P-selektin	0.371		0.017
	Hasta Yaşı	0.330		0.035

İMK: İntima media kalınlığı, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **TK:** Total kolesterol değeri, **VKİ:** Vücut kitle indeksi.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum MDA düzeyi ile HT süre (p=0.020) ve AKŞ (p=0.040) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. TG (p=0.054) ile yakın olmakla beraber anlamlı ilişki bulunmadı. İlgili veriler Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda malonildialdehit düzeyi ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
MDA	HT süresi	0.504		0.020
	AKŞ	0.323		0.040
	TG	0.303		0.054

AKŞ: Açlık kan şekeri, HT: Hipertansiyon, MDA: Malonildialdehit, TG: Trigliserit.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsu Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum HSCRp değeri ile daha önce bahsedilenlere ek olarak VKİ, VCAM-1, TNF- α , LDL, TK, ICAM-1, AKŞ arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu (sırasıyla p=0.000, 0.000, 0.006, 0.028, 0.039, 0.047, 0.049). HSCRp değeri ile ilgili veriler Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda yüksek duyarlılık C-reaktif protein ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
HSCRp	VKİ	0.596		0.000
	VCAM-1	0.540		0.000
	TNF- α	0.430		0.006
	LDL	0.352		0.028
	TK	0.331		0.039
	ICAM-1	0.321		0.047
	AKŞ	0.317		0.049

AKŞ: Açlık kan şekeri, HSCRp: C-Reaktif proteini, ICAM-1: Hücre içi adezyon molekülü-1, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TK: Total kolesterol değeri, TNF- α : Tümör nekroze edici faktör- α , VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1, VKİ: Vücut kitle indeksi.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsu Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum TNF- α değeri ile daha önce bahsedilenlere ek olarak VCAM-1 (p=0.000), ICAM-1 (p=0.000), UPE (p=0.000), E-selektin (p=0.001), ÜA (p=0.001), ailede HT öyküsü

(p=0.010), AKŞ (p=0.028), P-selektin (p=0.035) ve TK (p=0.037) ile arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. HT süre ile arasında ise negatif bir doğrusal ilişki bulundu (p=0.030). İlgili veriler Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda tümör nekroze edici faktör- α ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
TNF-α	VCAM-1	0.685		0.000
	ICAM-1	0.578		0.000
	UPE	0.574		0.000
	E-selektin	0.507		0.001
	ÜA	0.489		0.001
	Ailede HT öyküsü	0.400		0.010
	AKŞ	0.343		0.028
	P-selektin	0.331		0.035
	TK	0.327		0.037
	HT süresi	-0.474		0.030

AKŞ: Açlık kan şekeri, **HT:** Hipertansiyon, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **TK:** Total kolesterol, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsuzsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum P-selektin değeri ile daha önce bahsedilenlere ek olarak AKŞ (p=0.026), TNF- α (p=0.035), yaş (p=0.036) ve ÜA (p=0.038) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. Serum P-selektin ile ilgili veriler Tablo 14’te gösterilmiştir.

Tablo 14. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda P-selektin ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
P-selektin	AKŞ	0.348		0.026
	TNF	0.331		0.035
	Yaş	0.328		0.036
	ÜA	0.325		0.038

AKŞ: Açlık kan şekeri, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **ÜA:** Ürik asit.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsu Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum E-selektin değeri ile TNF- α (p=0.001), ICAM-1 (p=0.003), VCAM-1 (p=0.028) ve ailede HT öyküsü (p=0.043) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. İlgili veriler Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda E-selektin ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	istatistik*	p
E-selektin	TNF- α	0.507		0.001
	ICAM-1	0.452		0.003
	VCAM-1	0.343		0.028
	Ailede HT öyküsü	0.318		0.043

HT: Hipertansiyon, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α , **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsu Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum VCAM-1 değeri ile daha önce bahsedilenlere ek olarak ICAM-1 (p=0.000), UPE (p=0.000), ÜA (p=0.000), ailede HT öyküsü (p=0.002), AKŞ (p=0.007) ve sKr (p=0.032) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. Serum VCAM-1 değeri ile ilişkili veriler Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda vasküler adezyon molekülü-1 ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	İstatistik*	p
VCAM-1	ICAM-1	0.736		0.000
	UPE	0.562		0.000
	ÜA	0.530		0.000
	Ailede HT öyküsü	0.468		0.002
	AKŞ	0.418		0.007
	sKr	0.336		0.032

AKŞ: Açlık kan şekeri, **HT:** Hipertansiyon, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **sKr:** Serum kreatinin düzeyi, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit düzeyi, **VCAM-1:** Vasküler hücre adezyon molekülü-1.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

Serum ICAM-1 değeri ile daha önce bahsedilenlere ek olarak ailede HT öyküsü (p=0.001), UPE (p=0.007) ve ÜA (p=0.010) arasında pozitif doğrusal ilişki bulundu. İlgili veriler Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Sağlıklı kontrol ve hipertansiyon grubunda hücre içi adezyon molekülü-1 ile diğer verilerin çoklu ilişkisi

Bulgular	İlişkili parametreler	R	İstatistik*	p
ICAM-1	Ailede HT öyküsü	0.502		0.001
	UPE	0.413		0.007
	ÜA	0.396		0.010

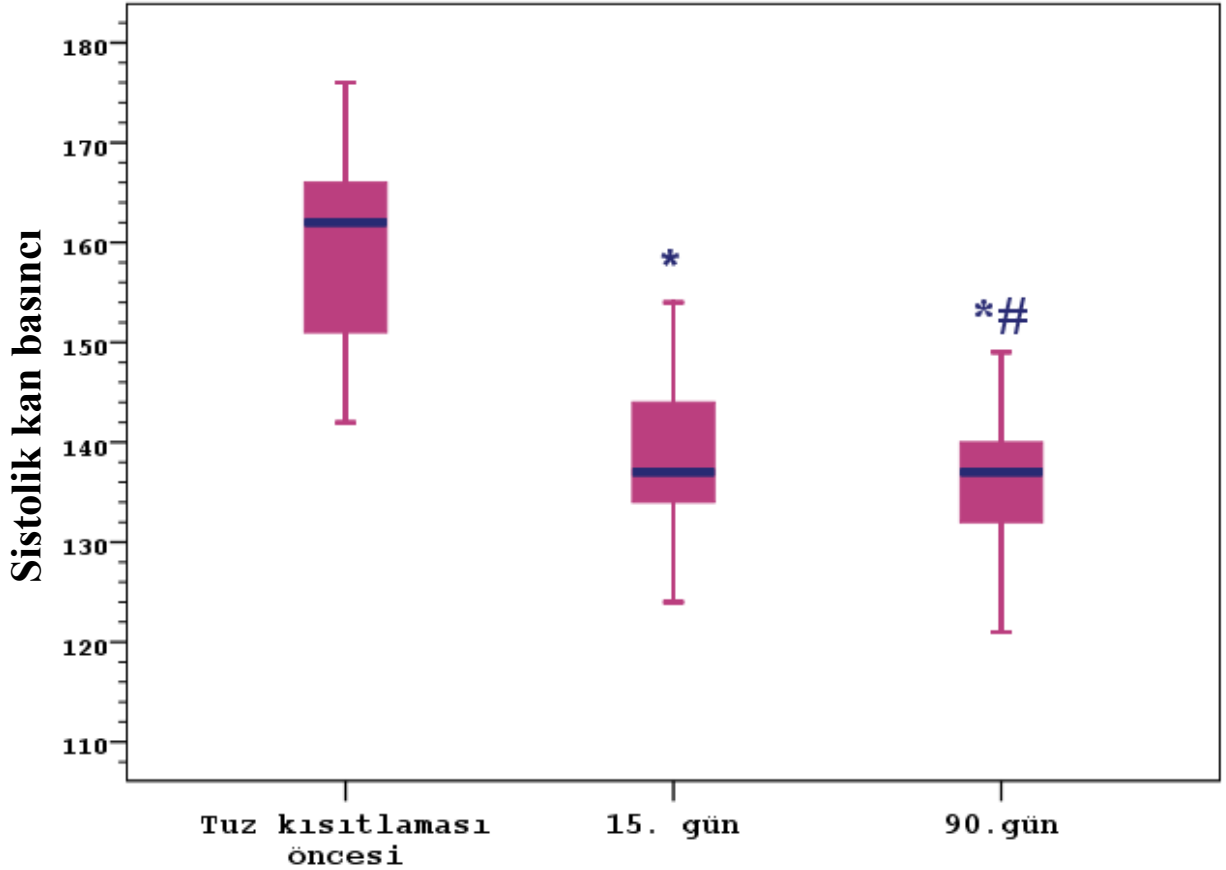
HT: Hipertansiyon, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **ÜA:** Ürik asit.

*= Veriler arası çoklu ilişki araştırılmasında parametrik verilerin her ikisi de normal dağılıma uygunsa Pearson, nonparametrik veya normal dağılıma uygun olmayan parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı.

HASTA GRUBUNUN 100 MMOL/GÜN SODYUM İÇEREN DİYET VERİLERİNİN TEDAVİ ÖNCESİ, İLK 15 GÜN VE 90 GÜN SONU KARŞILAŞTIRILMASI

Hipertansiyonu olan 21 hastanın 100 mmol/gün Na içeren diyet verilerinin tedavi öncesi, ilk 15 gün ve 90 gün sonu verilerinin karşılaştırılmasında VKİ $29.5 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ ’den ilk 15 gün sonu $29.1 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ (p=0.0006) ve 90 gün sonu $29.1 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ ’e (p=0.012), SKB ilk 15 gün sonu $160 \pm 9.3 \text{ mmHg}$ ’dan $140 \pm 14.3 \text{ mmHg}$ ’a (p<0.00001) ve 90 gün sonunda

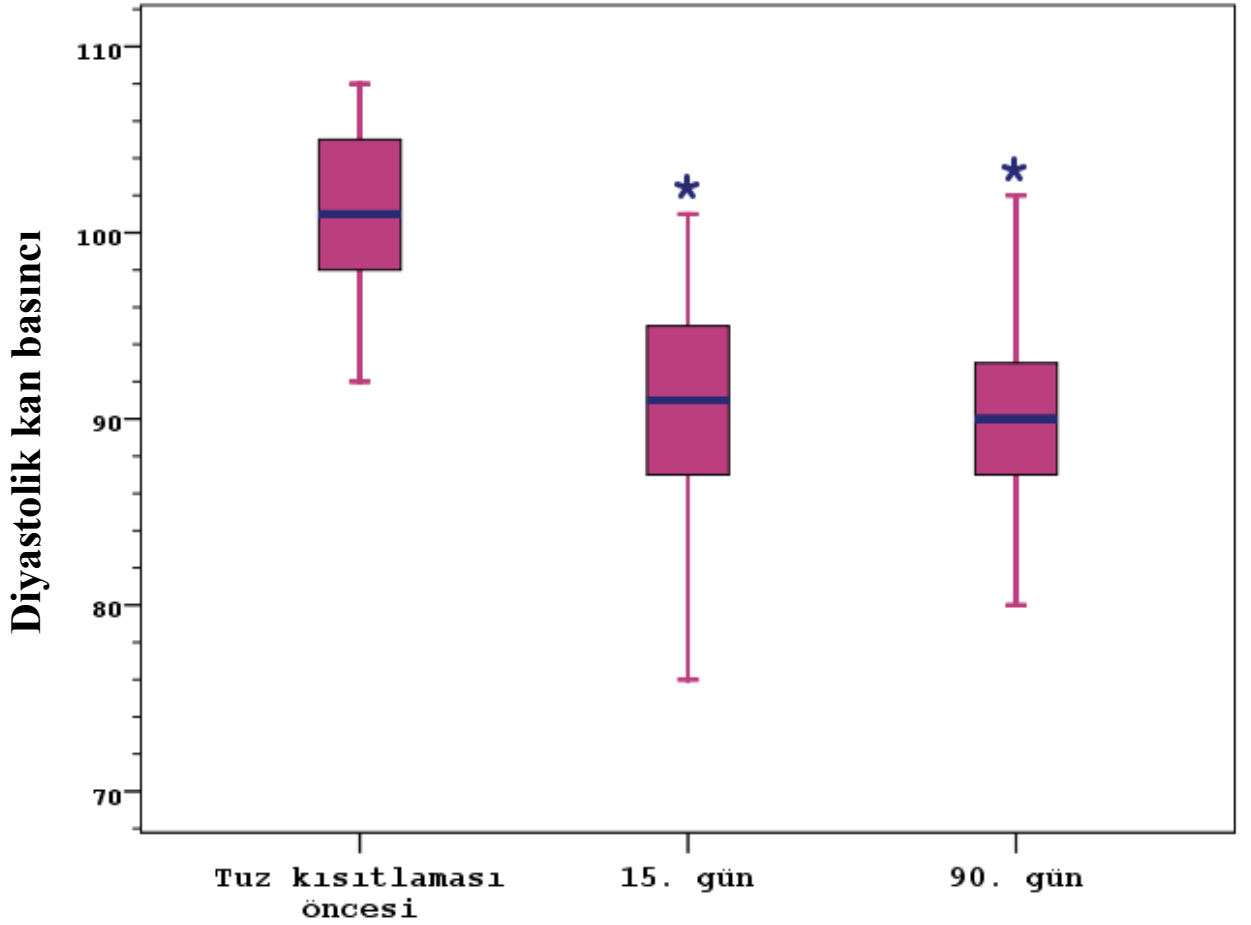
137±12.0 mmHg'a ($p<0.00001$) (Şekil 6), DKB 101±5.2 mmHg'dan ilk 15 gün 90±7.3 mmHg'a ($p<0.00001$) ve 90 gün sonunda 88.9±6.3 mmHg'a ($p<0.00001$) (Şekil 7), OAB 120±4.4 mmHg'dan ilk 15 gün 107±7.1 mmHg'a ($p<0.00001$) ve 90 gün sonu 105±6.9 mmHg'a ($p<0.00001$) anlamlı olarak düştüğü saptandı. Veriler ayrıca Tablo 18'de gösterilmiştir.



Şekil 6. Hasta grubunda sistolik kan basıncının (mmHg) tuz kısıtlaması öncesi, 15. gün ve 90. gündeki ortalamaları

SKB: Sistolik kan basıncı.

İstatistiksel karşılaştıma için Paired Samples T Testi kullanılmıştır. *= Tuz kısıtlaması öncesine göre $p<0.00001$, #=15.gün ile 90. gün karşılaştırmasında $p=0.031$.

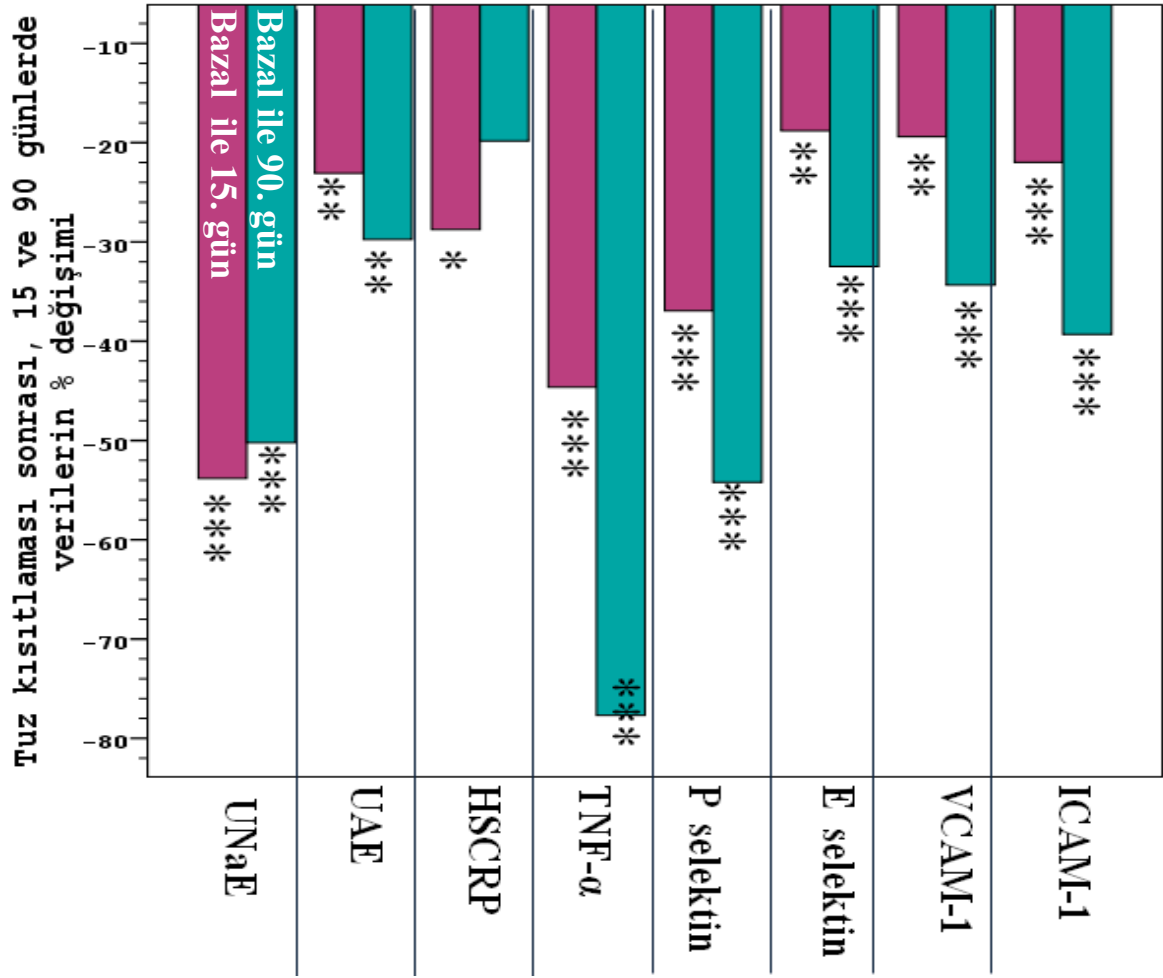


Şekil 7. Hasta grubunda diyastolik kan basıncının tuz kısıtlaması öncesi, 15. gün ve 90. gündeki ortalamaları

DKB: Diyastolik kan basıncı.

İstatistiksel karşılaştıma için Paired Samples T Testi kullanılmıştır. *= Tuz kısıtlaması öncesine göre $p < 0.00001$.

Ayrıca ICAM-1 6.7 ± 0.5 ng/ml'den ilk 15 gün sonu 5.4 ± 1.2 ng/ml'e ($p = 0.0002$) ve 90 gün sonu 4.4 ± 1.4 ng/ml'e ($p < 0.00001$), VCAM-1 51.9 ± 4.3 ng/ml'den ilk 15 gün sonu 40.5 ± 7.9 ng/ml'e ($p < 0.00001$) ve 90 gün sonu 31.5 ± 6.3 ng/ml'e ($p < 0.00001$), P-selektin 72.3 ± 19.4 ng/ml'den ilk 15 gün sonu 45.6 ± 13.1 ng/ml'e ($p < 0.00001$) ve 90 gün sonu 33.1 ± 13.4 ng/ml'e ($p < 0.00001$), E-selektin 23.4 ± 4.5 ng/ml'den ilk 15 gün sonu 19.0 ± 5.1 ng/ml'e ($p = 0.00005$) ve 90 gün sonu 15.8 ± 4.4 ng/ml'e ($p < 0.00001$), TNF- α 1.21 ± 0.1 pg/ml'den ilk 15 gün sonu 0.67 ± 0.1 pg/ml'e ($p < 0.00001$) ve 90 gün sonu 0.27 ± 0.05 pg/ml'e ($p < 0.00001$), HSCRP 4.59 ± 2.2 mg/L'den ilk 15 gün sonu 3.74 ± 1.7 mg/L'e ($p = 0.008$), UAE 39.0 ± 22.6 mg/gün'den ilk 15 gün sonu 30.3 ± 21.3 mg/güne ($p = 0.002$) ve 90 gün sonu 27.4 ± 23.1 mg/güne ($p = 0.00007$), UNaE 223 ± 62.3 mEq/gün'den ilk 15 gün sonu 103 ± 16.0 mEq/güne ($p < 0.00001$) ve 90 gün sonu 111 ± 18.2 mEq/güne ($p < 0.00001$) anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 8. Tuz kısıtlaması sonrası, 15 ve 90. günlerde verilerin yüzde değişimleri

HSCRP: C-reaktif protein, **ICAM-1:** Hücre içi adezyon molekülü-1, **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu, **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **TNF-α:** Tümör nekroze edici faktör-α.

İstatistiksel karşılaştırmaya için Paired Samples T Testi kullanılmıştır.

Tuz kısıtlaması öncesi sonrasifarklılığın karşılaştırılmasında *= $p<0.05$, **= $p<0.005$, ***= $p<0.0005$

Ayrıca sNa^+ 141 ± 1.1 mmol/L'den ilk 15 gün sonu 140 ± 1.4 mmol/L'e ($p=0.002$) ve 90 gün sonu 140 ± 1.1 mmol/L'e ($p=0.00007$), GFR 113 ± 11.3 ml/dk'dan ilk 15 gün sonu 102 ± 12.3 ml/dk'a ($p<0.00001$) ve 90 gün sonu 103 ± 13.3 ml/dk'a ($p=0.00001$), UPE 181 ± 85.9 mg/gün'den ilk 15 gün sonu 141 ± 62.1 mg/güne ($p=0.004$) ve 90 gün sonu 135 ± 54.7 mg/güne ($p=0.006$) anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır. Ayrıca ilk 15 günde anlamlı bir değişiklik yokken 90 gün sonunda başlangıca göre AKŞ $92,2\pm 8,7$ 'den $86,8\pm 8,8$ 'e ($p=0.012$), ÜA $5,02\pm 1,26$ 'den $4,47\pm 1,00$ 'e ($p=0.015$), TK $200\pm 41,2$ 'den $188\pm 35,1$ 'e ($p=0.034$), HDL $48,9\pm 14,2$ 'den $44,2\pm 15,2$ mg/dl'e ($p=0.011$) anlamlı olarak düşmüştür. Tüm bahsedilen veriler Tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18. Hastalarda diyet öncesi, 100 mmol/gün sodyum içeren diyet uygulamasının 15. ve 90. gün sonu veri karşılaştırması

Veriler	Tuz kısıtlama öncesi	*p	15. gün sonu	**p	90. gün sonu	***p
VKİ (kg/m ²)	29.5±3.8	0.0006	29.1±3.7	0.69	29.1±3.7	0.012
SKB (mmHg)	160±9	<0.00001	140±14	0.031	137±12.0	<0.00001
DKB (mmHg)	101±5	<0.00001	90.1±7.3	0.22	89.0±6.3	<0.00001
OAB (mmHg)	120±4.4	<0.00001	107±7.1	0.027	105±6.9	<0.00001
AKŞ (mg/dl)	92.2±8.7	0.10	87.3±10.1	0.79	86.8±8.8	0.012
ÜA (mg/dl)	5.0±1.3	0.86	5.0±1.2	0.0015	4.5±1.0	0.015
TG (mg/dl)	138±71.3	0.91	139.2±73.9	0.27	129±74.8	0.36
TK (mg/dl)	200±41.2	0.31	193±42.9	0.50	188±35.1	0.034
HDL (mg/dl)	48.9±14.2	0.79	50.2±22.9	0.22	44.2±15.2	0.011
LDL (mg/dl)	119±34.4	0.71	122±38.6	0.73	124±39.1	0.46
sKr (mg/dl)	0.85±0.13	0.58	0.87±0.14	0.33	0.85±0.10	0.68
sNa ⁺ (mEq/L)	141±1.1	0.002	140±1.4	0.38	140±1.1	0.00007
sK ⁺ (mEq/L)	4,5±0.3	0.74	4.5±0.4	0.63	4.5±0.3	0.27

AKŞ: Açlık kan şekeri , **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **OAB:** Ortalama arter basıncı, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **SrNa⁺:** Serum sodyum düzeyi, **SrK⁺:** Serum potasyum düzeyi, **SrKr:** Serum kreatinin düzeyi, **TG:** Trigliserid, **TK:** Total kolesterol, **ÜA:** Ürik asit, **VKi:** vücut kitle indeksi.

*p: Diyet öncesi ve diyetin 15 günü karşılaştırması, **p: Diyetin 15 gün ve 90. gün veri karşılaştırması, ***p: Diyet öncesi ve 90. gün sonu veri karşılaştırması. İstatistiki karşılaştırmada veriler normal dağılıma uygunsa Paired-Samples T testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Wilcoxon testi kullanıldı.

Tablo 18 (devam). Hastalarda diyet öncesi, 100 mmol/gün sodyum içeren diyet uygulamasının 15. ve 90. gün sonu veri karşılaştırması

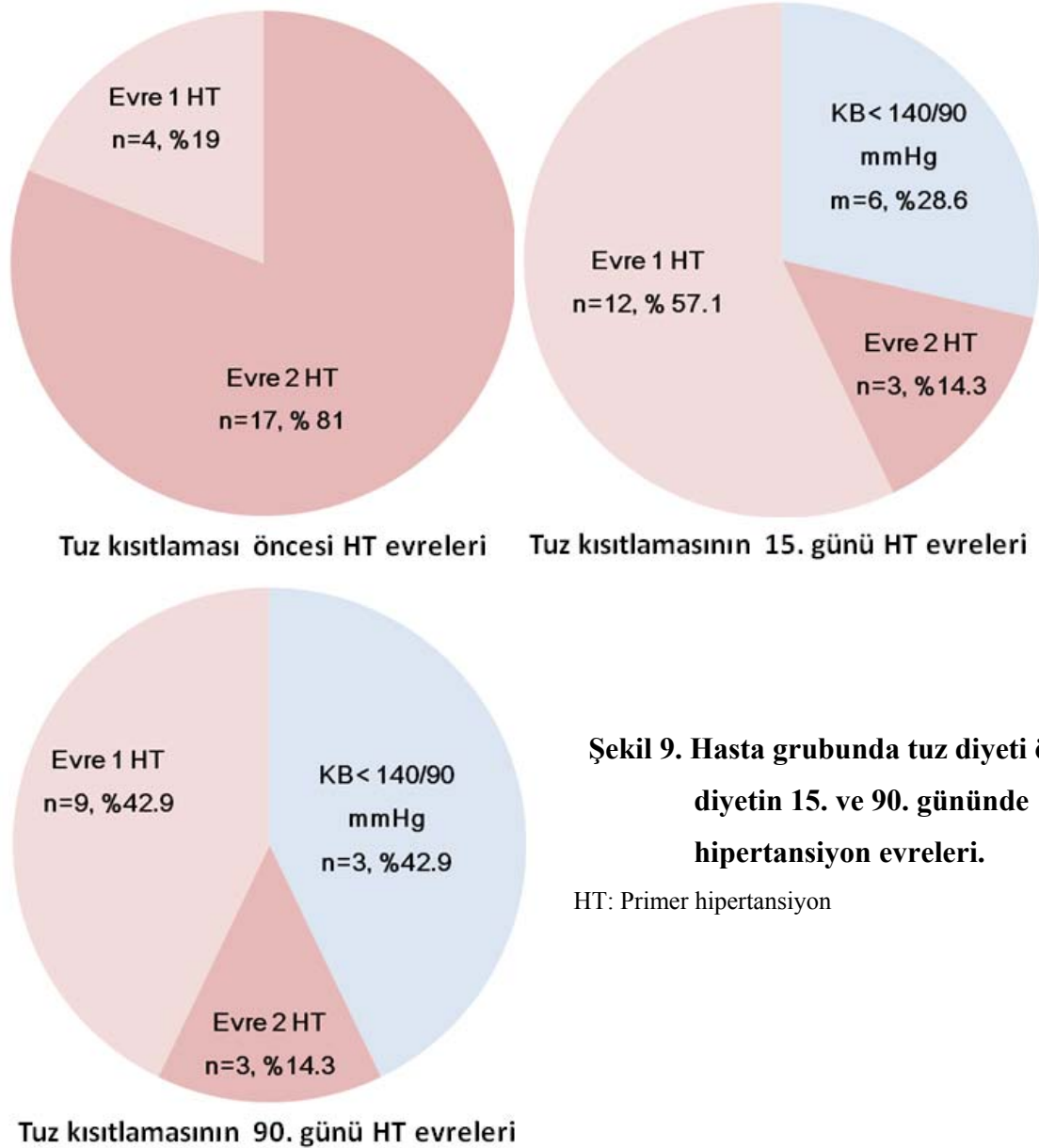
Veriler	Tuz kısıtlama öncesi	*p	15. gün sonu	**p	90. gün sonu	***p
GFR (ml/dk 1.73 m ²)	113±11.3	<0.00001	102±12.3	0.78	103±13.3	0.00001
UNaE (mEq/gün)	223±62.3	<0.00001	103±16	0.09	111±18.2	<0.00001
UAE (mg/gün)	39.0±22.6	0.002	30.3±21.3	0.051	27.4±23.1	0.00007
UPE (mg/gün)	181±85.9	0.004	141±62.1	0.54	135±54.7	0.006
UKE (mEq/gün)	63.3±22.6	0.25	67.9±21.7	0.019	58.8±16.9	0.33
İMK (mm)	0.626±0.164				0.607±0.149	0.20
MDA (nanomol/protein)	3.53±0.31	0.20	3.48±0.24	0.85	3.49±0.31	0.49
HSCRp (mg/L)	4.59±2.2	0.008	3.74±1.7	0.80	3.68±1.7	0.058
TNF- α (pg/ml)	1.21±0.1	<0.00001	0.67±0.1	<0.00001	0.27±0.05	<0.00001
P-selektin (ng/ml)	72.3±19.4	<0.00001	45.6±13.1	0.00006	33.1±13.4	<0.00001
E-selektin (ng/ml)	23.4±4.5	0.00005	19.0±5.1	0.003	15.8±4.4	<0.00001
ICAM-1 (ng/ml)	6.7±0.5	0.0002	5.4±1.2	0.00001	4.4±1.4	<0.00001
VCAM-1 (ng/ml)	51.9±4.3	<0.00001	40.5±7.9	0.0002	31.5±6.3	<0.00001

GFR: Glomerül filtrasyon hızı, **HSCRp:** Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, **ICAM-1:** Hücreler arası adezyon molekülü-1, **İMK:** Karotis arter intima media kalınlığı, **MDA:** Malondialdehit, **TNF- α :** Tümör nekrozis faktör- α , **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu, **UKE:** Üriner potasyum ekskresyonu, **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu, **UPE:** Üriner protein ekskresyonu, **VCAM-1:** Vasküler adezyon molekülü-1.

*p: Diyet öncesi ve diyetin 15 günü karşılaştırması, **p: Diyetin 15 gün ve 90. gün veri karşılaştırması, ***p: Diyet öncesi ve 90. gün sonu veri karşılaştırması. İstatistiki karşılaştırmada veriler normal dağılıma uygunsa Paired-Samples T testi, veriler normal dağılıma uygun değilse Wilcoxon testi kullanıldı.

HASTA GRUBUNDA DİYET TUZ KISITLAMASININ HİPERTANSİYON EVRELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipertansiyon grubunda tuz kısıtlı diyet uygulamasına başlamadan önce hastaların 4'ü (%19) evre 1, 17'si evre 2 HT grubunda bulundu. Onbeş günlük tuz kısıtlı (diyet tuz içeriği DSÖ önerisine uygun hale getirilmiş) diyet sonrası hastaların 12'si (%57.1) evre 1, 3'ü (%14.3) evre 2 HT'li idi. Hastaların 6'sında (%28.6) KB 140/90 mmHg'nın altına düştü. 90 günlük tuz kısıtlı diyet uygulaması sonrasında ise hastaların 9'u (%42.9) evre 1, 3'ü (14.3) evre 2 HT'li idi. Hastaların 9'unda KB 140/90 mmHg'nın altına düştü. Şekil 9'da tuz kısıtlaması başlangıcı, diyetin 15 ve 90. günlerindeki HT evreleri gösterilmiştir.

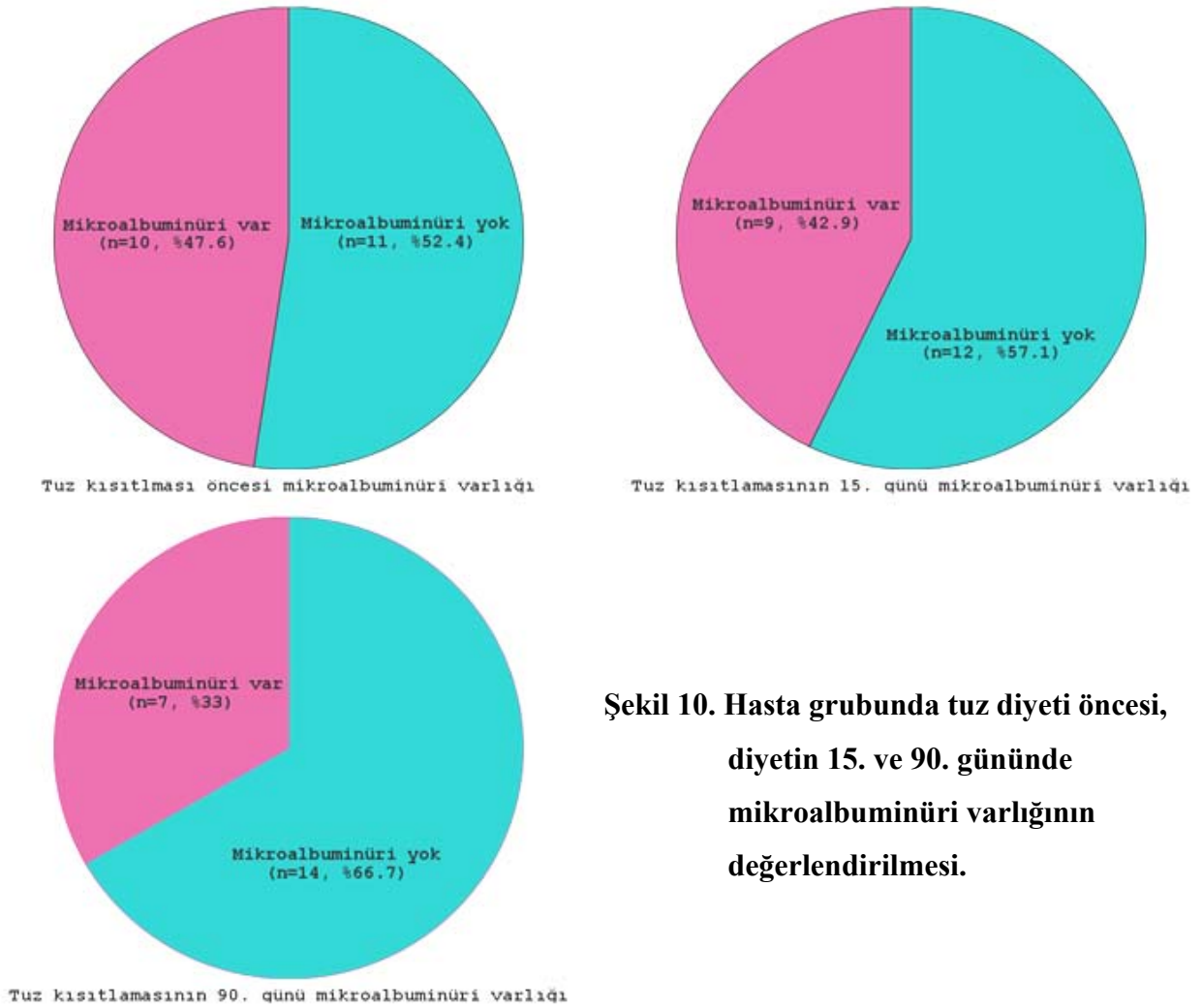


Şekil 9. Hasta grubunda tuz diyeti öncesi, diyetin 15. ve 90. gününde hipertansiyon evreleri.

HT: Primer hipertansiyon

HASTA GRUBUNDA DİYET TUZ KISITLAMASININ MİKROALBUMİNÜRİ VARLIĞINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hipertansiyon grubunda tuz kısıtlı diyet uygulamasına başlamadan önce hastaların 10'unda (%47.6) 24 saatlik idrarla albumin atılımı mikroalbuminüri eşiği olan 30 mg/gün değerinin üzerinde idi. Onbeşgünlük tuz kısıtlı diyet uygulaması sonrasında hastaların 9'unda (%42.9), 90 günlük diyetin sonunda ise hastaların 7'sinde (%33.3) MA devam ediyordu. 90 tuz kısıtlı diyetin sonunda hastaların 14'ünde (%66.7) MA ortadan kalkmış bulundu. Şekil 10'da tuz kısıtlaması başlangıcı, diyetin 15. ve 90. günlerindeki MA varlığı gösterilmiştir.



Şekil 10. Hasta grubunda tuz diyeti öncesi, diyetin 15. ve 90. gününde mikroalbuminüri varlığının değerlendirilmesi.

Kontrol ve hasta grubunun tedavi öncesi demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları detaylı olarak Tablo 19 ve 20'de verilmiştir. Ayrıca hasta grubunun tedavinin 15. gün ve 90. gün sonu klinik ve laboratuvar bulguları da detaylı olarak Tablo 21 ve 22'de verilmiştir.

Tablo 19. Sağlıkli kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Alkol	A.HT	VKİ	SKB	DKB	OAB	AKŞ	ÜA	TG	TK	HDL
1	B.A.	375297	E	60	-	-	-	29.1	127	79	95	80	4.6	63	179	51
2	N.T.	161423	K	50	+	-	+	31.1	108	78	88	90	3.1	183	214	37
3	S.K.	367878	K	42	+	-	-	28.9	112	84	93	77	1.3	135	223	41
4	D.Y.	108093	K	41	-	-	+	23.7	110	80	90	95	3.1	84	148	50
5	C.G.	174434	K	55	-	-	+	26.0	117	83	94	94	2.1	103	128	32
6	S.A.	371186	E	42	+	-	+	27.3	110	81	91	84	5.7	252	255	35
7	N.N.	373228	K	40	-	-	+	32.9	126	75	92	81	3.3	79	187	39
8	S.Y.	367085	E	48	+	-	+	22.6	112	79	90	89	4.0	157	175	37
9	E.K.	132994	K	32	-	-	-	29.4	110	52	71	90	3.1	66	197	46
10	N.S.	365211	K	33	+	-	+	26.9	112	68	83	84	3.8	108	150	44
11	H.K.	371520	E	42	-	-	+	23.4	108	82	91	84	6.3	27	135	66
12	B.K.	98064	K	29	-	-	+	24.4	100	70	80	82	3.5	43	164	53
13	H.H	372494	K	57	-	-	+	32.9	128	83	98	83	2.9	58	189	47
14	S.C.	375590	K	51	-	-	+	26.7	118	80	93	90	3.5	53	167	68
15	U.G.	375810	K	44	-	-	-	26.4	114	84	94	90	2.2	121	159	46
16	O.B.	382440	E	25	-	-	+	24.3	106	82	90	81	4.7	96	193	49
17	N.D.	368444	K	50	-	-	-	26.9	124	65	85	94	3.6	61	183	43
18	Z.Y.	51843	E	60	-	-	-	31.9	128	52	77	80	3.5	231	207	34
19	E.Y.	377463	K	24	+	-	+	23.9	108	76	87	75	2.7	59	135	48
20	B.A.	379109	E	29	+	+	-	25.9	110	52	71	84	4.0	40	167	50

A.HT: Ailede hipertansiyon öyküsü, **AKŞ:** Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:** Ad-soyad, **Cins:** Cinsiyet (E: Erkek, K: Kadın), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **OAB:** Ortalama arter basıncı (mmHg), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Trigliserit (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²), **Yaş:** Yıl.

Tablo 19 (Devam). Sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri ile klinik ve laboratuvar bulguları

No	sNa ⁺	sKr	sK ⁺	GFR	UNaE	UKE	UAE	UPE	İMK	MDA	CRP	TNF	PS	ES	VCAM	ICAM
1	140	1.0	4.6	101	115	51.2	7.1	84.5	0.730	3.39	1.93	0.72	70.6	21.2	40,0	4,8
2	140	0.9	4.6	107	125	37.7	19.4	67.9	0.400	3.51	1.93	0.63	55.3	18.9	43,6	6,6
3	141	0.9	4.4	90.0	210	29.4	9.0	90.7	0.660	3.47	3.4	0.64	36	16.7	37,3	6,2
4	140	0.7	4.8	123	227	60.1	11.4	110	0.540	3.35	1.82	0.72	42.8	14.4	35,2	5,1
5	141	0.7	4.4	91.5	151	35.9	17.2	101	0.620	3.23	2.06	0.49	76.3	21.5	42,8	6,5
6	139	1.0	4.1	91.0	146	29.1	11.3	109	0.700	3.39	2.43	0.57	65.7	18.8	50,9	7,6
7	141	0.7	4.6	116	182	44.2	12.4	124	0.630	3.43	2.58	0.50	72.3	14.4	49,5	5,1
8	140	0.8	4.3	117	187	44.8	22.8	82.6	0.470	3.58	0.85	0.56	47.7	21.8	44,9	7,4
9	140	0.7	4.6	95.7	80	82.9	9.38	135	0.520	3.58	4.52	0.55	57.6	19.1	45,6	5,7
10	140	0.8	4.5	122	221	94.3	27.9	144	0.500	3.62	2.18	0.45	56.3	18.2	49,6	7,5
11	142	1.0	4.1	90.6	207	60.4	12.0	116	0.470	3.58	2.52	0.59	47.1	27	44,6	6,9
12	141	0.7	4.2	114	157	84.0	14.0	39.5	0.370	3.32	2.82	0.55	53.8	22	34,6	5,6
13	139	0.7	4.4	147	359	88.9	12.2	104	0.610	3.35	2.95	0.54	73.1	23.2	30,7	4,6
14	140	0.7	4.2	101	95	29.3	6.1	82.1	0.650	3.81	3.71	0.55	45	15.8	40,4	5,4
15	140	0.7	4.2	106	261	25.1	4.5	62.1	0.610	3.79	2.02	0.68	66.1	15.6	38,3	5,0
16	142	0.9	4.3	101	190	60.3	8.0	59.7	0.600	3.49	1.03	0.72	62.4	12.6	33,8	4,9
17	140	0.8	4.7	108	263	60.3	17.3	26.2	0.610	4.13	4.01	0.46	67.6	18.9	39,6	4,8
18	143	0.9	4.6	91.8	280	61.4	16.6	16.2	0.610	3.41	4.31	0.48	67.5	16.4	35,2	4,7
19	139	0.7	4.0	99.4	252	59.7	23.2	57.5	0.500	3.35	0.61	0.50	54.5	15.6	38,8	4,4
20	138	0.7	4.4	117	157	69.9	8.6	117	0.440	3.07	0.69	0.51	59.2	18.3	29,7	4,1

CRP: C-reaktif protein (mg/dl), **ES:** E-selektin (ng/ml), **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **ICAM:** Hücreler arası adezyon molekülü (ng/ml), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **MDA:** malonildialdehit (nmol/protein), **PS:** P-selektin (ng/ml), **sK⁺:** Serum potasyum düzeyi (mEq/L), **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **sNa⁺:** Serum sodyum düzeyi (mEq/L), **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α (pg/ml), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu (mEq/gün), **UKE:** Üriner potasyum ekskresyonu (mEq/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VCAM:** Vasküler adezyon molekülü (ng/ml).

Tablo 20. Hipertansiyon grubunun demografik verileri ile tedavi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	Cins	Yaş	Sigara	Alkol	A.HT	VKİ	SKB	DKB	OAB	AKŞ	ÜA	TG	TK	HDL
1	Ş.C.	128433	K	50	-	-	+	33.2	142	106	118	108	5.7	319	290	34
2	Y.K.	91531	E	49	+	-	+	26.4	168	92	117	94	7.2	177	224	28
3	S.A.	91555	E	31	-	+	+	31.0	158	107	124	105	5.4	136	177	33
4	G.Y.	40155	K	44	-	-	+	33.8	161	95	117	87	4.5	153	164	58
5	H.K.	280380	E	44	+	+	+	22.9	149	98	115	99	6.3	81	142	36
6	B.A.	39723	K	29	+	-	+	23.5	151	99	116	79	3.4	35	118	67
7	A.Ö.	40057	E	44	-	-	+	33.9	176	98	124	104	5.7	176	211	38
8	E.Ç.	23564	K	45	-	-	+	29.7	163	101	122	87	4.2	74	213	60
9	F.A.	43681	K	67	-	-	+	31.0	168	106	127	97	4.9	122	251	60
10	Ş.K.	303624	K	34	+	-	+	30.2	160	108	125	95	3.6	126	181	38
11	C.K.	289848	E	39	+	+	+	28.6	167	102	124	85	6.4	73	194	55
12	M.Y.	342701	K	47	-	-	+	28.3	148	93	111	93	4.4	119	164	50
13	B.Ş.	287644	E	35	-	-	+	33.7	172	97	122	91	7.7	234	208	45
14	Ö.K.	359210	K	36	-	-	+	30.5	146	105	119	87	3.0	258	170	36
15	B.G.	361558	E	43	-	-	+	29.7	158	92	114	89	5.0	216	193	35
16	R.Y.	143723	K	51	-	-	+	25.3	166	108	127	88	3.2	109	190	59
17	H.Ö.	2552781	K	44	-	-	+	33.6	163	104	124	83	5.3	123	211	54
18	S.Ç.	228493	K	21	-	-	+	21.8	148	104	119	89	5.2	72	173	69
19	M.C.	121899	E	53	-	-	+	27.4	166	104	125	108	5.9	137	230	35
20	S.D.	64925	K	46	-	-	+	32.8	165	100	122	79	4.2	58	276	78
21	Z.T.	232200	K	42	-	-	+	32.4	162	99	120	89	4.3	104	212	59

A.HT: Ailede hipertansiyon öyküsü, **AKŞ:** Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:** Ad-soyad, **Cins:** Cinsiyet (E: Erkek, K: Kadın), **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **OAB:** Ortalama arter basıncı (mmHg), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Total trigliserit (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²), **Yaş:** Yıl.

Tablo 20 (Devam). Hipertansiyon grubunun demografik verileri ile tedavi öncesi klinik ve laboratuvar bulguları

No	sNa ⁺	sKr	sK ⁺	GFR	UNaE	UKE	UAE	UPE	İMK	MDA	CRP	TNF	PS	ES	VCAM	ICAM
1	141	0.8	4.1	108	158	87.8	10.2	41.0	0.770	3.60	2.32	1.19	98.7	19.9	47.0	6.7
2	142	1.0	4.8	123	325	35.1	46.2	198	0.990	4.06	4.76	1.23	95.1	25.3	54.7	6.6
3	142	1.1	4.4	116	235	55.3	48.3	258	0.580	3.96	1.26	1.16	87.4	18.5	55.5	6.2
4	142	0.7	4.5	116	197	50.9	29.1	229	0.570	3.79	5.18	1.01	80.5	28.6	52.7	6.0
5	141	0.8	4.5	131	157	44.5	13.2	112	0.400	3.24	3.16	1.17	61.4	26.5	57.4	6.5
6	141	0.7	4.7	119	19.9	43.8	22.9	48.2	0.540	3.15	1.26	1.18	106	27.7	47.2	6.5
7	142	0.9	4.6	107	192	50.8	73.6	198	0.770	3.49	7.11	1.03	86.1	23.4	52.1	6.0
8	140	1.0	4.8	99	175	88.9	53.4	90.6	0.780	3.37	3.49	1.14	64.5	21.1	53.6	7.2
9	142	0.8	5.0	100	247	86.5	17.0	43.4	0.680	3.43	4.33	1.40	87.0	21.6	54.2	7.3
10	140	0.8	4.3	106	373	65.6	48.1	180	0.720	3.09	7.70	1.24	52.1	24.4	59.5	7.0
11	140	1.0	4.7	118	263	38.1	25.4	288	0.650	3.24	3.62	1.26	74.7	25.0	52.1	7.4
12	140	0.8	5.1	101	158	114	26.5	257	0.470	3.30	1.97	1.27	46.4	28.8	47.1	6.9
13	141	1.0	4.6	104	246	91.6	90.6	280	0.620	3.41	5.18	1.21	65.9	23.3	54.4	7.1
14	139	0.8	4.4	105	164	49.1	50.7	179	0.570	4.30	5.67	1.24	41.6	23.3	50.9	7.0
15	141	1.0	4.0	121	228	67.5	42.5	108	0.440	3.49	4.13	0.97	53.6	21.8	49.3	5.6
16	142	0.7	4.5	108	284	25.1	80.8	210	0.500	3.64	0.78	1.31	92.4	32.6	45.3	6.8
17	139	0.8	4.7	116	171	57.2	18.2	122	0.610	3.37	6.66	1.41	62.7	28.8	43.4	7.0
18	139	0.8	4.0	110	159	91.2	26.3	292	0.420	3.49	3.71	1.42	55.9	20.5	56.5	7.5
19	140	1.0	4.6	102	191	60.9	19.1	282	0.500	3.96	5.22	1.08	91.5	13.6	50.1	6.4
20	140	0.7	4.4	128	253	58.9	25.3	263	0.940	3.41	3.60	1.37	69.7	16.9	51.7	6.4
21	142	0.8	4.4	141	315	65.3	52.5	121	0.600	3.45	9.66	1.18	45.4	20.9	56.9	7.4

CRP: C-reaktif protein (mg/dl), **ES:** E-selektin (ng/ml), **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **ICAM:** Hücreler arası adezyon molekülü (ng/ml), **İMK:** Karotis intima media kalınlığı (mm), **MDA:** Malonildialdehit (nmol/protein), **PS:** P-selektin (ng/ml), **sK⁺:** Serum potasyum düzeyi (mEq/L), **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **sNa⁺:** Serum sodyum düzeyi (mEq/L), **TNF- α :** Tümör nekroze eden faktör- α (pg/ml), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu (mEq/gün), **UKE:** Üriner potasyum ekskresyonu (mEq/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VCAM:** Vasküler adezyon molekülü (ng/ml).

Tablo 21. Hipertansiyon grubunun 15 günlük tuz kısıtlaması sonrası klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	VKİ	SKB	DKB	OAB	AKŞ	ÜA	TG	TK	HDL	sNa ⁺	sKr	sK ⁺
1	Ş.C.	128433	33.2	130	99	109	96	5.9	259	261	33	141	0.7	4.2
2	Y.K.	91531	25.7	136	81	99.3	95	6.1	212	217	28	140	1.0	4.7
3	S.A.	91555	30.7	137	96	110	95	5.2	93	141	35	141	1.1	4.4
4	G.Y.	40155	33.2	136	87	103	89	4.0	148	249	49	142	0.7	4.8
5	H.K.	280380	22.8	142	90	107	83	5.8	65	118	41	141	0.9	4.8
6	B.A.	39723	23.1	124	74	90.7	78	3.8	31	125	68	139	0.7	4.3
7	A.Ö.	40057	33.8	172	90	117	68	6.0	252	185	34	141	1.0	5.0
8	E.Ç.	23564	29.1	143	84	104	65	2.6	79	176	55	139	0.9	5.0
9	F.A.	43681	30.7	135	98	110	83	4.9	101	235	69	141	0.8	4.9
10	Ş.K.	303624	30.5	142	83	103	79	3.8	170	199	33	139	0.8	4.2
11	C.K.	289848	27.7	124	95	105	90	5.6	104	163	46	138	1.1	4.5
12	M.Y.	342701	27.1	117	76	89.7	84	4.8	131	185	53	139	0.8	4.7
13	B.Ş.	287644	33.6	160	92	115	89	8.4	216	186	34	141	1.0	4.9
14	Ö.K.	359210	30.5	144	101	115	85	3.8	190	188	29	140	0.8	4.2
15	B.G.	361558	29.2	154	91	112	85	5.7	297	173	131	141	0.9	4.4
16	R.Y.	143723	25.7	145	95	112	107	3.8	114	168	55	142	0.8	4.6
17	H.Ö.	2552781	32.6	134	96	109	86	5.3	140	178	50	138	0.8	4.5
18	S.Ç.	228493	21.7	133	94	107	90	5.4	67	188	62	140	1.0	4.7
19	M.C.	121899	26.1	142	94	110	100	6.2	93	202	33	137	1.0	3.7
20	S.D.	64925	31.4	146	89	108	101	4.0	51	294	71	139	0.7	4.6
21	Z.T.	232200	31.9	136	87	103	86	4.9	110	222	46	141	0.7	3.7

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:**Ad-soyad, **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **OAB:** Ortalama arter basıncı (mmHg), **sK⁺:** Serum potasyum düzeyi (mEq/L), **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **sNa⁺:** Serum sodyum düzeyi (mEq/L), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Trigliserit (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 21 (Devam). Hipertansiyon grubunun 15 günlük tuz kısıtlaması sonrası klinik ve laboratuvar bulguları

No	GFR	UNaE	UKE	UAE	UPE	MDA	CRP	TNF	PS	ES	VCAM	ICAM
1	103	89.6	103	8.43	53,4	3.70	1.99	0.69	48.5	19.6	42.0	5.9
2	93.3	112	30.2	17.5	170	3.83	4.73	0.53	62.7	17.9	43.5	5.6
3	108	115	28.2	33.7	134	3.45	1.99	0.68	74.7	15.7	37.1	5.4
4	116	99.9	76.6	6.79	69,2	3.83	3.42	0.51	49.6	21.6	46.9	5.9
5	128	112	50.6	7.00	113	3.30	2.92	0.57	53.1	24.5	52.9	6.3
6	110	83.7	73.8	13.0	79,3	3.37	0.90	0.64	61.2	17.0	30.5	2.6
7	101	125	58.8	70.5	156	3.58	5.08	0.81	64.8	17.3	39.4	5.4
8	87.9	105	68.6	35.4	142	3.24	4.92	0.70	54.6	15.5	42.2	6.4
9	89.0	110	66.5	14.3	37,2	3.64	3.27	0.76	38.2	12.2	30.8	6.9
10	103	126	61.2	37.2	78,1	3.18	6.16	0.58	43.8	15.1	57.4	4.5
11	104	113	69.8	24.8	181	3.15	2.87	0.59	33.3	26.0	40.2	2.9
12	94.3	85.5	90.3	18.9	206	3.15	2.66	0.56	30.6	28.2	34.6	3.3
13	93.6	78.4	117	83.7	291	3.43	6.49	0.85	57.2	21.8	35.7	6.2
14	96.4	119	73.1	48.4	144	3.94	3.70	0.82	35.1	22.3	27.5	6.1
15	119	125	64.3	39.9	129	3.15	2.65	0.79	40.1	21.2	43.3	5.6
16	86.3	106	42.8	58.6	181	3.43	0.70	0.77	30.1	19.8	33.3	6.6
17	96.6	85.2	54.4	13.0	109	3.58	4.99	0.69	30.3	28.2	40.4	4.8
18	91.1	76.1	92.1	22.1	224	3.56	1.95	0.81	38.1	13.0	54.4	5.3
19	90.6	85.3	82.6	20.1	201	3.64	3.94	0.59	40.5	10.4	40.0	5.5
20	102	104	57.5	17.4	163	3.35	3.55	0.65	29.9	12.9	33.1	5.8
21	127	89.6	66.5	45.4	100	3.49	6.26	0.56	41.3	19.1	46.2	7.1

CRP: C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin (ng/ml), **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **ICAM:** Hücre içi adezyon molekülü (ng/ml), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit (nmol/protein), **PS:** P-selektin (ng/ml), **TNF- α :** Tümör nekroze edici faktör- α (pg/ml), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu (mEq/gün), **UKE:** Üriner potasyum ekskresyonu (mEq/gün), **UPA:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün), **VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü (ng/ml).

Tablo 22. Hipertansiyon grubunun 90 günlük tuz kısıtlaması sonrası klinik ve laboratuvar bulguları

No	A.S.	Protokol	VKİ	SKB	DKB	OAB	AKŞ	ÜA	TG	TK	HDL	sNa ⁺	sKr	sK ⁺
1	Ş.C.	128433	33.1	132	98	109	103	5.2	240	256	30	140	0.70	4.3
2	Y.K.	91531	25.7	127	80	96	82	3.8	118	180	30	140	0.80	4.2
3	S.A.	91555	30.6	133	90	104	94	4.8	82	138	29	140	1.00	4.1
4	G.Y.	40155	32.4	143	90	108	85	2.9	116	150	39	142	0.70	4.2
5	H.K.	280380	22.6	137	89	105	81	5.5	87	128	41	141	0.90	4.0
6	B.A.	39723	23.7	122	80	94	76	3.9	33	130	68	140	0.80	4.2
7	A.Ö.	40057	34.1	165	93	117	86	5.0	168	197	32	141	0.90	4.5
8	E.Ç.	23564	29.5	140	89	106	78	3.4	47	208	62	138	1.00	5.0
9	F.A.	43681	31.0	137	87	104	87	5.2	83	225	56	141	0.80	5.0
10	Ş.K.	303624	30.9	136	88	104	75	4.2	87	204	34	139	0.70	4.2
11	C.K.	289848	27.4	136	90	105	89	4.4	113	145	45	139	0.90	4.8
12	M.Y.	342701	26.5	114	75	88	91	4.0	93	178	49	138	0.80	4.9
13	B.Ş.	287644	33.3	162	93	116	89	6.9	234	213	47	141	0.90	4.7
14	Ö.K.	359210	30.4	136	102	113	84	3.6	201	181	11	140	0.80	4.5
15	B.G.	361558	29.6	149	90	110	80	4.6	344	201	34	140	0.90	4.6
16	R.Y.	143723	25.8	141	92	108	88	3.4	78	182	59	141	0.90	4.4
17	H.Ö.	2552781	32.4	126	89	101	80	5.3	161	194	53	139	0.80	4.8
18	S.Ç.	228493	21.9	121	93	102	76	4.3	70	170	53	139	1.00	4.2
19	M.C.	121899	26.3	137	93	108	108	6.1	148	231	35	138	1.00	4.4
20	S.D.	64925	31.4	140	80	100	98	3.2	80	214	75	139	0.80	4.5
21	Z.T.	232200	32.2	138	85	103	93	4.2	124	224	46	141	0.70	4.4

AKŞ: Açlık kan şekeri (mg/dl), **A.S.:** Ad-soyad, **DKB:** Diyastolik kan basıncı (mmHg), **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein (mg/dl), **OAB:** Ortalama arter basıncı (mmHg), **sK⁺:** Serum potasyum düzeyi (mEq/L), **sKr:** Serum kreatinin düzeyi (mg/dl), **sNa⁺:** Serum sodyum düzeyi (mEq/L), **SKB:** Sistolik kan basıncı (mmHg), **TG:** Trigliserit (mg/dl), **TK:** Total kolesterol (mg/dl), **ÜA:** Ürik asit (mg/dl), **VKİ:** vücut kitle indeksi (kg/m²).

Tablo 22 (Devam). Hipertansiyon grubunun 90 günlük tuz kısıtlaması sonrası klinik ve laboratuvar bulguları

No	GFR	UNaE	UKE	UAE	UPE	İMİK	MDA	CRP	TNF	PS	ES	VCAM	ICAM
1	97,5	115	66.3	7.4	90.5	0.790	3.87	1.68	0.26	28.4	19.4	26.7	5.8
2	120	82.4	43.4	6.8	79.0	0.970	4.36	4.85	0.29	39.7	18.9	37.3	4.6
3	112	119	36.9	32.6	162	0.560	3.70	3.00	0.23	53.5	13.9	33.4	3.8
4	108	88.2	96.0	7.6	121	0.600	3.64	6.64	0.18	47.2	19.9	25.2	5.0
5	125	117	57.5	7.0	147	0.440	3.15	3.97	0.31	46.9	11.8	40.6	5.2
6	94,2	79.6	48.4	10.4	144	0.510	3.18	1.46	0.20	36.7	14.9	28.5	2.6
7	104	121	44.2	80.1	135	0.670	3.20	5.61	0.17	54.1	16.4	29.9	5.0
8	88,1	130	57.5	32.1	63.3	0.710	3.15	3.94	0.21	39.9	10.5	42.3	6.1
9	89,7	126	69.4	13.9	53.9	0.550	3.18	3.25	0.33	51.6	13.7	27.3	6.3
10	96,8	133	52.8	29.1	71.4	0.720	3.11	4.25	0.29	43.3	14.5	33.9	1.3
11	85,4	105	48.8	26.4	124	0.470	3.32	2.84	0.32	29.5	23.5	20.3	2.1
12	92,1	120	61.5	21.0	204	0.490	3.35	1.74	0.24	16.5	15.6	30.6	2.4
13	84,2	120	96.6	88.9	287	0.610	3.83	4.79	0.35	18	20.4	30.9	4.9
14	107	128	32.4	44.8	101	0.550	3.24	385	0.28	13.8	20.4	31.9	5.5
15	117	120	66.7	18.2	112	0.490	3.58	4.09	0.33	33.5	20.1	36.9	5.4
16	104	96.4	40.9	56.0	175	0.560	3.70	0.70	0.30	27.5	16	23.5	4.2
17	99,2	104	58.2	11.1	156	0.680	3.39	0.66	0.25	18.3	16	33.3	3.0
18	102	77.2	70.2	16.9	170	0.420	3.54	3.90	0.29	12.8	7.3	24.6	4.4
19	89,4	140	76.0	15.6	152	0.470	3.64	5.31	0.27	33.7	9.1	26.7	4.1
20	104	99	58.6	15.3	191	0.880	3.49	3.99	0.29	18	9.8	34.4	5.5
21	132	110	52.2	33.3	97.9	0.600	3.63	6.17	0.24	33	20.1	44.3	6.3

CRP: C-Reaktif proteini (mg/dl), **ES:** E-selektin (ng/ml), **GFR:** Glomerül filtrasyon hızı (ml/dk/1.73m²), **ICAM:** Hücre içi adezyon molekülü (ng/ml), **İMİK:** Karotis arter intima media kalınlığı (mm), **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein (mg/dl), **MDA:** Malondialdehit (nmol/protein), **PS:** P-selektin (ng/ml), **TNF:** Tümör nekroze edici faktör- α (pg/ml), **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu (mg/gün), **UNaE:** Üriner sodyum ekskresyonu (mEq/gün), **UKE:** Üriner potasyum ekskresyonu (mEq/gün), **UPE:** Üriner protein ekskresyonu (mg/gün), **VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü (ng/ml).

TARTIŞMA

Kontrol grubu ile cins, yaş, sigara ve alkol alışkanlığı yönünden benzer özellikleri olan hafif-orta evre HT'lilerden oluşan, açık kardiyo-vaskülo-renal hastalık öyküsü olmayan hasta grubumuzda UAE, UPE, HSCR, TNF- α , P-selektin, E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin kontrol grubundakilerden anlamlı yüksek olması, bilinen HT süresi 33.3 ay olan hastalarımızda belirgin sistemik-renal vasküler etkilenmenin geliştiğini ortaya koymaktadır. Ayrıca, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamış olsa da, hastalarımızdaki karotis arter ortalama İMK'nın kontrol grubuna göre artmış bulunması da sistemik ateroskleroz sürecinin ve artmış kardiovasküler riskin bir diğer göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun veriler arası çoklu ilişki değerlendirmesinde gerek OAB'nin gerekse tek başlarına SKB ve DKB'nin TNF- α , VCAM-1, ICAM-1, HSCR, P-selektin, E-selektin, UAE ve UPE ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması; İMK ile OAB ve SKB arasında anlamlı, DKB arasında anlamlılık sınırında pozitif doğrusal ilişki saptanması sistemik-renal vasküler hastalık gelişim riskinin KB şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını ortaya koymuştur.

Kontrolsüz HT'de hedef organ hasarları ateroskleroz gelişimine bağlı ortaya çıkmakta, ateroskleroz süreci sonucunda gelişen sistemik-renal vasküler hastalıklara bağlı olarak HT dünya genelinde mortalitenin birinci nedenini oluşturmaktadır (11). Framingham Kalp Çalışması, yüksek KB'nin inme, kalp yetmezliği, kalp krizi ve böbrek yetmezliği için en önde gelen risk faktörü olduğunu göstermiştir (5,31). Bir milyondan fazla insanı kapsayan çalışmalarda iskemik kalp hastalığı ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, KB'nin 115/75 mmHg üzerine çıkması ile beraber arttığı ve SKB'deki her 20, DKB'deki her 10 mmHg'lik ek artışla kardio-vasküler mortalitenin iki katına çıktığı saptanmıştır (32). Ateroskleroz, arter damar duvarında KB artışının süresi, şiddeti, HT'ye eşlik eden metabolik bozukluklar ve

genetik faktörlerle ilişkili gelişen inflamatuvar sürecin sonucunda ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz sürecinin ilk basamağı endotel disfonksiyonu gelişmesidir (46,47). KB artışı ile baskı stresi “shear stres” altında kalan endotel hücrelerinde vazodilatatör-fibrinolitik özellikleri olan NO yapımı azalır, fonksiyonu bozulur. Fibrinojenin yıkımı azalır, vazokonstriktör olan endotelin yapımı artar. Endotel hücre yüzeyine LDL reseptörü ve adezyon molekülleri sunumu artar. Fonksiyonu bozulan endotel hücreleri tarafından orta derecede oksitlenen LDL, adezyon moleküllerinin salınımını daha da arttırır. Ekspresyonu artan E-selektin, P-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon molekülleri KB artışı ile aktivitesi artan trombosit, monosit, makrofaj ve T lenfositlerin hasarlı endotele adezyonunu ve subendotelyal bölgeye geçişini kolaylaştırır. Yüksek basıncın etkisinde kalan endotel hücrelerinden aterosklerozun ilerlemesinde rol oynayan TNF- α , trombosit kaynaklı büyüme faktörü, İL-1 ve MCP-1 gibi inflamatuvar ve kemotaktik sitokinlerin salınımı da artar. TNF- α , İL-6 ekspresyonunu, İL-6 da CRP gibi akut faz reaktanları ve adezyon moleküllerinin hepatik gen ekspresyonlarını arttırır (65). Böylece, inflamatuvar süreçte rol alan hücrelerin hasarlanmış endotelden subendotelyal bölgeye geçişi daha da artar. Endotel hücreleri tarafından orta derece oksitlenen LDL, hasarlı dokuya göç eden makrofajlar tarafından ileri derecede oksitlenir. Yüksek derecede okside olan LDL makrofajlardaki reseptörlerine bağlanarak hücre içine girer, makrofaj köpük hücrelerine dönüşür. Makrofaj-köpük hücreleri inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar (50). Tüm bu faktörlerin ortak etkisi ile endotel hücre hasarı giderek ilerler ve endotelin bütünlüğü kaybolur. Bu aşamada, trombositler subendotelyal matriks ile temas eder ve daha da aktive olurlar. Subendotelyal bölgede artan inflamatuvar hücrelerden ve trombositlerden salgılanan büyüme faktörleri intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonuna ve hücre dışı matriks üretimine neden olur (62,105). Süreç içinde lezyonun ilerlemesi ile aterosklerotik lezyon gelişir, iskemik hedef organ hasarları ortaya çıkar (3,8-11). Bu nedenlerle adezyon molekülleri ve inflamasyon belirteçlerinin serum düzeylerinin artışının ateroskleroz sürecinin erken göstergesi olabileceği çeşitli araştırmacılar tarafından öne sürülmüştür (106-109). Sağlıklı bireylerde KB artıkça CRP, ICAM-1 ve İL-6'nın anlamlı yükseldiği bildirilmiştir (106). Stumpf ve ark.'nın (107) yaptığı bir çalışmada hafif HT'li genç hastalarda kan basıncı ile P-selektin arasında pozitif ilişki varlığını bildirmişlerdir. Bulgularımıza benzer şekilde, Blann ve ark. (108) ile Lip ve ark.'nın (109) yaptığı çalışmalarda da HT'lilerde E-selektin ve P-selektin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Ultrasonografik yöntemle ölçülen karotis arter İMK, epidemiyolojik, klinik ve gözlemsel araştırmalar da ateroskleroz varlığı ve yaygınlığını değerlendirmede kullanılan

ucuz, kolay uygulanan, tekrarlanabilir, non-invazif bir gösterge olarak değerlendirilmektedir (70,71). Otopsi çalışmalarında karotis arter ve koroner aterosklerozu arasında yakın histolojik ilişki saptanmıştır (73). Koroner anjiyografi arteriyel lümendeki lezyonlar hakkında bilgi sağlamaktayken, buna karşın karotis arter İMK ölçümü ile ateroskleroz gelişimi, henüz anatomik darlığın oluşmadığı ve bozukluğun sadece damar duvarı ile sınırlı olduğu erken evrede dahi değerlendirilebilmektedir. Aynı gözlemci tarafından farklı zamanlarda ve farklı gözlemciler tarafından yapılan değerlendirmelerde İMK ölçüm farklılıklarının oldukça düşük olması ateroskleroz risk göstergesi olarak güvenilirliğini artırmaktadır (74). Çalışmamızda, ateroskleroz sürecinin erken göstergeleri olarak değerlendirdiğimiz adezyon molekülleri ve inflamatuvar göstergelerdeki anlamlı artışa karşın İMK'daki artışın anlamlılık sınırında olması hastalarımızın bilinen HT süresinin kısa oluşu ile ilişkili olabilir. Öte yandan kontrol grubuna göre 0.063 mm olan İMK kalınlık artışının olası sonuçları hastalarımızın sistemik vasküler hastalık ve ilişkili mortalite risk artışı açısından kaygı vericidir. Hodis ve ark. (110) koroner arter by-pass operasyonu geçirmiş hastalarında karotis arter İMK'daki her 0.130 mm'lik artışın miyokard infarktüsü, koroner ölüm ve herhangi bir koroner olay gelişim riskini 1.4 kat arttırdığı, İMK'ndaki her 0.03 mm/yıl artışın ise koroner olay riskini 3.1, infarktüs geçirme veya koroner ölüm riskini 2.2 kat arttırdığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, Kuopio İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktör Çalışmasında, karotis arter İMK'daki her 0.100 mm'lik artışın akut miyokard infarktüsü gelişim riskini % 11 artırdığı gösterilmiştir (111). Laka ve ark. (112) tarafından yapılan orta yaşlı erkekleri içeren 1026 kişilik ve 4 yıl takip süreli çalışmada karotis arter İMK'daki artışın SKB ile güçlü pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine komplikasyonsuz ve tedavi almayan 1074 HT'li hasta ve 44 merkezi içeren Prognostik Risk Değerlendirilmesine Gözlemsel Bakış “Assesment Prognostic Risk Observational Survey” (APROS) çalışmasında da SKB, hasta yaşı ve TK düzeylerinin İMK'nın en önemli belirleyicileri olduğu öne sürülmüştür (113). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada da tedavi almayan evre-1 ve beyaz önlük HT'lilerden oluşan grupta kontrol grubuna göre İMK'nın arttığı gösterilmiştir (114).

Hastalarımızda kontrol grubuna göre anlamlı artmış UAE ve kontrol grubundaki hiçbir bireyde MA saptanmamıza rağmen, hasta grubumuzda yaklaşık % 48 oranında MA saptamış olmamız, sistemik vasküler riskin yanısıra renal hastalık riskinin de artmış olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde UAE ile OAB, SKB ve DKB'nin, sKır değeri ile DKB'nin pozitif doğrusal ilişkili saptanması bu etkilenmede artmış KB'nin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerül kapiller elektrik yükünün değişmesi, intraglomerüler basınç ve

glomerül filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albuminin tübüler reabsorbsiyonundaki yetersizlik ile idrara albumin geçişi artmakta ve 30 mg/gün üzeri albumin atılımı MA olarak tanımlanmaktadır (85). Başlangıçta, hemodinamik etkilenme sonucu gelişen UAE artışı HT süre ve şiddeti ile ilgili olarak giderek ağırlaşır. Albuminin kendisi antijenik yapısı nedeniyle glomerül kapiller duvarı ve tübuler hücreleri hasara uğrattır. Böylece, hemodinamik hasara yapısal bozukluklar da eklenir. Glomerülo-tübüler yapısal bozulmadaki artış ile makroalbuminüri (≥ 300 mg/gün) gelişir, nefronun bozulması hızlanır. Bulgularımıza benzer şekilde, kullanılan ölçüm tekniklerinin, hasta seçim kriterlerinin, hastaların HT süre ve şiddetlerinin farklılıkları ile orantılı olarak çeşitli çalışmalarda HT'lilerin % 5-40'ında MA geliştiği bildirilmektedir (83,84). Mikroalbuminürinin uzun dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişiminin güçlü ve bağımsız belirleyicisi olduğu, MA'sı olan HT'lilerde on yıllık izlemde iskemik kalp hastalığı gelişim riskinin dört kat arttığı, MA ile serebrovasküler olay, iskemik kalp ve periferik arter hastalığı prevalansı arasında anlamlı ilişki bulunduğu bildirilmiştir (5,84,86). Hastalarımızda artmış UAE'nin, KB'lerinin yanı sıra VCAM-1, TNF- α , E-selektin, HSCRP ve ICAM-1 ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması, UAE artışının renal etkilenmenin olduğu kadar sistemik ateroskleroz sürecinin de erken evre göstergesi olduğu görüşünü desteklemektedir (85,86). Bulgularımıza benzer şekilde, Cottone ve ark.'nın (115) yaptığı bir çalışmada endotel disfonksiyonun erken göstergeleri olan ICAM-1 ve VCAM-1'in HT'li hastalarda UAE ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kan basıncı artışına bağlı organ hasarları ve ilişkili mortalitenin azaltılabilmesi KB artışına yol açan mekanizmaların aydınlatılabilmesi, bu mekanizmalara karışılarak HT gelişiminin engellenmesi yolu ile sağlanabilir. Hasta grubumuzda ailede HT öyküsünün kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması genetik faktörlerin hastalarımızdaki KB artışında önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (1,3). Çalışmadaki tüm bireylerin verileri bir arada alınarak yapılan değerlendirmede, ailede HT öyküsünün OAB ve DKB'nin yanı sıra UAE, TNF- α , E selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması, genetik faktörlerin sadece HT gelişimi ve şiddetini belirlemekte değil aynı zamanda ateroskleroz sürecinde de kolaylaştırıcı etkili olduğunu ortaya koymaktadır (1).

Öte yandan, hastalarımızda kontrol grubuna göre VKİ, AKŞ ve ÜA anlamlı, TG ve TK ise anlamlılık sınırında artmış bulunmuştur. Tüm grupta, VKİ, AKŞ, ÜA ve TK düzeyleri OAB, SKB ile, ayrıca AKŞ ve ÜA düzeyleri DKB ile pozitif doğrusal ilişkili bulunmuştur. Bu durum hastalarımızdaki KB artışına obezite-metabolik bozuklukların da katkı sağlamış olabileceğini düşündürmektedir. Bahsedilen metabolik parametrelerle UAE, adezyon molekül

düzeyleri ve inflamatuvar göstergeler arasında anlamlı pozitif doğrusal ilişki saptanmıştır. Bunların yanı sıra, ateroskleroz sürecinin güvenilir göstergesi olan karotis arter İMK ile TK, LDL ve VKİ arasında da pozitif doğrusal ilişki saptanmıştır. Normal kilolu olanlara göre obez olanlarda HT gelişim riski 2-6 kat artmış bulunmakta, obeziteye bağlı HT gelişiminde sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ve renal sodyum geri emilimini arttıran hiperinsülineminin etkili olabileceği düşünülmektedir (116). Primer hipertansiyonda genetik yatkınlıkla ilişkili glukoz, insülin, lipoprotein metabolizması anormallikleri ve obeziteye sık rastlanmaktadır (117). Metabolik Sendrom olarak tanımlanan, çoğu kez hiperürisemi ve tuz duyarlılığının da eklendiği bu birliktelikte insülin direncinin temel faktör olduğu öne sürülmüştür (117,118). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sonucu bir yandan KB artarken, diğer yandan lipoproteinlerin hepatik salınımı artmakta, endotel bağımlı lipoprotein lipaz inhibisyonuyla lipoproteinlerin yıkımının da azalmasıyla serbest yağ asidi, çok düşük yoğunluklu lipoprotein, TG ve LDL'de artış, HDL'de azalma ile karakterize aterojenik lipid dağılımı ortaya çıkmaktadır (119). Yüksek KB'nin mekanik etkisiyle hasarlanmış endotelden, artmış serum konsantrasyonu ilişkili olarak subendotelyal bölgeye geçen LDL'nin oksidasyonu sonucu inflamatuvar özellikler kazanmasıyla arteryel duvarda moleküler ve hücrel değişiklikler dizinimi olan ateroskleroz hızlanmaktadır (120). Voltaj bağımlı anyon değişimli taşıma sistemi ile proksimal tubülden sekrete edilen ve bir bölümü geri emilen ÜA'nın kan düzeyleri HT'de artmaktadır. Bu artışın, HT'de taşıma sisteminin inhibisyonuyla ilgili olabileceği ileri sürülmekle birlikte, HT'nin renal mikrovasküler sistemde yol açtığı vazokonstriksiyonun da ÜA artışında önemli rol aldığı bildirilmektedir (121,122). Hiperinsülinemide renal tubüler ÜA reabsorpsiyonunun arttığı ve idrarla atılımının azaldığı gösterilmiştir (123). NHANES 1971-1992 sürecinde izlenen 6000 bireyin verileri, ÜA artışının kardiovasküler mortalite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (5). İkibine yakın HT'linin 12 yıl kadar izlendiği PIUMA çalışmasında ÜA düzeyi yüksek olan hastaların kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının yüksek olduğu saptanmıştır (124).

Kan basıncı artışında etkili bir diğer faktör fizyolojik gereksinimin üzerinde sodyum tüketimi ve sodyum duyarlılığıdır (2,12,125,126). Genetik, deneysel, epidemiyolojik, girişimsel ve tedavi alanındaki çalışmaların sonuçları diyetle tuz alımı arttıkça KB'nin yükseldiği, HT prevalansının arttığını ortaya koymuştur (2,12,40-43). Çalışmamızda diyet sodyum alımı ile kan basıncı ilişkisini belirlemede günlük sodyum alımının iyi bir göstergesi olarak kabul edilen yirmidört saatlik idrarla sodyum atılımını kullandık (41). Çalışmamızda tüm grup verileri bir arada değerlendirildiğinde idrar sodyum atılımı ile SKB arasında

anlamlı, OAB arasında anlamlılık sınırında, serum sodyum değeri ile SKB arasında anlamlılık sınırında pozitif doğrusal ilişki saptanmıştır. Bunun da ötesinde hasta grubumuzda günlük sodyum alımı DSÖ ve HT kılavuzlarında önerilen düzeylere getirildiğinde, hastalarımızın KB değerlerinde henüz tuz kısıtlamasının 15. gününden itibaren ileri derecede anlamlı düşüş gözlenmiş olup bu olumlu etkinin 90. günde de artarak devam ettiği, hastalarımızın % 43'ünde KB değerlerinin 140/90 mmHg'nin altına gerilediği görülmüştür (4,19,20). Yaşamın sağlıklı devamı, günlük sodyum alımının genetik programımıza uygun gerçekleşmesine bağlıdır. Genel olarak, insanoğlunun genetik programı işlenmemiş besin tüketimi ve düşük sodyum alımına göre düzenlenmiş olup modern yaşamın getirdiği yüksek sodyum içeren diyet alışkanlıkları ile uyumsuzluk göstermektedir (127). Günlük enerji ihtiyacımızı karşılayacak nitelikte ve işlenmemiş gıdalardan oluşan diyet en fazla 0.6 gr sodyum içerir (128). Diyetle alınan fizyolojik ihtiyacın ötesindeki sodyumun böbrekle atılamaması durumunda izoozmolaritenin sağlanabilmesi için su tutulumu da artar. Böylelikle, vücudumuzdaki total sodyumun 100 mmol (2.3 gr) artması 700 cc suyun tutulmasına yol açar. Vasküler dolum volümü kapasitesininin aşılması ile KB yükselir. KB artışı, glomerül içi basınç artışı, basınç-natriüresi mekanizmaları ile sodyum atılımını bir miktar artırır ve sodyum toksitesine karşı savunma oluştururken, diğer taraftan orataya çıkan HT'ye bağlı gelişen endotelial disfonksiyon-ateroskleroz süreci hedef organ hasarları ve artmış mortaliteyi beraberinde getirir (3,129). İşlenmemiş gıdalardan oluşan bir diyet genellikle 1.2 gr altında sodyum içermekte ve günlük sodyum alımının 2.3 gramı (100 mmol) aştığı durumlarda, böbrekle atılımının alımını karşılayamaması nedeni ile KB'yi yükseltici etkisi dahil sodyum toksitesi bulguları ortaya çıkarır (4,12,61,130). İnsanoğlunun düşük tuz alımına programlı bu genel genetik yapısının yanı sıra toplumu oluşturan bireylerin yaklaşık yarısında sodyum atılımını daha da zorlaştıran sodyum tutucu genetik bozukluklar söz konusudur (125,126). Sodyum atılımını zorlaştıracı genetik bozukluklara sahip bireylerde daha düşük sodyum alımı durumlarında bile renal sodyum atılım kapasitesi aşılmaktadır (38,125,126). Siyah ırk, kadın cinsiyet, yaşlılığın yanı sıra obezite, potasyum, kalsiyum ve magnezyumdan fakir beslenme böbreğin sodyum atılım kapasitesini azaltmakta ve HT yatkınlığı ortaya çıkmaktadır (4,6,22,23,26,35,38,42). Uzun süre işlenmemiş besinlerle düşük sodyum (< 0.6 gr/gün) tüketen insanoğlu, 5000 yıl önce tuzu keşfettikten sonra tuz tüketimi giderek artmış günümüze dünya genelinde sodyum tüketimi onlarca grama ulaşmıştır (12,41,42).

Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve hasta grubu verileri bir arada alındığında günlük sodyum tüketiminin ortalama 208 mmol (4.6 gr), kontrol grubunda 193 mmol (4.3 gr), HT grubunda ise 223 mmol (5.1 gr, 12.8 gr NaCl-sofra tuzu) olduğu görülmüştür. Ülkemizdeki

sodyum tüketimi ve kan basıncı ile ilişkisi ilk kez Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğince desteklenen, Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması ile (SALTurk) araştırılmıştır (18). 1768 bireyin incelendiği bu çalışmada, halkımızın ortalama günlük sodyum tüketiminin 307 mmol (7 gr sodyum, 18 gram NaCl) olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada, Marmara Bölgesi'nde yaşayanların sodyum alımının, Türkiye ortalaması ile benzer olduğu ortaya çıkmıştır. Bizim çalışma grubumuzun sodyum alımı SALTurk çalışması genel ve Marmara Bölgesi ortalamasına göre düşük, bu çalışmanın Ege Bölgesi sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bununla birlikte, hastalarımız fizyolojik alımın üst sınırının dört, maksimal sodyum alım önerisinin iki katı fazla sodyum almaktaydılar (4,19,20). Bu açıdan halkımızın sodyum tüketiminin dünya genelinde en üst sıralarda olduğu ve Çin, Hindistan ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi aşırı tuz tüketen toplumlara benzer olduğu görülmektedir (41,42). Otuziki ayrı ülkede yaşayan 52 değişik topluluğun üyelerinden oluşan 20-59 yaş arasındaki 10.079 kadın ve erkeği içeren "INTERSALT" çalışmasında, tuz alımı ve KB arasında anlamlı doğrusal ilişki bulunduğu, idrar sodyum atılımındaki her 100 mmol (yaklaşık 2,3 gr) artışın toplumun genelinde (normo-hipertansifler) SKB'yi 5-7 mmHg, DKB'yi 2-4 mmHg arttırdığı gösterilmiştir (41). Bu çalışmada, idrarla sodyum atımları 1 mmol/gün altında olan topluluklarda (Brezilyadaki Yanomamo Kabilesi) ortalama KB'nin 96/61 mmHg olduğu, tuzu tanımayan topluluklarda yaşlanma sürecinde kan basıncının yükselmediği, bizim de çalışmamızda saptadığımızı benzer şekilde tuz alımı ile SKB ilişkisinin DKB ilişkisine göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (41). Brezilya'daki Yanomamo kabilesi ile benzer yaşam koşulları olan tek fark olarak tuzu tanıyan ve gelişmiş ülkelerle benzer oranda kullanan İran'daki izole Qash'qai topluluğunda HT yaygınlığı endüstrileşmiş ülkelerle benzer bulunmuştur (131). Uluslararası Makro ve Mikro-besinler ve Kan Basıncı Çalışması "International study of macro and micro-nutrients and blood pressure" (INTERMAP) çalışması ve Norfolk Kohortunun Kansere İçine Avrupa Prospektif İncelemesi "The Norfolk cohort of the European prospective investigation into cancer" (EPIC-Norfolk) çalışması da toplumların KB seviyelerinin tespitinde diyetle artmış tuz alımının önemini ortaya koymuştur (42,43).

İşlenmiş gıda tüketiminin ön planda olduğu sanayileşmiş ülkelerde günlük tuz tüketiminin sadece % 20-25 kadarı evde yemek pişirme veya sofrada yiyeceklere tuz ekleme şeklinde alınmakta, % 75-80'i ise işlenmiş gıda içeriğinde tüketilmekte, çoğu kez kişi ne kadar tuz tükettiğini anlayamamaktadır. Uzak Doğu ülkelerinde ise çok kullanılan sosların içeriğindeki yoğun tuz ve besinleri korumada kullanılan tuz, tuz tüketiminin ana kaynaklarını oluşturmaktadır (27).

Diyetle artmış sodyum alımı, altta yatan renal anormallikler varlığında kan volüm fazlalığına ve kardiyak debide artışa, bunu takip eden otoregülatör mekanizmalar ise periferik vasküler dirençte artışa yol açarak KB'yi yükseltmektedir (32, 40). Yüksek tuz alımının arteryal basınçta değişim olmadan arteryal duvarda kalınlaşma, kollagen ve fibronektin depolanmasında artışa, vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Artmış sodyumun endojen bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginini arttırıp nitrik oksidin biyoaktivitesini azaltarak, sempatik aktivite, hipotalamik AII aktivitesi ve damar duvarında AII'ye duyarlılığı arttırma yoluyla da HT gelişiminde direkt kolaylaştırıcı etkiler sergilediği, TGF- β 'nin de bu süreçte rol oynadığı öne sürülmektedir (35, 132,133).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulardan farklı olarak günlük sodyum alımının azaltılmasının KB'ye etkisini inceleyen bazı çalışmalarda KB üzerine belirgin etki gözlenmemiştir. Ancak bu çalışmaların genellikle beş gün gibi kısa süreli çalışmalar olduğu görülmektedir (94,97). Oysa daha uzun süreli ve iyi standardize kontrollü çalışmalarda diyetle sodyum kısıtlamasına KB cevabı çalışmamızla benzer sonuçlar göstermektedir (22,92,98). DASH-sodyum çalışmasının verilerine göre hipertansiflerde diyet sodyum içeriğinin 1.8 gr/gün azaltılması SKB/DKB değerlerini 5.3/2.9 mmHg, 2.38 gr/gün azaltılması 10.5/5.7 mmHg, 3.57 gr/gün azaltılması ise 15.8/8.6 mmHg düşürmektedir (22). MacGregor GA ve ark. (92), tarafından yapılan çalışmada ise sodyum kısıtlamasına KB cevabı değişimleri daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışma sonuçları analiz edildiğinde hipertansif bireylerde diyet sodyumunun 3.57 gr/gün azaltıldığı durumda SKB/DKB değerlerinde 16.8/9.6 mmHg düşme oluşabildiği öne sürülmektedir. Çalışmamızda doksan günlük tuz kısıtlı diyet sonrasında hastalarımızın günlük ortalama sodyum alımlarının bazal değerlere göre 2.58 gr azaldığı gözlenmiş, SKB/DKB değerlerinde 23/12 mmHg düşme gelişmiştir. Çalışmamız, sodyum kısıtlamasının KB'ye ve ateroskleroz gelişimine etkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Hasta grubumuz başlangıçta 30 hastadan oluşturulmuştur. Beş hasta yazılı onayları alındığı, çalışma ile ilgili tüm bilgiler en geniş şekilde verildiği halde diyet listelerini aldıktan sonra bir daha çalışmaya katılmadıklarından, dört hasta ise tüm çabamıza rağmen diyetle uymadıklarından çalışmadan çıkarılmışlardır. Bu nedenle çalışmamızda gözlenen etkili kan basıncı azalmasının, sodyum alımını yeterince azaltabilen tüm hastalar için geçerli olabileceği düşünmek mümkündür.

Çalışmamızda diyet sodyumunun kısıtlanması (sağlık önerilerine uygun hale getirilmesi) sonrasında KB'lerdeki düşmenin yanı sıra henüz diyetin 15. gününden itibaren UAE, UPE, HSCRP (doksanıncı günde anlamlılık sınırında), TNF- α , P selektin, E selektin,

VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinde anlamlı azalma olduğu, bu düzelmelerin 90. günde daha da belirginleştiği gözlenmiştir. Tuz diyeti öncesinde hastalarımızın % 48'i MA'lı iken bu oran çalışma sonunda % 33'e düşmüştür. Çalışmamızda, tuz kısıtlı diyet uygulaması sonrasında 15. günden itibaren ortaya çıkan yaklaşık 10 ml/dk/1.73 m² lık GFR azalması, hastalarımızda saptadığımız albumin ve protein atılımı azalmasında sistemik vasküler etkilerin yanı sıra, glomerül içi basınç düşmesinin de önemli etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Yukarıda sayılan, erken sistemik-renal vasküler hastalık göstergelerinin yanı sıra hastalarımızda tuz kısıtlamasının henüz 15. gününden itibaren VKİ'nin azaldığı, bu azalmanın istatistiksel anlamlılığı azalmakla birlikte 90. günde de devam ettiği, bunun yanı sıra diyetle tuz azaltılmasının 90. gününde AKŞ ve TK'nın bazal değerler göre sırasıyla 5.4 mg/dl ve 12 mg/dl düzeyinde ve anlamlı azaldığını, ürik asit değerindeki 0.2 mg/dl'lik azalmanın da neredeyse istatistiki anlamlılık sınırında olduğunu gözlemledik. Böbreklerden sodyumun atılmaması ile plazma volümü ve kalp debisi artar, KB bu volüm artışına bağlı olarak yükselir, organ hasarını önlemeye yönelik otoregülasyonun etkisiyle sistemik vasküler direncin artması HT'nin kalıcı hale gelmesine yol açar (37,45). HT gelişiminde etkili olan genetik bozuklukların, metabolik sendrom-insülin direnci gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmekle birlikte, HT sürecinde gelişen periferik vasküler dirençteki artış da HT'lilerde sık gözlenen insülin direnci gelişimine yol açar (117,118). Gelişen insülin direnci ve, glukoz intoleransı uzun dönemde hipertansiflerde normatansiflere göre daha fazla diyabet gelişimine yol açar (4). İnsülin direncindeki artış bir taraftan kan şekerinde yükselme, diğer taraftan aterojenik lipid sentez artışı diğer yandan da hiperürisemiye yol açabilmektedir (118,119,123). Hastalarımızda, metabolik göstergelerdeki tuz diyeti sonrası gözlenen bu olumlu değişimler periferik vasküler dirençteki düşme ve buna bağlı gelişen insülin duyarlılık artışı ile ilişkili olabilir. VKİ'deki azalmaya ise insülin duyarlılığındaki artışın ve tuz kısıtlı diyetin ilk dönemlerinde vücut sodyumunun azalmasına bağlı su uzaklaştırmasının da (total sodyumun 100 mmol azalması 700 cc sıvı azalmasına yol açar) önemli katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, tuz kısıtlı diyet sonrasında erken sistemik-renal vasküler hasar göstergelerinde görülen bu azalmaların uzun dönemde hastalarımızın kardiyovasküler hastalık gelişim ve mortalite riskini azaltması olasıdır. Sonuçlarımız bu açıdan Alderman ve ark.'ca (15,16) gerçekleştirilen ve düşük sodyum tüketenlerde kardiyovasküler mortalitenin daha fazla olduğunu ortaya koyan çalışmalarla uyumlu değildir. Bu çalışmaların ilkinde Alderman ve ark. (15) ortalama 3.8 yıl takip ettikleri 2937 HT'li de, özellikle erkek hastalarda başlangıç idrar sodyum atılımı düşük olan grupta (65 mmol/gün) yüksek olan gruba göre (215

mmol/gün) miyokard infarktüsü'nün daha fazla geliştiğini bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma detaylı incelendiğinde idrar sodyumu düşük olan grubun idrara volüm ve günlük kreatinin atılımlarının da düşük olduğu dolayısı ile bu hastaların büyük olasılıkla uyumsuz bireyler oldukları, idrarlarını eksik topladıkları, gerçek sodyum atılımlarının ortaya çıkarılmadığı düşünülmektedir. Bu hastaların aynı uyumsuzluğu 3.8 yıl boyunca antihipertansif ilaçlarını kullanma konusunda da göstermiş olabilecekleri, artmış miyokard infarktüsü riskinde bu faktörün de rolü olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca bu çalışmada bazal idrarlar toplanmadan 4-5 gün önce hastalara aşırı tuz almamalarının önerilmiş olması da sonuçların doğru yorumlanmasını zorlaştıran bir faktördür (15). Bulgularımızla uyumsuz ikinci çalışma da, NHANES 1 çalışması kapsamında 1971-75 yılları arasında izlenen hastaların 20 yıl sonraki (1992) değerlendirmelerinde, diyetle sodyum alımı düşük olan grupta kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite oranlarının daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (16). Ancak bu çalışmada hastaların günlük sodyum alımlarının değerlendirilmesinde sadece beyanları esas alınmıştır, 24 saatlik idrara toplanmamıştır. Diyet sodyum alımını düşük olarak beyan etmiş hastaların bir bölümünün enerji alımlarının herhangi bir kilo problemleri olmamasına karşın açlık sınırındaki değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür. Bu nedenle sadece hasta beyanına dayanan, objektif delili olmayan çalışma sonuçlarının da doğru değerlendirilebilmesi oldukça zordur.

Bunun dışında literatürdeki çalışmalar büyük ölçüde çalışma bulgularımızla uyum göstermektedir. Finlandiya'da devlet organizasyonunda ve özellikle basının desteği ile toplum genelinde uygulanan, tuz alımının azaltılmasına yönelik girişimlerin sonucunda 1972'de günlük ortalama 14 gr olan tuz alımının 2002'de 8 gr'a kadar düşürülmesinin, 30 yıl içinde toplumun ortalama KB değerinde 10 mmHg'ı aşan bir düşme ve kardiyovasküler mortalite ve inmede % 70-80'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir (99). Benzer şekilde, Japonya'da diyet sodyum alımının 1950'lerden itibaren devlet politikası olarak azaltılması, obezite, sigara ve alkol kullanımı aynı süreçte artmış olmasına rağmen inme mortalitesinde % 80'e varan oranda azalma sağlanmasına yol açmıştır (40). TOHP I ve TOHP II çalışmaları kapsamında izlenen ve diyet tuz alımları 1. çalışmada 2.6 gr (18 ay), 2. çalışmada 2.4 gr (36 ay) azaltılan hastalar bu sürelerin sonunda da diyete uymaları önerilerek çalışmaların bitiminden 10-15 yıl sonra değerlendirildiklerinde, diyet tuzu azaltılan grupta kardiyovasküler hastalıkların % 30 daha az gelişmiş olduğu saptanmıştır (14,100,101). Genel olarak hipertansiflerde, SKB değerinin 5 mmHg azaltılmasının inmeye bağlı mortaliteyi % 14, iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi % 9 ve total mortaliteyi % 7 azaltabileceği öne sürülmüştür (33).

Özetle, açık hedef organ hasarı gelişmemiş, bilinen HT süresi 33 ay olan, hafif-orta evre HT'li hastalardan oluşan hastalarımızda belirgin sistemik-renal vasküler etkilenmenin gelişmiş olduğunu ve bu etkilenmede genetik faktörler, metabolik faktörler ve diyetle artmış sodyum alımının önemli rol oynadığını saptadık. Diyet sodyum alımının DSÖ ve HT derneklerince önerilen üst sınır olan 2.3 grama çekilmesi ile diyetle uyum gösteren HT' lilerde kan basıncı değerlerinin anlamlı şekilde düştüğünü gözlemledik. Kan basıncındaki bu anlamlı düşüşün ötesinde erken sistemik-renal vasküler etkilenme ve ateroskleroz ile ilgili metabolik göstergelerde de anlamlı düzeltilmeler olduğunu saptadık. Bulgularımız, diyet sodyum içeriğini azaltmayı özendirilen bir programın toplumun genelinde devlet politikası olarak uygulanması ve basının desteğinin sağlanabilmesi durumunda ülkemizde gerek giderek artan primer hipertansiyon yaygınlığının gerekse ilişkili mortalitenin oldukça etkili ve ekonomik bir şekilde azaltılabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Prospektif, ardışık ve kontrollü olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya, açık hipertansif hedef organ hasarı gelişmemiş, antihipertansif kullanmayan yaşları 21-67 yıl, bilinen HT süreleri 8-120 ay arasında, SKB değerleri 142-176 mmHg, DKB değerleri 92-108 mmHg, VKİ değerleri 21,8-33,9 kg/m² arasında değişen 13'ü kadın, 8'i erkek toplam 21 hasta ile yaşları 24-60 yıl, SKB değerleri 100-128 mmHg, DKB değerleri 52-84 mmHg, VKİ değerleri 22,6-32,9 kg/m² arasında değişen 13'ü kadın, 7'si erkek, toplam 20 kişi kontrol grubu olarak alındı. Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak diyet tuz alımının erken evre sistemik-renal etkilenme göstergeleri ile ilişkisinin araştırılması, ayrıca HT'li olgularda diyetle günlük sodyum alımının sağlık otoritelerince aşılmaması önerilen yaklaşık 2.3 gr düzeye kısıtlanmasının, KB değişimi, ateroskleroz sürecinin erken göstergeleri olan HSCRp, TNF- α , P-selektin, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1, ultrasonografik yöntemle ölçülen İMK ve nefron fonksiyonlarına UAE, UPE etkisinin araştırılması, böylece tuz kısıtlamasının ateroskleroz gelişimine etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı. Çalışmadan elde edilen bulguların değerlendirilmesi ile aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı:

1. Yaş, cinsiyet dağılımı, alkol ve sigara kullanım oranı sağlıklı kontrol grubuna benzer olan, açık hedef organ hasarı gelişmemiş, bilinen HT süresi 33.3 ay olan hafif-orta dereceli HT'lilerden oluşan hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre UAE, UPA, HSCRp, TNF- α , P selektin, E selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerindeki anlamlı yükseklikle belirgin sistemik-renal vasküler etkilenme geliştiği gözlemlendi.

2. Karotis arter İMK'nın hasta grubunda, istatistiki anlamlılığa ulaşmamakla birlikte, kontrol grubundan 0.063 mm yüksek saptanması hastalarımızda gelişmiş olan vasküler hasarın ve olası aterosklerotik hastalık-komplikasyon sürecinin erken göstergesi olarak değerlendirildi.

3. Hasta ve kontrol grubu verileri birlikte alındığında karotis arter İMK ile SKB'nin anlamlı, DKB'nin anlamlılık sınırında pozitif doğrusal ilişkili bulunması SKB'nin ateroskleroz gelişiminde daha belirleyici olduğunu düşündürdü.
4. Hasta grubumuzda ailede HT öyküsünün kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunması, genetik faktörlerin hastalarımızdaki KB artışında önemli rolü olduğunu, sağlıklı ve HT'liler bir arada değerlendirildiğinde ailede HT öyküsü varlığının OAB ve DKB'nin yanı sıra UAE, TNF- α , E selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeyleri ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması, genetik faktörlerin sadece HT gelişimi ve şiddetini belirlemede değil aynı zamanda ateroskleroz-organ hasarı gelişimi sürecinde de kolaylaştırıcı etkili olduğunu gösterdi.
5. Hastalarımızda, kontrol grubuna göre VKİ, AKŞ ve ÜA anlamlı, TG ve TK ise anlamlılık sınırında artmış bulunması, sağlıklı ve HT'liler bir arada değerlendirildiğinde VKİ, AKŞ, ÜA ve TK düzeylerinin OAB ve SKB ile, ayrıca AKŞ ve ÜA düzeylerinin DKB ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması KB artışına obezite-metabolik bozuklukların da katkı sağlamış olabileceğini düşündürdü.
6. Sağlıklı ve HT'li grubun verileri bir arada değerlendirildiğinde, yukarıda anılan metabolik parametrelerle UAE, adezyon molekül düzeyleri ve inflamatuvar göstergeler arasında pozitif doğrusal ilişkilerin saptanmış olmasının yanı sıra karotis arter İMK ile TK, LDL ve VKİ arasında pozitif doğrusal ilişki gözlenmesi bu metabolik bozuklukların ateroskleroz-organ hasarı gelişim sürecinde önemli katkısı olduğunu ortaya koydu.
7. Sağlıklı ve HT'li grubun verileri bir arada değerlendirildiğinde, idrar sodyum atılımı ile SKB arasında anlamlı, OAB arasında anlamlılık sınırında, ayrıca serum sodyum değeri ile SKB arasında anlamlılık sınırında pozitif doğrusal ilişki saptanması, bunun da ötesinde hasta grubumuzda günlük sodyum alımı 2.3 gr/güne ayarlandığında KB değerlerinde henüz tuz kısıtlamasının 15. gününden itibaren ileri derecede anlamlı düşüş gözlenmiş olması, bu olumlu etkinin 90. günde de artarak devam etmesi diyetle tuz alımının HT gelişimindeki önemli rolünü ortaya koymuştur.
8. Hipertansiyonlu hastalarımızda, diyet sodyum alımının düzenlenmesi sonrasında, idrar sodyum atılımındaki 112 mmol/gün (2.58 gr/gün) azalmaya SKB ve DKB değerlerinde 23/12 mmHg düşmenin eşlik etmesi, hastalarımızın % 43'ünde KB değerlerinin 140/90 mmHg'nin altına gerilemesi diyet tuz düzenlemesinin hipertansiyonlu hastalarda tedavinin vazgeçilemez bir yapı taşı olması gerektiğini düşündürmüştür.
9. Hipertansiyonlu hastalarımızda, diyet sodyum alımının düzenlenmesi sonrasında, KB'deki düşmenin yanı sıra henüz diyetin 15. gününden itibaren UAE, UPE, HSCRIP (doksanıncı günde anlamlılık sınırında), TNF- α , P selektin, E selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinde

anlamalı azalma oluşması, bu düzelmelerin 90. günde daha da belirginleşmesi, % 48'i olan MA oranının çalışma sonunda % 33'e düşmesi hastalarımızdaki uzun dönem sistemik-renal hastalık ve morbi-mortalite riskinin azalmış olduğunu ortaya koymuştur.

10. Yukarıda özetlenen çalışma bulguları, ulusal basınımızın desteğinin alınması ve devlet politikası olarak uygulanması durumunda, diyet sodyum içeriğinin düzenlenmesinin HT yaygınlığını azaltacağını, HT'liler açısından ise etkili bir tedavi yöntemi oluşturacağını, böylelikle halkımızın sağlığını olumlu yönde etkileyeceğini ve ülkemiz ekonomisine olumlu katkılar sağlayacağını ortaya koymuştur.

ÖZET

Diyet sodyum içeriğinin azaltılmasının kardiyovasküler morbi-mortalite üzerindeki etkileri ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Çalışmamızda 20 sağlıklı birey ve 21 primer hipertansiyon hastasında diyet sodyum alımının kan basıncına etkisi ve hipertansiyonlularda diyet sodyumunun 2.3 gr/gün'e getirilmesinin erken sistemik-renal vasküler hasar göstergelerine etkisinin araştırılması amaçlandı.

Yaş, cinsiyet dağılımı, alkol ve sigara kullanım oranı sağlıklı kontrol grubuna benzer olan, açık hedef organ hasarı gelişmemiş, bilinen hipertansiyon süresi 33.3 ay olan hafif-orta dereceli hipertansiyonlulardan oluşan hastalarımızda, sağlıklı kontrol grubuna göre idrar albumin atılımı ($p=0.00005$), idrar protein atılımı ($p=0.00005$), yüksek duyarlı C-reaktif protein ($p=0.001$), tümör nekroze edici faktör- α ($p<0.00001$), P-selektin ($p=0.01$), E-selektin ($p=0.0004$), vasküler adezyon molekülü-1 ($p<0.00001$) ve hücre içi adezyon molekülü-1 ($p=0.0004$) düzeylerindeki anlamlı yükseklikle belirgin sistemik-renal vasküler etkilenme geliştiği gözlemlendi. Sağlıklı ve hipertansiyonlu grubun verileri bir arada değerlendirildiğinde, idrar sodyum atılımı ile sistolik kan basıncı ($r=0.357$, $p=0.022$) arasında anlamlı, ortalama arter basıncı ($r=0.309$, $p=0.050$) arasında anlamlılık sınırında, ayrıca serum sodyum değeri ile sistolik kan basıncı ($r=0.272$, $p=0.086$) arasında anlamlılık sınırında pozitif doğrusal ilişki saptandı. Hipertansiyonlularda diyet sodyum kısıtlamasının doksanıncı gününde ortalama arter basıncı ($p<0.00001$), sistolik kan basıncı ($p<0.00001$) ve diyastolik kan basıncı değerleri ($p<0.00001$) anlamlı şekilde düştü. Hastaların % 43'ünde kan basıncı değerleri 140/90 mmHg altına geriledi. Kan basıncı değerlerindeki düşmenin yanı sıra tuz kısıtlı diyetin sonunda idrar albumin atılımı ($p=0.00007$), idrar protein atılımı ($p=0.006$), tümör nekroze edici faktör- α ($p<0.00001$), P-selektin ($p<0.00001$), E-selektin ($p<0.00001$), vasküler adezyon molekülü-1

($p < 0.00001$) ve hücre içi adezyon molekülü-1 ($p < 0.00001$), açlık kan şekeri ($p = 0.012$), total kolesterol ($p = 0.034$) düzeylerinde anlamlı azalma gözlemlendi.

Bulgularımız, diyet sodyum içeriğinin düzenlenmesinin devlet politikası olarak toplum genelinde uygulanmasının primer hipertansiyon yaygınlığını azaltacağını, hipertansiyonlular açısından ise etkili bir tedavi yöntemi oluşturacağını, böylelikle halkımızın sağlığını olumlu yönde etkileyeceğini ve ülkemiz ekonomisine olumlu katkılar sağlayacağını ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, tuz, ateroskleroz, renal disfonksiyon

THE EFFECT OF SALT RESTRICTION ON BLOOD PRESSURE, ATHEROGENECITY AND THE FUNCTION OF NEPHRON IN MILD-MODERATE HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY

The paradoxical findings on the effects of the reduced sodium diet on the cardiovascular morbi-mortality are reported. The aim of this study was to research the effect of sodium intake in diet on the blood pressure of the twenty healthy individuals and 21 hypertension patients and the effect of sodium restriction to 2.3 gr /day on the early systemic renal vascular damage indicators of the hypertension patients.

Compared to the healthy control group a significant systemic renal vascular effect was observed in the urinary albumin excretion ($p=0.00005$), urinary protein excretion ($p=0.00005$), high sensitive C-reactive protein ($p=0.001$), tumour necrosis factor- α ($p<0.00001$), P-selectine ($p=0.01$), E-selectine ($p=0.0004$), vascular adhesion molecules ($p<0.00001$) and intracellular adhesion molecules ($p=0.0004$) levels of the mild-moderate hypertensive patients with no developed target organ damage, the known hypertension duration of 33.3 months, matched to the control group in age, gender, alcohol intake and tobacco usage. The findings of both the control and the experimental group indicate a direct positive correlation between urinary sodium excretion and systolic blood pressure ($r=0.357$, $p=0.022$); acceptable positive correlation between mean arterial pressure and urinary sodium excretion ($r=0.309$, $p=0.050$) and acceptable positive correlation between serum sodium value and systolic blood pressure ($r=0.309$, $p=0.050$). On the 90th day of the low sodium diet mean arterial pressure ($p<0.00001$), systolic blood pressure ($p<0.00001$) and diastolic blood pressure ($p<0.00001$) values dropped significantly in hypertension patients. Blood pressure

values dropped to lower than 140/90 mmHg in 43% of the hypertension patients. At the end of the low sodium diet it was observed that urinary albumin excretion ($p=0.00007$), urinary protein excretion ($p=0.006$), tumour necrosis factor- α ($p<0.00001$), P-selectine ($p<0.00001$), E-selectine ($p<0.00001$), ($p<0.00001$), vascular adhesion molecule-1 ($p<0.00001$), intracellular adhesion molecule-1 ($p<0.00001$), fasting blood glucose ($p=0.012$) and total cholesterol ($p=0.034$) dropped significantly in hypertension patients.

Our findings provide implications for the government policy in regulating the diet sodium content of public and reducing the occurrence of the premier hypertension rate; providing effective treatment methods for hypertension patients and thereby improving public health and accordingly offer potential benefits for our economy.

Key Words: Hypertension, salt, atherosclerosis, renal dysfunction

KAYNAKLAR

1. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102(4):40-5.
2. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16):1117- 1124.
3. 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;21:1983-92.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
5. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension and the kidney. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Co;2008.p.1465-527.
6. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
7. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç et al. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23(10):1817-23.
8. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB. Excess mortality among blacks and whites in the United States. *N Engl J Med* 1996;335:1552-8.
9. Türk Nefroloji Derneği. Hemodiyaliz. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N (Editörler). *Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2008*. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları;2009. s.5-8.

10. Lawes, C. M., Vander Hoorn, S. and Rodgers, A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513–1518.
11. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757.
12. He FJ, MacGregor GA. Blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 22:298–305.
13. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Taskanen A, Pietinen P et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:848–851.
14. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease out-comes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (THOP). *BMJ* 2007;334:885-92.
15. Alderman MH, Mahaven S, Cohen H, Sealey SE, Laragn JH. Lower urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension* 1995;25:1144–1152.
16. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Study (NHANES). *Lancet* 1998;351:781–785.
17. Nakandakare ER, Charf AM, Santos CF, Nunes VS, Ortega K, Lottenberg AMP, et al. Dietary salt restriction increases plasma lipoprotein and inflammatory marker concentrations in hypertensive patients. *Atherosclerosis* 2008;200:410-6.
18. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği. Türk toplumunda tuz tüketimi ve kan basıncı çalışması. 10. Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi, 23 Mayıs 2008. [türk hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği internet sitesi]. http://www.turkhipertansiyon.org/tuz_160608.php. (Ocak 10, 2010).
19. Joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003, Geneva. Available at: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/who.fao_experts_report.pdf. Accessed January 10, 2010.
20. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA et al. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002;288:1882–1888.
21. Kaplan NM. Systemic hypertension mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E (Ed). *Heart disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co;1997. p.807-39.
22. Black HR, Bakris GL, Elliot WJ. Hipertansiyon: Epidemiyoloji, patofizyoloji, tanı ve tedavi. (Çeviri:Saçıkara A). Esen AM (Editörler). *Hurst's The Heart Türkçe*. İstanbul: And Yayıncılık;2002. s.1553-604.

23. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1751-62.
24. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres M et al. Hypertension treatment and control in five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
25. Burt VL, Whelton P, Rocelle EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and examination survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
26. Messerli FH. Hypertension in special populations. *Med Clin North Am* 1997;81(6):1335-45.
27. Sacks FM, Sirtori CR, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Eng J Med* 2001;344:3-10.
28. Stamler J, Elliot P, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Commentary: Sodium and blood pressure in the Intersalt study and other studies-in reply to the Salt Institute. *BMJ* 1996;312:1285-7.
29. 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. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
30. Barret-Connon E. Sex differences in coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95:252-64.
31. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-98.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, 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.
33. Mohan S, Campbell NRC. Salt and high blood pressure. *Clinical Science* 2009;117:1-11.
34. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM (Ed.). *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, A Waverly Co; 1998. p.41-99.
35. Kanellis J, George LB, Kurokawa K, Johnson RJ. Pathogenesis and Clinical Course of Essential Hypertension. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2003. p.477-88.
36. Calhoun DA, Bakir SE, Oparil S. Esansiyel hipertansiyonun etyoloji ve patogenezi (çeviri: Ülker T, Yüksel A, Talay M, Kahramanoğlu M). Dursun AN (Editör). Crawford Kardiyoloji. İstanbul: And Yayıncılık; 2003. s.3.1.1-3.1.10.

37. Schrier RW (Çeviri:Süleymanlar G). Nefroloji el kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi;2000:238-9.
38. Giner V, Poch E, Brogulat E, Oriola J, Gonzales D, Coca et al. Renin-Anjiotensin system genetic polimorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. Hypertension 2000;35:512-7.
39. Corrotero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. Circulation 2000; 101:329-35.
40. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens 2008;23:363-84.
41. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 h urinary sodium and potassium excretion. BMJ 1988;297:319-28.
42. Zhou BF, Stamler J, Dennis B, Moag-Stahlberg A, Okuda N, Robertson C et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. J Hum Hypertens 2003;17:623-30.
43. Khaw KT, Bingham S, Welch A, Luben R, O'Brien E, Wareham N et al. Blood pressure and urinary sodium in men and women: The Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). Am J Clin Nutr 2004;80:1397-403.
44. Page LB, Damon A, Moellering Jr RC. Antecedents of cardiovascular disease in six Solomon Islands societies. Circulation 1974;49:1132-46.
45. Krezinski JM, Cohen EP. Salt, the Kidney and Arterial Hypertension. Acta Clinica Belgica 2007;62-5:348-57.
46. Kasprzak JD, Kłosińska M, Drozd J. Clinical aspects of assessment of endothelial function. Pharmacol Rep 2006;58:33-40.
47. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. J Am Soc Nephrol 2004;15(8):1983-92.
48. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. Am J Cardiol 1997 Nov 6;80(9A):11I-16I.
49. Hadi HA, Carr CS, Suwaidi J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. Vasc Health Risk Manag 2005;1(3):183-98.
50. Fuster V. Ateroskleroz, tromboz, damar biyolojisi (çeviri: Öngen Z). Ünal S (Editör). Cecil Textbook of Medicine Türkçe. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.708-16.
51. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. Lancet 1992;339(8798):883-7.

52. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al. Membrano type 1 matrix metalloproteinase expression in human atherosclerotic plaques: evidence for activation by proinflammatory mediators. *Circulation* 1999;99(24):3103-9.
53. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, Kaul S, Cercek B, Rajavashisth TB, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999;99(8):993-8.
54. Schafer AI. Kanamalı ve trombozlu hastaya yaklaşım (çeviri:Vural Ö). Ünal S (Editör). *Cecil Textbook of Medicine Türkçe*. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2006. s.975-9.
55. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effects of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998;97(21):2110-6.
56. Parise LV, Smith SS, Shet AS, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry and function. In: Lichtman MA, Beutler E (Eds.). *William's Hematology*. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Inc; 2006. p.620-640.
57. Ley K. Monocyte-platelet-endothelial interactions. In: Colmann RW, Viktor JM, Cloves AW (Eds.). *Hemostasis and Trombosis*. 5th ed. Lippincott&Williams Inc; 2005. p.697-8.
58. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, Pellesko J, Jindra A, Jachymova M et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1, endotelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: The effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2002;16(8):557-62.
59. Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GYH. Von Willebrand factor, Soluble P-selectin and target organ damage in hypertension. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002;40:61-6.
60. Terekeci MH, Şahan B, Top C. Hücre adezyon molekülleri. *Nobel medicus* 2008;4(1):4-10.
61. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.
62. Blann AD, Ridker PM, Lip GYH. Inflammation, cell adhesion molecules, and stroke: Tools in pathophysiology and epidemiology? *Stroke* 2002;33:2141-3.
63. Blankeberg S, Rupprecht HJ, Bickel J, Peetz D, Hafner G, Tiret L et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;104:1336-42.
64. Rohde LE, Lee RT, Rivero J, Jamacochian M, Arroyo LH, Briggs W et al. Circulating cell adhesion molecules are correlated with ultrasound-based assessment of carotid atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1765-70.
65. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R et al. Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002;23:376-83.

66. Ridker PM. High- sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-8.
67. Pepys MD, Hirschfield GM. C-reactive Protein: a clinical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-12.
68. Paffen E, deMaat MPM. C reactive protein in atherosclerosis: A casual factor? *Cardiovascular Research* 2006;71(1):30-9.
69. Ögüş E, Yılmaz FM, Yılmaz H, Duranay M, Yücel D. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında serum malondialdehit düzeyleri ve oksidasyona yatkınlık. *T Klin J Med Sci* 2004, 24:316-22.
70. Simon A, Garipey J, Chiorini G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:159-69.
71. Lorenz MV, Marcus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
72. Altekin ER, Demir İ, Başarıcı İ, Yılmaz H. The relationship between carotid intima-media thickness and the presence and extent of angiographic coronary artery disease *Türk Kardiyol Dern Arş* 2007;35:90-96.
73. Shlipak MG, Fried LF, Stehman-Breen C, Siscovick D, Newman AB. Chronic renal insufficiency and cardiovascular events in the elderly: findings from the Cardiovascular Health Study. *Am J Geriatr Cardiol* 2004;13(2):81-90.
74. Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori C, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinicalpractice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000;31:2426-30.
75. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
76. Watchell K, Bella JN, Liebson PR, Gerds E, Dahlöf B, Aalto T et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. *Hypertension* 2000;35:6-12.
77. Demirtaş E. Hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar. *Türk Kardiyol Semin* 2002;2(2):108-22.
78. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999;27:483-90.
79. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Annu Rev Med* 1992;43:219-25.
80. Şen S. Primer hipertansiyonda endotelial etkilenme milenyum kitabı. Sağlık Y (Editör). III.Milenyumda hipertansiyon ve modern tedavisi'nde. Adana: Akgün Matbaası; 1999. s.72-82.

81. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. *Med Clin North Am* 1997;81(5):1165-98.
82. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
83. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94-7.
84. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. *J Am Nephrol* 2002;13:169-72.
85. Ruilope LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 (Suppl 2):2-5.
86. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35:898-903.
87. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertension* 1996;10:551-5.
88. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
89. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV. Stroke subtypes and hypertension. *Arch Neurol* 1996;53:265-9.
90. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effect of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high-normal levels results of the trials of hypertension prevention phase I. *JAMA* 1992;267:1213-20.
91. Papademetriou V, Kokkinos PF. The role of exercise in the control of hypertension and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:459-62.
92. MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DR, Cappuccio FB. Double-blind study of three sodium intakes and long term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989;2:1244-47.
93. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Importance of the renin system in determining blood pressure fall with salt restriction in black and white hypertensives. *Hypertension* 1998;32:820-24.
94. Graudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a meta-analysis. *JAMA* 1998; 279:1383-1391.

95. Geleijnse JM, Kok FJ and Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens* 2003;17:471–80.
96. Mohan S, Campbell NRC. Salt and high blood pressure. *Clinical Science* 2009;117:1–11.
97. Midgley JP, Matthews AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275:1590–1597.
98. He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-70.
99. Karppaneen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:59-75.
100. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019–28.
101. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *JAMA* 1992;267:1213–20.
102. He FJ, Bazzano LA. Effects of lifestyle modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:267-71.
103. Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:385-90.
104. World Health Organization Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17(2):151-83.
105. Kher N, Marsh JD. Pathobiology of Atherosclerosis-a Brief Review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2004;30(6):665-72.
106. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-38.
107. Stumpf C, John S, Jukic J, Yilmaz A, Raaz D, Schmieder R et al. Enhanced levels of platelet P-selectin and circulating cytokines in young patients with mild arterial hypertension. *J Hypertens* 2005;23:995-1000.
108. Blann AD, Tse W, Maxwell SJ, Waite MA. Increased level of the soluble adhesion molecule E-selectin in essential hypertension. *J Hypertens* 1994;12:925-28.
109. Lip GY, Blann AD, Zarifis J, Beevers M, Lip PL, Beevers DG. Soluble adhesion molecule P-selectin and endothelial dysfunction in essential hypertension: implications for atherogenesis? (preliminary report). *J Hypertens* 1995;13:1674-78.

110. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Selzer RH, Liu CR, Liu CH et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med.* 1998;128(4):262-9.
111. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonography utility of endothelial function testing. Ready for prime time? *Circulation* 2003;107:3243-7.
112. Lakka TA, Salonen R, Kaplan AG, Salonen JT. Blood pressure and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *Hypertension* 1995;34:51-6.
113. Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, Pessina A, Trimarco B, Zanchetti A. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens* 2004;18:891-96.
114. Puato M, Palatini P, Zanardo M, Dorigatti F, Tirrito C, Rattazzi M et al. Increase in Carotid Intima-Media Thickness in Grade I Hypertensive Subjects. White-Coat Versus Sustained Hypertension. *Hypertension* 2008;51:1300-7.
115. Cottone S, Mulè G, Nardi E, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R et al. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2006;21:167-72.
116. Weinberger MH, Johnson RJ. Nonpharmacologic treatment of hypertension. In: Johnson RJ, Feehally J (Eds.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. 2nd ed. Spain: Mosby; 2003. p.489-95.
117. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996;334:378-81.
118. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
119. Ali SS, Lester MA, Sowers JR. Metabolic abnormalities in hypertension. In: Oparil S, Weber MA (Eds.). *Hypertension*. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p.110-116.
120. Massy ZA, Keane WF. Pathogenesis of atherosclerosis. *Seminars Nephrology* 1996;6:12-20.
121. Culleton B. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship. *Curr Op Nephrol Hypertens* 2001;10:371-5.
122. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality. *JAMA* 2000;283:2404-10.
123. Quinones GA, Natali A, Baldi S, et al. Effects of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268:E1-5.

124. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Santeusanio F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The Piuma Study. *Hypertension* 2000;36:1072-8.
125. Jaitovich A, Bertorello AM. Salt, Na⁺,K⁺-ATPase and hypertension. *Life Sciences* 2010;86:73–8.
126. Periyasamy SM, Liu J, Tanta F, Kabak B, Wakefield B, Malhotra D et al. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney Int* 2005;67:1868–77.
127. Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E: Why and how to implement sodium, potassium, calcium, and magnesium changes in food items and diets? *J Hum Hypertens* 2005;19:S10-9.
128. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, MacGregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev* 2005;85:679-715.
129. Guyton AC. Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991;252:813-1816.
130. Franco V, Oparil S, Carratero A. Hypertensive therapy: Part II. *Circulation* 2004;109:3081-8.
131. Page LB, Vandevort DE, Nader K, Lubin NK, Page JR. Blood pressure of Qash'qai pastoral nomads in Iran In relation to culture, diet and body form. *Am J Clin Nutr* 1981;34:527-538.
132. Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney Int* 2004;66:2454-66.
133. Wang M, Lakatta EG. The salted artery and angiotensin II signaling: a deadly duo in arterial disease. *J Hypertens* 2009;27:19-21.

EKLER

EK I

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
"YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI"

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2008 / 37
	PROTOKOL ADI	Hafif-orta evre primer hipertansiyonlu hastalarda tuz kısıtlamasının kan basıncı, atorejenitesi ve nefron fonksiyonuna etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FIRMA	Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TUBAP)
	FAZİ	
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input checked="" type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslar arası	

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.03.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ	13.03.2008		<input checked="" type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce
	OLGU RAPOR FORMU			<input type="checkbox"/> Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 06 /23	Tarih: 20. 03. 2008
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Zeren ÖZGEN'in tezinin araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin Trakya Üniversitesi Araştırma Projeleri (TUBAP) tarafından karşılanması koşuluyla gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF Etik Kurul Yönergesi

Unvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Betül Uğur ALTUN Üye	Endokrinoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Gürcan ALTUN Üye	Adli Tıp	T.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> İ	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile İlişki
** Toplantıda Bulunma

AT/2017

ASLI GIBİDİR
Makbule YUNAK
Fakülte Sekreteri

Prof. Dr. Filiz AKATA
Dekan

EK II

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı HAFİF-ORTA EVRE PRİMER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA TUZ KISITLAMASININ KAN BASINCI, ATEROJENİSİTE VE NEFRON FONKSİYONUNA ETKİSİ'dir.

Primer hipertansiyonda damar bozukluğu (ateroskleroz) ve buna bağlı böbrek, kalp ve beyin hasarları artmıştır. Damar hasarının duyarlı ve hastaya zarar vermeyen belirteçlerle en erken evrede belirlenerek engellenmesi organ bozukluklarını azaltarak hasta yaşam kalitesini arttıracak ve hastalığın topluma olan ekonomik yükünü önemli ölçüde azaltacaktır.

Bu araştırmanın amacı Primer Hipertansiyonun mümkün olan en erken evresinde damar bozukluğunun ve etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılması, kan basıncının yükselmesinde etkili olduğu bilinen ve ayrıca kan basıncı yükselmesine bağlı gelişen kalp-damar-böbrek bozukluklarını artırdığı öne sürülen tuz alımının özellikle tuz alımı Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği miktardan fazla olan hipertansif bireylerde kısıtlanarak, tuz kısıtlı diyetin kan basıncı değişimi ve damar bozukluğuna etkisinin incelenmesidir. Bu çalışmada sağlıklı kontrol grubu olanlara hiçbir tedavi verilmeyecektir. Bu gruptaki bireyler 24 saatlik idrarlarını toplayarak son 12 saat aç karna başvuracaklar ve kan vereceklerdir. Bu gruptaki bireyler için kan verme sırasında gelişebilecek tansiyon düşmesi dışında risk yoktur. Sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin sonuçları başka çalışmalarda da kontrol grubu olarak kullanılabilir. Primer hipertansiyonu olan hastalara iki hafta yaklaşık 100 mmol Na içeren diyet verilecek ve tuz duyarlılıkları belirlenecektir. Bu amaçla gereğinde hastalara tükürük bezi sintigrafisi uygulanacaktır. Tuz diyetine rağmen kan basıncının yüksek kalması durumunda hastalar hipertansiyon kılavuzlarına uygun olarak kan basıncı düşürücü tedavileri düzenlenerek rutin poliklinik takibine alınacaklardır. Kan basıncı düzenli tuz diyeti ile düzelen hastalar ise sadece tuz kısıtlı diyetle izleneceklerdir. Tuz diyeti ile kan basıncı kontrol edilen hastalar aylık poliklinik kontrolleri ile takip edilecekler ve altıncı ayın sonunda kan ve 24 saatlik idrarları alınarak başlangıç tetkikleri tekrarlanacaktır. Ayrıca, ACE, AT1 reseptör, aldosteron ve NO gen polimorfizmlerinin tuz kısıtlaması ile kan basıncı değişimi ve ateroskleroz göstergeleri ilişkisi üzerine etkisi araştırılacaktır.

Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre altı ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı yaklaşık 60 (30 sağlıklı ve 30 primer hipertansif) dir. Sağlıklı bireylerde başlangıçta, hastalarda diyetle tuz düzenlemesi öncesi ve sonrasında boyun ultrasonografik incelemesi ile karotis damar kalınlığı ölçülecektir.

Bu çalışma ile ilgili olarak idrar toplamak, kan vermek ve tedavi olacak hastalarda diyete uymak düzenli olarak kontrole gelmek sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için söz konusu olabilecek riskler yukarıda anlatılmıştır. Ancak sizin için beklenen yararlar damar sağlığınızın durumunun ortaya çıkarılması varsa bir hasarın erkenden ortaya çıkarılması, kan basıncının düzenlenerek organ hasarı riskinizin azaltılmasıdır

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için Dr. Sedat Üstündağ'a 0.532.4220761, Dr. Zeren Özgen'e 0.533.3217094 nolu telefondan ulaşabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırma bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kim bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve res makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinizi ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgi ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verile analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmektedir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllününün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkilk eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: