

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERTANSİF HASTALARDA MİKROSİRKÜLASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sayın ÇAĞLAR

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERTANSİF HASTALARDA MİKROSİRKÜLASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Sayın ÇAĞLAR

Kardiyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Necmi ATA

ESKİŞEHİR
2012

KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Sayın ÇAĞLAR'a ait "Hipertansif Hastalarda Mikrosirkülasyonun Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafında Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi oy birliğiyle kabul edilmiştir.

Tarih

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Necmi ATA Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ahmet ÜNALIR Kardiyoloji Anabilim Dalı
Üye	Yrd. Doç. Dr. Taner ULUS Kardiyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/..... Sayılı Kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eğitim süresince yakın ilgi ve desteğiyle, bilgi ve tecrübesiyle, büyük emeği geçen hocaların Prof. Dr.Necmi ATA'ya, Prof.Dr.Ahmet ÜNALIR'a, Prof.Dr.Yüksel ÇAVUŞOĞLU'na, Prof.Dr.Bülent GÖRENEK'e, Doç.Dr.Alparslan BİRDANE'ye Yrd.Doç.Taner ULUS'a, Yrd.Doç.Hüseyin Uğur YAZICI'ya teşekkürü bir borç bilirim.Ayrıca uzmanlık tezimin hazırlanmasında bana büyük yardımları ve katkılarından dolayı Prof.Dr.Hamza ESEN'e ve tez danışmanım Prof.Dr.Necmi ATA'ya teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Çağlar, S. Hipertansif hastalarda mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012.Çeşitli antihipertansif tedavi yöntemlerinin (monoterapi uygulanan ve kalsiyum kanal blokeri kullanılan 13 kişi, beta-bloker kullanılan 13 kişi, anjiyotensin II reseptör antagonisti kullanılan 17 kişi ve ACE-inhibitors kullanılan 13 kişi) deri kan dolaşımını farklı bir biçimde etkileyip etkilemediklerini değerlendirmek için, 56 esansiyel hipertansiyonlu (EHT) hasta, laser Doppler akım ölçme tekniği (LDF) kullanılarak lokal termal hiperemik teste tabi tutuldu. Hastaların dinlenme deri kan akımında görülen dalgalanmalar, deri LDF traselerinin Fourier analizi yapılarak, 0.005-2Hz spektral aralığının altı farklı frekans bölgesinde araştırıldı. Isısal uyarana karşı anlamlı yanıtlar yalnızca, kalsiyum kanal blokeri kullananların 6'ncı, ACE inhibitörü kullananların 4'ncü, tüm monoterapi yöntemlerinin ise 3'üncü bölgelerinde görüldü. Bununla birlikte, bazal koşullarda aynı frekans bölgeleri için bulunan güç spektrumu yoğunluğu değerleri monoterapi yöntemleri arasında farklılık göstermedi. Benzer sonuç lokal termal hipereminin ardından da gözlemlendi. Bulgularımız, uygulanan antihipertansif monoterapi yönteminden bağımsız olarak, tüm EHT'li hastaların deri mikrovasküler yapılarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterir. Tüm tedavi yöntemlerinde ısısal uyarana artan miyojenik yanıt ilaçların etki mekanizmalarına ve vasküler düz kasların biyomekanik özelliklerinin ısısal uyarana iyileştiğini ve gözlenen yanıtın fizyolojik mekanizmalarla ilişkisinin olmadığını düşündürür.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Mikrosirkülasyon

ABSTRACT

Cağlar, S. Evaluation of changing microcirculation in hipertantion. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Cardiology, Eskişehir, 2012.In order to evaluate whether antihypertensive treatment with various methods (monotherapy given by calcium channel blockers in 13 cases, beta-blockers in 13 cases, angiotension II receptor antagonists in 17 cases and ACE-inhibitors in 13 cases) affects skin microcirculation differently, 56 essential hypertension (EHT) patients underwent a forearm skin local thermal hyperemia test, using laser-Doppler flowmetry (LDF). Their resting skin blood flow oscillations were also investigated using Fourier analysis of skin LDF tracings within six frequency subintervals in the 0.005-2Hz spectral range. A significant difference in response to local heating was found only within the three frequency subintervals: 6th subintervals for calcium channel blockers, 4th subintervals for ACE inhibitors and 3rd subintervals for all treatment methods. However, no statistically significant difference was observed in basal condition, for the power spectral density (PSD) of six subintervals among the four treatment methods used. Similar result was also observed following local thermal hyperemia. It is concluded that cutaneous microvascular endothelial function is impaired in EHT patients irrespective of the monotherapy method used. Significant myogenic response to local heating observed in all methods suggests the involvement of heating in the improvement of biomechanical properties of vascular smooth muscle and not related to any physiological mechanisms.

Key Words:hypertension, microcirculation

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırması	3
2.2. Esansiyel Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	7
2.3. Esansiyel Hipertansiyonun Etyolojisi	10
2.4. Esansiyel Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon Bozukluklarını Belirlemede Kullanılan Tanısal Yöntemler: Vasküler Fonksiyon Testleri	18
2.5. Hipertansiyon Tedavisi	19
2.6. Hipertansiyonda Mikrosirkülasyon Konusunda Yapılan Çalışmalar ve Tezimizin Bu Çalışmalar İçindeki Yeri	25
2.6.1 Mikrosirkülasyon: Tanımı ve Hipertansiyonda Mikrosirkülasyonun Önemi	25
2.6.2 Vasküler Endotel ve Hipertansiyondaki Önemi	26
2.6.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğunda Rol Oynayan Mekanizmalar	27
2.6.4. Hemodinamik Faktörlere Bağlı Endotel Cevabı	29
2.6.5. Mikrovasküler Fonksiyonların Değerlendirilmesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Araştırma Grupları	33
3.2. Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemi ve Kayıtlama Sistemi	34
3.2.1. Lazer Doppler Flowmetre	34
3.2.2. LDF Cihazı	35
3.3. Termal Hiperemi	36
3.4. Deri Kan Akımı Ölçümü	36
3.5. Veri Analizi	37
3.5.1. Spektral Analiz	37

3.5.2. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	55

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AI	Büyüme indeksi
Ang	Angiotensin
ANP	Atriyal natriüretik peptit
BNP	Beyin natriüretik peptit
BPU	Kan perfüzyon ünit
cGMP	Siklit Güanozin Mono Fosfat
DASH	Hipertansiyonu düşürmede diyetsel yaklaşım
DKB	Diastolik kan basıncı
EDHF	Endotel Bağımlı Hiperpolarizan Faktör
EDRF	Endotelten Salınan Gevşetici Faktör
EHT	Esansiyel hipertansiyon
ESC	Avrupa kardiyoloji derneği
ET	Endotelin
FFT	Hızlı fourner dönüşüm
FMD	Kan akım aracılık ettiği vazodilatasyon
JNC	Birleşik ulusal kominite
K	Potasyum
KB	Kan basıncı
KKH	Koroner kalp hastalığı
LD	Laser doppler
LDF	Laser doppler akım
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
METSAR	Türkiye metabolik sendrom araştırma grubu
MI	Miyokart Enfaktüs
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz

PatentT	Türk hipertansiyon prevelansı
PDGF	Platelet bağımlı büyüme faktörü
PGI2	Protasiklin
PSD	Güç spektrum yoğunluğu
PWV	Puls dalgası yayılma hızı
RAAS	Renin-anjiotensin-aldosteron sistem
ROS	Reaktif oksijen molekülleri
SKB	Sistolik kan basıncı
SOD	Superoksit dismutaz
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
TEKHARF	Türk erişkinlerde kalp hastalıkları ve risk faktörü
TxA2	Tromboksan A2
VEGF	Vaskuler endotelial büyüme faktörü

ŞEKİLLER

	Sayfa
1.1. Bir LDF probunun kan akımı ölçmek için deri yüzeyine uygulanması	35
4.1. ACEİ'ü kullanılarak tedavi edilen EHT'li hastadan LDF yöntemi ile alınan kayıt	41
4.2. ACEİ'ü kullanarak tedavi edilen EHT'li hastanın bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin güç spektrumu	41
4.3. ARB'i kullanılarak tedavi edilen EHT'li hastadan LDF yöntemi ile alınan kayıt	42
4.4. ARB'i kullanarak tedavi edilen EHT'li hastanın bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin güç spektrumu	42
4.5. Beta-blokeri kullanılarak tedavi edilen EHT'li hastadan LDF yöntemi ile alınan kayıt	43
4.6. Beta-blokeri kullanarak tedavi edilen EHT'li hastanın bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin güç spektrumu	43
4.7. Kalsiyum kanal-blokeri kullanılarak tedavi edilen EHT'li hastadan LDF yöntemi ile alınan kayıt	44
4.8. Kalsiyum kanal-blokeri kullanarak tedavi edilen EHT'li hastanın bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin güç spektrumu	44

TABLOLAR

	Sayfa
1.1. ESC hipertansiyon klavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	4
1.2. ESC hipertansiyon klavuzuna göre prognoz tayini için risk derecelendirmesi	5
4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri	39
4.2. Farklı monoterapi uygulanan EHT'li hastaların çeşitli karakteristik özelliklerinin istatistiksel analiz sonuçları	39
4.3. Esansiyel hipertansiyon hastaların farklı monoterapi yöntemleri ile deri mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmalar üzerine etkisi	45
4.4. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda her bir monoterapi yöntemi için, ısısız uyarının deri kan akımı üzerine etkisi	46

1. GİRİŞ

Esansiyel Hipertansiyon (EHT), dünya nüfusunun önemli bir bölümünü etkileyen ve koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetmezliği, inme, periferik arter hastalığı ve böbrek yetmezliği açısından risk faktörü olduğu kanıtlanmış önemli bir sağlık sorunudur (1-4).

Arteriyel sistolik kan basıncında (SKB) 115mmHg değerinin üzerindeki her 20 mmHg'lik artış, diastolik kan basıncında (DKB) ise 75 mmHg değerinin üzerindeki her 10 mmHg'lik artış koroner kalp hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölüm oranını iki katına çıkarmaktadır (5-6).EHT'li hastalarda kan basıncını kontrol altına alma oranı henüz istenilen düzeyin çok altındadır. Bu oran gelişmiş ülkelerde %25'in, gelişmekte olan ülkelerde ise %10'un altındadır (7).

EHT'li hastalarda, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi en düşük düzeye indirmek tedavinin uzun dönemdeki birincil hedefidir. Bunun için, yüksek KB'ni kontrol altına almanın yanı sıra tekrarlayan risk faktörlerini düzeltmek ve bunlarla ilişkili klinik sorunları tedavi etmek gerekir (8). Arteriyel hipertansiyon saptanan tüm bireylere yaşam tarzı değişiklikleri önerilmeli, farmakolojik tedaviye başlama kararı ise total kardiyovasküler risk düzeyine göre verilmelidir (8).

Mikrovasküler yapılar hipertansiyon fizyopatolojisinde kritik rol oynarlar. Bu damarlardaki endotel hücreleri, KB ve kan akımının pulsatil özelliği nedeni ile hidrodinamik kuvvetlerin etkisi altında kalırlar ve bu kuvvetleri hücre içi sinyallere dönüştüren bir algılama yüzeyi olarak davranırlar. Vasküler endotel, bu sinyaller ile, nitrik oksit (NO), prostasiklin ve endotelin gibi kasıcı/gevşetici moleküllerin ekspresyonunu ve kendisinden salıverilmelerini düzenler. Kasıcı ve gevşetici faktörler arasındaki kritik denge, düz kas tonusunun ayarlanmasında ve vasküler homeostazın sürdürülmesinde hayati öneme sahiptir. Endotel hücrelerin düz kas tonusunu değiştirme yeteneğini yitirmesiyle ortaya çıkan endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla hipertansiyonla bağlantılıdır.Hipertansiyonda vasküler yanıtın daha çok vazokonstriksiyon lehine değiştiği, rezistans damarlarındaki vazodilatasyon mekanizmasının zayıfladığı ve sonuçta endotel disfonksiyonuna neden olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Arteriyoller yüksek KB'na başlangıçta kasılarak, uzun dönemde ise lümenleri çevresi boyunca damar içine doğru yeniden şekillenerek ve sayılarını azaltarak yanıtta bulunurlar. Vasküler tonustaki artmaya lümen

daralmasının da eşlik etmesi sonucu miyojenik fonksiyonlar vazodilatör yanıtların zayıflaması yönünde bozular. Böylece vazodilatör ilaçlarla tedavi edilebilen ve rezistans damarlarının aktif kasılması ile ortaya çıkan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler hipertansiyonun ilerlemesini gösteren önemli vasküler bozukluklar olarak öne çıkar.

Son yıllarda, derideki mikrovasküler yapıların diğer organlardaki mikrovasküler yapılarla benzer işlevlere sahip olduğu ve onları temsil edebileceği görüşünün ortaya çıkmasıyla çalışmalar insan deri mikrosirkülasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu tezin amacı bir hafta boyunca günde iki defa tansiyon takibi ile gelen ve kontrol altında tutulan (140/90 mmHg altında) esansiyel hipertansiyonlu hastalarda deri mikrovasküler fonksiyon bozukluklarını araştırmak ve varsa tedavi amacı ile kullanılan ilaçların etkinliklerindeki farklılıkları ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Esansiyel Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırması

EHT, SKB'nin 140 ve/veya DKB'nin 90 mmHg'nin sürekli üzerinde olması ile karakterize bir rahatsızlıktır. Kardiyovasküler olaylara bağlı hastalık ve ölüme yol açan sebeplerin başında gelmesi ve dünyadaki erişkin nüfusun önemli bir kısmını etkilemesi nedeniyle önlenmesi, erken tanınması, tedavisi ve komplikasyonları konusunda uzun araştırmalar yapılmış ve kılavuzlar hazırlanmış bir hastalıktır.

Diyastolik kan basıncının kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından sistolik kan basıncından daha önemli olduğu görüşü son yıllarda yapılan çalışmalarla değişmiş hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının önemli olduğu gösterilmiştir (9,10).

Esansiyel Hipertansiyonun Sınıflandırması: Hipertansiyonla ilgili 2003 yılında yayınlanan JNC 7, daha önceki kılavuzlarda normal ve yüksek normal olarak değerlendirilen KB kategorilerini "prehipertansiyon" terimiyle tek bir kategoride toplamıştır(6). Bunun nedeni Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen verilerin 130-139/85-89 mmHg aralığındaki KB değerlerinin kardiyovasküler hastalıklara bağlı riskte 120/80 mmHg ve altındaki KB düzeylerine kıyasla iki kat artış oluşturduğunu gösterilmiş olmasıdır (5). Ancak prehipertansiyon olarak nitelendirilen hasta grubunun, herhangi bir girişim gerektirmeyecek hastalardan ilaç tedavisi gereken çok yüksek veya yüksek risk profili olan hastalara kadar geniş bir hasta grubunu içermesi nedeniyle 2007' de yayınlanan ESH/ESC Hipertansiyon kılavuzunda bu terminoloji kullanılmamıştır(8).

ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo-1.1'de verilmiştir.

Tablo1.1.ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

<i>Kan Basınç Sınıfı</i>	<i>Sistolik (mmHg)</i>	<i>Diyastolik (mmHg)</i>
<i>Optimal</i>	< 120	<80
<i>Normal</i>	120-129	80-84
<i>Yüksek normal</i>	130-139	85-89
<i>1. Derece hipertansiyon (hafif)</i>	140-159	90-99
<i>2. Derece hipertansiyon (orta)</i>	160-179	100-109
<i>3. Derece hipertansiyon (ileri)</i>	≥ 180	≥ 110
<i>İzole sistolik hipertansiyon</i>	≥ 140	< 90

Bu sınıflandırma aşağıdaki koşullar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir:

1. Eğer hastanın SKB ve DKB düzeyleri farklı kategorilere denk geliyorsa toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkililiğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır.
2. İzole sistolik hipertansiyon, sistolik-diyastolik hipertansiyon için endike olan aynı sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1., 2. ve 3. derece).
3. Hipertansiyon eşiği (ve ilaç tedavisi gereksinimi), toplam kardiyovasküler risk profili ve düzeyi göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Örneğin, bir KB değeri, yüksek riskli durumlarda, kabul edilemez derecede yüksek ve tedavisi gerekli olarak değerlendirilirken, düşük riskli hastalarda kabul edilebilir derecede olabilir(11-16).

Tablo-1.2.ESH/ESC hipertansiyon kılavuzuna göre prognoz tayini için risk derecelendirmesi

Kan Basıncı Düzeyi					
Diğer risk faktörleri ve hastalık	Normal	Yüksek normal	1. derece HT	2. derece HT	3. derece HT
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük risk	Düşük risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, diabetes mellitus ya da hedef organ hasarı	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Eşlik eden klinik durum	Çok yüksek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek ek risk

Global risk sınıflandırmasına ait derecelendirme Tablo 1.2 de verilmiştir. Tabloda “düşük”, “orta derece”, “yüksek” ve “çok yüksek” terimleri Framingham ölçütlerine göre sırasıyla <math><15\%</math>, $15\%-20\%$, $20\%-30\%$ ve $>30\%$ on yıllık mutlak kardiyovasküler riski işaret etmektedir. “Ek” terimi, bütün kategorilerde, görece riskin ortalama riskten daha yüksek olduğunu vurgulamak için kullanılmıştır.

Bu derecelendirme için kullanılan en sık kardiyovasküler risk faktörleri:

- Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)
- Erkeklerde > 55 yaş, kadınlarda >65 yaş
- Sigara içilmesi
- Dislipidemi (Total kolesterol >5,0 mmol/L, >190 mg/dl ya da düşük dansiteli lipoprotein >3 mmol/L, >115 mg/dl ya da yüksek dansiteli lipoprotein erkekte <math><1.0\text{ mmol/L}</math>, <math><40\text{ mg/dl}</math>, kadında <math><1.2\text{ mmol/L}</math>, <math><46\text{ mg/dl}</math> ya da trigliserid >1,7 mmol/L, >150 mg/dl)
- Açlık plazma glukozu 5.6-6.9 mmol/L (102-125 mg/dl)

- Erken kardiyovasküler hastalığa ait aile öyküsü (erkeklerde <55 yaşta, kadınlarda <65 yaşta)
- Abdominal obezite (karın çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)

Subklinik organ hasarı göstergelerinin vasküler hastalık sürekliliğinde ara evre olması ve genel kardiyovasküler riskin belirlenmesindeki rolü nedeniyle organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur (8).

Subklinik organ hasarı göstergeleri aşağıda belirtilmiştir:

- Sol ventrikül hipertrofisi (elektrokardiyografide Skolow-Lyon indeksi >38 mm; Cornell indeksi 2440 mmxms; ekokardiyografi: sol ventrikül kitle indeksi erkeklerde ≥ 125 g/m², kadınlarda ≥ 110 g/m²);
- Ultrasonda arter duvarı kalınlaşmasına ait bulgular (karotis intima-media kalınlığı $\geq 0,9$ mm) ya da aterosklerotik plak;
- Karotis-femoral dalga hızı >12 m/sn,
- Ayak bileği/brakiyal kan basıncı indeksi $<0,9$;
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dak/1.73 m² veya kreatinin klerensi <60 ml/dak ;
- Serum kreatininde hafif artış (erkeklerde $115-133$ μ mol/L ya da $1.3-1.5$ mg/dl, kadınlarda $107-124$ μ mol/L ya da $1.2-1.4$ mg/dl)
- Mikroalbuminüri ($30-300$ mg/24s; albümin/kreatinin oranı erkeklerde ≥ 22 mg/g ya da $\geq 2,5$ mg/mmol; kadınlarda ≥ 31 mg/g ya da ≥ 35 mg/mmol).

Diabetes mellitus kriteri tekrarlanan ölçümlerde açlık plazma glukozu >7.0 mmol/L (>126 mg/dl) veya tokluk plazma glukozu >11.0 mmol/L (198 mg/dl) olarak belirtilmiştir.

Hipertansiyona eşlik eden klinik durumlar ise şunlardır:

- Serebrovasküler hastalık: İskemik inme; serebral kanama; geçici iskemik atak
- Kalp hastalığı: Miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; konjestif kalp yetersizliği
- Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati; böbrek işlevlerinde bozulma (serum kreatinini erkeklerde >133 mmol/L ya da >1.5 mg/dl; kadınlarda >124 mmol/L ya da >1.4 mg/dl); proteinüri (>300 mg/24s)
- Periferik damar hastalığı
- İlerlemiş retinopati: Kanama ya da eksüdasyon; papilla ödemi

2.2. Esansiyel Hipertansiyonun Epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre hipertansiyon dünyadaki her sekiz ölümden birinin sorumlusu olup en öldürücü üçüncü hastalıktır (17).

Nüfusun ortalama yaşı arttıkça ve beklenen yaşam süresi uzadıkça hipertansiyon sıklığının da artış göstermesi beklenmektedir. Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen sonuçlar, 55 yaşında normotansif olan kişilerde 85 yaşına kadar hipertansiyon gelişme riskinin %90'ın üzerinde olduğunu göstermiştir. (18)

Hipertansiyon prevevalansı karşılaştırılırken, bunun hipertansiyon tanımına, incelenen populasyonun özelliklerine, her vizitte alınan KB ölçüm sayısına ve vizit sıklığına bağlı olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipertansiyon, 2000 yılı verilerine göre dünyadaki erişkin nüfusun %26,4'ünü (erkeklerde %26,6, kadınlarda %26,1) etkilemektedir ve 2025 yılında bu rakamın %29,2'a (erkeklerde %29,0, kadınlarda %29,5) ulaşacağı öngörülmektedir (19).

Dünya çapında yapılan geniş çaplı araştırmalardan elde edilen verilere göre yaşa özgü ortalama SKB değeri kadınlarda 114 ile 164 mmHg, erkeklerde 117 ile 153 mmHg arasındadır. Kadınlardaki SKB düzeyi özellikle 30-44 yaş grubunda erkeklerdekinden daha düşüktür. Ancak ilerleyen yaşlarda ani artış gösterir ve bu yüzden 60 yaşındaki kadınlarda SKB düzeyleri erkeklere göre daha yüksektir (20).

Yaşla KB artışının derecesi ve hipertansiyonun gelişmesi, dünya genelinde ve zaman içinde popülasyonlar arasında ve aynı popülasyon içinde büyük ölçüde varyasyonlar göstermektedir.

Hipertansiyon prevalansının bölgelere göre değişkenliği göz önüne alındığında prevalansın en yüksek olduğu bölgelerdeki oran prevalansın en düşük olduğu bölgelerin yaklaşık iki katıdır. Hipertansiyon gelişmekte olan ülkelerde (% 37.3), gelişmiş ülkelere (%22.9) kıyasla daha sık görülmektedir ve gelişmekte olan ülkelerin nüfusu daha kalabalık olduğundan hipertansif bireylerin sayısı da daha fazla olmaktadır (19).

Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve 6 Avrupa ülkesinde yapılan bir çalışmada hipertansiyon prevalansı Avrupa ülkelerinde ortalama % 44,2 iken Kuzey Amerika'da % 27,6 bulunmuştur. Bu çalışmada Kuzey Amerika'da ve Avrupa ülkelerinde cinsiyetler arasında hipertansiyon prevalansı açısından fark gözlenmezken yaşa bağlı hipertansiyon prevalansına bakıldığında 35-44 yaş arasında Kuzey Amerika'da % 14 iken Avrupa ülkelerinde % 27 bulunmuştur. Aynı çalışmada 65-74 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı Kuzey Amerika'da % 53 iken Avrupa ülkelerinde % 78 bulunmuştur. Ayrıca 35-64 yaş grubu göz önüne alındığında Avrupa ülkelerinde hipertansiyon tedavisinde başarı Kuzey Amerika'ya göre düşük bulunmuştur (21).

İspanya'da yapılan çalışmada ise orta yaş grubunda yaklaşık 6 milyon kişinin hipertansiyonu olduğu, bunların 3,3 milyonunun hipertansiyonlu olduklarını bilmedikleri, hastalıklarını bilen her 10 hastadan 3'ünün tedavi almadığı ve tedavi alan her 10 hastadan 8'inde ise KB kontrolünün sağlanamadığı ortaya konmuştur (22). Bir Asya ülkesi olan Tayvan'da yapılan Nutrition and Health Survey in Taiwan (NAHSIT) Çalışması'nda ise 19-44 yaş arasında erkeklerde hipertansiyon prevalansı % 6 iken kadınlarda % 3 olup 44 yaş üstünde ise prevalans erkeklerde % 27 kadınlarda % 29 bulunmuştur. Ancak 65 yaş üstünde ise kadınlarda hipertansiyon prevalansı % 47'lere çıkmaktadır (23). Mısır'da yapılan çalışmada da hipertansiyon prevalansı yaş ile birlikte artmakta olup prevalans 65-74 yaş arasında % 59,4'dür. Bu ülkede 25 yaşın üzerinde hipertansiyon prevalansı % 26,3 olarak tahmin edilirken kadınlarda erkeklere göre prevalans hafifçe daha yüksek görülmektedir (24).

Ülkemizde hipertansiyon prevalansı ile ilgili ilk yapılan çalışma Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) Çalışması'dır. Bu çalışmada arter basıncı 140/90 mmHg veya daha yüksek olan erişkinlerin oranı kentsel kesimde %31.7, kırsal kesimde %36.4 ve Türkiye genelinde ise %33.7 bulunmuştur. Yaş ilerledikçe prevalans artmaktadır ve her yaş grubunda kadınlardaki hipertansiyon prevalansı erkelere göre daha yüksek seyretmektedir. Bunda kadınlardaki beden kitle indeksinin erkelere göre daha yüksek olmasının rolü olabileceği düşünülmektedir. Bölgelere göre hipertansiyon prevalansına bakıldığında en yüksek oran %41.4 olarak Karadeniz Bölgesi'nde, en düşük oran ise %28.3 olarak Akdeniz Bölgesi'nde saptanmıştır (25).

TEKHARF çalışması kapsamında, sekiz ayrı risk parametresini içeren çok değişkenli bir analizde, SKB'nın her iki cinsteki kardiyovasküler hastalık ve mortalitenin en güçlü bağımsız öngördürücüsü olduğu ve SKB'ndaki her 23 mmHg artışın kardiyovasküler hastalık ve mortalitede %50 oranında bir artışa yol açtığı saptanmıştır. Bu bulgular, Framingham Kalp Çalışması'nda saptanan SKB'ndaki her 10 mmHg'lik artışın, her iki cinsi de kapsamak üzere, fatal ve nonfatal koroner kalp hastalığı riskinde oluşturduğu %16 oranındaki artışla uyumludur(1). TEK HARF çalışmasında DKB'nin anlamlı bir bağımsız rolü saptanmamıştır. Ancak nabız basıncı, SKB'ndan daha zayıf olsa da koroner kalp hastalıklarının önemli bir belirleyicisi olduğu belirlenmiştir (26).

2002 yılında ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) verileri de TEK HARF çalışması ile benzer sonuçlar gösterdi. Patent çalışmasına göre Türkiye'de hipertansiyon prevalansı % 31.8 olarak saptanmıştır ve kadınlarda (% 36.1) erkeklerden (% 27.5) daha yüksektir. Türkiye'de hipertansiflerin önemli bir kısmı (% 53), ekonomik olarak üretken çağ kabul edilen orta yaş grubundadır. Prevalans yaşla birlikte artış göstermekte ve altmış yaşından sonra % 60-80'lere kadar yükselmektedir. Kırsal yerleşim bölgelerinde prevalans (% 32.9) kentlere göre (% 31.1) daha yüksek olmasına karşın aradaki fark anlamlı değildir.

Patent çalışması, ülkemizde hipertansiyonun farkında olma (% 40.7) ve tedavi alma (% 31.1) oranları oldukça düşük olduğunu göstermiştir. Toplumda daha önce hiç KB ölçülmemiş olan kişilerin oranı %32.2'dir. Bu oran 18-29 yaş grubunda % 51.3'e kadar yükselmektedir. Hipertansiyon kontrol oranı ise tüm hipertansiflerde

% 8.1, antihipertansif tedavi alanlarda ise % 20.7'dir. Bu oranların düşüklüğünde, farkındalığın az olması kadar tedavinin yetersizliği de rol oynamaktadır. Tedavi yetersizliğinde önemli noktalardan birisi yaşam tarzı değişikliklerinin sağlık çalışanlarınca yeterince önerilmemesi ve hastalar tarafından yeterince uygulanmamasıdır. İlaç tedavisi alan hastalarda kontrol oranlarının düşüklüğünde ise en önemli etkenlerin, hastaların büyük bir çoğunluğunda (% 68.4) monoterapi uygulanması ve ilaç uyumunun yetersizliği olduğu düşünülmektedir.

Patent çalışması kapsamında değerlendirilen hastaların yaklaşık % 6'sında kronik böbrek hastalığı olduğu, % 27'sinde ise mikroalbuminüri olduğunu saptanmıştır. Bilinen diyabeti ve böbrek hastalığı olanlar dışlandığında, yalnız hipertansiyonu olan kişilerin % 9'unda (yaklaşık 1.4 milyon) mikroalbuminüri bulunmaktadır. Ayrıca vücut kitle indeksinin hipertansiflerde yüksek olduğu ve hipertansiyonla vücut kitle indeksi arasında lineer bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hipertansif bireylerin % 12'sinde açlık kan şekeri, % 423'ünde total kolesterol, % 32.7'sinde düşük dansiteli lipoprotein, % 24.7'sinde trigliserid yüksekliği olduğu, % 41.5'inde de yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü olduğu saptanmıştır. Bu değerler, hipertansif hastaların önemli bir oranda diğer kardiyovasküler riskleri taşıdığını göstermesi bakımından önemlidir(27).

Ülkemizde yapılan bir diğer çalışma olan Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması'nda (METSAR) ise yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı % 41,7 iken hasta grubunda tedavi ile KB kontrolü oranı sadece % 6 olduğu gözlenmiştir (28).

2.3. Esansiyel Hipertansiyonun Etyolojisi

Hipertansiyonun %90'dan fazlası idiyopatik iken (primer ya da esansiyel hipertansiyon),%5-10'u renal parankimal ve renovasküler hastalıklar, feokromasitoma, hipertiroidi, primer aldesteronizm, cushing sendromu, aort koarktasyonu, nörolojik hastalıklar, akut stres, polisitemi,alkol, nikotin, ilaçlar gibi ikincil bir nedene bağlıdır (sekonder hipertansiyon).Aşağıda esansiyel hipertansiyonu etkileyen faktörler belirtilmiştir:

Genetik Faktörler:Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasna rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendelyan veya multifaktöryel kalıtım biçimlerine tam olarak uymamaktadır (29). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda öz çocuklarla evlat edinilenler, çocuklarla ebeveynler ve monozigot ikizlerle dizigot

ikizler arasında karşılaştırma yapılmış, hipertansiyon prevalansı ve geçişi incelenmiştir. Bu araştırmalar hipertansiyonun genetik kalıtımının %20-55 arasında olduğunu ve KB'yi etkileyen polijenik bir alt yapının varlığını göstermiştir(30). Farklı lokusların ve çevresel faktörlerin yanı sıra bunların çeşitli etkileşim paternlerinin katılımı sonucu ortaya çıkan genetik ve çevresel heterojenlik, kan basıncının düzenleyici yollarının işlev ve yapısında bireyler arasındaki anlamlı varyasyonlara katkıda bulunur. Örneğin anjiotensin dönüştürücü enzim geninin ortak bir allelinin sadece sigara içenlerde KB'yi yükselttiği, sigara içmeyenlerde yükseltmediği gösterilmiştir(31).

Diyet Faktörleri:Esasen insan diyetinin tüm bileşenleri KB'yi arttırabilir veya azaltabilir. Ancak yapılan geniş çaplı araştırmalar birçok besinin KB üzerine minimal etkisi olduğunu ya da uzun sürede etki göstermediğini, sınırlı sayıda besinin KB'yi etkilediğini göstermiştir.

Yıllar boyunca yapılan epidemiyolojik, klinik ve deneysel araştırmalarda hipertansiyonda diyetdeki tuzun rolü ve diyetdeki tuz miktarında yapılan ufak bir artışın KB yükselmesine katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır(32). Çoklu Risk Faktörü Girişim Çalışması'nda diyetle alınan tuzun, antihipertansif ilaçların eş zamanlı kullanılmasına bakılmaksızın, SKB ve DKB ile bağımsız ve doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (33). Çeşitli hipertansiyon kılavuzlarında uzmanların tuz alımıyla ilgili ortak görüşü diyetdeki tuz alımının 5-6 gramdan fazla olmaması gerektiği yönündedir(8,34-35). Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından ülkemizde 2008 yılında yapılan Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı (SALTURK) Çalışması'nda günlük tuz alımı ortalaması kişi başı yaklaşık 18 gram olarak saptanmıştır(36) ve önerilen miktarın çok üzerindedir.

Yapılan çalışmalar diyetle alınan potasyum miktarındaki artışın normotansif kişilerde kan basıncını azalttığını göstermiştir. Azalmanın derecesi sistolik ve diastolik basınç için sırasıyla 3-5 ve 2-3 mmHg'dır (37,38). Bunun için alınması önerilen günlük potasyum miktarı 4,7 gramdır.

Diyete kalsiyum ve magnezyum ilavesinin kan basıncını düşürücü etkisi dakika düzeyinde olup yüksek KB'yi önlemede etkinliği konusundaki kanıtlar yetersizdir (34).

Alkol alımının doza bağımlı olarak KB'yi yükseltici etkisi bulunmaktadır. Alkol alımı günlük 35 g altına düşürüldüğünde SKB ve DKB'de sırasıyla 3-4 mmHg ve 2 mmHg azalma sağlanabilir(39).

Kafein, lif, bitkisel protein, balık yağı ve karbonhidratların hipertansiyon korunması ve tedavisindeki rolleri ile ilgili diyet önerileri için henüz kanıtlar yetersizdir.

Çoklu diyet bileşenlerinin uygun değişikliklerinin aynı anda uygulanmasının kan basıncı azalmasına olan ekisi Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada normotansif ya da 1.derece hipertansiyonu olan bireylere meyve ve sebzedden zengin ve değişmemiş yağ içeren ya da meyve ve sebzedden zengin ve doymuş ve toplam yağ asidi içeriği azaltılmış, daha fazla miktarda düşük yağlı süt ürünleri içeren bir kombinasyon diyeti verilmiştir. Sekiz haftanın sonunda kombinasyon diyeti SKB ve DKB'ni hipertansif hasta grubunda normotansiflerle karşılaştırıldığında çok daha belirgin bir etki ile azaltmıştır (40).

Egzersiz: Fiziksel aktivitenin SKB ve DKB azaltıcı etkisi sırasıyla 5 ve 3 mmHg olarak gözlenmiştir. Hipertansif hastalar normotansiflerden daha iyi yanıt verirler. Önerilen, haftada en az 3-4 kez 30-60 dakika orta yoğunlukta egzersiz yapılmasıdır. Ağır egzersizler, ağırlık kaldırma ve vücut geliştirme gibi izometrik aktiviteler tavsiye edilmez (41,42). Egzersizin KB azaltıcı etkisinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak sedanter yaşamdan fiziksel olarak aktif bir yaşam tarzına geçmek periferik dirençte ve kalp hızında bir miktar düşüş ve atım hacminde bir miktar artışa neden olur. Dolayısıyla kalp debisinde küçük bir değişiklik olur ya da kalp debisi değişmez. Ayrıca sempatik sinir sisteminde, renin-anjiotensin sisteminde ve endotelin aktivitesinde meydana gelen azalma ve nitrik oksit düzeyindeki artışın yukarıdaki hemodinamik değişikliklere katkıda bulunduğuna dair bulgular bulunmaktadır(43-45).

Obezite: Dünyadaki çoğu popülasyonda KB ile vücut ağırlığı arasında doğrudan korelasyon bulunmaktadır (46,47).National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III , obezite ile ilişkili hipertansiyon riskinin hem erkeklerde hem de kadınlarda özellikle genç yaş aralığında (<55 yaş) yüksek olduğunu vurgulayan bir çalışmadır (30). Diğer taraftan vücut ağırlığında ufak bir azalmanın bile başarılı bir biçimde sürdürülmesi gayet etkili bir antihipertansif

önlemdir. Bu etki hipertansif ve normotansif kişilerde sadece terapötik değil koruyucu değer de taşımaktadır. Vücut ağırlığındaki her bir kilogram azalma başına sistolik KB' de düşüşün derecesi yaklaşık 1 mmHg düzeyindedir(48).

Sigara İçme: Epidemiyolojik çalışmalar içilen her sigaranın akut etkisiyleKB'de 15-20 dakikada sürekli bir artış meydana geldiğini göstermiş, kronik sigara içimi ile KB arasında ise anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (49). Muayene ölçümlerinde sigara içicilerinde KB değerleri sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında benzer ya da düşük saptanmıştır (50,51). Bunun nedeni ölçümlerin muhtemelen sigara içiminden önce ya da oldukça sonra yapılmasıdır. Ambulatuvar KB çalışmalarında ise KB'nın sigara içenlerde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Ancak bu fark ciddi büyüklükte değildir, sistolik değerlerle sınırlıdır ve sadece yaşlı hastalarda görülür (52). Sigaranın KB üzerine etkisi yeterli büyüklükte olmasa da sağlık üzerine olan olumsuz etkilerinden dolayı sigarayı bırakmanın morbidite ve mortalite açısından önemi büyüktür.

Psikolojik Stres: Mental stres, anksiyete ya da depresyon gibi yoğun psikolojik faktörlerin hipertansiyonda nedensel bir rol oynayabileceklerine dair bulgular çok tartışmalıdır (53,54). Bu faktörler esasen koroner kalp hastalığının oluşmasına katkı sağlayabilirler ancak bunu olasılıkla kronik KB yükselmesini tetiklemesinin dışındaki mekanizmalarla gerçekleştirirler (30,55).

Çevresel Faktörler: Çevre gürültüsü ve hipertansiyon arasındaki ilişki ile ilgili araştırmalarda gürültüye maruz kalan kişilerde çevre gürültüsü yoğunluğunda her 5 desibel artış sonucunda KB'de yaklaşık 1.2 mmHg artış olduğu gözlenmiştir. Havaalanı gürültüsünün etkisi biraz daha fazla olmaktadır(56,57).

Hava kirliliğinin kronik hipertansiyonda rol oynadığını gösteren veri bulunmamaktadır.

Mevsimsel değişikliklerin KB üzerine etkisi geniş ölçekli hipertansiyon çalışmalarında tanımlanmıştır. Yazın ölçülen KB değerleri soğuk mevsimlerde ölçülenlere göre daha düşük olmaktadır ve bu etki gündüz saatlerindeki KB düzeylerine özgüdür (58-60).

Otonom Anomaliler: Hipertansiyonda sempatik aktivasyon ve parasempatik inaktivasyon gözlenir. Bu otonom değişikliklerin kökeni ile ilgili birçok hipotez geliştirilmiş olmakla birlikte henüz tam olarak kanıtlanmış bir veri bulunmamaktadır.

Yapılan çalışmalar sempatik aktivasyonun kardiyak ve vasküler değişikliklere yola aarak tedavi edilmemiş hipertansiyonda görülen mortalite ve morbidite artışına katkıda bulunduğunu göstermektedir. Yapılan retrospektif bir çalışmada hipertansif hastalarda plazma norepinefrin düzeyi, beden-kitle indeksi artışı ya da KB yüksekliği değişkenlerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisi (SVH) olduğu gösterilmiştir (61). Sempatik aktivasyonun büyük arterler duvarlarının sertleşmesine, arteriol duvarı hipertrofisi ve yeniden şekillenmesine katkıda bulunduğu görülmüştür (62). Hipertansif hastalarda sık görülen hemotokrit yükselmesine bağlı kan viskozitesinde artış ve alfa adrenerjik uyarıya bağlı olarak plazmanın interstisyuma geçişi de hipertansiyonda görülen otonom disfonksiyonun diğer bir etkisidir(63). Ayrıca hipertansiyonda parasempatik uyarının azalması ve sempatik aktivasyonun artması sonucu nabız hızının artışı ve myokardial perfüzyonun azalmasıyla tetiklenen myokardiyal aritmi eşiğinin düşmesi de bu etkiler arasındadır (64).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron (RAAS) Sistemi: Hem hipertansif ve hem de normotansiflerde kan hacmini ve KB'yi düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin, böbrekte jukstaklomerüler hücrelerden salgınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I'e çevirilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. RAAS'nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (Ang II) üzerinden gerçekleşir. Ang II'nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. Ang II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salgınımı, renal tübüler sodyum gerialımı, SSS aktivitesi ve vasopressin salgınımı uyarılır, negatif geri besleme ile renin salgınımı inhibe olur. Ayrıca Ang II, güçlü bir büyüme faktörü ve mitojen olup hücre ve matriks çoğalmasını uyarır.

Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geri besleme yoluyla jukstaklomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerin sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir (65). Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca

3 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, bazı nefronların iskemik kalmasına bağlı olarak bu nefronlarda tonik renin salınımına neden olan nefron heterojenitesidir. İkinci mekanizma artmış sempatik etkidir. Üçüncü mekanizma ise değişen sodyum alım düzeylerine yanıt olarak böbrek ve adrenallerde RAAS aktivitesinin geri besleme ile düzenlenmesinde bozulmadır(30).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonunun hipertansiyona bağlı son organ hasarında katkısı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ang II ile uyarılan platelet-derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) ve Basic fibroblast growth factor (bFGF) gibi büyüme faktörleri, hipertansiyonda görülen damar duvarının yeniden şekillenmesinde büyük ölçüde rol oynar (66). Ang II, AT1 reseptörü aracılığıyla nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidazı uyarır, reaktif oksijen türlerinin yapımı ve dolayısıyla oksidatif stres artar. Oluşan inflamatuvar yanıt hipertansif hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine duyarlılığın artmasına yol açar (67).

Ang II, AT1 reseptörleri aracılığıyla kardiyomiyositlerin hipertrofisine yol açarak SVH'a katkıda bulunur (68). Ayrıca Ang II yapımının artmış olmasına bağlı olarak diyastolik kalsiyum yönetiminin bozulması, kalpte fibrozis, sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum pompasının bozulması nedeniyle diyastolik gevşemede bozulma ve aritmiler gelişir (69-72).

Diğer Humoral-Endokrin Faktörler:

Endotelin (ET): endotel tarafından üretilen çok güçlü endojen bir vazokonstriktördür. Kan akış gerilimi, trombin, anjiotensin II, vazopressin, katekolaminler ve hipoksi, endotelin salınımını uyarır. Başlıca reseptörü ET-A'dır ve damar düz kas hücreleri ve kardiyomyositler üzerinde bulunur. Bu hücrelerde ET-A reseptörünün uyarılması fosfolipaz-C'nin uyarılmasına, hücre içi kalsiyumda artmaya ve hücrede kasılmaya yol açar. ET-B reseptörü ise hem duvar düz kas hücresinde hem de endotel hücresi üzerinde bulunur. Endotel hücresi üzerindeki ET-B'nin uyarılması NO, prostoglandin I-2 ve adrenomedullin gibi damar gevşetici maddelerin salınmasını sağlar. Damar düz kası üzerindeki ET-B reseptörleri ise vazokonstriksiyona neden olur. İnsanlarda ET'nin hipertansiyondaki rolünü en iyi gösteren bulgular ET antagonistlerinin kullanımı sonucunda elde edilmiştir. Hafif ya da orta derece hipertansif hastalarda ikili ET-A ve ET-B reseptörü antagonisti

bosentan (500 ile 2000mg arasında) KB'yi bir anjiotensin reseptör blokeri olan enalapril (20mg) kadar etkili biçimde düşürmüştür (73).

NitrikOksit(NO): endotel hücreleri tarafından üretilen güçlü bir vazodilatördür. Kan akışı gerilimi, hipoksi gibi fiziksel uyarılar ya da bradikin ve muskarinik reseptörler gibi endotel reseptörlerinin uyarılması ile salınır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimiyle L-arjinin aminoasidinden oluşur ve oluştuktan sonra damar düz kas hücrelerine diffüze olup guanilat siklazı aktive eder ve damarlarda gevşeme sağlar. NOS'un üç tipi tanımlanmıştır: Sinir hücrelerinde bulunan nöronal NOS, uyarılabilir NOS (iNOS) ve endotelial NOS (eNOS) (30). NO, KB'yi organların perfüzyonunu, onlara zarar vermeden sınırla tutarak sağlayan dengeleyici bir moleküldür. Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (74). Yapılan bir araştırmada eNOS'u olmayan transjenik farelerde periferik damar direncinin artması sonucu sistemik hipertansiyon geliştiği görülmüştür. Hipertansif hastaların hipertansiyonun orijininin bağımsız olarak NO salgılanmasını uyarıcı birçok faktöre karşı azalmış vazodilatör yanıt gösterdiği saptanmıştır. NO'ya bağlı vazodilatör yanıtta azalma, anormal vasküler yeniden şekillenmeye ve kalıcı hasara yol açabilir (65).

Atriyal Natriüretik Peptid (ANP) ve beyin natriüretik peptid (BNP), atriyum veya ventrikül gerilmesine yanıt olarak kalpten serbestlenen natriüretik peptidlerdir. Plazma düzeyleri bedenin pozisyonu ve tuz alımından da etkilenir. Endotel, düz kas hücreleri, kalp, adrenal bezler, akciğer, beyin, yağ dokusu ve böbreklerde bulunan özgül reseptörlerini uyararak etki gösterirler (75). ANP ve BNP, diüretik, natriüretik, vazodilatör ve antiproliferatif etkilere sahiptir (76). ANP ayrıca damar içi hacmini azaltıcı ve aldosteron ve renin salgısı üzerine baskılayıcı bir etkiye sahiptir (77). Natriüretik peptidlerin hipertansiyon patojenezine katılıp katılmadığı halen tartışmalıdır. Deneysel olarak pro-ANP ya da ANP-A reseptör genlerinden yoksun farelerde hipertansiyon gelişmiştir. ANP ve BNP genlerini aşırı düzeyde bulunduran farelerde ise KB kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (78-80). Ferrai ve arkadaşları hipertansif ebeveynlerin çocuklarında tuz yüklenmesine karşı ANP yanıtının azalmış olduğunu bildirmiştir. Bu veri, ANP eksikliğinin

hipertansiyon gelişimi için predispozan bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (81).

Prostaglandinler: araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Serbestlendikleri yerlere yakın alanlarda etki gösterirler çünkü lokal metabolizmaya hızla inaktif ürünlere yıkılırlar. Prostoglandinlerden Tromboksan A2 ve prostoglandin F2 vazokonstriktör etkiye sahipken, prostoglandin I2 ve prostoglandin E2 vazodilatör özelliindedir. Vazodilatör prostoglandinler, Ang II gibi güçlü vazokonstriktörlerin etkilerini modüle etmektedir (82). Böbreklerdeki prostaglandinler, böbrek perfüzyonu ve glomerüler filtrasyon hızının düzenlenmesine aktif olarak katılırlar. Ayrıca sodyum, potasyum, klor homeostazının korunmasında ve renin salgılanmasının düzenlenmesinde de etkilidirler (83,84). Hipertansif hastalarda vazodilatör prostaglandinlerde azalma ve tromboksan A2'de artış olduğu gösterilmiştir (85,86).

Kallikrein-Kinin Sistemi: öncül protein olan kininojenden kininleri oluşturan proteazları içerir. Kininler özgül reseptörlerini (kinin B1, B2, B3 reseptörleri) uyararak etki gösterirler. Dipeptidaz kininaz II (anjiotensin dönüştürücü enzim) kardiyovasküler ve renal sistemde en önemli metabolizma enzimlerinden biridir. Kininlerin hipertansiyonda rol oynayabileceklerine ait ilk kuşku 1934'te hipertansif hastalarda idrarda kallikrein atılımının azaldığının yayınlanması ile gündeme gelmiştir (87). Zamanla hipertansiyonda kininlerin rolünü gösteren kanıtlar artmıştır. Kinin B2 reseptöründen yoksun farelerde KB'de anlamlı yükselme, böbrek kan akımında azalma ve sodyumu yüksek diyet verildiğinde böbrek damar direncinde artma saptanmıştır (88). Yapılan bir aile çalışmasında idrar kallikrein miktarı fazla olan bireylerin genotipinde bir veya iki ebeveynin hipertansif olma olasılığının daha düşük olduğu ve idrar kallikrein düzeyinin esansiyel hipertansiyonun genetik bileşeni için güçlü bir marker olduğu bulunmuştur (89,90).

Androjenler ile Östrojenler ve Progesteron: Bu hormonların KB düzenlenmesi üzerinde etkili oldukları pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Bu hormonların farklı etkileri KB'de cinsiyete bağlı farklılıklara yol açmaktadır. Yaşa göre eşlenmiş menapoz öncesi kadınlara göre erkeklerin KB daha yüksektir ve renal ve kardiyovasküler hastalık riskleri daha fazladır (30).

Arjinin-Vazopressin: damarlardaki V1 reseptörlerinin aktivasyonu ile etki eden güçlü bir vazokonstriktör peptiddir. Ayrıca böbrekte V2 reseptörü aracılığıyla sıvı dengesi belirlemede rol alır. Postür değişikliği, dehidratasyon, kanama, adrenal yetmezlik, kalp yetmezliği gibi durumlar salınımını uyarır (91). İnsanlarda vazopressinin hipertansiyon patogeneğinde rol aldığını gösteren kanıtlar zayıftır. Normotansif deneklere ve düzenli sodyum diyeti yapan hipertansif hastalara verilen seçici V1 antagonisti KB'yi düşürmez(92,93). Ancak ileri evre hipertansiyonu olan hastalara verilen vazopressin reseptör blokerinin KB'de orta derecede azalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (94,95).

2.4. Esansiyel Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon Bozukluklarını Belirlemede Kullanılan Tanısal Yöntemler: Vasküler Fonksiyon Testleri

Arteriyel ağ esnek arterler, müküler arterler gibi çeşitli bölümlerden oluşur. Bu ağın temel işlevi kanı dokulara kadar iletmek ve kan akımının sürekliliği sağlamak üzere kardiyak pulsasyonları sönmüştür. Arteriyel ağı oluşturan damarların çeperleri bu işlevleri yerine getirmede rol alan ve intima, media ve adventisya olarak adlandırılan 3 tabakadan oluşur. İntima tabakası endoteli de içerir. Vasküler endotel, vasküler tonus homeostaz ve permeabiliteyi düzenler(96). Media tabakası kanın iletimi ve sürekliliğini sağlayan vasküler esneklikten sorumludur. Bu fonksiyonlarda ortaya çıkan kayıplar vasküler yapılarda ve onların beslediği organlarda bozulma ile sonuçlanır.(97) Bu fonksiyon bozukluklarını belirlemek için çok sayıda invazif olmayan yöntem geliştirilmiştir ve günümüzde klinikte de kullanılmaktadır. Bunlar reaktif hiperemi sonucunda ortaya çıkan kan akımının aracılık ettiği vazodilatasyon (Flow mediated vasodilatation) FMD, puls dalgası yayılma hızı (Pulse wave velocity, PWV), büyütme indisi (augmentation index, AI) ve merkezi KB şeklinde sıralanabilir. FMD ile belirlenen endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerozun başlangıcı/ilerlemesi konusunda bilgi taşır. Arterlerin esneklik özelliklerini yitirmelerini saptamada PWV ve AI yöntemleri kullanılır.

Esansiyel hipertansiyonda mikrosirkülasyon büyük öneme sahiptir ve mikrovasküler fonksiyon bozukluğu da çeşitli yöntemler kullanılarak belirlenebilir. Günümüzde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri laser Doppler flowmetre (LDF) dir ve deri kan akımını incelemeye kullanılmaktadır. Deri mikrovasküler yapılarındaki endotel fonksiyonunu incelemeye post okluziv hiperemi, lokal termal

hiperemi ve asetilkolin iyontoforezi gibi yöntemler deLDF ile birlikte kullanılmaktadır. Bu tezin materyal ve metot bölümünde deri kan dolaşımı kontrol mekanizmalarını incelemeye kullanılan yöntemlerayrıntılı olarak verilmiştir.

2.5. Hipertansiyon Tedavisi

Hipertansiyon tedavisinde birincil amaç, uzun dönemdeki total kardiyovasküler riskte maksimum azalmanın sağlanmasıdır. Bunun için KB yüksekliğinin yanı sıra geriye çevrilebilir tüm ilişkili risk faktörlerinin tedavi edilmesi gerekir. Antihipertansif tedaviye başlama kararı SKB ve DKB düzeyine, kişisel ve ailesel öyküye, ve total kardiyovasküler risk düzeyine göre alınmalıdır.

Tüm hipertansif hastalarda tolere edebiliyorlarsa SKB'nin 140 mmHg'nin altında, DKB'nin 90 mmHg'nin altında tutulması hedeflenmelidir. Diyabet, inme, miyokard infarktüsü, böbrek yetersizliği gibi eşlik eden klinik durumların varlığında bulunanlarda hedef KB değeri <130/80 mmHg olmalıdır.

Bütün 1.-3. derece hipertansiflerde, hipertansiyon tanısı konulur konulmaz ya da hipertansiyondan kuşkulandır kuşkulamaz yaşam tarzına ilişkin önerilerde bulunulmalıdır. Farmakolojik tedavinin hemen başlatılıp başlatılmayacağı ise toplam kardiyovasküler risk düzeyine bağlıdır. İlaç tedavisine 3.derece hipertansiyonda ve toplam kardiyovasküler riskleri yüksek veya çok yüksek olan 1. ve 2. derece hipertansiyon grubundaki hastalarda hemen başlanmalıdır. Farmakolojik tedavi toplam kardiyovasküler riski orta derecede olan 1. veya 2. derece hipertansiflerde birkaç hafta ve başka herhangi bir risk faktörü bulunmayan 1. derece hipertansiflerde birkaç ay geciktirilebilir. Bununla birlikte, farmakolojik olmayan girişimlere rağmen uygun bir süre sonunda KB kontrolü sağlanamamışsa, bu hastalarda dahi, yaşam tarzında değişikliklere ek olarak ilaç tedavisine başlanmalıdır (6).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri: Tüm hipertansif hastalarda önerilmesi gereken yaşam tarzı değişikliklerinin amacı KB'yi düşürmek, diğer risk faktörlerini ve klinik durumları kontrol altına almak ve daha sonra kullanılması gerekebilecek antihipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır.Uygulanması önerilen yaşam değişiklikleri şunlardır: 1) sigarayı bırakmak, 2) fazla kilolu bireylerde, kilo vermek, 3) alkol tüketimini makul ölçülere indirmek, 4) fiziksel aktivite, 5) tuz alımını azaltmak, 6) meyve ve sebze tüketimini arttırmak ve doymuş ve toplam yağ alımını azaltmak.

Farmakolojik Tedavi: Antihipertansif tedavinin başlıca yararı KB'deki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır ve büyük ölçüde kullanılan ilaçtan bağımsızdır. Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı – tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve beta blokerler – tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. Özgül bir ilaç veya bir ilaç kombinasyonunun seçiminde söz konusu hastanın belirli bir sınıftan bileşiklerle daha önceki olumlu veya olumsuz deneyimi, hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi, özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması, diğer durumlarda kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılıkları ve yan etki profili, ilaçların hasta ve sağlık hizmeti sunan açısından maliyeti göz önünde bulundurulmalıdır. Antihipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir(6).

Diüretikler: Uzun yıllardan beri diüretikler birinci sıra antihipertansif olarak başarıyla kullanılmaktadır. Furosemid gibi loop diüretikleri güçlü diüretik etkileri nedeniyle antihipertansif ajan olarak kullanıldıklarında hastalarda uyum problemlerine neden oldukları için pek tercih edilmezken, tiazid diüretikler düşük dozlarda reçete edildiklerinde diüretik etkilerinin hafif olması ya da olmaması nedeniyle klinik pratikte tercih edilebilirler.

Tiyazid Diüretikler: Tiyazid diüretiklerin antihipertansif aktivitesinin altında yatan mekanizmalar hücresel düzeyde böbreğin distal tübüllerinden sodyum Emilimini inhibe ederek hacim azalmasına yol açmaları ve periferik vasküler dirençte azalmaya neden olmalarıdır. Antihipertansif etkileri görece hafiftir ve başlangıç KB düzeylerine bağlıdır. Tiyazid diüretikler farklı tipte antihipertansif ajanlar ile kombine edilebilirler. Hidroklorotiyazid, klorotiyazid, klortalidon ve indapamid tercih edilen tiyazid diüretiklerdir. Hipopotasemi, glukoz tolerans bozukluğu, azalmış insülin duyarlılığı, dislipidemi ve hiperürisemi iyi bilinen metabolik yan etkileridir.

Potasyum Tutucu Diüretikler: Distal tubulusların son bölümü ve toplayıcı kanallarda sodyum atılımında artma ve potasyum geri Emiliminde fazlalaşma meydana getirirler. Amilorid, traimteren ve spironolakton klasik potasyum tutucu

diüretiklerdir. Monoterapi için uygun ajanlar olmayıp genellikle hipopotasemik etkilerini dengelemek için tiyazid diüretiklere eklenirler.

Sempatolitikler: Merkezi ve periferik etkililer olmak üzere 2 ana grupta toplanırlar. Merkezi Etkili Sempatikolitikler: Santral alfa-2 adrenerjik ya da imidazolin (I2) reseptör agonistleridir. Klonidin, guanfasin, guanabenz ve alfa-metildopa santral alfa-2 adrenerjik agonist, Rilmenidin ve Moksonidin I2 reseptör agonistleridir. Bu ilaçlar, beyin sapında postsinaptik alfa-2 adrenoreseptörleri ve I2 reseptörleri uyararak vazomotor merkezi deprese ederler. Ayrıca, periferik presinaptik alfa-2 adrenoseptörleri selektif olarak uyararak norepinefrin salınımını inhibe ederler. Sonuçta, sempatik tonusun ve buna paralel olarak periferik damar direncinin düşmesini sağlarlar. Diğer antihipertansiflerle etkileşimleri, yan etkilerinin fazla olması ve rebound hipertansiyona neden olmaları klinik kullanımlarını oldukça kısıtlamıştır.

Periferik Etkili Sempatikolitikler: Adrenerjik (postganglioner) nöron blokerleri, ganglion bloke ediciler ve adrenerjik reseptör antagonistleri olmak üzere üç gruptan oluşur.

Adrenerjik Nöron Blokerleri: (guanadrel, guanetidin, rauwolfia alkaloidleri -rauwolfia serpentina, reserpina, debrisoquine ve betanidine) periferik sinir uçlarında katekolamin depolarını boşaltarak ya da katekolaminlerin buralardan salınmasını inhibe ederek etki gösterirler. Bu sınıf antihipertansifler tüm diğer antihipertansiflere yanıt alınamayan şiddetli refrakter hipertansiyon dışında verilmemelidir. Sık olarak gelişen, ciddi ortostatik hipotansiyon nedeni ile hastaların çoğu tarafından iyi tolere edilmezler. İlaç etkileşimleri çoktur. Tuz ve su retansiyonuna neden oldukları gibi aritmi ve konvülsiyon eşliğinde düşme, depresyon ve parkinson tablosunda ağırlaşmaya neden olurlar.

Ganglion Bloke Ediciler: (heksametyum, mekamilamin, pentolinyum ve trimetafan) sempatik ve parasempatik ganglionlarda nikotinik reseptörleri kompetitif bir mekanizma ile bloke ederek ganglioplejik etki meydana getirirler ve sempatik ve parasempatik sistemde inhibisyona neden olurlar. Arteryel ve venöz dilatasyon, hipotansiyon, kalp dakika atım hacminde azalma, taşikardi, idrar retansiyonu, kabızlık, görme bozuklukları oluşur. Şiddetli ortostatik hipotansiyon, akut miyokard

infarktüsü, ileus gibi önemli yan etkilerin görülmesi nedeni ile pratik hekimlikte kullanılmazlar.

Adrenerjik Reseptör Antagonistleri: Adrenerjik sinir uçlarında reseptör düzeyinde blokaj etki gösterirler. Üç grupta bulunurlar: Alfa adrenerjik reseptör blokerleri, beta adrenerjik reseptör blokerleri, hem alfa hem beta adrenerjik reseptör blokerleri.

Alfa Adrenerjik Reseptör Antagonistleri:Damar düz kas hücre membranında yer alan postsinaptik alfa-adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Selektivitelere göre 2 grupta toplanırlar. Nonselektif adrenoseptör blokerler (fentolamin, fenoksibenzamin, tolazolin, dibenamin, ergot alkaloidleri), hem alfa-1 hem alfa-2 adrenerjik reseptörleri bloke ederler. Sonuçta damar düz kaslarında gevşeme, vasodilatasyon ve periferik dirençte düşme sağlarlar. Bu esnada, kalp hızını ve debisini arttırırlar. Plazma volümünde düşme meydana gelir. Nonselektif alfa-adrenoseptör blokerler alfa-2 reseptörünü de bloke ettiklerinden taşikardi, hipertansif atak gibi sempatik aktiviteye ait semptomlara yol açabilirler. Bu grupta bulunan fentolamin, fenoksibenzamin ve tolazalin feokromasitoma tedavisinde kullanılırlar. Prazosin, terazosin, doksazosin, ürapidil ise selektif alfa-1 adrenoseptör blokerleridir. Bu grubun lipid profili üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır. İlk doz senkopuna neden olabilmeleri nedeniyle doz titrasyonu yapılmalıdır.

Beta Blokerler: Beta-adrenoseptörlere seçici olarak bağlanıp, beta-adrenerjik uyarıların çeşitli organlar üzerindeki etkilerine, yarışçı ve geri dönebilir bir antagonizma oluştururlar. Beta-blokerler, non-selektif yani hem beta-1 hem de beta-2 adrenerjik reseptörleri kompetitif bloke edenler ve genellikle beta-1 seçici olarak adlandırılan ve beta-1 reseptörlerine beta-2 reseptörlerine göre daha fazla afinite gösterenler olmak üzere iki büyük gruba ayrılabilir. Ancak, seçicilik doza bağımlı olup, yüksek dozlar kullanıldığında azalır veya kaybolur. Yukarıdakinin aksine, bazı beta-blokerler zayıf bir agonist yanıt oluşturup (intrensek sempatomimetik aktivite-İSA), beta-adrenoseptörü uyarır ve bloke ederler. Bazı beta-blokerlerin, alfa-1-adrenoseptör blokajı (karvedilol, labetalol), beta-2 adrenerjik reseptör agonizmi (seliprolol) yoluyla veya adrenoseptör blokajından bağımsız mekanizmalar (busindolol, nebivolol) aracılığıyla periferik vazodilatör etkileri vardır. Ayrıca, beta-blokerler, lipofilik veya hidrofilik olarak da sınıflanabilirler.

Beta adrenerjik reseptör antagonistler ile hipertansiyon tedavisine, ilk beta-bloker olan ve angina tedavisi için geliştirilen pronethalolun KB'yi düşürdüğüne fark edilmesi ile başlanmış ve yan etki profili daha iyi olan propranololun geliştirilmesi ile sürmüştür. Yıllar içinde, farklı özellikleri olan çok sayıda beta-bloker geliştirilmiştir. Beta-blokerler hipertansiyon tedavisinde, uzun süre diüretikler ile birlikte en sık kullanılan ilaçlar olmuş ve uzun yıllar çeşitli hipertansiyon kılavuzları tarafından birinci basamak tedavi olarak önerilmiştir. Birçok çalışmada, beta-blokerlerin miyokard infarktüsü (Mİ) geçiren hastalarda, gerek akut dönemde, gerekse Mİ sonrası dönemde ve kalp yetersizliğinde morbidite ve mortaliteyi azalttığı açık bir şekilde ortaya konmuştur. Bu durumda, hipertansiyon hastasında, kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı varsa beta-bloker kullanımı gereği ortadadır. Beta-blokerlerin hipertansiyon tedavisinde kullanımları ile ilgili tartışma, komplike olmayan hipertansiyon tedavisinde kullanımı ile ilgilidir.

Antihipertansif terapötikler olarak kanıtlanmış olmalarına ve yaygın olarak kullanılmalarına rağmen antihipertansif etkilerinin açıklaması halen yeterli değildir. Antihipertansif etkilerine açıklama olarak öne sürülen hipotezler kalp debisinde azalma, plazma renin aktivitesinde azalma, merkezi hipotansif etki ve presinaptik beta adreno reseptör blokajıdır.

Renin Angiotensin Aldosteron Sistemini Etkileyen İlaçlar:

ACE İnhibitörleri: Bu grup ajanlar, bir decapeptid olan angiotensin I'in bir oktapeptid olan angiotensin II (Ang II) ye dönüşünü katalize eden ACE'yi inhibe ederek güçlü bir vazokonstriktör olan AngII'nin oluşumunu engellemek suretiyle etki ederler. Aynı zamanda bir kininaz olan ve bradikinini parçalayarak inaktive eden ACE'nin inhibe olması nedeniyle vazodilatör bir peptid olan bradikininin düzeyleri de yükselir. Böylece, vazokonstriksiyon önlenir ve oluşan vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer, antihipertansif etki meydana gelir. AngII'nin aldosteron salınımını uyarıcı etkisi önlenir, natriüretik etki meydana gelir, su ve tuz tutulması azalır. ACE inhibitörleri bunun yanısıra, kalp ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve "remodeling"i azaltır.

ACE inhibitörü kullanan hastalarda en sık istenmeyen etki öksürüktür. Ayrıca Bilateral renal arter stenozu ve böbrek yetersizliğinde azotemi ve hiperpotasemi

yapabilirler. Anjiyonörotik ödem tehlikeli olmasına karşın nadir görülen bir yan etkidir.

Halen kullanımda bulunan ACE inhibitörleri birinci kuşak ACE inhibitörlerinden kaptopril ve enalapril, ikinci kuşak ACE inhibitörlerinden fosinopril, benazepril, cilazepril, quinapril, trandolapril, perindopril, lisinopril, ramiprildir.

Angiotensin II (Ang II) Reseptör Antagonistleri (sartanlar): AngII hipertansif ve diğer olumsuz etkilerinin çoğunu AT1 reseptörleri aracılığıyla gösterirler. Ang II reseptör antagonistleri, AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eden güçlü ve uzun etkili ajanlardır. Sartan ailesi olarak da bilinen bu ilaçlar losartan, valsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, tasosartan ve telmisartandan oluşur. RAAS aktivitesini engelleyici etkileri yanısıra sempatikolitik ve antiproliferatif etkileri de vardır. Aldosteron üzerine dolaylı etkileri nedeni natriüresis sağlarlar. Bu ajanlardan losartan'ın ürikozürük etkisi de bulunmaktadır.

Damar Düz Kasında Etkili İlaçlar:

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Bu ilaçlar, damar düz kası ve miyokard hücre membranında bulunan voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Böylece damar düz kası ve miyokard hücrelerine kalsiyum girişi azalır ve sitozolik kalsiyum düzeyinin düşmesi sonucu eksitasyon kontraksiyon ilişkisini bozular. Kalsiyum kanal blokerlerinin düz kas hücresindeki üzerindeki etkisi, venöz yatağa göre arteriyel duvarda çok daha fazladır. Meydana gelen arteriyel dilatasyon sonucu periferik direncin azalması kalsiyum kanal blokerlerinin başlıca antihipertansif etki mekanizmalarıdır. Hipertansiyon tedavisinde daha sıklıkla dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokerleri kullanılır. Bu ilaç grubunda görülen en sık yan etkiler ayak bileği ödemi, yüzde kızarma ve refleks taşikardi gibi vazodilatasyona bağlı durumlardır. Son yıllarda lasidipin, lerkadipin, barindipin ve manidipin gibi etkisi geç başlayan ve uzun etki süreli lipofilik kalsiyum kanal blokerleri de kullanıma girmiştir.

Potasyum Kanal Açıcılar: Damar düz kas hücre membranında potasyum kanallarını açarak hücre içine potasyum girişini arttıran, sonuçta hiperpolarizasyon yapan ajanlardır. Aynı zamanda hücreden kalsiyum çıkışını da arttırmaları. Meydana gelen vazodilatasyon periferik direncin düşmesine, neden olur. Pinasidil, nikorandil,

diazokside, minoksidil sülfat ve kromakalin bu grubun üyeleridir. Bu grup ajanlar daha çok, diğer ilaçlar ile yanıt alınamayan malign hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. Refleks taşkardi, su ve tuz tutucu etkileri tedavide sorunlar yaratabilmektedir.

Doğrudan Damar Düz Kas Gevşeticileri: Bu grup ilaçlar antihipertansif etkilerini doğrudan arteriyoler düz kas gevşemesi yaparak periferik damar direncini düşürmek suretiyle gösterirler. Arteriyoler düz kasları gevşetme mekanizması kesin olarak bilinmeyen bu ajanların endotelden nitrik oksit salgılanmasını arttırarak ya da K⁺ kanallarını açarak hiperpolarizasyon meydana getirmek suretiyle etki gösterdiği sanılmaktadır. Bu ilaçlar aynı zamanda baroreseptörleri uyararak kalp hızını ve debisini arttırırlar, katekolamin salınımına yol açarlar. Plazma volümü, plazma renin aktivitesi ve böbrek kan akımını arttırırlar. Su ve tuz retansiyonuna neden olurlar. Sodyum nitroprussid, hidralazin ve dihidralazinden oluşan bu grup ilaçlar, diğer antihipertansiflere dirençli hipertansiyonda, malign ve acil hipertansiyonda intravenöz olarak kullanılmaktadır.

Yeni Geliştirilmekte Olan İlaçlar:

Nötral Endopeptidaz (NEP) İnhibitörleri (sinorphan, thiorphan, omapatrilat), endotelin I reseptör antagonistleri (bosentan, phosphoramidon), renin inhibitörleri (pepstatin, norstatin, difluorostatin, cylostatin), serotonin antagonistleri, vasopressin antagonistleri, adrenomedullin ve adenosin yeni geliştirilmekte olan antihipertansif ajanlar olarak sayılabilir.

2.6. Hipertansiyonda Mikrosirkülasyon Konusunda Yapılan Çalışmalar ve Tezimizin Bu Çalışmalar İçindeki Yeri

2.6.1 Mikrosirkülasyon: Tanımı ve Hipertansiyonda Mikrosirkülasyonun Önemi

Mikrosirkülasyon genel anlamda çapı <150 mikron olan damarları içeren ve arteriyoller, kapillerler ve venüllerden oluşan bir yapıyı tanımlamada kullanılmaktadır. Mikrosirkülasyonun primer fonksiyonu dokuların oksijen ve besin ihtiyacını karşılamaktır. İkinci önemli fonksiyonu ise kapillerlerdeki değiş-tokuşu kontrol eden hidrostatik basıncı bu sistemde düzgün bir kan akımı oluşmasını sağlayacak şekilde düzenlemektir. En yüksek basınç düşmesinin görüldüğü damar

sistemi olan mikrosirkülasyon toplam periferik direnci belirleyen en önemli yapıdır ve kardiyovasküler hastalıkların (özellikle inflamatuvar süreçler) göstergeleri de erken dönemde bu vasküler yapılarda ortaya çıkmaktadır(98).

Esansiyel hipertansiyonda, mikrosirkülasyonun yapısı ve fonksiyonunda değişiklikler görülür (99-100). Yapısal değişiklikler prekapiller rezistans damarlarının duvar-lümen oranında artma (101-102), kapiller sistemde ise kapillerlerin yoğunluğunda azalma şeklinde ortaya çıkar (103-104). Fonksiyonel değişiklikler, vazomotor tonusu düzenleyen mekanizmalarla bağlantılı olarak, vazokonstriksiyonda artma vazodilatasyonda azalmayla sonuçlanır (96). Vazodilatasyonun azalmasıyla gelişen iskemi tüm kardiyovasküler rahatsızlıkların temelini oluşturduğundan vazodilatasyondan sorumlu olan vasküler endotel ve onun fonksiyonel durumu büyük önem kazanmaktadır.

2.6.2 Vasküler Endotel ve Hipertansiyondaki Önemi

Vasküler endotel vücut damar sistemlerinin hepsinin ortak yapısını oluşturan parakrin, otokrin ve intrakrin bir organdır. Endotel hücreleri aşağıda sıralanan fizyolojik süreçlerde rol alırlar.

- 1- Düz kas tonüsü: Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara karşı damar düz kas hücrelerinin tonüsünü ayarlar.
- 2- Pıhtılaşmanın önlenmesi: Pıhtılaşma sisteminin çeşitli basamaklardaki denetimi endotelden salgılanan kolaylaştırıcı (Thrombomodulin, von Willebrand faktörü, tromboxan A2) ya da engelleyici (Doku plazminojen aktivatörü, Plazminojen aktivatör inhibitörü gibi) faktörlerle sağlanmaktadır.
- 3- Vazoaktif ajanların salınımı yoluyla vasküler homeostazisi sağlar.
- 4- İmmün sistem üzerinde etkisi: İnterleukin-1 salınımında rol oynar ve immünokompetan hücrelere antijen sağlar.

Endotelden salınan en güçlü ve önemli mediyatörlerden biri nitrik oksit (NO) dir. İlk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki , izole tavşan aortasında asetilkoline bağlı gevşemenin ancak damar sağlam endotel hücrelerinin varlığında gerçekleşebileceğini gösterdiler (105). Endotele bağlı bu gevşeme endotelden salınan gevşetici faktör (EDRF) aracılığıyla gerçekleşmektedir. Endotel devamlılığı bozulduğunda ise asetilkoline bağlı vazodilatasyon yetersiz kalmaktadır. Daha sonraki yıllarda Palmer ve ark. EDRF ve nitrik oksidin benzer farmakolojik yapıda

olduklarını ileri sürerken EDRF'yi NO olarak tanımladılar (106). Nitrik oksit bir amino asit olan L-arjinin'den sentezlenir. Nitrik oksit daha sonra damar düz kaslarına geçerek hücre içi "guanilat siklaz" enzimine bağlanır (NO-haem GC) ve bu enzimi aktive ederek "guanosine-monophosphate" (cGMP) yapımını artırır. Sarkoplazmik retikulumda cGMP kalsiyum konsantrasyonu azaltılarak düz kasta gevşemeye neden olur. Normal şartlarda endotelden NO ve prostasiklin gibi vazodilatatörler, endotelin ve "endothelium-derived hyperpolarizing factor" (EDHF) gibi vazokonstriktör maddeler salınmaktadır. Damar tonüsü bu faktörlerin ve sempatik sinir sisteminin dengesine bağlıdır (107).

2.6.3. Endotel Fonksiyon Bozukluğunda Rol Oynayan Mekanizmalar

Nitrik Oksit Üretiminin Azalması: Endotelden salınan NO arteriyel KB'nin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu etki düz kaslar üzerindeki gevşeme yetisine bağlıdır. Nitrik oksit salınımının azalması KB'nin yükselmesine neden olmaktadır. Hücre içi endotel uyarılarına göre NO üretimi için G proteinine bağlı iki farklı yol vardır. Endotelin (endotelin B), norepinefrin (alfa 2) ve serotonin (5HT1B) endotel reseptörleri için Gi2 proteini ADP, bradikinin ve "shear stress" için Gq proteini yolu mevcuttur. Ancak her iki yol Ca²⁺/Camodulin aracılığı ile NO sentetazı aktive eder. Bu faktörlerin eksikliği NO üretimini etkileyerek endotel fonksiyonlarını bozmaktadır (107).

Vasküler Düz Kasların Endotele Bağlı Vazodilatörlere Karşı Cevabının Azalması: Normal bireylerde sol ön inen koroner artere asetilkolin infüzyonu ile kan akımı artarken sol ventriküler hipertrofisi olan hipertansiflerde akım artışı görülmemektedir (96).

Vazokonstriktörlere Hassasiyet ve Endoteliuma Bağlı Bazokonstriktörlerin Üretiminin Artması: Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'e karşı artmış venokonstriksiyon söz konusudur. Ayrıca hipoksi, glukoz, hiperkolesterolemi, kortizol ve anjiyotensin II endotelin salınımını arttırmaktadırlar(108-109).

"Shear Stress" (Kan Akımının Damarlara Yaptığı Mekanik Kuvvet) Sonucu Endotel Hasarı: "Shear stress" serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve endotelin salınımına ve daha az olarak da NO salınımına yol açmaktadır. Serbest oksijen radikalleri endotele bağlı vazokonstriksiyonuna olan etkisi yanısıra damar

düz kas hücrelerinde sitozolik kalsiyum metabolizmasını da kolaylaştırmaktadır. Bunun sonucunda kontraktıl elementlerin kalsiyuma olan duyarlılıkları artmaktadır (108-109).

Hipertansiyonda; endotel hasarı sonucu ortaya çıkan mediyatörlere bağılı olarak periferik damar tonüsü artmaktadır. Ancak hipertansif olgularda endotel fonksiyon bozukluğu ile damar kas tonusunun bozulmasında hangi mediyatörün daha önemli role sahip olduğu henüz kesin olarak belli değildir. Antihipertansif ilaçlarla endotel fonksiyonlarının düzelmesi endotel fonksiyon bozukluğunun yüksek KB sonucu olduğunu düşündürmektedir. Ancak endotel fonksiyon bozukluğunda periferik damar direncinin ve dolayısıyla KB'nin artması bu kısır döngüdeki hipertansiyonun nedensel rolünü sorgulamaktadır. Önceki çalışmalar endotel fonksiyon bozukluğunun hipertansiyon sonucunda ortaya çıktığını göstermektedir (96,108-109).

Reaktif oksijen radikalleri (ROS) endotel disfonksiyonla ilişkilidir. Aşırı ROS üretimi, endojen antioksidan savunma mekanizmalarını geride bırakarak DNA, protein, karbonhidrat ve lipitleri etkileyerek okside bileşik makromoleküllerin oluşumuna sebep olmaktadır. Bu durum çoğunlukla oksiatif stres olarak tanımlanır. Oksidan stres ve endotelial disfonksiyonunun hiperkolestrolemi, ateroskleroz, hipertansiyon ve kalp yetmezliğini içeren birçok kardiyovasküler hastalığın patogenezeine yol açtığı birliktedir. Nitrik oksit biyoyararlılığındaki azalma endotelial hücreli NO sentaz salınımındaki azalma, eNOS için substrat ya da kofaktörlerin eksikliği, eNOS için hücresele sinyalizasyondaki değişiklikler ve ROS tarafından hızlanmış NO yıkımından kaynaklanabilir (110-112). Nitrik oksit ve oksijen radikali arasındaki etkileşim oksijen radikali ile superoksit dismutaz için olan reaksiyona oranından 3 kat daha hızlıdır.

Memeli hücrelerinde ROS'un potansiyel enzimatik kaynakları mitokondriyal solunum, araşidonik asit yolunun lipooksijenaz ve siklooksijenaz enzimleri, sitokrom P 450, ksantin oksidaz, nikotinamid adenin dinükleotid/nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADH/NADPH) oksidaz, NO sentaz, peroksidaz ve diğere hemoproteinleri içerir. Bu kaynakların çoğu ROS üreticileri olmasına rağmen inaktif NO kardiyovasküler sistemde yaygın olarak çalışılanlar ksantin oksidaz, NADH/NADPH oksidaz ve NO sentazdır.

Endotelial hücrelerde ksantin oksidazın ekspresyonu ve aktivitesi interferon-gama tarafından artırılır(113). Hipertansif farelerde yapılan bir çalışmada heparin bağlanma bölgelerine bağlanan modifiye süperoksit dismutazın(SOD) rekombinant bir formu KB'yi dramatik bir şekilde düşürdü, fakat hipertansif olmayan farelerde KB üzerine hiç etki etmedi. Aynı hayvanlarda ksantin oksidaz inhibitörü oksipurinol de KB'yi düşürdü.Bu durum ksantin oksidazın bu işlemde rol oynadığını kuvvetle düşündürür(114). NADH/NADPH oksidaz ve vasküler ROS oluşumu anjiotensin II, trombin, platelet-derived growth factor, tumor growth factor-alfa ve laktozilseramid ile vasküler düz kas hücrelerin uyarılması sonucu artırılır(115-119). Vasküler ROS üretiminde esas dikkati çeken eNOS, sitokrom p 450 redüktaza benzer bir enzimdir ki elektron taşıyıcı NADPH'tan prostetik hem grubuna flavin aracılı elektron transportunu katalize eder.Bu enzim NO oluşumu için L-Arginin guanidino nitrojenine elektron transferetmek için hem grubunun yakınına bağlanan tetrahidrobiopterine ihtiyaç duyar. L-Arginin ya da tetrahidrobiopterin yokluğunda, eNOS oksijen radikali ve hidrojenperoksit üretebilir. Bu fenomen NOS uncoupling olarak tanımlanır.Bir çok enzim saflaştırma çalışmalarında bu fenomen gösterilmiştir (111,120,121).

2.6.4. Hemodinamik Faktörlere Bağlı Endotel Cevabı

Endotelden salınan maddeler dışında, damar içerisindeki kan akım hızı ve KB dedüz kas tonüsünü etkilemektedir. Akım hızındaki artış (shear stress) iyon kanallarını (kalsiyum, potasyum ve sodyum) etkileyerek eNOS enzimini aktive eder ve endotel hücrelerinden NO sentezini uyarır. Basınç artışı ve gerilme ise endotelden NO'nun açığa çıkmasını azaltır. Nitrik oksidin azalması veya kaybı öncelikle ateroskleroz için zemin hazırlamaktadır (97,107). Bu ilişkinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte üç teori ileri sürülmüştür:

1- Hücre membranındaki lipid içeriğinin değişimi: Hücre membranındaki bu değişikliğin sonucunda yeterli NO üretimine karşın NO'nun düz kas hücrelerindeki etkisi sınırlıdır. Hiperlipidemi olgularında aşırı düşük dansiteli lipoprotein (LDL) üretimi okside LDL oluşumunu arttırarak endojen NOS enziminin yıkımına neden olmaktadır.

2- Katabolizmanın artması: Vücuttaki NO'nun yarılanma ömrü oksijene hemoglobin ve süperoksit ile reaksiyonuna bağlıdır. Süperoksit ile NO'nun reaksiyonu sonucu

peroksinitrit (ONOO-) meydana gelmektedir. Peroksinitrit düşük konsantrasyonlarda NO benzeri (vazodilatasyon, trombosit aggregasyonu ve damar duvarına lökosit adezyonunu azaltmak gibi) etkiler gösterirken yüksek konsantrasyonlarda toksik etki göstermektedir (107,122).

3- Biyo-yararlanımın azalması: Büyük ve küçük koroner arterlerin tonüsü plazmayla taşınan (epinefrin, vazopresin), trombositlerden salınan (serotonin, adenzin) veya damar adventisiyasındaki sinir uçlarından açığa çıkan (norepinefrin) vasoaktif ajanlar tarafından sağlanmaktadır. Bu faktörler ayrıca damar endoteli tarafından lokal olarak da salınabilmektedir. Endotel yüzeyinde nitrik oksidin biyo-yararlanımının azalması, gerek dolaşımdaki gerekse lokal vazokonstriktör faktörlerin daha baskın hale gelmesi sonucu endotel kökenli vazodilatasyon bozulmakta ve ateroskleroz için zemin hazırlanmaktadır (97,107).

2.6.5. Mikrovasküler Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Mikrosirkülasyonun izlenmesi, klinikte, medikal ya da cerrahi girişimlerden hangisinin uygulanacağına karar vermede, risk sınıflandırmasında, hastalığın ilerlemesi veya tedavinin yararının değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Yapısal ve fonksiyonel bozuklukların EHT üzerindeki göreceli katkıları nedeni ile sorunlar farklı vasküler yataklarda farklı olabilir ve hipertansiyon modelleri çeşitlilik gösterebilir. Bu nedenle, antihipertansif tedaviler de farklılıklar taşır. Hipertansiyon tedavisinde ilaç gruplarını karşılaştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Bununla birlikte, hedeflenen KB kontrolünün sağlanabilmesi için, hipertansiflerin yarıdan fazlasında en azından iki ilaç, üçte birinde ise üç veya daha fazla ilaç kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle, bunlar, çoğu zaman iki ilacı karşılaştıran çalışmalar değil, iki farklı tedavi stratejisini karşılaştıran çalışmalar halini almaktadır. Bundan dolayı, büyük çalışmaların sonuçlarına bakarak bir ilaç grubunun diğer ilaç grubuna üstün olduğu yorumunu yapmak kolay değildir.

Son yıllarda insan deri kan akımı üzerinde yapılan çalışmalar bu vasküler yatakların diğer mikrovasküler yapıları da temsil edebileceği düşüncesini doğurmuştur. Bu çalışmalarda EHT'yi de kapsayan pek çok hastalıkta mikrovasküler fonksiyonları değerlendirmeyi olanaklı kılan pek çok veri toplanmıştır(123-127) .

Spektral analiz yöntemleri (Fast Fourier Transform, FFT ve Wavelet analizi), laser Doppler (LD) yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı sinyalinin, her biri farklı

bir kontrol mekanizması ile ilişkisi olan 6 farklı frekans bandına ayrılabilceğini göstermektedir.(127-129) Bunlardan lokal kontrol mekanizmaları ve bu mekanizmaların frekans bantları: NO'dan-bağımsız endotelial aktivite (0,005-0,0095 Hz), NO'ya-bağımlı endotelial aktivite (0,0095-0,021 Hz), sempatik nörojenik aktivite (0,021-0,052 Hz) ve intrinsik miyojenik aktivite (0,052-0,145 Hz) şeklinde sıralanmaktadır(128). Lokal mekanizmaların aktiviteleri ile ilişkili bu sinyallerin yanısıra solunum sistemi aktivitesiyle ilgili sinyaller (0,145-0,6 Hz) ile arteriyel sistemce mikrovasküler yapılara kadar iletilen ve kalbin pompalama etkinliğini yansıtan kardiyak pulsar (0,6-2 Hz) da Fourier/Wavelet spektrumlarında görülmektedir(128-129). Böylece, mikrovasküler yapılardaki kan akımını kontrol eden ve biri bu yapıların kendi özünde olan lokal (miyojenik, nörojenik, NO), diğeri ise bu sistemi dışarıdan etkileyen merkezi (kalp-solunum sistemi) olmak üzere iç (intrinsik) ve dış (ekstrinsik) iki sistemden söz edilebilir (130). Endotel fonksiyon bozukluğunun kardiyovasküler hastalıkların pek çoğunun ortak özelliği olması nedeni ile lokal frekans bandının NO ile ilgili bölümü bilimsel çalışmalarda daha çok incelenmiştir (128-129). Bununla birlikte, EHT gibi bir hastalıkta sadece endotel fonksiyon bozukluğu değil, miyojenik fonksiyon bozukluğu da görülmektedir (131).Lokal mekanizmaların birbirleri ile uyumu ve birlikte etkinlik göstermeleri çok önemlidir ve bu önem LD sinyalinin fraktal analizinde açıkça görülmektedir(123,130,132).Ayrıca, lokal mekanizmaların bir bütün olarak mikrovasküler yapıların kan akışına karşı direncini düzenlediğini, merkezi sistemin ise kan akışını sağlayan sürücü kuvveti (kalbin pompalama etkinliğinin oluşturduğu arteriyel basınç farkı ve venöz dönüş için solunum aktivitesinin oluşturduğu basınç farkı) oluşturduğunu vurgulamak gerekir. Buna göre, mikrodolaşımdaki merkezi kökenli sinyaller, makrodolaşımın iletim ve pulsarı sönmümlendirme işlevini hangi ölçüde yerine getirebildiği konusunda da ipuçları taşır. Lokal sinyaller ise, pompanın sağladığı kan akımını, oluşturduğu engellerin düzeyini değiştirerek kontrol eden lokal mekanizmalardan kaynaklanır. Bu nedenle, mikrodolaşımdaki merkezi ve lokal mekanizmalarla ilişkili sinyalleri incelemek, mikro/makro-vasküler yapıların fonksiyonel durumunu belirlemede ve onların birbirleri ile etkileşiminin sağlıklı işleyip işlemediğini saptamada yararlı olabilir.

Bu tezin amacı, LDF yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı sinyallerini spektral analiz yöntemi ile analizleyerek farklı antihipertansif ilaçların mikrovasküler kontrol mekanizmaları üzerindeki etkilerini karşılaştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Grupları

Çalışma için Üniversitemiz Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 22/12/2012 gün ve 19 sayılı karar ile onay alınmıştır (Protokol No: 10-12-22-19). Tüm bilgiler kişilere ayrıntılı olarak anlatılmış, kabul eden ve aşağıda sıralanan kriterlere uyanlar çalışmaya dahil edilmiş ve çalışmada Helsinki Deklerasyonu 2008 prensiplerine uyulmuştur. Kontrol altında olan 56 EHT'li hasta (13 beta-bloker, 13 ACEİ, 13 Ca-kanal blokeri ve 17 ARB) çalışmaya alınmıştır. Hastaların tümü üniversitemiz Kardiyoloji ve Dahiliye Polikliniklerine gelen hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri şöyledir:

- Sigara içmemek,
- Çalışma öncesinde aspirin vb ilaçları almamak, alkol ve kafeinli içecekler kullanmamak,
- Vücut kütle indisi 30 kg/m^2 değerinin altında kalmak,
- Diyabet, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, kronik renal yetmezlik, periferik damar hastalığı, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi mikrovasküler kan akımını etkileyebilecek ek bir rahatsızlığı olmamak,
- Günlük yaşamda fiziksel olarak aktif olmak, fakat özel bir egzersiz programına katılmıyor olmamak.

Esansiyel hipertansiyonlu hasta grubu için, yukarıdaki kriterlere ek olarak, hastaya EHT tanısı konmuş olması ve SKB/DKB'nin antihipertansif ilaç ile (140/90) değerlerinin altında olması koşulları aranmıştır.

3.2. Deri Kan Akımı Sinyallerini Elde Etme Yöntemi ve Kayıtlama Sistemi

3.2.1. Lazer Doppler Flowmetre

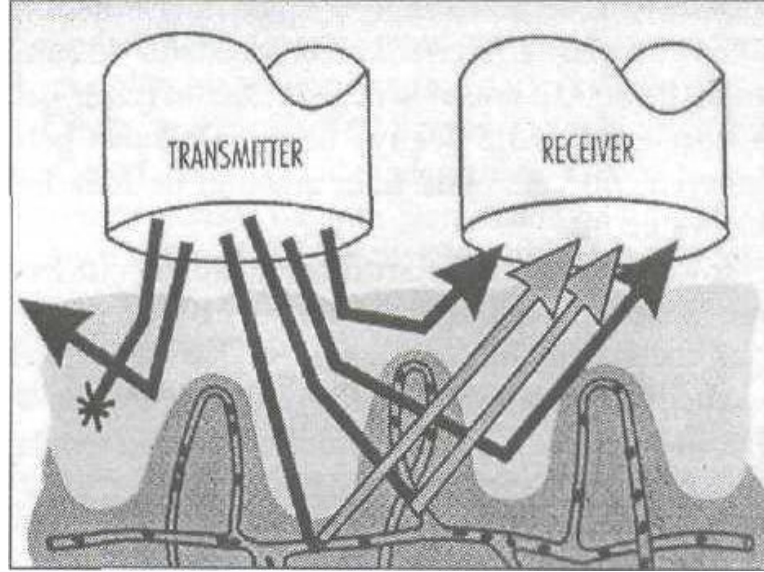
LDF, mikro-vasküler yapılardaki kanakımı ile ilgili bilgi edinmemizi sağlayan, invaziv olmayan bir yöntemdir. Dokuların kanlanması ve kanın akış hızı bu teknikle incelenebilir. İlk olarak, 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanan bu yöntem, günümüzde, tıbbın birçok alanında yaygın bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır.

LAZER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) uyarılma altında gerçekleşen ışınım yoluyla ışık enerjisinin amplifikasyonu anlamına gelen İngilizce sözcüklerin baş harflerinden oluşan bir terimdir (133).

LDF yöntemi doppler kayması ilkesine dayanır. Doppler kayması, Johann Christian Doppler isimli Avusturyalı bir fizikçi tarafından, 1842 yılında tanımlanan bir gözlemdir. Bu gözleme göre kaynağın ve/veya gözlemcinin hareketli olması durumunda gözlenen frekans kaynağın frekansından farklıdır ve frekansta gözlenen kayma Doppler olayı olarak adlandırılır. Eğer kaynak ile gözlemci birbirine yaklaşıyorsa gözlenen frekans büyür, tersi durumda ise küçülür (133-135).

Doppler olayı temel alınarak damarlar içinde akan kanın şekilli elemanlarından yansıyan ışığın frekansında ortaya çıkan kayma detekte edilebilir. Frekanstaki kayma yansıtıcının hareket hızı ile ilişkilendirilebileceğinden kanın akış hızı incelenebilir (133-137). Böyle bir kan akımındaki yansıtıcı elemanlar çoğunlukla kırmızı kan hücreleridir. Bu nedenle, Laser Doppler prensibinde belirlenen hız kırmızı kan hücrelerinin hareket hızıdır.

Tıpta doku kan akımının sürekli venoninvasiv ölçümü amacıyla LDF yönteminden yararlanılır ve bu yöntemde düşük güçlü monokromatik laser ışını bir optik fiber aracılığı ile deri yüzeyinden dokuya uygulanır. Işının bir kısmı dokuda absorbe olurken, büyük bir kısmı dokudan yansır. Işığı yansıtan hareketsiz yapılar dalgaboyunu değiştirmezken hareketli kan hücreleri Doppler kaymasına neden olurlar. Ölçüm probu laser ışınlarının dokuya uygulanmasını sağlayan verici fibere ek olarak dokudan geri saçılan ışınları fotodetektöre taşıyan alıcı fiber de içerir (Şekil 1). Böylece, alıcı fiberdeki Doppler kaymasını içeren sinyaller perfüzyon veya flux olarak tanımlanan nicelikler hakkında bilgi taşır. Gerçekte alıcının detekte ettiği sinyallerin büyüklüğü kırmızı kan hücrelerinin sayısı ve hızına bağlıdır (136,138-142).



Şekil 1. Deride mikrovasküler yapıların organizasyonu ve bir LDF probunun kan akımı ölçmek için deri yüzeyine uygulanması.

3.2.2. LDF Cihazı

Bir LDF cihazı lazer ısın kaynağı, fotodetektör, fiber optik probe ve sinyal işlemci olmak üzere 4 ana bölümden oluşur (135-136,143-144). Lazer ısın kaynağı olarak dalgaboyu 620-1500 nm aralığında bir değere sahip kızıl ve kızıl ötesi lazer ısınlarını üretebilen diyot laserler kullanılmaktadır (135, 140-141,145). Yarı-iletken diyotlar LDF uygulamalarında en sık kullanılan fotodetektörlerdir (136,141). Proplar, lazer ısınlarını dokuya uygulayan bir verici fiber ile dokudan geri saçılan ısınları foto-detektöre taşıyan alıcı fiberden oluşmaktadır (Şekil 1). Fiberlerin çapları 50 ile 2000 μ arasında değişmektedir. Sinyal işlemci foto-detektörden gelen sinyali, anlamlı verilere dönüştüren kısımdır. Bu sinyallerden elde edilen değerler, “perfüzyon” veya “flux” olarak tanımlanır. Perfüzyon; kan hücrelerinin bölgesel süratinin (speed) ve konsantrasyonlarının bir ifadesidir. Bununla birlikte, farklı çalışmalarda kullanılan LDF cihazlarından elde edilen perfüzyon değerinin kalibrasyonu henüz sağlanamadığından elde edilen değerlerin mutlak olmadığı ve belirli bir sürede, belirli hacimdeki bir dokudan geçen gerçek hücre sayısı gibi, fizyolojik bir tanımlamayı ifade etmekten çok uzak olduğu bildirilmektedir (135-136,141,143-144,146).

LDF sisteminin ölçüm derinliği, genellikle doku yüzeyinin altında, laser ışığının penetre olduğu ve yüzeye geri dönebildiği derinliğin, yaklaşık 2/3'lük kısmı olarak

tarif edilmektedir. Ölçülen derinlik, kapiller yatağın yapısı ve yoğunluğu gibi doku özelliklerine, ışığın dalga boyuna ve probdaki fiberler arası uzaklığa bağlıdır. Ayrıca, lazerin dalga boyu kısaldıkça, penetrasyon yeteneği de azalmaktadır (135,140,145-146,).

Çalışmamızda, bağlı deri kan akımı (blood perfusion unit, BPU) bilgisi, dalgaboyu 780 nm ve çıkış gücü 1 mW olan bir lazer ışığı kaynağını kullanan laser Doppler akım (Laser Doppler Flowmeter) modülü ile saptanmıştır. Bu sistem yaklaşık olarak 1 mm³ lük bir deri bölgesindeki kan akımını saptamayı olanaklı kılmaktadır. Bu modülden çıkan bilgiler, analizlenmek üzere, analog verileri sayısal verilere dönüştüren bir veri toplama sistemi (Data Acquisition System; Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) ile bir bilgisayara aktarılmıştır. Bilgisayara veri aktarmada, örnekleme hızı 200 örnek/s olarak seçilmiştir.

3.3. Termal Hiperemi

Çalışmamızda, deri mikrodolaşım sisteminin lokal vazodilatör mekanizmalarını etki ile aktive etmek için ısısal uyarın kullanılmıştır. Bu amaçla, yaklaşık 0,8 cm² yüzey alanına sahip bir deri bölgesine ısısal uyarın uygulamayı sağlayan bir sistemden (Moor Instruments Co., Devon, UK) yararlanılmıştır. Yüzeysel deri sıcaklığını $\pm 0,3^{\circ}\text{C}$ doğrulukla 45°C değerine kadar ısıtma olanağı sağlayan bu sistemin probu, ısıtılan bölgenin merkezindeki kan akımı değişikliğini ölçebilmek için, laser Doppler akım modülünün probu ile birlikte kullanılabilir. Böylece, biri diğerinin merkezine yerleştiren ve kan akımını ölçmeyi, diğeri ise ısısal uyarın uygulamayı sağlayan iki probdan oluşan bu sistem çift taraflı yapışkan bir bant ile kan akımının ölçüleceğı deri yüzeyine yapıştırılmıştır.

3.4. Deri Kan Akımı Ölçümü

Kan akımı ölçme işlemine başlamadan önce kişiler en az yarım saat süre ile dinlendirilmiştir. Dinlenme işleminin ardından KB ölçülmüş, sağ ön kolda yüzeysel venlerin olmadığı volar bölgeye problar yerleştirilerek kişiler yatar pozisyonda iken 30 dk süre ile bazal kan akımı kaydı alınmıştır. Bu sürenin sonunda sabit bir lokal ısısal uyarın (42°C) uygulanmış (147) ve ısısal uyarın uygulama işlemi sürdürülürken kan akımı kayıtlama işlemine en az 30 dk daha devam edilmiştir (147).

3.5. Veri Analizi

3.5.1. Spektral Analiz

Laser Doppler yöntemi ile kayıtlanan deri kan akımı gözlem yapılan yerin konumuna hatta gözlem zamanına bağımlı olan değişken özellikler taşır. Yöntemin bu zayıf yönlerinden kurtulabilmek için, zamana bağlı LD sinyali yerine onun bileşenlerini frekansa bağlı olarak belirlemeyi olanaklı kılan spektrum analizi veya LD sinyalinin lineer olmayan özelliklerini ortaya koyan fraktal analiz gibi analiz yöntemleri geliştirilmiştir (128-133).

Bazal kan akımı kayıtlarının ve lokal ısısal uyarana karşı elde edilen yanıtların spektral analizlerinde AcqKnowledge Software (Biopac Systems, Inc., Santa Barbara, CA, USA) adlı bir bilgisayar yazılımından yararlanılmıştır. Bu yazılım kullanılarak güç spektrumu yoğunluğu (power spectral density, PSD) olarak adlandırılan ve zamana bağlı LD sinyallerinin frekans uzayındaki dönüşümlerini veren işlemler gerçekleştirilmiştir. Kullanılan algoritma 2'nin tam katı olan sayıda veri kullanmayı gerektirdiğinden tüm hesaplamalarda 2^{17} veri kullanılmıştır. Zamana bağlı sinyalin ortalama değeri bulunmuş ve bu değer sinyalden çıkarılarak analiz yapılmıştır. Ayrıca, bu sinyalin eğilimleri (trend) yok edilmiş, sinyalin başlangıç ve bitim noktalarındaki verilere ait değerlerin eşit olmamasından kaynaklanan ve olması gerekenden daha yüksek frekanslara sahip bir spektrum elde edilmesine neden olacak kusurlardan kurtulmak için yazılımın "hanning" olarak adlandırılan pencereleme fonksiyonu (windowing transformation) kullanılmıştır. Örnekleme hızı (200 örnek/s) ve 2^{17} olan toplam örnek sayısı dikkate alındığında spektrumdan elde edilebilecek en düşük ve en yüksek frekanslı bileşenlerin frekanslarının sırası ile 0,003 Hz ve 100 Hz olacağı kolayca görülebilir. Bu değerlerin literatürde verilen en düşük frekanslı lokal mekanizma (0,005 Hz) ile en yüksek frekanslı merkezi mekanizmayı (2 Hz) kapsadığı açıktır. Bununla birlikte, güç spektrumu kardiyak frekansın harmoniklerini de içerebilmekte ve yüksek frekans sınırı 16 Hz değerine doğru yanaşabilmektedir (131). Bu nedenle, bu çalışmada üst frekans sınırı 2 Hz yerine 16 Hz olarak alınmıştır.

Yine aynı bilgisayar yazılımının matematiksel işlemleri gerçekleştirilebilme özelliği kullanılarak PSD eğrilerinin integralleri 1'e normalize edilmiştir. Diğer bir deyişle, her bir PSD eğrisinin integrali 1'e eşit olacak şekilde düşey eksendeki

değerler yeniden hesaplanmıştır. Buradaki amaç, mekanizmaların toplam güç spektrumu içindeki bağıl paylarını belirlemek ve bulunan sonuçları birbirleri ile karşılaştırılabilir verilere dönüştürmektir.

3.5.2. İstatistiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme; Tüm veri analizleri SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5. Paket Programı ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, normal dağılım gösterenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyenler medyan, 25. ve 75. kuartil olarak verildi. Nitel veriler ise n ve oran olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli veriler grup sayısına bağlı olarak bağımsız yapıdaki veriler t testi ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen verilerin grup sayılarına göre bağımsız gruplardan oluşan veriler ise, Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerin grup sayılarına göre ise Kruskal-Wallis ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. $P < 0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Deneklerin demografik ve klinik verileri Tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo4.1. Farklı ilaçlar kullanılarak antihipertansif tedaviye tabi tutulan hastaların demografik ve klinik verileri.

	B-Bloker	ACEİ	ARB	Ca- Bloker
Yaş	58,54± 6,62	51,54 ± 9,84	53,26 ± 7,62	55, 69 ± 7,4
Cinsiyet (K/E)	10 / 3	8 / 5	11 / 6	9 / 4
Boyu	1,66 ± 0,07	1,71 ± 0,1	1,68 ± 0,09	1,68 ± 0,07
Kilosu	70,00 ± 9,87	76,77 ± 11,06	73,84 ± 11,1	76,07 ± 8,95
Vücut kütle indisi	25,39 ± 3,01	26,26 ± 1,99	26,05 ± 1,86	27,0 ± 2,32
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125,77 ± 9,09	128,08 ± 7,78	128,16 ± 9,89	125,00 ± 13,84
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74,62 ± 7,21	80,00 ± 7,64	78,68 ± 9,55	77,69 ± 7,53

Tablo4.2. Farklı monoterapi uygulanan EHT’li hasta gruplarının çeşitli karakteristik özelliklerinin istatistiksel analiz sonuçları.

	Yaş	VKI	SKB	DKB
	Mean±sd	Mean±sd	Mean±sd	Median(25-75)
Ca Kanal Bloker	55.69±7.41	27.00±2.32	120.0 (117.5-140.0)	80.0 (70.0-81.25)
β Bloker	58.54±6.62	25.39±3.01	130.0 (122.5-130.0)	75.0 (70.0-80.0)
ARB	53.26±7.61	26.04±1.86	130.0 (122.5-133.7)	80.0 (70.0-87.5)
ACEİ	51.53±9.83	26.26±1.98	130.0 (123.75-131.25)	80.0 (70.0-85.0)
p*	p=0.128(+)	p=0.356(+)	p=0.802(-)	p=0.440(-)

Analiz kruskal-wallis one way analysis of variance ile yapılmıştır.

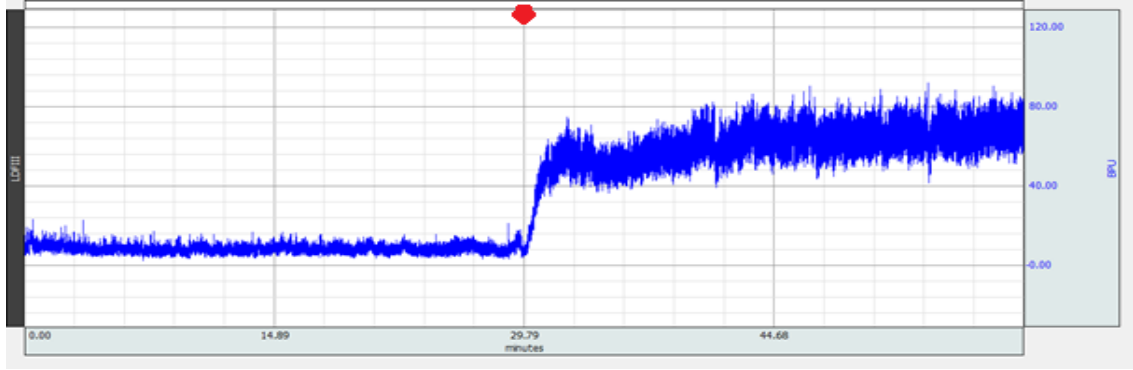
(+)parametric

(-)nonparametric

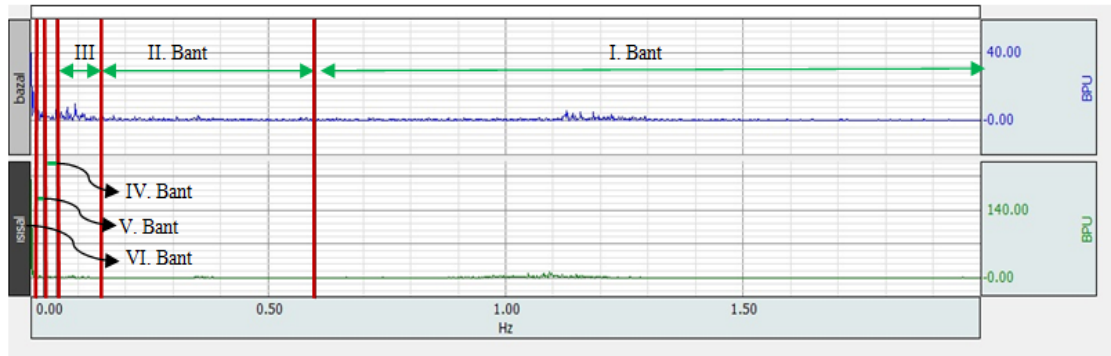
Yukarıdaki tabloda görüldüğü gibi bütün monoterapi alan ilaç gruplarında yaş, vücut kitle indeksi, SKB ve DKB istatistiksel olarak homojendir.

Farklı ilaçlar kullanılarak antihipertansif tedaviye tabi tutulan EHT'li hasta gruplarından kayıtlanan LDF sinyalleri Şekil 2, 4, 6 ve 8'de Fourier analizi sonucu hesaplanan güç spektrumu yoğunluğu eğrileri Şekil 3, 5, 7, ile 9' da ve güç spektrumu yoğunluğu eğrilerinden her bir frekans bandı için bulunan veriler Tablo 3'de verildi. Bu tablo, her bir monoterapi yöntemi için, aynı bir frekans bandındaki bazal ve ısısız uyarana karşı yanıt değerlerini karşılaştırmaktadır. Bu verilerin NO'dan bağımsız endotelial aktiviteye karşılık gelen VI nolu frekans bandı incelendiğinde yalnızca kalsiyum kanal blokeri kullanılan hastalarda ısısız uyarana karşı anlamlı bir yanıt olduğu görülmektedir. Diğer monoterapi yöntemleri için, bu bantta böylesine istatistiksel anlamlı bir yanıt yoktur. Nitrik oksite bağımlı endotelial aktiviteye karşılık gelen II nolu bant tüm monoterapi grupları için benzer sonuca sahiptir ve ısısız uyarana karşı yanıt yoktur. Benzer durum, ACE inhibitörünün kullanıldığı EHT'li hasta grubu hariç, nörojenik aktivite ile ilgili III nolu bölgede de görülmektedir. III nolu bölgede ACE inhibitörü kullanan hastaların ısısız uyarana yanıtı istatistiksel olarak anlamlı ve önemlidir. Myojenik aktivite ile ilgili IV nolu bölgede ısısız uyarana karşı yanıt tüm monoterapi yöntemleri için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

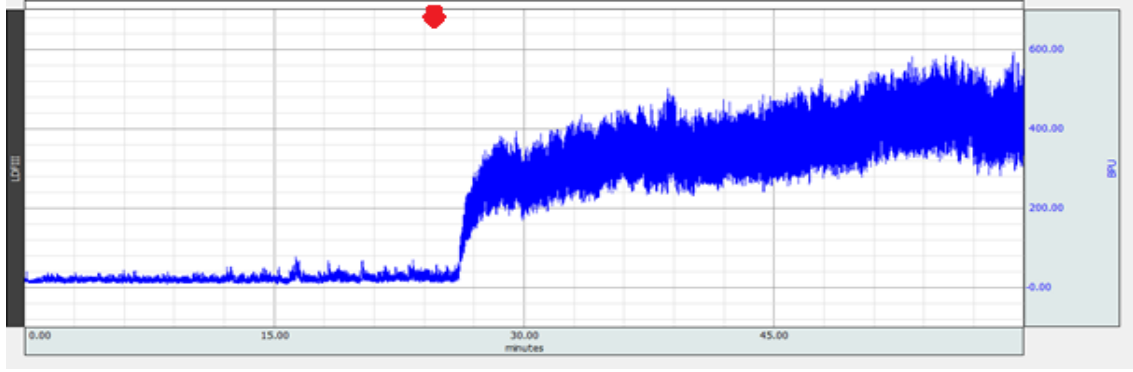
Her bir frekans bandı için, hem bazal hem de ısısız uyarana dikkate alınarak monoterapi yöntemleri arasında yapılan karşılaştırmaların hiçbiri anlamlı bulunmamıştır.



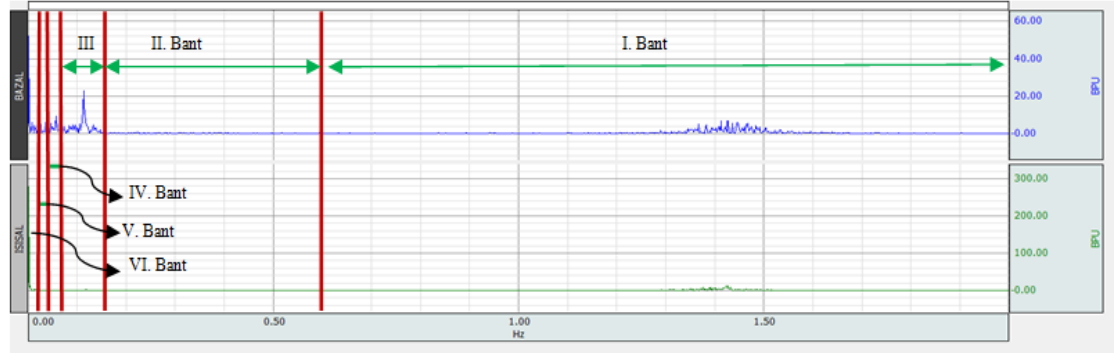
Şekil 2. ACE İnhibitörü kullanarak tedavi edilen bir EHT'li hastadan LDF yöntemi ile kayıt alınan ve bu tedavi grubunu temsil eden bir deri kan akımı örneği. Eğrinin başlangıç bölümü bazal kan akımı kaydını, kırmızı ok ısısal uyarının uygulandığı anı ve eğrinin devam eden bölümü ise ısısal uyarın uygulanmaya devam ediliken kayıtlanan kan akımını göstermektedir. EHT: Esansiyel hipertansiyon LDF: Lazer doppler flowmetre



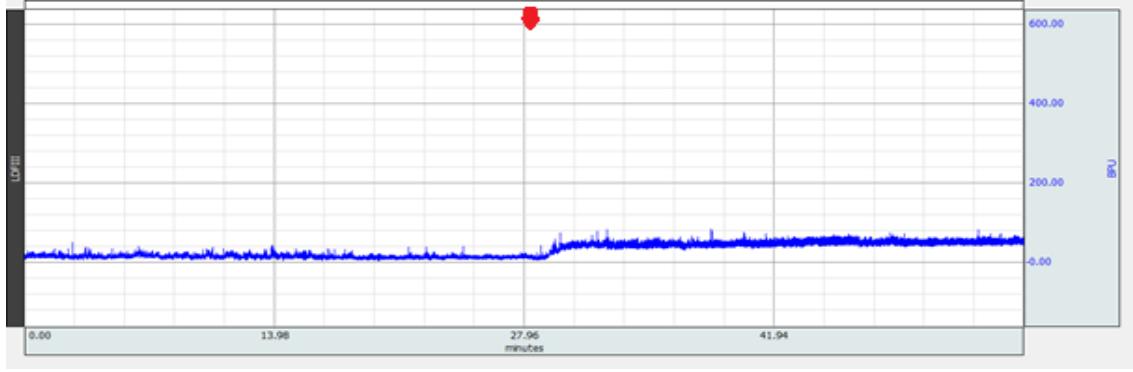
Şekil 3. Yukarıda Şekil 2 de görülen bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin Fourier analizi kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Şekillerde verilen bölgeler; I: kardiyak aktivite, II: solunum aktivitesi, III: myojenik aktivite, IV: nörojenik aktivite, V: NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve VI: NO'dan bağımsız endotelial aktivite ile ilgili frekans bantlarını göstermektedir. NO: Nitrik oksit



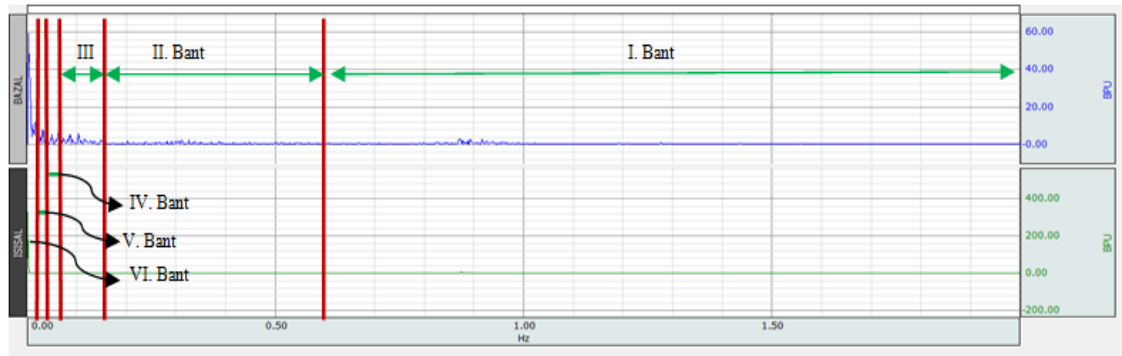
Şekil 4. ARB kullanarak tedavi edilen bir EHT'li hastadan LDF yöntemi ile kayıtlanan ve bu tedavi grubunu temsil eden bir deri kan akımı örneği. Eğrinin başlangıç bölümü bazal kan akımı kaydını, kırmızı ok ısısal uyarının uygulandığı anı ve eğrinin devam eden bölümü ise ısısal uyarın uygulanmaya devam edilken kayıtlanan kan akımını göstermektedir. EHT: Esansiyel hipertansiyon LDF: Lazer doppler flowmetre



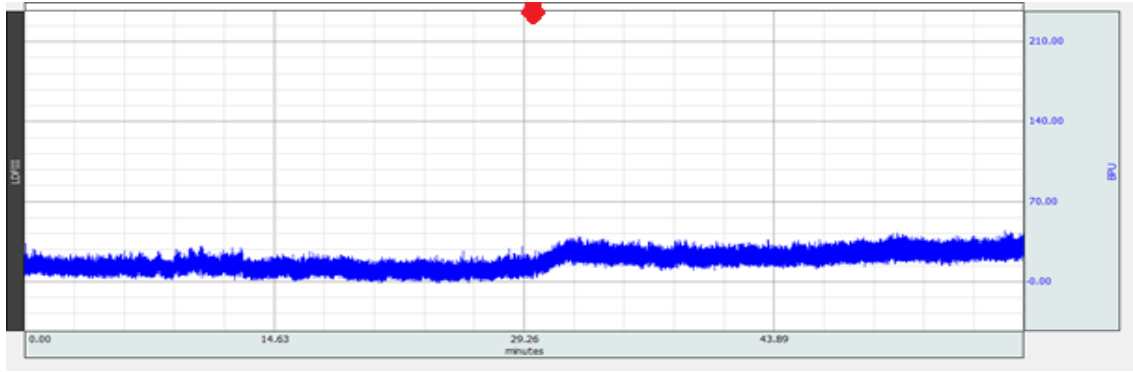
Şekil 5. Yukarıda Şekil 4 de görülen bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin Fourier analizi kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Şekillerde verilen bölgeler; I: kardiyak aktivite, II: solunum aktivitesi, III: myojenik aktivite, IV: nörojenik aktivite, V: NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve VI: NO'dan bağımsız endotelial aktivite ile ilgili frekans bantlarını göstermektedir. NO: Nitrik oksit



Şekil 6. Beta-bloker kullanarak tedavi edilen bir EHT'li hastadan LDF yöntemi ile kayıtlanan ve bu tedavi grubunu temsil eden bir deri kan akımı örneği. Eğrinin başlangıç bölümü bazal kan akımı kaydını, kırmızı ok ısısal uyarının uygulandığı anı ve eğrinin devam eden bölümü ise ısısal uyarın uygulanmaya devam edilken kayıtlanan kan akımını göstermektedir. EHT: Esansiyel hipertansiyon, LDF: Lazer doppler flowmetre

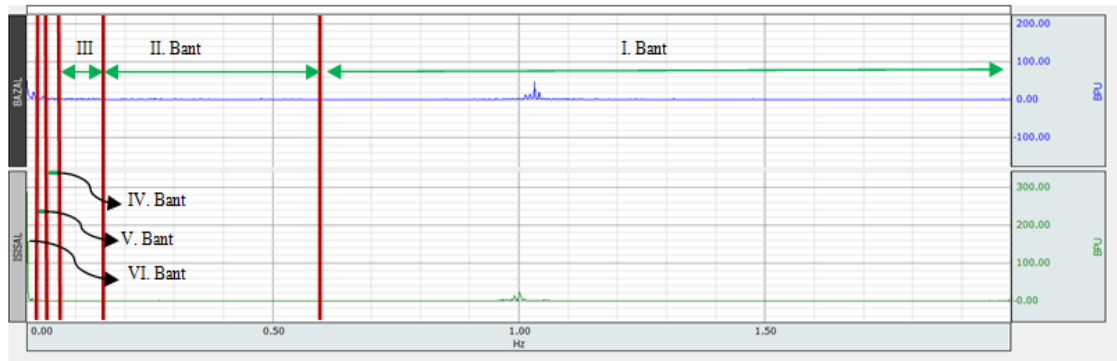


Şekil 7. Yukarıda Şekil 6 de görülen bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin Fourier analizi kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Şekillerde verilen bölgeler; I: kardiyak aktivite, II: solunum aktivitesi, III: myojenik aktivite, IV: nörojenik aktivite, V: NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve VI: NO'dan bağımsız endotelial aktivite ile ilgili frekans bantlarını göstermektedir. NO: Nitrik oksit



Şekil 8.Kalsiyum kanal bloker kullanarak tedavi edilen bir EHT'li hastadan LDF yöntemi ile kayıtlanan ve bu tedavi grubunu temsil eden bir deri kan akımı örneği.

Eğrinin başlangıç bölümü bazal kan akımı kaydını, kırmızı ok ısısal uyarının uygulandığı anı ve eğrinin devam eden bölümü ise ısısal uyarın uygulanmaya devam ediliken kayıtlanan kan akımını göstermektedir.ETH:Esansiyel hipertansiyon
LDF:Lazer doppler flowmetre



Şekil 9. Yukarıda Şekil 8 de görülen bazal ve ısısal uyarana yanıt eğrilerinin Fourier analizi kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu eğrileri. Şekillerde verilen bölgeler; I: kardiyak aktivite, II: solunum aktivitesi, III: myojenik aktivite, IV: nörojenik aktivite, V: NO'ya bağımlı endotelial aktivite ve VI: NO'dan bağımsız endotelial aktivite ile ilgili frekans bantlarını göstermektedir.NO:Nitrik oksit

Tablo4.3. Farklı monoterapi yöntemlerinin mikrovasküler kan akımı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkisi.Tablodaki veriler bu kontrol mekanizmalarının LDF sinyallerinden (bazal ve ısıl uyarana yanıt) ilgili frekans bantları kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu, PSD (BPU²/f), değerlerini göstermektedir. BPU: kan perfüzyon birimini (blood perfusion unit, BPU) f ise frekansı göstermektedir.

	VI(NO'dan BAĞIMSIZ ENDOTELİYAL AKTİVİTE)		V (NO'ya BAĞIMLI ENDOTELİYAL AKTİVİTE)		IV (NÖROJENİK AKTİVİTE)		III (MYOJENİK AKTİVİTE)		II (SOLUNUM AKTİVİTESİ)		I (KARDİYAK AKTİVİTE)	
	0.005-0.0095Hz.		0.0095-0.021 Hz.		0,021-0,052 Hz.		0.052-0.145 Hz.		0.145-0.6 Hz		0.6-2.0 Hz.	
	GSY (BPU ² /f)		GSY (BPU ² /f)		GSY (BPU ² /f)		GSY (BPU ² /f)		GSY (BPU ² /f)		GSY (BPU ² /f)	
	Bazal	Isıl	Bazal	Isıl	Bazal	Isıl	Bazal	Isıl	Bazal	Isıl	Bazal	Isıl
Kalsiyum Kanal Bloker	0.04 (0.02-0.08)	0.02 (0.01-0.05)	0.05 (0.02-0.07)	0.02 (0.01-0.04)	0.04 (0.03-0.06)	0.03 (0.01-0.06)	0.05 (0.02-0.08)	0.02 (0.01-0.03)	0.11±0.10	0.05 (0.02-0.12)	0.34±0.2	0.54 (0.34-0.71)
Beta-Bloker	0.04 (0.02-0.09)	0.05 (0.02-0.06)	0.05 (0.03-0.10)	0.02 (0.02-0.05)	0.06 (0.03-0.11)	0.03 (0.02-0.05)	0.08 (0.04-0.12)	0.03 (0.02-0.05)	0.13±0.08	0.05 (0.03-0.12)	0.32±0.2 1	0.32 (0.23-0.64)
ARB	0.03 (0.01-0.06)	0.04 (0.01-0.05)	0.05 (0.03-0.09)	0.02 (0.01-0.13)	0.05 (0.03-0.08)	0.03 (0.02-0.07)	0.05 (0.03-0.12)	0.04 (0.02-0.05)	0.12±0.11	0.06 (0.01-0.15)	0.34±0.1 6	0.30 (0.26-0.47)
ACEİ	0.03 (0.03-0.11)	0.02 (0.01-0.08)	0.04 (0.03-0.09)	0.02 (0.01-0.04)	0.06 (0.05-0.1)	0.03 (0.02-0.03)	0.08 (0.05-0.15)	0.03 (0.01-0.05)	0.14±0.11	0.04 (0.03-0.11)	0.34±0.1 8	0.45 (0.32-0.54)
p*	p=0.639 (-)	P=0.477 (-)	P=0.879 (-)	P=0.852 (-)	P=0.226 (-)	P=0.434 (-)	P=0.186 (-)	P=0.215 (-)	P=0.965 (+)	P=0.932 (-)	P=0.991 (+)	P=0.206 (-)

* Analiz olarak one way analysis of variance kullanıldı.GSY:Güç spektrum yoğunluğu, LDF:Lazer doppler flowmetre, ARB:Aniotensin reseptör blokeri, ACEİ:Anjiotensin reseptör blokeri
(+)parametric
(-)nonparametric

Tablo4.4. Her bir monoterapi yöntemi için, ısısal uyarının deri kan akımı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkisi. Tablodaki veriler bu kontrol mekanizmalarının LDF sinyallerinden (bazal ve ısısal uyarana yanıt) ilgili frekans bantları kullanılarak elde edilen güç spektrumu yoğunluğu, PSD (BPU²/f), değerlerini göstermektedir. BPU: kan perfüzyon birimini (blood perfusion unit, BPU) f ise frekansı göstermektedir.

		VI.BANT		V.BANT		IV.BANT		III.BANT		II.BANT		I.BANT	
		0.005-0.0095		0.0095-0.021		0.021-0.052		0.052-0.145		0.145-0.6		0.6-2.0 Hz.	
	GSY (BPU ² /f)	Mean± SD	Median (25-75)	Mean±S D	Median (25-75)	Mean±SD	Median (25- 75)	Mean±S D	Median (25- 75)	Mean±S D	Median (25- 75)	Mean±S D	Median (25- 75)
Ca Kanal Bloker	Bazal)	0.05±0.04	0.04 (0.02-0.09)	0.05±0.04	0.05 (0.02-0.08)	0.05±0.03	0.04 (0.02-0.04)	0.05±0.05	0.05 (0.02-0.05)	0.12±0.10	0.08 (0.05-0.18)	0.34±0.20	0.29 (0.20-0.52)
	Isısal p*	0.03±0.03	0.02 (0.01-0.05)	0.03±0.03	0.02 (0.01-0.05)	0.04±0.03	0.03 (0.01-0.06)	0.02±0.01	0.02 (0.01-0.03)	0.08±0.08	0.05 (0.02-0.12)	0.52±0.20	0.54 (0.33-0.73)
		p=0.013 (-)		p=0.069 (+)		p=0.702 (+)		p=0.029 (+)		p=0.154(+)		p=0.079(+)	
β Bloker	Bazal	0.06±0.05	0.04 (0.02-0.09)	0.07±0.05	0.05 (0.03-0.11)	0.07±0.04	0.06 (0.03-0.12)	0.10±0.07	0.08 (0.04-0.13)	0.13±0.08	0.13 (0.05-0.20)	0.32±0.20	0.25 (0.16-0.47)
	Isısal p*	0.04±0.027	0.05 (0.01-0.06)	0.04±0.04	0.02 (0.01-0.06)	0.05±0.05	0.03 (0.02-0.05)	0.04±0.02	0.03 (0.02-0.05)	0.08±0.06	0.05 (0.03-0.12)	0.41±0.20	0.32 (0.22-0.65)
		p=0.419(+)		p=0.114(+)		p=0.232(+)		p=0.016(+)		p=0.013(+)		p=0.263(+)	
ARB	Bazal	0.04±0.04	0.03 (0.01-0.06)	0.06±0.03	0.05 (0.03-0.08)	0.05±0.04	0.03 (0.03-0.08)	0.08±0.08	0.05 (0.03-0.01)	0.13±0.12	0.14 (0.04-0.17)	0.34±0.10	0.31 (0.17-0.44)
	Isısal p*	0.04±0.03	0.03 (0.01-0.05)	0.06±0.06	0.02 (0.03-0.07)	0.04±0.03	0.03 (0.02-0.07)	0.03±0.02	0.04 (0.02-0.05)	0.11±0.11	0.06 (0.01-0.15)	0.37±0.20	0.28 (0.23-0.33)
		p=0.570(+)		p=0.886(+)		p=0.225(-)		p=0.008(-)		p=0.225(-)		p=0.646(+)	
ACEİ	Bazal	0.07±0.06	0.03 (0.03-0.12)	0.06±0.04	0.04 (0.03-0.09)	0.06±(0.05- 0.1)	0.06 (0.04-0.11)	0.11±0.08	0.08 (0.05-0.16)	0.14±0.11	0.12 (0.05-0.18)	0.34±0.10	0.33 (0.22-0.42)
	Isısal p*	0.05±0.06	0.02 (0.03-0.09)	0.03±0.03	0.02 (0.01-0.04)	0.03±0.02	0.03 (0.02-0.03)	0.03±0.03	0.03 (0.01-0.05)	0.08±0.09	0.04 (0.03-0.11))	0.41±0.20	0.45 (0.32-0.54)
		p=0.574(+)		p=0.046(+)		p=0.001(-)		p=0.005(+)		p=0.003(+)		p=0.240(+)	

* Analiz olarak paired t-test uygulandı.GSY:Güç spektrum yoğunluğu, LDF:Lazer doppler flowmetre, ARB:Anjiotensin reseptör blokleri,

ACEİ:Angiotensin konverting enzim inhibitörü

(+)parametric

(-)nonparametric

Farklı ilaçlar kullanılarak antihipertansif tedaviye tabi tutulan EHT'li hasta gruplarından kayıtlanan LDF sinyalleri Şekil 2, 4, 6, 8'de Fourier analizi sonucu hesaplanangüç spektrumu yoğunluğu eğrileri Şekil 3, 5, 7, 9'da ve güç spektrumu yoğunluğu eğrilerinden her bir frekans bandı için bulunanveriler Tablo3'de verildi. Bu tablo, her bir monoterapi yöntemi için, aynı bir frekans bandındaki bazal ve ısısal uyarana karşı yanıt değerlerini karşılaştırmaktadır. Bu verilerin NO dan bağımsız endotelial aktiviteye karşılık gelenVI nolu frekans bandı incelendiğinde yalnızca kalsiyum kanal blokeri kullanılan hastalarda ısısal uyarana karşı anlamlı bir yanıt olduğu görülmektedir.(VI.Bant için değerler.Kalsiyum kanal blokeri için; bazal mean:0.05, ısısal mean:0.03 p:0.013. Beta bloker için; bazal mean:0.06, ısısal mean:0.04, p:0.419. ACEİ için; bazal mean:0.07 ısısal mean:0.05 p:0.574. ARB için; bazal mean:0.04 ısısal mean:0.04 p:0.570.) Diğer monoterapi yöntemleri için, bu bantda, böylesine istatistiksel anlamlı bir yanıt yoktur. Nitrik oksit bağımlı endotelial aktiviteye karşılık gelen V nolu bant tüm monoterapi grupları için benzer sonuca sahiptir ve ısısal uyarana karşı yanıt yoktur. Benzer durum, ACE inhibitörünün kullanıldığı EHT'li hasta grubu hariç, nörojenik aktivite ile ilgili IV nolu bölgede de görülmektedir. IV nolu bölgede ACE inhibitörü kullanan hastaların ısısal uyarana yanıtı istatistiksel olarak anlamlı ve önemlidir. (VI. Bant için değerler. Kalsiyum kanal blokeri için; bazal mean:0.05, ısısal mean:0.04, p:0.702. Beta-bloker için bazal mean:0.07 ısısal mean:0.05, p:0.232 ARB için bazal mean:0.05 ısısal mean:0.04, p:0.225 ACEİ için; bazal mean:0.06 ısısal mean:0.03 p:0.001) Myojenik aktivite ile ilgili III nolu bölgede ısısal uyarana karşı yanıt tüm monoterapi yöntemleri için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Diğer frekans bantları (I, II ve V) için, hem bazal hem de ısısal uyarana dikkate alınarak monoterapi yöntemleri arasında yapılan karşılaştırmaların hiçbiri anlamlı bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, kalsiyum kanal blokeri, beta-bloker, anjiyotension II reseptör antagonisti ve ACE-inhibitöründen sadece bir tanesinin kullanılmasıyla tedavinin (monoterapi) yürütüldüğü 4 EHT'li hasta grubunda deri mikrovasküler kan akımını LDF yöntemi ile kayıtladık ve kan akımını düzenleyen lokal mekanizmalarla ilişkili bilgileri birbirinden ayırmada Fourier analizinden yararlandık. Vasküler endotel fonksiyonlarını test etmek için ısısız uyaran uyguladık ve mikrovasküler yatakların yanıtlarını inceledik. Tezimizin ortaya koyduğu en önemli bulgu, iki nokta dışında, kullanılan monoterapi yöntemlerinin sonuçları arasında vasküler fonksiyonlar açısından anlamlı bir fark olmadığıdır. Bunlardan biri kalsiyum kanal blokerlerinin endotel fonksiyonlarında gerçekleştirdiği iyileşme değeri ise ACE inhibitörlerinin nörojenik aktivite üzerindeki etkisidir. Kullanılan dört monoterapi seçeneğinin ortak özelliği myojenik aktivitede küçülme oluşturması ve KB'yi düşürmüş olmasıdır. Bunun yanı sıra, dört EHT'li hasta grubunun da deri mikrovasküler yapılarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu ve birbirlerinden anlamlı farklılık taşımadığını bulduk.

Hipertansiyon tedavisindeki temel amaç, arteriyel KB'yi düşürmekle birlikte hedef organ hasarını engellemek ve dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarını azaltmaktır(148).Vazodilatasyon ile vazokonstriksiyon arasındaki denge vasküler homeostazis açısından çok önemlidir ve bu dengenin vazokonstriksiyon lehine bozulması iskeminin ve bunun sonucunda ortaya çıkankardiyovasküler rahatsızlıklar ile ateroskleroz oluşumunun altında yatan temel nedenlerden biridir (149).Endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerotik damar hastalığıyla ilişkisi bilinmektedir ve endotele bağımlıvazodilatasyondaki azalmanın aterosklerozun anjiyografik belirtilerinin ortaya çıkmasından daha önce geliştiği gösterilmiştir (150-152). Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ilaç tedavisinin endotel fonksiyonlarını tamamen düzeltip düzeltmediği halen tartışılmaktadır(153). Endotele bağımlı vazodilatasyon büyük ölçüde NO salınımı üzerinden gerçekleşmektedir. Bu nedenle, NO metabolizması ve endotel fonksiyonlar üzerinde etkili olabilecek ilaçların hipertansiyon tedavisinde tercih edilmesi gerekir (154). Bununla birlikte,uzun etkili NO agonistleri halen mevcut değildir. Tedavide kullanılan antihipertansifler, endotelin asetilkoline bağlı bozulmuş cevabından ziyade NO üretiminde inhibitor

görevi olan N-monomethyl-L-arginine üzerinde etki yaparak endotel fonksiyonunu düzeltmektedirler.

Hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörlerinin öncelikli hedef organı endoteldir. Hipertansiyonda, RAS regülasyonunda ve sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artma, endotel hücresinde inflamasyon meydana gelmekte, bunlara bağlı olarakta ROS' ta artma, NO düzeyinde azalma vesonuçta beyin, böbrek ve kalp antioksidan kapasitesinde azalma ile mikrovasküler düzeyde endotelyal fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. Hipertansiyonda karşılaşılan major kardiyovasküler olaylar ve organ hasarları endotelfonksiyon bozukluğu ile ilişkilidir(155).

Klinik çalışmalarda, KVS' de görülen mortalite ve morbiditenin KB'deki düşüşle azaltılabildiği gösterilmiştir. Etkili antihipertansif tedavi ile endotel fonksiyon bozukluğunda da düzelmeye sağlanır. VALUE çalışmasında, kan basıncının (<140/90mmHg) aralığında kontrol altında tutulduğu hipertansif hastalarda inme, MI, kalp yetersizliği insidansı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite, uygulanan antihipertansif ilaç rejiminden bağımsız olarak,KB'nin "kontrol altına alınmadığı" hastalardakinden daha düşük bulunmuştur(156).Kan basıncını kontrol etmenin önemi INVEST çalışmasında da doğrulanmışKB'nin kontrol altına alındığı hipertansiyon hastalarında kontrol altına alınmayanlara göre daha düşük oranda, ölümcül olan ve olmayan kardiyovasküler olay bildirilmiştir(157).

Beta blokerlerle yapılmış hipertansiyon çalışmalarda atenolol'ün gluteal subkutanöz küçük arterlerinde media-lümen oranını iyileştirdiği gösterilmiştir(158). Ayrıca, karvedilolün ROS üretimini azaltarak endotelyal fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir (159).

Üç kalsiyum kanal blokeri (nimodipin,nifedipin,verapamil) ile yapılan bir çalışmada civciv korioallantoik membranında üç ajanında vasküler dansite artışı yaptığı gösterildi (160).Nifedipinin hipertansif sıçanlarda koroner kapiler ağı geliştirdiği gösterildi (161). Lasidipin ile hipertansif hastalarda yapılan bir çalışmada, lasidipin'in tedavi öncesinde hipertansif hastalarda kontrol grubu normotansif bireylere göre asetilkolin ve bradikinine ön kol brakial arterde kan akımının azaldığı en az 8 haftalık lasidipin tedavi sonrası kan akışının anlamlı derecede arttığı gösterildi. (162)

Daha önce tedavi almamış hipertansif hastalarda bir ACEİ olan perindopril ile bir beta bloker olan atenolol karşılaştırılmış, 12 ay izlenen hastalardan alınan gluteal küçük arter biopsisinde perindoprilin media-lümen oranını atenolol'den daha fazla küçülttüğü gözlenmiştir (163). Bir ACEİ fosinopril kullan hipertansiyonlu farelerde media-lümen oranı kontrol grubu olarak seçilen hipertansif farelerdekinden daha fazla küçüldüğü gösterilmiştir (164). Son zamanlarda yapılan bir araştırmada ramipril ve losartanın etkisi hipertansif farelerde karşılaştırılmış, ramiprilin losartan'dan daha fazla kapiller dansite artışı yaptığı gösterilmiştir (165). Çalışmalar, ACEİ'lerin, kan basıncındaki düşüşten bağımsız olarak mikrodamar yapısını iyileştirdiğini ve dansite artışı sağladığını göstermektedir (164-167). Silazaprilin ile hidralazin etkisinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada hipertansif farelerin aort damarında Silazaprilin endotele bağımlı relaksasyonu daha çok iyileştirdiği gösterildi (168).

Kandesartan alan spontan hipertansif farelerle kontrol grubu spontan hipertansif fareler ile yapılan bir hayvan çalışmasında kandesartan alan fare grubunda kontrol grubuna göre ventrikül duvarındaki kapilleri artırdığı ve kardiyak hücrelerin hipertrofisini geriletmediği gösterildi (169). Losartan ve enalapril verilen genetik olarak hipertansif farelerde kontrol grupları genetik olarak tedavi almayan hipertansif farelerde ile normotansif farelerin karşılaştırıldığı çalışmada tedavi almayan hipertansif farelerde belirgin KB yüksekliği ve sol ventrikül kitle artışı görülürken tedavi alan grupta kontrol gruplarla karşılaştırıldığında KB'da ve sol ventrikül kitle anlamlı düşme gözlemlendi (170).

Endotel kaynaklı osilasyonlar

Endotele bağımlı yanıtların asetilkolin, endotelden bağımsız yanıtların ise sodyum nitroprussid ile oluşturulması sonucu elde edilen sinyal analizlerinin karşılaştırılması Fourier spektrumundaki V ve VI nolu frekans bantlarının vasküler endotel fonksiyonları hakkında bilgi taşıdığını göstermiştir (128). Vasküler endotel fonksiyonlarını test etmenin diğer bir yolu ısıl uyaran kullanmaktır. Isıl uyaranın, aynen asetilkolinde olduğu gibi biri vasküler endotelden salınan bir vazodilatör olan NO'yu diğeri ise akson refleksi olarak adlandırılan iki mekanizmayı kullanarak vazodilatasyon oluşturduğu gösterilmiştir (147). Bu nedenle ısıl uyaranla ilişkili NO'ya bağlı vazodilatasyonda yukarıda ifade edilen frekans bantlarında değişiklik

oluşturmaktadır. Tezimizde ısısal uyarının bu frekans bantlarında değişiklik oluşturmadığı bulunmuştur. Bu sonuç EHT'li hastaların mikrovasküler yapılarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu gösterir ve bu alanda yapılan pek çok çalışmanın sonuçları ile tutarlıdır (124,171-172).

Yüksek KB'nin uzunca bir süre varlığını sürdürdüğü EHT gibi bir patolojik durumda, arteriyel sistemin esnekliği, sağlıklı yaşlanmada görülenden daha hızlı azalma gösterir.(131) Yapısal ve fonksiyonel bozukluklar, EHT'de, sadece arteriyel sistemde görülmez. Arteriyoller yüksek KB'ye başlangıçta kasılarak, uzun dönemde ise lümenleri çevresi boyunca damar içine doğru yeniden şekillenerek ve sayılarını azaltarak yanıtta bulunurlar.(131,171,173,174) Vasküler tonustaki artmaya lümen daralmasının da eşlik etmesi sonucu miyojenik fonksiyonlar vazodilatör yanıtların zayıflaması yönünde bozular. Vasküler endotel fonksiyonlarının da yüksek KB ve yaşlanma ile bozulduğu ifade edilmektedir (175-176) Böylece, EHT'li hastalarda, miyojenik mekanizmanın güç spektrumu değerlerinde ısısal uyarana karşılık değişim olmayacağı öngörülebilir. Çalışmamızda, EHT'li hastalarda ısısal uyarana karşı anlamlı bir yanıt gözlenmiş (Tablo 2) olmakla birlikte NO ya dayalı vazodilatör mekanizmanın çalışmıyor olması (Tablo 3) miyojenik sistemin endotel aracılığı ile işlemlerini sağlayacak mekanizmaların aktif olduğu konusunda kuşku doğurur. Burada, EHT'li hastalarda gözlediğimiz miyojenik yanıt, ilaçların endotel aracılığını kullanmaksızın doğrudan düz kasları etkilediğini düşündürür. Bu düşünceyle tutarlı olarak beta blokerlerin kalp hızının ve kontraktilesinin azalması yanında sempatik sinir sistem damar düz kasları üzerindeki vasokonstriktör etkisini azaltarak KB'yi düşürür (177). ACE inhibitörleri anjiyotensin-I'in anjiyotensinII'ye dönüşümünü engellerek, ARB'ler vasküler düz kas üzerindeki anjiyotensin -1 reseptörünü bloke ederek anjiyotensinin-II'nin damar düz kas hücresi üzerinde kasıcı etkisini engelleyerek kan basıncı ve afterload da azalma yapar (178).Kalsiyum kanal blokerleri damar düz kası üzerindeki L-tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederek,damar düz kas hücresindeki kalsiyum girini azaltır ve böylece sistolik kalsiyum düşürerek eksitasyon –kontraksiyon ikili ilişkisini bozarak vazodilatasyona neden olur (178).Görüldüğü gibi dört ilaç grubu da vasküler düz kası üzerinden antihipertansif etkinlik gösterirler. Bunun dışında kuşkusuz ki vasküler düz kasların biyomekanik

özelliklerinde ısısal uyarana iyileşme olabilir ve bu da myojenik aktiviteye katkıda bulunabilir.

Otuzdakikalık istirahat kaydından sonra uygulanan ısısal uyarana yanıtlar karşılaştırıldığında, NO bağımlı endotelial aktivite dört farklı monoterapi yönteminde de anlamlı farklılık göstermemektedir. Bu sonuç uygulanan monoterapi yöntemlerinin NO'ya bağımlı endotelial aktivite üzerinde etkili olmadıklarını göstermesine rağmen antihipertansif tedavinin NO'yu etkilediği bilinmektedir. Bir ARB olan kandesartan ile yapılmış çalışmada hipertansif hastalarda NO salınımını düzelttiği ve plazma ET-1 düzeyini azalttığı gösterildi (179). Benzer olarak sülfhidril ACEİ olan zofinoprilinde esansiyel hipertansiyonlu hastalarda oksidatif stresi azalttığı ve NO yolunu düzelttiği gösterilmiştir (180). Yine başka bir çalışmada perindopril, telmisartan, nifedipin ve amlodipin'in oksidatif stresi azalttığı ve plazma antioksidan kapasitesini artırdığı ve NO salınımını düzelttiği görüldü (181). Yapılan renovasküler hipertansif farelerdeki başka bir hayvan çalışmasında da binedipinin tedavi almayan hipertansif kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında eNOS aktivitesini ve eNOS mRNA ekspresyonunu artırarak perivasküler fibrozis, miyokardiyal fibrozis, duvar-lümen oranını anlamlı ölçüde azalttığı, koroner kapiller dansite ve kan akışını anlamlı olarak arttırdığı gösterildi (182). Lasidipin ile atenololü karşılaştıran başka bir çalışmada da lasidipinin NO'yu restore ettiği ve okside LDL'yi azaltarak atenolol'e göre anlamlı olarak endotelial fonksiyonları iyileştirdiği gösterildi (183). Nebivolol ise beta-3 reseptörü üzerinden NO üretimini artırarak endotelial fonksiyon bozukluğunu düzeltmekte ve atenolol'den daha fazla iyileşme sağlamaktadır (184).

Çalışmamızda, diğer monoterapi yöntemlerinden farklı olarak, kalsiyum kanal blokerinin NO'ya bağımlı olmayan endotelial aktiviteyi (VI.bant) ısısal uyarana artırdığı görüldü. Bir kalsiyum kanal blokeri olan felodipin ile yapılan çalışmalar felodipinin ET, Ang-II ve Tromboksan A₂'yi azaltırken PGI(2)'yi artırdığını göstermiştir (185). Diğer bir kalsiyum kanal blokeri olan İsradipin ile yapılan bir çalışmada da PGI(2) nin arttığı gösterilmiştir (186). Yukardaki bulgulara karşı olarak nifedipin ile yapılan başka bir çalışmada, nifedipinin sitokrom p450 2C ekspresyonunu artırarak EDHF 'yi artırdığı gösterilmiştir (187). Tüm bu çalışmaların sonuçları, Ca-kanal blokerlerinin NO'dan bağımsız endotelial aktivite üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmamızla uyumludur. Kuşkusuz ki hangi özel

mekanizmanın/mekanizmaların bu süreçte etkili olduğu çalışmamızda araştırılmamıştır ve daha ileri araştırmaları gerektirir.

Çalışmamızda monoterapi yöntemleri arasında farklılık olduğunu gösteren diğer bir sonuç ACE inhibitörlerinin nörojenik aktivite üzerindeki etkisi ile ilişkilidir. ACE inhibitörlerinin kullanıldığı EHT'li hastalarda nörojenik aktivitenin (IV. Bant) ısısız uyaranla arttığı görülmüştür. Bradikinin kandaki postganglionik sempatik nörotransmitter salınımını artırdığı hipotezine dayanarak, bradikinin konvansiyonel microelektrot teknik kullanılarak farelerde sempatik nörotransmitterleri ve beta-2 reseptör üzerinde membran potansiyeli üzerinde değişiklik yapmadan amplitüdü artırdığı gösterilmiştir. (188) Yine benzer sonuç bir ACEİ olan enalaprilin diyabetik farelerde bradikinin üzerinden barorefleks bağımlı sempatik eksitasyonu artırdığı gösterilmiştir (189). Enalapril ile yapılan başka bir çalışmada buyukardaki bulgulara karşıt olarak , bir ACE inhibitörü olan enalaprilin kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda sempatik hiperaktiviteyi azalttığı gösterilmiştir(190). Perindoprilat ile yapılan bir çalışmada da erkeklerde ön kol dolaşımında, anlamlı postsinaptik sempatolitik etkileri gözlemlendi. (191) Yine bizim sonucumuzu destekleyen ACEİ'lerin kalp yetmezliğinde kardiyak NE uptake'ini artırdığı, sempatik sistem aktivitesini azalttığı parasempatik aktiviteyi artırdığı gösterildi(192-193). Angiotensin konverting enzim inhibitörlerinin bradikininini artırdığı ve bradikininin damar düz kaslarını genişlettiği bilinmektedir. ACEİ'lerin nörojenik aktivitesi üzerine etkisi, yukarıda çalışmalar ışığında bradikininin sempatik sistem üzerine etkisi dışında, ACEİ'lerin başka mekanizma/mekanizmalarla nörojenik sistem üzerine etkilerine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bulgularımız, uygulanan antihipertansif monoterapi yönteminden bağımsız olarak tüm EHT'li hastaların deri mikrovasküler yapılarında endotel fonksiyon bozukluğu olduğunu göstermektedir. Myojenik aktivite üzerindeki benzer etki tüm monoterapi yöntemlerinin ortak özelliği olmakla birlikte, diğer monoterapi yöntemlerinden farklı olarak, kalsiyum kanal blokerleri endotel fonksiyonları ACE inhibitörleri ise nörojenik kontrol mekanizmaları üzerinde de etkilidir.

Bu çalışmada ilaçların etkileri arasındaki farkı belirlemek temel hedef seçildiğinden kontrol grubu kullanılmamıştır. Bu durum ilaç etkisiyle iyileşme düzeyinin kontrole göre saptanmasını olanaklı kılmamakla birlikte, her bir ilacın kan akımı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkisi ısısız uyaran kullanılarak gösterilmiştir. İlaç karşılaştırması yapılan EHT'li hasta gruplarında sayılarının azlığı epidemiyolojik çalışmalar açısından yeterli bulunmayabilir. Bununla birlikte, tezimizdeki hasta sayıları istatistiksel karşılaştırmalar açısından yeterlidir ve anlamlı bulguların elde edilmesini sağlamıştır.

KAYNAKLAR

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies *Lancet* 1990; 335 (8692): 765-74
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–1576.
3. Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;116:1713–1724.
4. Walker WG, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. *JAMA* 1992; 268(21):3085-91.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291-7
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo L Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, National Heart, Lung, Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206–1252.
7. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2004; 22:11–19.
8. Guidelines Committee. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1015–1118
9. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1

- prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–774.
10. 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.
 11. Mancia G, Parati G, Borghi C, Ghironzi G, Andriani E, Marinelli L, Valentini M, Tessari F, Ambrosioni E. Hypertension prevalence, awareness, control and association with metabolic abnormalities in the San Marino population: the SMOOTH study. *J Hypertens* 2006;24: 837–843.
 12. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Friz HP, Grassi G, Giannattasio C, Sega R. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005;45:1072–1077.
 13. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *Circulation* 2005;112:3384–3390.
 14. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group Relationship between baseline risk factors coronary heart disease total mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Prev Med* 1986;15:254–273.
 15. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998;16: 1407–1414.
 16. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.

17. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramal-hinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension* 2005;23:1661-1666.
18. Ramachandran S. Vasan, MD; Alexa Beiser, PhD; Sudha Seshadri, MD; Martin G. Larson, ScD; William B. Kannel, MD; Ralph B. D'Agostino, PhD; Daniel Levy, MD Residual Lifetime Risk for Developing Hypertension in Middle-aged Women and Men The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010.)
19. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:217–223.
20. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part I: Estimates of blood pressure levels. *J Hypertens* 2006;24:413–422.
21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and United States. *JAMA* 2003;289:2363-2369.
22. Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Cruz Troca JJ, Guallar-Castillon P, Rey Calero J. Blood Pressure in Spain Distribution, Awareness, Control and Benefits of a Reduction in Average
23. Jo I, Ahn Y, Lee J, Shin KR, Lee HK, Shin C. Prevalence, awareness, treatment, control and risk factors of hypertension in Korea:the Ansan study. *Journal of Hypertension* 2001,19:1523-1532.
24. İbrahim MM, Rizk H et al. Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment and Control in Egypt. *Hypertension* 1995;26:886-890.
25. Onat A, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y, Şurdum-Avcı G, Karaaslan Y, Taşkın V, Tabak F, Öz Ö, Özcan R. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1991;19:169-77.
26. Onat A, Ceyhan K, Erer B, Baflar Ö, Uysal Ö, Sansoy V: Systolic, diastolic and pulse pressures as coronary risk factors in a population with low cholesterol levels: A prospective 10-year evaluation. *Clin Cardiol* 26;2003:91-97.

27. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-23.
28. METSAR araştırıcıları. Türk erişkinlerinde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004 Antalya
29. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JJ, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54
30. Mancia G, Grassi G, Kjeldsen SE. Avrupa Hipertansiyon Derneği Hipertansiyon El Kitabı (Erdine S; Çev).1.Baskı.İstanbul:Informa Healthcare;2009
31. Schut AF, Sayed-Tabatabaei FA, Witteman JC, et al. Smokingdependent effects of the angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism on blood pressure.*J Hypertens* 2004; 22:313-9.
32. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Result for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*1988; 297:319-928.
33. Berlung g,Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975; 198:291-8.
34. Appel LJ, Brands MW, Daniel SR, Karanja N, Emler PJ, Sacks FM. Dietary approaches to prevent and treat hypertension. A scientific statement from the American Heart Association.*Hypertension* 2006; 47:296-308
35. 2005 Dietary Guidelines Advisory Commitee Report.www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report/
36. Türk hipertansiyon ve böbrek hastalıkları derneği. Türk oplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması (SALTürk Çalışması). http://www.turkhipertansiyon.org/pdf/salt_160608.ppt
37. Cappuccio FP, MacGregor GA. Does potassium supplementation lower blood pressure? A meta-analysis of published trials. *J Hypertens* 1991; 9: 465-73
38. Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *JAMA* 1997; 277: 1624-32.

39. Xin X, He J, Fronti MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2001; 38:1112-7.
40. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. For the DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336:1117-24.
41. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 136:493-503.
42. Halpert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials of 4 weeks or longer. Department of General Practice, Flinders University of South Australia, Bedford Park. *J Hum Hypertens*, 1997 Oct;11(10) 641-9ss
43. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23:294-301.
44. Hepsel P, Lijnen P, Van Hoof R, et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *J Endocrinol* 1988; 116: 443-9.
45. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, et al. Effects of exercise training of 8 wk and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 2001; 69: 1005-16
46. MacMahon S, Cutler J, mBrittain E, et al. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. *Eur Heart J* 1987; 8:57-60.
47. Must A, Spadano J, Coakley EH, et al. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282:1523-9.
48. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, et al. Influence of weight reduction on blood pressure: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2003; 42:878-84.
49. Groppelli A, Omboni S, Parati G, et al. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha-1 inhibition. *J Hypertens* 1990; 8 suppl 5:s35-40.

50. Berglund G, Wilhelmsen L. Factors related to blood pressure in a general population sample of Swedish men. *Acta Med Scand* 1975;198:291-8.
51. Seltzer CC. Effect of smoking on blood pressure. *Am heart J* 1974; 87:558-64.
52. Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers: a case-control study. *JAMA* 1991; 265:2226-8.
53. Shinn EH, Poston WS, Kimball KT, St Jeor ST, Foreyt JP. Blood pressure and symptoms of depression and anxiety: a prospective study. *Am J Hypertens* 2001; 14:660-4.
54. Bunker SJ, Colquhoun DM, Esler MD. "Stress" and coronary heart disease: psychosocial risk factors. National Heart Foundation of Australia position statement update. *Med J Aust* 2003; 178:272-6.
55. Nakao M, Yano E, Nomura S. Blood pressure-lowering effects of biofeedback treatment in hypertension: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Hypertens Res* 2003; 26:37-46.
56. Roselund M, Berling N, Pershagen G, et al. Increased prevalence of hypertension in a population exposed to aircraft noise. *Occup Environ Med* 2001; 58:769-73.
57. Van Kepmen EE, Kruize H, Hendriak C, et al. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2002; 10:307-17.
58. Brennan PJ, Greenberg G, Miall WE, Thompson SG. Seasonal variation in arterial blood pressure. *BMJ* 1982; 285:919-23.
59. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile. Effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension* 2006; 47:155-61.
60. Goodwin G, Pearce VR, Taylor RS, et al. Seasonal cold and circadian changes in blood pressure and physical activity in young and elderly people. *Age Ageing* 2001; 30:311-7.
61. Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens* 2006; 24:905-13.

62. Heagerty AM. Structural changes in resistance arteries in hypertension. In: Zanchetti A, Mancia G, editors. Handbook of hypertension, vol. 17: Pathophysiology of hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997, p. 426-37.
63. Cohn JN. Relationship of plasma volume changes to resistance and capacitance vessel effects of sympathomimetic amines and angiotensin in man. Clin Sci 1966; 30:267-78.
64. Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982; 62:347-504.
65. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. Klinik Gelişim 2005; 18 (2): 25-32
66. Cohuet G, Struijker-Boudier H. Mechanisms of target organ damage caused by hypertension: therapeutic potential. Pharmacol Ther 2006; 111:81-98.
67. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. J Clin Invest 1996; 97:1916-23.
68. Yamazaki T, Komuro I, Yazaki Y. Role of the renin-angiotensin-system in cardiac hypertrophy. Am J Cardiol 1999; 83:53H-7.
69. Wilkins BJ, Molckentin JD. Dual roles of histone deacetylases in the control of cardiac growth. Novartis Found Symp 2004; 259:132-41.
70. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2006; 21:20-3.
71. Yamazaki T, Shiojima I, Komuro I, Nagai R, Yazaki Y. Involvement of the renin-angiotensin system in the development of left ventricular hypertrophy and dysfunction. J Hypertens 1994; 12:S153-7.
72. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspect. Am J Med 1988; 84: 22-7.
73. Krum H, Viskoper RJ, Lacourcière Y, Budde M, Charton V. The effect of an endothelin receptor antagonist, Bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension investigators. N Eng J Med 1998; 338:784.

74. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999;107:479-87.
75. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992; 10:1111.
76. Fluckiger JP, Waeber B, Matsueda G, Delaloye B, Nussberger J, Brunner HR. Effect of atriopeptin III on Hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol.* 1986; 251(4 Pt 2):H880.
77. Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Effects of atrial natriuretic factor (ANF) on blood pressure, renin and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension* 1985; 7 Suppl 1:43.
78. John SWM, Krege JH, Oliver PM, et al. Genetic decreases in atrial natriuretic peptide and salt-sensitive hypertension. *Science* 1995; 267:679.
79. Lopez MJ, Wong SKF, Kishimoto I, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking guanyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995; 378:65.
80. Jin H, Chen YF, Yang RH, et al. Impaired release of atrial natriuretic factor in NaCl-loaded spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1988; 11:739.
81. Ferrari P, Weimann P, Ferrier CI, et al. Dysregulation of atrial natriuretic factors in hypertension-prone man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:944.
82. Nasjletti A. The role of eicosanoids in angiotensin-dependent hypertension. *Hypertension* 1997; 31:194.
83. Harris RC. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89:10D.
84. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, DiBois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994; 94:2504.
85. Cinotti GA, Pugliese F. Prostaglandins and hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2:10S.
86. Hornyk A, Safar M, Bariety J, et al. Thromboxane A₂ in borderline and essential hypertensive patients. *Prostaglandin Leukot Med* 1983; 10:145.

87. Eliot AH, Nuzum FR. The urinary excretion of a depressor substance (kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension. *Endocrinology* 1934; 18:462.
88. Alfie ME, Sigmon DH, Pomposiell SI, et al. Effect of high salt intake in mutant mice lacking bradykinin-B2 receptors. *Hypertension* 1997; 29:483.
89. Zinner SH, Margolius HS, Rosner B, et al. Familial aggregation of urinary kallikrein in childhood. *Am J Epidemiol* 1976; 104:124.
90. Berry TD, Hassted SJ, Hunt SC, et al. A gene for high urinary kallikrein may protect against hypertension in Utah kindreds. *Hypertension* 1989; 13:3.
91. Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68:1248.
92. Weber R, Pechère-Bertschi A, Hayoz D, et al. Effects of SR-49059, a new orally active and specific vasopressin V1v receptor antagonist, on vasopressin-induced vasoconstriction in humans. *Hypertension* 1997; 30:1121.
93. Thibonnier M, Kilani A, Rahman M, et al. Effects of the nonpeptide V(1) vasopressin receptor antagonist SR-49059 in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34:1293.
94. Ribeiro A. Sequential elimination of pressor mechanisms in severe hypertension in humans. *Hypertension* 1986; 8 Suppl 1:I-169.
95. Papadoliopoulou-Diamandopoulou N, Papagalani N, Gavras I, Gavras H. Vasopressin in end-stage renal disease: relationship to salt, catecholamines and renin activity. *Clin Exp Theory Practice* 1987; A9:1197.
96. Alexander RW, Hennigar RA, Griendling KK. Hypertension: Mechanisms and therapy. In: Braunwald E, Hollenberg N editors. *Atlas of Heart Diseases*. Philadelphia: Current Medicine Inc.; 1995. chapter 4.
97. Opie LH. Angiotensin converting enzyme inhibitors. New York: Authors' Publishing House; 1992.p.211-38.
98. B.I. Levy, G. Ambrosio, A.R. Pries and H.A.J. Struijker-Boudier. Microcirculation in Hypertension : A New Target for Treatment. *Circulation*. 2001;104:735-740
99. Structural changes during microvascular rarefaction in chronic hypertension F Hansen-Smith, AS Greene, AW Cowley, Jr and JH Lombard *Hypertension* 1990, 15:922-928

100. Chen IHH, Prewitt RL, Dowell RF: Microvascular rarefaction in spontaneously hypertensive rat cremaster muscle. *Am J Physiol* 1981;241:H306-H31
101. Prewitt RL, Chen IHH, Dowell R: Development of microvascular rarefaction in the spontaneously hypertensive rat. *Am J Physiol* 1982;243:H243-H251
102. Prewitt RL, Chen IHH, Dowell RF: Microvascular alterations in the one-kidney, one-clip renal hypertensive rat. *Am J Physiol* 1984;246:H728-H732
103. Ono Z, Prewitt RL, Stacy DL: Arteriolar changes in developing and chronic stages of two-kidney, one clip hypertension. *Hypertension* 1989;14:36-43
104. Lombard JH, Hinojosa-Laborde C, Cowley AW Jr: Hemodynamics and microcirculatory alterations in reduced renal mass hypertension. *Hypertension* 1989;13:128-138
105. Furchgott R F, Zawadzki JV. Obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
106. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-6.
107. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-50.
108. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: from physiology to therapy. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31: 61-74
109. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th ed. Pennsylvania: Williams & Wilkins; 1998. p.74-246.
110. Wilcox JN, Subramanian RR, Sundell CL, Tracey WR, Pollock JS, Harrison DG, Marsden PA. Expression of multiple isoforms of nitric oxide synthase in normal and atherosclerotic vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17:2479 –2488.
111. Pou S, Pou WS, Bredt DS, Snyder SH, Rosen GM. Generation of superoxide by purified brain nitric oxide synthase. *J Biol Chem*. 1992; 267:24173–24176.
112. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol*. 1997;20:II-11–II-17.
113. Dupont GP, Huecksteadt TP, Marshall BC, Ryan US, Michael JR, Hoidal JR. Regulation of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activity and gene

- expression in cultured rat pulmonary endothelial cells. *J Clin Invest.* 1992;89:197–202.
114. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1991;88:10045–10048.
115. Bhunia AK, Han H, Snowden A, Chatterjee S. Redox-regulated signaling by lactosylceramide in the proliferation of human aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 1997;272:15642–15649.
116. De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, Griendling KK. Tumour necrosis factor α activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. *Biochem J.* 1998;329:653–657.
117. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res.* 1994;74:1141–1148.
118. Holland JA, Meyer JW, Chang MM, O'Donnell RW, Johnson DK, Ziegler LM. Thrombin stimulated reactive oxygen species production in cultured human endothelial cells. *Endothelium.* 1998;6:113–121.
119. Marumo T, Schini-Kerth VB, Fisslthaler B, Busse R. Platelet-derived growth factor-stimulated superoxide anion production modulates activation of transcription factor NF- κ B and expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human aortic smooth muscle cells. *Circulation.* 1997;96:2361–2367.
120. Heinzl B, John M, Klatt P, Bohme E, Mayer B. Ca²⁺/calmodulin-independent formation of hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. *Biochem J.* 1992;281:627–630.
121. Vasquez-Vivar J, Kalyanaraman B, Martasek P, Hogg N, Masters BS, Karoui H, Tordo P, Pritchard KA Jr. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9220 – 9225.
122. Wever RMF, Lüscher TF, Cosentino F, Rabenlik TJ. Atherosclerosis and two faces of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 1998; 97:108-12.

123. Esen F, Çağlar S, Ata N, Ulus T, Birdane A, Esen H. Fractal Scaling of Laser Doppler Flowmetry Time Series in Patients with Essential Hypertension. *Microvasc Res* 2011;82(3):291-5.
124. Farkas K, Kolossváry E, Járαι Z, Nemcsik J, Farsang C.. Non-invasive Assessment of Microvascular Endothelial Function by Laser Doppler Flowmetry in Patients with Essential Hypertension. *Atherosclerosis* 2004;173(1):97-102.
125. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. Altered Mechanisms of Vasodilatation in Aged Human Skin. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35 (3):119-25.
126. Prof.Dr. ESEN F, Araş.Gör. ÇAĞLAR S, Prof.Dr. ATA N, Prof.Dr. ESEN H Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Deri Kan Akımındaki Kardiyak Pulsasyonların İncelenmesi 31.08.2012: 28-S530
127. Rossi M, Carpi A, Maria CD, Galetta F, Santoro G. Spectral Analysis of Laser Doppler Skin Blood Flow Oscillations in Human Essential Arterial Hypertension. *Microvasc Res* 2006;72(1-2):34-41
128. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency Blood Flow Oscillations in Congestive Heart Failure and After β 1-Blockade Treatment. *Microvasc Res* 2008;76(3):224-32.
129. Kvandal P, Landsverk SA, Bernjak A, Stefanovska A, Kvernmo HD, Kirkebøen KA. Low Frequency Oscillations of The Laser Doppler Perfusion Signal in Human Skin. *Microvasc Res* 2006;72(3):120-7.
130. Esen F, Esen H. Detrended Fluctuation Analysis of Laser Doppler Flowmetry Time Series: The Effect of Extrinsic and Intrinsic Factors on The Fractal Scaling of Microvascular Blood Flow. *Physiol Meas* 2006;27(11):1241-53.
131. Nichols WW, O'Rourke MF. Wave Reflection, Vascular Impedance, Aging and Hypertension. *McDonald's Blood Flow in Arteries. Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 5th edn. London: Hodder Arnold; 2005. p. 193-386.
132. Esen F, Sönmez Aydın G, Esen H. Detrended Fluctuation Analysis of Laser Doppler Flowmetry Time Series. *Microvasc Res* 2009; 78(3): 314-8.
133. Pecaro BC, Garehime WJ. The CO2 laser in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 1983;41(11):725-728.

134. Harris DM, Pick MR. Laser Physics. In: Miserendino LJ, Pick MR.(Eds.) Lasers in Dentistry. Quintessence Publishing Co. Inc. Chicago.1995;27-38.
135. Leahy MC, de Mul FFM, Nilsson GE, Maniewski R. Principles and practice of the laser-doppler perfusion technique. *Technol Health Care*, 1999;7(2-3):143-162.
136. Erdem M. Klinik tanıda Laser doppler flowmetry metodundan yararlanılması. Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Dis Hast. ve Ted. A.D. Doktora Tezi, Ankara, 1997.
137. Samraj RV, Indira R, Srivisan MR, Kumar A. Recent advances in pulp vitality testing. *Endodontology*, 2003;15:14-19.
138. Adriani R.J., Selected Papers on Laser Doppler Velocimetry. II. Series. SPIE Optical Engineering Press, 1993.
139. User's manual. Stockholm: Perimed. 1991.
140. Periflux Systems, System 4000, Perimed.
141. Öberg P.A., Laser-Doppler Flowmetry. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*. 18(2): 125-163, 1990,
142. Vongsavan N., Matthews B., Some aspects of the use of Laser Doppler Flow Meters for recording tissue blood flow. *Experimental Physiology*. 78: 1-14, 1993.
143. Güngör K. Lazer doppler flowmetri'nin dis hekimliğindeki önemi, G Ü Dis Hek Fak Derg, 2003;20(1):57-63.
144. Polat S, Öztürk M. Dis Hekimliğinde lazer doppler flowmetry. C Ü Dis Hek Fak Derg, 1998;1(2):119-125.
145. Transonic Laser doppler Monitors. BLF21A Series Operator's Manual, Transonic Systems Inc. 1996
146. Matthews B, Vongsavan N. Advantages and Limitations of laser doppler flowmeters. *Int Endod J*, 1993; 26(1): 9-10.
147. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric Oxide and Neurally Mediated Regulation of Skin Blood Flow During Local Heating. *J Appl Physiol* 2001;91(4):1619-26.
148. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risk of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50:272-98

149. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007;58:513-22.
150. Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR, Noll G. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Ann Rev Med* 1993; 44: 395-418
151. Mano T, Masuyama T, Yamamoto K, Naito J, Kondo H, Nagano R, et al. Endothelial dysfunction in the early stage of atherosclerosis precedes appearance of intimal lesions assessable with intravascular ultrasound. *Am Heart J* 1996; 131: 231-8.
152. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81: 491-7.
153. C Thuillez and V Richard Targeting endothelial dysfunction in hypertensive subjects. Department of Pharmacology, Rouen University Hospital, Rouen, France. *Journal of Human Hypertension* 2005 19, S21-S25
154. Panzqa JA, Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87:1468-1474
155. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol.* 2012 May;28(3):288-95. Epub 2012 Mar 23.
156. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh JH, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork MA, Smith B, Zanchetti A. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049–2051. CT.
157. Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancina G, Coca A, Cooper-DeHoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. INVEST Investigators. Predictors of adverse outcome among patients with Hypertension and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:547–551. OS.
158. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously

- untreated essential hypertension. Department of Pharmacology, University of Aarhus, Denmark. *Hypertension*. 1995 Apr;25(4 Pt 1):474-81.
159. Dandona P, Ghanim H, Brooks DP. Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, State University of New York at Buffalo, New York 14209, USA. pdandona@kaleidahealth.org. *J. Hypertens*, 2007, Apr;25(4): 731-41
160. Dusseau J, Hutchins PM. Calcium entry blockers stimulate vasoproliferation on the chick chorioallantoic membrane. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1993 Dec;13(3):219-31.
161. Rakusan K, Cicutti N, Kazda S, Turek Z. Effect of nifedipine on coronary capillary geometry in normotensive and hypertensive rats. Department of Physiology, University of Ottawa, Ontario, Canada. *Hypertension*. 1994 Aug;24(2):205-11.
162. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Uleri S, Magagna A, Salvetti A. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *I Clinica Medica*, University of Pisa, Italy. *Hypertension*. 1997 Dec;30(6):1606-12.
163. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension*. 1995;25:474-481.
164. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries. *Hypertension*. 1995;26:118-123.
165. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, et al. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1997;29:478-482.
166. Chillon J-C, Baumbach GL. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a b-blocker on cerebral arterioles in rats. *Hypertension*. 1999;33:856-861.

167. Bock P. The arterial length-densities under preventive angiotensin converting-enzyme inhibiting treatment in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Basic Res Cardiol.* 1998;93:18 –22.
168. Clozel M, Kuhn Hefti F. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and of hydralazine on endothelial function in hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 14: 1447-1454
169. Xie Z, Gao M, Togashi H, et al. Improvement in the capillarity of the left ventricular wall of stroke-prone spontaneously hypertensive rats following angiotensin II receptor blockade. *Clin Exp Hypertens.* 1999;21: 441–452.
170. Ledingham JM, Laverty R. Renal afferent arteriolar structure in the genetically hypertensive (GH) rat and the ability of losartan and enalapril to cause structural remodelling. *J Hypertens.* 1998;16:1945–1952.
171. Feihl F, Liaudet L, Waeber B, Levy BI. Hypertension. A Disease of The Microcirculation. *Hypertension* 2006;48(6):1012-7.
172. Feihl F, Liaudet L, Waeber B. The Macrocirculation and Microcirculation of Hypertension. *Current Hypertension Reports* 2009;11(3):182-9.
173. Pries AR, Secomb TW. Structural Adaptation of Microvascular Networks and Development of Hypertension. *Microcirculation* 2002;9(4):305-14.
174. Prewitt RL, Rice DC, Dobrian AD. Adaptation of Resistance Arteries to Increase in Pressure. *Microcirculation* 2002;9(4):295-304
175. Holowatz LA, Thompson-Torgerson CS, Kenney WL. Altered Mechanisms of Vasodilatation in Aged Human Skin. *Exerc Sport Sci Rev* 2007;35 (3):119-25.
176. Tang EHC, Vanhoutte PM. Endothelial Dysfunction: A Strategic Target in The Treatment of Hypertension? *Pflugers Arch-Eur J Physiol* 2010;459(6):995-1004.
177. Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA: Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am Hypertension* 1998 ;1 (1):91-6
178. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure –lowering drugs. *Lancet* 355 :1955, 2000.s
179. Ghiadoni L, Virdis A, Magagna A, Taddei S, Salvetti A. Effect of the angiotensin II type 1 receptor blocker candesartan on endothelial function in

- patients with essential hypertension. Department of Internal Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy. *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 2):501-6.
180. Napoli C, Sica V, de Nigris F, Pignatola O, Condorelli M, Ignarro LJ, Liguori A. Sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition induces sustained reduction of systemic oxidative stress and improves the nitric oxide pathway in patients with essential hypertension. Department of Medicine, University of Naples, Naples, Italy. cnapoli2@tin.it *Hypertension*. 2000 Jan;35(1 Pt 2):501-6.
181. Ghiadoni L, Magagna A, Versari D, Kardasz I, Huang Y, Taddei S, Salvetti A. Different effect of antihypertensive drugs on conduit artery endothelial function. Department of Internal Medicine, University of Pisa, Via Roma, 67, 56100 Pisa, Italy. l.ghiadoni@int.med.unipi.it *Hypertension*. 2003 Jun;41(6):1281-6. Epub 2003 Apr 28.
182. Kobayashi N, Kobayashi K, Hara K, Higashi T, Yanaka H, Yagi S, Matsuoka H. Benidipine stimulates nitric oxide synthase and improves coronary circulation in hypertensive rats. Department of Medicine, Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, Japan. *Am J Hypertens*. 1999 May;12(5):483-91.
183. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Pasini AF, Garbin U, Cominacini L, Salvetti A. Effect of calcium antagonist or beta blockade treatment on nitric oxide-dependent vasodilation and oxidative stress in essential hypertensive patients. Department of Internal Medicine, University of Pisa, Italy. s.taddei@int.med.unipi.it. *J Hypertens*. 2001 Aug;19(8):1379-86
184. Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol. Department of AngioCardioNeurology, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS), Italy. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009 Aug;3(4):317-27. Epub 2009 May 14.
185. Song H, Bao W, Wang H, An G, Feng J, Wang R, Zhang Y, An F. Effects of extended-release felodipine on endothelial vasoactive substances in patients with essential hypertension. Department of Medicine, Clinical Medical College of Shandong University, Jinan, Shandong, China. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(3):393-5.
186. Harald Kritz, Peter Schmid, Alfred Keiler, John O'Grady, Helmut Sinzinger. Isradipine increases vascular prostaglandin I₂-formation while the thromboxane B₂-synthesis is diminished. *Tromb Res*,1995;80(6):483-9s

187. Beate Fisslthaler, Nora Hinsch, Thierry Chataigneau, Rüdiger Popp, Ladislau Kiss, Rudi Busse and Ingrid Fleming. Nifedipine Increases Cytochrome P4502C Expression and Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor -Mediated Responses in Coronary Arteries. Copyright © 2000 American Heart Association, Inc. All rights reserved. *Hypertension*. 2000;36:270-275
188. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I. Bradykinin enhances sympathetic neurotransmission in rat blood vessels. Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan. *Hypertension*. 2002 Jan;39(1):29-34.
189. Augustyniak RA, Maliszewska-Scislo M, Chen H, Fallucca J, Rossi NF. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition evokes bradykinin-induced sympathetic activation in diabetic rats. Augustyniak RA, Maliszewska-Scislo M, Chen H, Fallucca J, Rossi NF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Dec;293(6):R2260-6. Epub 2007 Sep 26.
190. Gerry Ligtenberg, M.D., Ph.D., Peter J. Blankestijn, M.D., Ph.D., P. Liam Oey, M.D., Ph.D., Inge H.H. Klein, M.D., Lioe-Ting Dijkhorst-Oei, M.D., Frans Boomsma, Ph.D., George H. Wieneke, Ph.D., Alexander C. van Huffelen, M.D., Ph.D., and Hein A. Koomans, M.D., Ph.D. Reduction of Sympathetic Hyperactivity by Enalapril in Patients with Chronic Renal Failure Department of Nephrology and Hypertension, University Hospital Utrecht, The Netherlands. gligtenb@digd.azu.nl. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29;340(17):1321-8.
191. Lyons D, Roy S, O'Byrne S, Swift CG. ACE inhibition: postsynaptic adrenergic sympatholytic action in men. Clinical Age Research Unit, King's College School of Medicine and Dentistry, London, UK. d.lyons@kcl.ac.uk. *irculation*. 1997 Aug 5;96(3):911-5.
192. Kawai H, Fan TH, Dong E, Siddiqui RA, Yatani A, Stevens SY, Liang CS. ACE inhibition improves cardiac NE uptake and attenuates sympathetic nerve terminal abnormalities in heart failure. Cardiology Unit, Department of Medicine, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York 14642, USA. *Am J Physiol*. 1999 Oct;277(4 Pt 2):H1609-17.
193. Crozier IG, Teoh R, Kay R, Nicholls MG. Sympathetic nervous system during converting enzyme inhibition. Department of Medicine, Prince of Wales

Hospital, Chinese University of Hong Kong, Shatin, New Territories. *Am J Med.* 1989 Dec 26;87(6B):29S-32S.

