



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

**HİPERTANSİYONLU HASTALARDA GECE KAN
BASINCININ YETERSİZ DÜŞMESİ İLE SEROTONİN
DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul Emre GÜNTÜRK

KAYSERİ – 2008



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

**HİPERTANSİYONLU HASTALARDA GECE KAN
BASINCININ YETERSİZ DÜŞMESİ İLE SEROTONİN
DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ertuğrul Emre GÜNTÜRK

Danışman

Doç. Dr. Ramazan TOPSAKAL

KAYSERİ – 2008

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM	28
BULGULAR	32
TARTIŞMA.....	40
SONUÇLAR	50
KAYNAKLAR.....	51
TEZ ONAY SAYFASI	62

KISALTMALAR

AST	: Aspartat Amino Transferaz
ALT	: Alanin Amino Transferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
5-HT	: 5 – hidroksitriptamin
IL-1	: İnterlökin – 1
IL-6	: İnterlökin – 6
JNC	: Joint National Committee
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MI	: Miyokard İnfarktüsü
mmHg	: milimetre civa

NO	: Nitrik oksit
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SERT	: Serotonin Taşıyıcı Protein
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
TG	: Trigliserid
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
dl	: desilitre
gr	: gram
kg	: kilogram
mg	: miligram
mm	: milimetre
ml	: mililitre
μ l	: mikrolitre
ng	: nanogram
lt	: litre
Na	: Sodyum
K	: Potasyum

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi	5
Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007).....	5
Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler.....	7
Tablo 4. Yeni tanı konulmuş Hipertansiyon'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007).....	15
Tablo 5. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması.....	16
Tablo 6. Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısız değerlendirme	17
Tablo 7. Hipertansif hastada prognozu etkileyen faktörler (ESC /ESH 2007).....	23
Tablo 8. Kardiyovasküler risk grubuna göre tedavi stratejisi.....	24
Tablo 9. Hastaların temel karakteristik özellikleri	34
Tablo 10. Hipertansif hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı	35
Tablo 11. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin dipper / non-dipper grupları arası karşılaştırılması.	36
Tablo 12. Gruplar arası trombosit sayısı ve trombosit içi serotonin değerlerinin karşılaştırılması.	37
Tablo 13. Gruplar arası C-Reaktif Protein, Ürik asit ve idrar albumin / kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler	8
Şekil 2: Hipertansif hastada kardiyovasküler riskin derecelendirilmesi	22

ÖZET

Amaç: Hipertansiyon’lu hastalarda trombosit serotonin metabolizmasında değişiklikler olmakta ve sonuçta trombosit içi serotonin düzeyleri azalmaktadır. Çalışmamızın amacı serotonin düzeyinin hipertansiyonlu hastalarda gece kan basıncının yetersiz düşmesi (non-dipper) üzerine etkisini araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya 56 hipertansiyon hastası ve 27 kontrol grubu olmak üzere toplam 83 kişi alındı. Çalışmaya alınanların hepsine 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemi yapılarak hipertansif hastalar 28 hasta Dippers (10 erkek,18 kadın), 28 hasta Non-Dippers (11 erkek,17 kadın) olmak üzere 2 gruba ayrıldı, kontrol grubunda ise 16 erkek,11 kadın 27 kişi bulunmakta idi. Tüm katılımcıların trombosit içi serotonin, lipid profili (Total kolesterol, LDL, HDL kolesterol ve TG), böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, ürik asit, C-reaktif protein, spot idrarda albumin/kreatinin oranları çalışıldı. Trombosit içi serotonin seviyesi, enzim immünoassay yöntemiyle belirlendi.

Bulgular: Ortalama trombosit içi serotonin seviyesi non-dipper grupta 378.9 ± 69.5 ng/ 10^9 platelet, dipper grupta 424.7 ± 58.6 ng/ 10^9 platelet, kontrol grubunda ise 518.1 ± 35.9 ng/ 10^9 platelet bulundu. Non-Dipper grupta trombosit içi serotonin seviyesi dipper ($p < 0.01$) ve kontrol ($p < 0.001$) grubuna göre, dipper grupta da kontrol grubuna ($p < 0.001$) göre anlamlı olarak düşüktü. Klinik ölçüm ve ambulatuar izlemde elde edilen sistolik ve diyastolik kan basınçları ile trombosit içi serotonin seviyesi arasında anlamlı negatif ilişki bulundu ($p < 0.001, r = -0.6$).

Trombosit içi serotonin seviyeleri ile mikroalbuminüri ($p < 0.001, r = -0.3$), ürik asit ($p < 0.01, r = -0.3$) ve CRP ($p < 0.01, r = -0.35$) değerleri arasında anlamlı negatif ilişki bulundu. C-Reaktif Protein değeri, non-dipper grubunda dipper ($p < 0.01$) ve kontrol ($p < 0.001$) grubuna göre, mikroalbuminüri non-dipper grubunda dipper ($p < 0.001$) ve kontrol ($p < 0.001$) grubuna göre, ürik asit non-dipper grubunda kontrol ($p < 0.01$) grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Non-Dipper grupta trombosit içi serotonin düzeyi, dipper ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Sonuç olarak, trombosit içi serotonin düzeyinin düşüklüğü hipertansif hastalarda gece kan basıncı düşüşünün yetersiz olmasında bir etken olabilir.

Anahtar Kelimeler: Dipper, Non–Dipper, Serotonin, Trombosit.

RELATION BETWEEN SEROTONIN LEVEL AND INSUFFICIENT BLOOD PRESSURE DECREASE DURING NIGHT IN HYPERTENSIVE PATIENTS

SUMMARY

Aim: The serotonin metabolism in thrombocytes alternates in hypertension and in conclusion thrombocyte serotonin levels decreased. The aim of our study is to investigate the effect of serotonin level on insufficient blood pressure decrease during night (non-dipper) in hypertensive patients.

Patients and Methods: Total 83 person included the study, 56 patient with hypertension and 27 healthy subject as controls. Twenty four hour ambulatory blood pressure monitoring was performed for all study subjects. As a result of ambulatory blood pressure monitoring hypertensive patients divided into two group; 28 dipper (10 male,18 female), 28 non-dipper (11 male,17 female). Control group was include 27 person (16 male,11 female). Thrombocyte serotonin levels, lipid profiles, kidney and liver functions, uric acid, C-Reactive Protein at blood sample and albumine/creatinine ratios at spot urine sample were analyzed for all study subjects. Thrombocyte serotonin levels were measured with enzyme immunoassay method.

Results: Mean thrombocyte serotonin level was 378.9 ± 69.5 ng/ 10^9 platelet in non-dipper group, 424.7 ± 58.6 ng/ 10^9 platelet in dipper group and 518.1 ± 35.9 ng/ 10^9 platelet in control group. Thrombocyte serotonin levels in non-dipper group were significantly lower than dipper ($p < 0.01$) and control ($p < 0.001$) group, also thrombocyte serotonin levels were significantly lower in dipper group than control group ($p < 0.001$).

Thrombocyte serotonin levels significantly and negatively correlated with systolic and diastolic blood pressure determined from clinical and ambulatory measurments ($p < 0.001$, $r = -0.6$). Thrombocyte serotonin level significantly and negatively correlated with microalbuminuria ($p < 0.001$, $r = -0.3$), uric acid ($p < 0.01$, $r = -0.3$) and CRP ($p < 0.01$, $r = -0.35$). C-Reactive Protein concentration in non-dipper group was significantly higher than dipper ($p < 0.01$) and control ($p < 0.001$) group,

microalbuminuria in non-dipper group was significantly higher than dipper ($p<0.001$) and control ($p<0.001$) group, uric acid in non-dipper group was significantly higher than control group ($p<0.01$).

Conclusion: In non-dipper group thrombocyte serotonin levels were significantly lower than dipper and control groups. As a result, the lower levels of serotonin in thrombocyte may be a factor on insufficient blood pressure decrease during night in hypertensive patients.

Key words: Dipper, Non-Dipper, Serotonin, Thrombocyte.

GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da hedef organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanabilir. Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artar, 60–69 yaş arası insanların yarısından fazlasında, 70 yaş üstü insanların dörtte üçünde HT olduğu saptanmıştır (1). Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,3).

Ambulatuvar kan basıncı izleminin faydalı olduğu düşünülen hasta grubu; beyaz önlük HT’u şüphesi bulunanlar, gece kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülenler, yaşlı hipertansifler ve dirençli HT’si olanlardır. Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen kan basıncı değerleri, muayenede ölçülen kan basıncı değerlerine göre hedef organ hasarıyla daha çok ilişkili olup kardiyovasküler olayları daha yüksek düzeyde öngörür (4-9). Kan basıncı gece %10-20 arasında düşen HT hastaları dippers, %10’dan daha az düşen HT hastaları non-dippers olarak tanımlanır (10). Non-Dipper hipertansiflerde kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksektir (11,12).

Serotonin, esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenen bir indol amin olup dolaşımda trombositler içerisinde taşınır. Düşük konsantrasyonda 5-HT₁ reseptörlerini etkileyerek vazodilatasyona, yüksek konsantrasyonda ve hasarlı endotel varlığında 5-HT₂ reseptörlerini etkileyerek vazokonstriksiyona yol açar (13). Serotonin aynı zamanda güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin’in etkisini

artırmaktadır (14). Hipertansiyon'lu hastalarda trombosit serotonin metabolizmasıyla ilgili yapılan birçok çalışmada, hipertansiflerde trombositlerin serotonin geri alımının azaldığı, trombositlerden ortama serotonin salınımının arttığı gösterilmiştir (15-18).

Daha önce hiç bir çalışmada dipper ile non-dipper grupları arasında trombosit içi serotonin düzeyleri araştırılmamıştır. Çalışmamızda gece yeterli kan basıncı düşüşü olmayan hastalarda (non-dipper) serotonin'in rolü olup olmadığını belirlemeyi, endotel hasarı, vasküler inflamasyon, hedef organ hasarının göstergelerinden olan CRP, mikroalbuminüri ve ürik asit değerlerinin trombosit içi serotonin düzeyi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon Epidemiyolojisi ve Sınıflaması

Hipertansiyon, kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi şeklinde tanımlanabilir.

Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan HT'ye bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yksekliti çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (19).

Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan basıncı değerinin olmadığı, kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur (20). Bir milyondan fazla hastanın incelendiği çalışmaların meta analizi sonucunda sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansının doğrusal olarak arttığı gösterilmiştir (2). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 kat artırmaktadır (2).

Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişide HT olduğu, yılda yaklaşık 7 milyon kişinin HT' a bağlı olarak ldğu tahmin edilmektedir (21).

Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre lkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36.3 , kadınlarda ise %49'dur. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üstü erkekte %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (22).

Amerika’da kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kan basıncının kontrol altında olma oranı %34’dür (23). Türk HT prevalans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde HT vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye’de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8’dir (24).

Hipertansiyon, kan basıncı yükselmesi kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini arttırdığı için tedavi edilmelidir. Framingham kalp çalışmasında kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığı gösterilmiştir (25).

Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (2,3).

Kan basıncı yüksekliği ile serebrovasküler ve koroner arter hastalığı (KAH) arasında sürekli bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca kan basıncı yüksekliği doğrudan sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, karotis aterosklerozu, böbrek hastalığı ile ilişkilidir (26).

Son yıllarda özellikle 60 yaş üstü kişilerde HT’ye bağlı risklerin sistolik kan basıncı ile daha çok ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (27). Özellikle nabız basıncının 55 mmHg üzerine çıkması kardiyovasküler risk artışı ile beraberdir. Günlük kullanımda HT sınıflaması, risk değerlendirmesi sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerine göre belirlenmeye devam etmelidir. Yüksek risk taşıyan ileri yaştaki sistolik HT hastalarını belirlemek için nabız basıncı kullanılabilir. Bu grup hastalardaki nabız basıncı yüksekliği, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir (28).

Hem JNC 7 hem de ESC / ESH kılavuzları’na göre 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır (Tablo 1,2).

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

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

Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Kategori	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik HT	≥ 140	ve	< 90

Bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı farklı kategorilere düştüğünde, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır.

Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Olmalı

Hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Kan basıncı hafifçe yükselmiş ise hastanın olağan kan basıncını doğru tanımlayabilmek için ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır. Hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, HT ile ilişkili hedef organ hasarı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, HT tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı tek vizitte de konulabilir.

Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kol, kalp hizasında desteklenmelidir. İki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt extremiteden de kan basıncı ölçülmelidir.

İleri yaştaki, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonrada kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Aletin basıncı saniyede 2-3 mmHg hızında indirilmelidir.

Korotkof 1 (sesin ilk duyulmaya başladığı) sistolik kan basıncı, korotkof 5 (sesin kaybolduğu) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Sıfır mmHg'ya kadar seslerin duyulduğu hastalar, çocuk hastalar, gebe hastalarda korotkof 4 (seslerin azalmaya başladığı) sesi diyastolik kan basıncı olarak kabul edilebilir.

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncının 24 saatlik takibinde çoğunlukla osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar takip sayesinde daha kısıtlı zamanlara ait kan basıncı ölçümleri elde edilir (gece, gündüz, sabah erken saatler). Yirmidört saatlik kan basıncı ölçümünde uluslararası standartlara uyan cihaz kullanılmalı, muayenede ölçülen kan basıncı ile ambulatuvar takip cihazının ölçtüğü kan basıncı arasındaki farkın ± 5 mmHg'dan daha büyük olmadığı kontrol edilmelidir. Ölçümler en fazla 30 dakika aralıklarla yapılmalı, cihazın havasının indirilmesi saniyede en fazla 2 mmHg hızla yapılmalıdır.

Hastalara, ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takılıyken normal aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları söylenmelidir ve gece uyku kalitesi sorgulanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı izleminde ölçülen değerler muayenede ölçülenden sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg düşük çıkmaktadır.

Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler.

	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
24 Saat Ortalama	>125-130	ve/veya	>80
Gündüz Ortalama	>130-135	ve/veya	>85
Gece Ortalama	> 120	ve/veya	>70

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Yararlı Olduğu Durumlar

- Aynı veya farklı muayene vizitlerinde yapılan ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması,
- Ofis veya beyaz önlük HT'undan kuşkulanan durumlar,
- İlaç tedavisine dirençli HT,
- Epizodik HT,
- Özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda, hipotansif ataklardan kuşkulandırılması,
- Antihipertansif ilaçlarla bağlı olduğu düşünülen ısrarlı hipotansiyon semptomları,
- Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı,
- Antihipertansif ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi.

Evde Kan Basıncı Ölçümü

Günlük yaşamda kişinin kan basıncını ölçmesinin ambulatuvar takip kadar olmasada farklı avantajları vardır. Evde yapılan ölçümlerle birkaç günlük dönemdeki ortalama kan basıncı belirlenir. Evde kan basıncı ölçümü beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörür (7).

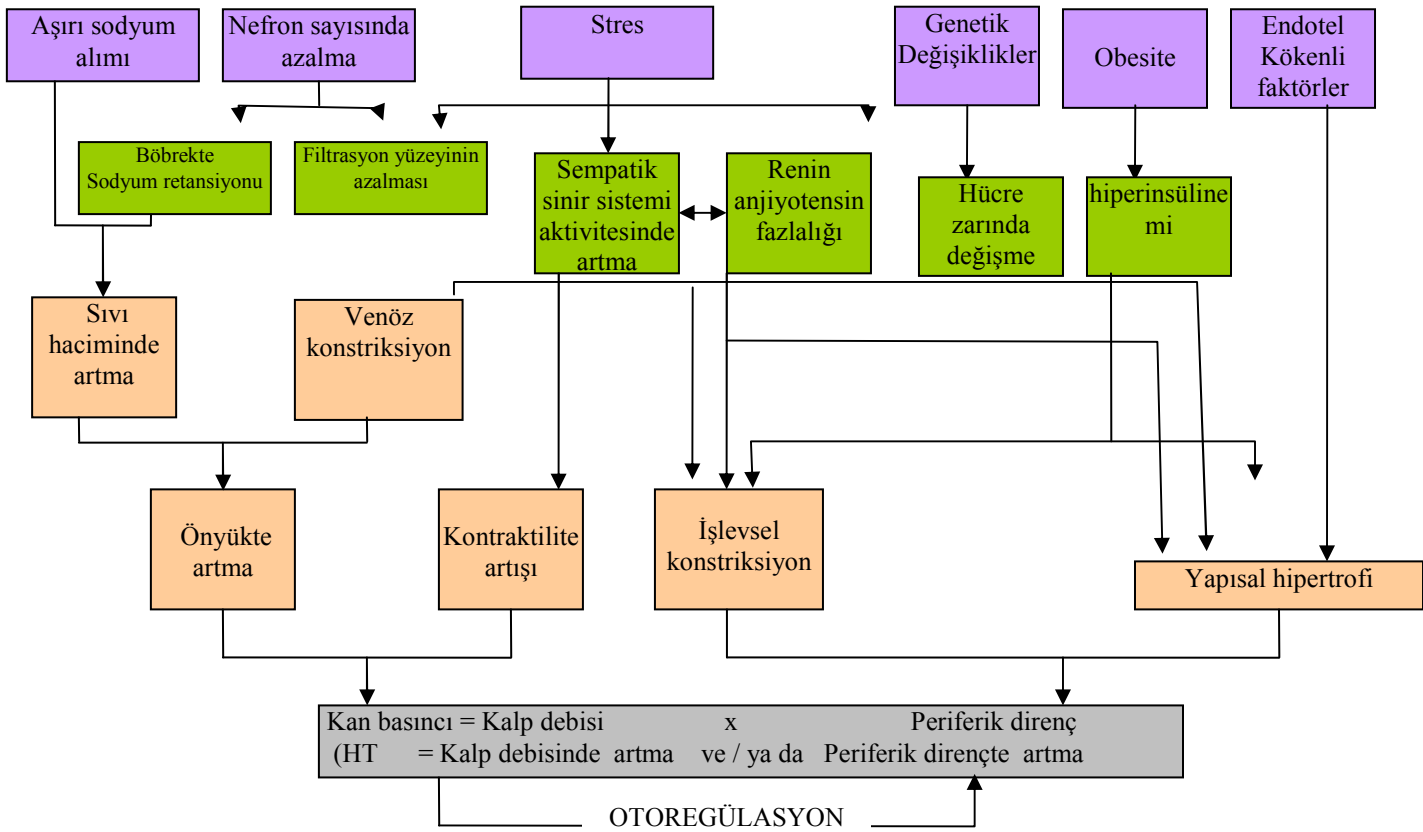
Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış cihazlarla kullanılmalıdır, bilekten ölçüm yapan tam otomatik cihazlar tercih edilmemelidir. Ölçümler tercihen sabah ve

akşam saatlerinde 5 dakika dinlendikten sonra yapılmalıdır. Evde ölçülen 130-135/85 mmHg yaklaşık olarak muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg'ya karşılık gelmektedir.

Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Kan basıncı, kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın damar duvarı üzerinde oluşturduğu basıncı anlatır. Hipertansiyon, kan basıncı regülasyon bozukluğudur ve bir çok nedenden dolayı ortaya çıkabilir.

Kan Basıncı: Kalp debisi (Kalp hızı x Atım hacmi) x Periferik direnç formülüyle ifade edilebilir.



Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

Kan basıncı kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Adrenal ve hipofiz bezleri de bu ilişkiye katkıda bulunur. Hipertansiyon oluşumunda genetik faktörler,

fetal gelişim dönemindeki etkilenim, böbrek sodyum tutulumu ve atılımında anormallikler, vasküler hipertrofi, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, hiperinsülinemi-insülin rezistansı, obezite, uyku apnesi, fiziksel inaktivite, alkol tüketimi, sigara gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Genetik Faktörler

Hipertansiyon patogenezinde genetik faktörler önemli rol oynar. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30-60 arasında belirlenmiştir (29).

Tek gen mutasyonları ve polijenik formlar olmak üzere iki grup genetik bozukluk söz konusudur. Tek gen mutasyonlarına glukokortikoid yanıtı aldosteronizm, Liddle sendromu ve aşırı mineralokortikoid fazlalığı sendromu örnek verilebilir. Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yüksekliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir. Polijenik formdaki genetik defektlere primer (esansiyel) hipertansif hastalarda daha sık rastlanır. En sık rastlanan polijenik defektler anjiyotensinojen, epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanal, sodyum lityum karşılıklı taşınması ile ilgili gen defektleridir.

Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme

Düşük doğum ağırlığı fetal beslenme yetersizliğinin sonuçlarından birisidir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir. Beklenen doğum ağırlığından 1 kg daha düşük doğan bebeklerin erişkin çağda sistolik kan basınçları 2–4 mmHg daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya, sonuçta glomerüler ve sistemik HT'a yol açmaktadır. Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (30).

Renal Sodyum tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon oluşumunda böbrekler ve sodyum metabolizması temel rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalarda günlük sodyum alımı ile HT sıklığı arasında bir

ilişki olduğu gözlenmiştir (31). Sodyum alımındaki azalmanın kan basıncındaki düşme ile paralellik gösterdiği DASH çalışmasında gösterilmiştir (32). Esansiyel HT'da sodyumun rolünü gösteren deliller; değişik toplumlarda yaşla kan basıncı artışının tuz alımı ile doğrudan ilişkisinin mevcut olması, düşük sodyum (50 mmol/gün↓) tüketen toplumlarda HT'nin çok az veya hiç görülmemesi, genetik predispozisyonu bulunan hayvanlara sodyum yüklendiğinde kan basıncının yükselmesi, çoğu hipertansif hastanın kan hücrelerinde ve vasküler dokusunda aşırı sodyum konsantrasyonunun belirlenmesi, sodyum kısıtlaması (60-90 mmol/gün↓) ile çoğu kişide kan basıncında düşme gözlenmesi gibi daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş bulgulardır. Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında defekt mevcuttur. Bunun muhtemel sebepleri; basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisidir. Sodyum metabolizmasındaki bozukluklar, kan basıncı ile ilişkisinin yanında HT'nin uzun dönemde oluşturduğu komplikasyonlarla ilişkilidir. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde kan basıncında düşme olanlar tuza duyarlı, yanıt vermeyenler tuza duyarsız olarak adlandırılır. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde, beyaz ırkta bu oran %50-60 civarındadır. Tuza duyarlı olan grupta endotel hasarı, HT'ye bağlı morbidite ve mortalite daha fazladır (33). Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin (1 alelinin) tuza duyarlılık ile ilişkisi ortaya konmuştur (34).

Vasküler Hipertrofi:

Son yıllarda vasküler yapı ve endotel fonksiyonları ile ilgili bilginin artması HT patogenezinde oynadıkları rolün önemini ortaya koymuştur. Hipertansiyon'un ana unsuru akıma karşı periferik direnç artışıdır. Kan basıncı yüksekliği devam ettikçe, küçük rezistans damarların medya tabakasında hipertrofi ve sonuçta küçük damarların lümeninde daralma meydana gelir, buna hipertrofik remodelling denir. Bu evrede medya tabakasının kesit alanı artmıştır ve endotel'in vazokonstriktör maddelere cevabı artmıştır. Başlangıçta HT'ye ikincil olarak gelişen hipertrofik remodelling ilerleyen süreç boyunca kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında birincil rol oynar. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Esansiyel HT hastalarında Nitrik Oksit (NO) üretiminde azalma olup, NO normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (35).

Endotelinler peptid yapıdadır ve en önemli izoformu Endotelin-1'dir. Endotelin-1 düz kas hücrelerinde bulunan Endotelin-A reseptörlerini uyararak vazokonstriktör etki gösterir. Endotelin-1 ayrıca endotel hücrelerinde bulunan Endotelin-B reseptörlerini uyarır ve prostasiklin, NO salınımına neden olarak vazodilatör etki gösterir. Hipertansiyon patofizyolojisinde ve normotansiflerde vasküler tonüs kontrolünde endotelin'in rolü halen araştırılmaktadır.

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Kalp hızı, kalp debisi ve plazma norepinefrin düzeyleri bu hastalarda artmıştır, fakat plazma katekolominleri ile kan basıncı arasında korelasyon yoktur. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur. Baroreseptör duyarsızlığının adrenerjik hiperaktivitenin gelişmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Sempatik aktivite artışı sonucunda periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında yükselme, jukstaglomerüler aparatın renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma meydana gelir, bu da kan basıncında yükselmeye neden olur.

Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, hücre içi volümde azalma, dolaşımdaki

katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyarılara cevap olarak oluşur. Anjiyotensin'in etkilerinin çoğu anjiyotensin-tip 1 (AT-1) reseptörleri üzerinden olur. Anjiyotensin-tip1 reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofini uyarır, kardiyak kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, NO üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması renal vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. Anjiyotensin-2, aldosteron salgılanmasını arttırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek, sodyum reabsorpsiyonunu artırır. Anjiyotensin-tip 2 (AT-2) reseptörlerinin ise rolü tam net olmasada, vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin olduğu sanılmaktadır.

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin esansiyel HT'deki rolü komplekstir. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Bu değişken PRA seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (36). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek anjiyotensin-2 açığa çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstriksiyona ve sodyum emiliminde artışa neden olur.

Hiperinsülinemi - İnsülin Direnci

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır (37). Genelde santral obezite ile birlikte bulunmakla beraber obez olmayan hipertansif hastaların %20'sinde de insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci sıklıkla glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalması, trigliserid (TG) düzeylerinin artması ve HT ile birlikte dir. İnsülin, aktivitesine direnç olmadığı durumlarda sempatik aktivitede kısmi artış ve vazodilatasyona yol açar, net etki olarak kan basıncında artış gözlenmez. İnsülin direnci-hiperinsülinemi sonucunda sodyum ve su tutulumu artar, hücre sel proliferasyon ve matriks genişlemesi sonucu vasküler hipertrofi gelişir, anjiyotensin-2, endotelin, vazopressin düzeyleri artar, vazokonstriksiyon ve düz kas hipertrofisi

oluşur. Aynı zamanda insülin direnci-hiperinsülinemi sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Sonuç olarak kan basıncı yükselir.

Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler

Obezite: Obezlerde HT daha sık olup, insülin direnci-hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına bağlı olarak kan basıncı yükselir. Framingham kalp çalışmasında vücut kitle indeksi 25-29.9 kg/m² arasında olan kişilerde HT insidansı erkeklerde %46, bayanlarda %75'dir. Vücut ağırlığında ufak artışlar bile HT ve koroner olay insidansında artışa yol açar. Kilo verilmesi kan basıncını düşürür. Bir kg ağırlık azalması sistolik kan basıncında 1.6 mmHg, diyastolik kan basıncında 1.3 mmHg düşme sağlar.

Uyku apnesi: Obezlerde HT'ye katkıda bulunan faktörlerden biriside obstruktif apnedir. Uyku apnesi sonucu gelişen sempatik aktivite artışı ve hipoksemiye ikincil endotelin salınımı sonucu kan basıncı yükselebilir.

Fiziksel İnaktivite: Sedanter yaşam tarzı kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur. Düzenli aerobik egzersiz, endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelterek kan basıncının düşürülmesine yardımcı olur.

Alkol tüketimi: Aşırı alkol alımı kan basıncını yükseltir ve arteriyel stiffnesi artırır. Aşırı alkol alımı kardiyak atım hacmini ve kalp hızını artırır, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa neden olur.

Sigara: Sigara içimi, nikotin etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyararak kan basıncını yükseltir. Ek olarak, kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak ani ve belirgin bir şekilde radyal arter kompliyansını azaltır.

Hipertansif Hastalarda Klinik Değerlendirme

Hipertansif bir hastayı değerlendirirken ana hedeflerimiz şunlar olmalıdır.

- a) Kan basıncı düzeylerini belirlemek ve hastanın öyküsünü almak, detaylı fizik muayene yapmak
- b) Hipertansiyon'un olası ikincil nedenlerini saptamak

c) Hedef organ hasarını ve eş zamanlı hastalıkları araştırarak kardiyovasküler riski değerlendirmek.

a) Daha önce bahsedilen ölçüm tekniklerine dikkat edilerek kan basıncı düzeyleri doğru şekilde saptanmalıdır. Hikayede, kan basıncı yüksekliğinin süresi, ilaç-madde alımı (oral kontraseptifler, meyan kökü, semptomimetik aminler, steroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kokain, siklosporin, eritropoetin, amfetamin kullanımı), kullanılan veya daha önce kullanılmış antihipertansif ilaçlar ve yan etkileri, kardiyovasküler risk faktörleri (ailede HT, DM , KAH öyküsü, hastanın sigara ve diyet alışkanlığı, egzersiz durumu), hedef organ hasarı (kalp, böbrek, beyin, göz, periferik arterler) ve sekonder HT'ye yönelik sorgulama yapılmalıdır. Tüm sistemleri içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

Hipertansiyon tanısı konulan bir hastadan istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

b) Klinik şüphe olan hastalar sekonder HT yönünden araştırılmalıdır.

Hipertansiyonlu hastaların %92-95'ini primer (esansiyel) HT'li hastalar oluşturur, geri kalanı sekonder sebeplere bağlıdır. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması Tablo-5'de gösterilmiştir.

Sekonder HT Araştırılması Gereken Durumlar

- Yaş, anamnez, fizik muayene, HT'nin şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder HT'yi akla getirdiği kişiler (20 yaş altı 50 yaş üstü HT başlangıcı, fizik muayenede abdominal üfürüm, anamnezde ailede böbrek hastalığı öyküsü, taşikardi, terleme ve tremorla birlikte değişken kan basıncı, kan basıncının >180/110 mmHg olması, provake edilmemiş hipokalemi, serum kreatinin > 1,5 mg/dl olması),
- İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar,
- Kan basıncı kontrol altındayken belirgin bir sebep olmaksızın tekrar yükselmeye başlayan hastalar,
- Ani başlayan HT'si olanlar.

Tablo 4. Yeni tanı konulmuş Hipertansiyon'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007)

Rutin Testler
<ul style="list-style-type: none">* Açık plazma glukozu* Serum total kolesterol* Serum LDL-kolesterol* Serum HDL-kolesterol* Açlık serum trigliseridleri* Serum potasyum* Serum ürik asit* Serum kreatinin* Tahmini kreatinin klirensi veya glomerüler filtrasyon hızının hesaplanması* Hemoglobin ve hematokrit* İdrar incelemesi (çubuk testi ve mikroskopik muayeneyle mikroalbuminüri incelemesiyle tamamlanan)* Elektrokardiyogram
Önerilen Testler
<ul style="list-style-type: none">* Ekokardiyogram* Karotis ultrasonu* Kantitatif proteinüri (çubuk testi pozitifse)* Ayak bileği - brakial kan basıncı indeksi* Fundoskopi * Glukoz tolerans testi (açlık glukozu >100 mg/dl ise)* Evde ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı izlemesi* Nabız dalgası hızı ölçümü
Genişletilmiş değerlendirme (uzmanın alanı)
<ul style="list-style-type: none">* Serebral, kardiyak, renal ve vasküler hasara yönelik ek inceleme. Komplike HT'de zorunludur.* Öykü, fizik muayene veya rutin testler düşündürdüğünde, ikincil HT için araştırma: plazma ve/veya idrarda renin, aldosteron, kortikosteroid, katekolamin düzeyleri; arteriyografi; renal ve adrenal ultrason; bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme.

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein.

Tablo 5. Hipertansiyon sebepleri ve sınıflandırması

1. Sistolik ve diyastolik hipertansiyon	3. Aort koarktasyonu
A. Primer (esansiyel veya idiyopatik) hipertansiyon	4. Gebeliğe bağlı hipertansiyon
B. Sekonder hipertansiyon	5. Nörolojik hastalıklar
1. Renal hastalıklar	a. İntrakraniyal basınç artışı
a. Renal parankimal hastalıklar	* Beyin tümörleri
* Akut glomerulonefrit	* Ensefalit
* Kronik glomerulonefrit	* Respiratuar alkaloz
* Kronik pyelonefrit	b. Uyku-apne sendromu
* Polikistik böbrek hastalığı	c. Quadripleji
* Diyabetik nefropati	d. Akut porfiria
* Hidronefroz	e. Familial disotonomi
* Amiloidoz	g. Gullian - Barre sendromu
* Üreter Obstrüksiyonu	6. Akut stres durumları
b. Renal arteriyal hastalıklar (Renovasküler hipertansiyon)	* Cerrahi girişimler
* Non aterosklerotik renal arter hastalığı	* Psikojenik hiperventilasyon
(fibröz displazi)	* Hipoglisemi
* Renal arter anevrizması	* Yanıklar
* Renal arter embolileri	* Pankreatit
* Renal arterin ekstravasküler kompresyonu	* Alkolün bırakılması
(tümör, fibröz)	* Orak hücre krizi
* Perinefritik kese	* Resusitasyon sonrası
c. Böbrek tümörleri: Willms tümörü, renin üreten tümörler	* Postoperatif
d. Arteritler (poliarteritis nodosa, nörofibromatozis, nonspesifik)	7. İntravasküler volüm artışı
f. Primer Na retansiyonu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)	8. İlaç, kimyasal maddeler ve gıda alımı
2. Endokrin hastalıklar	* Aşırı alkol alımı
a. Tiroid	* Aşırı tuzlu diyet alımı
* Hipertroidi	* Adrenal steroidlerin eksojen alımı (doğum kontrol hapları, astım için alınan steroidler, maligniteler, anabolik steroid)
* Hipotroidi	* Nezle için alınan ilaçlar (fenil profanolamin, nasal dekonjestanlar)
* Hashimoto tiroiditi	* Süt - alkali sendromu, hipervitaminoz D
b. Adrenal	9. Spesifik tedavi komplikasyonları
1. Kortikal	* Antidepresan tedavi (trisiklikler vb)
* Cushing hastalığı veya sendromu	* Kronik steroid alımı
* Primer aldosteronizm	* Siklosporin alınması
* Adenoma	* β - adrenerjik agonistlerin alınımı
* Bilateral hiperplazi	* Radyasyon nefriti, arterit
* Adrenal enzim eksikliği	10. Vazodilatör doku enzimlerinin yetersizliği;
2. Meduller; feokromasitoma	Prostaglandin, bradikinin, vb.
c. Akromegali	11. Sistolik hipertansiyon
d. Hiperkalsemik hastalıklar; hiperparatiroidi	A. Kalp debi artışı
e. Ekstra - adrenal kromaffin tümörler	* Aort Yetmezliği
f. Karsinoid	* Arteriyovenöz fistül, PDA
g. Ekzojen hormonlar	* Hipertroidi
* Östrojen	* Kemiğin paget hastalığı
* Mineralkortikoidler	* Ciddi anemi
* Sempatomimetikler	* Beriberi hastalığı
* Tiramin içeren besinler ve MAO inhibitörleri	* Hiperkinetik dolaşım
* Glukokortikoidler	B. Aort elastikiyetinde azalma (arterioskleroz)

Tablo 6. Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısal değerlendirme

	Başlangıç İnceleme	Ek Tanısal İnceleme
Kronik Böbrek Hastalığı	* İdrar Analizi * Serum Kreatinin * Renal USG	* İzotopik renogram * Renal biyopsi
Renovasküler Hastalık	* Renal Doppler USG * Kaptoprilli izotopik Renogram	* Manyetik rezonans veya CT anjiyografi * Konvansiyonel anjiyografi
Aort Koarktasyonu	* Üst extremitede kan basıncının yüksek olması * Skapula arası üfürüm	* Ekokardiyografi * CT anjiyografi * Konvansiyonel anjiyografi
Primer Aldosteronizm	* Plazma ve idrar potasyum * Plazma aldosteron ve renin aktivitesi	* Tuz yükleme sonrası plazma ve idrar aldosteron * Adrenal CT * Adrenal venöz örnekleme
Cushing Sendromu	* Gece 1 mg deksametazon sonrası sabah plazma kortizol seviyesi	* 2 gün boyunca yapılan deksametazon yüklemesi sonrası idrar ve plazma kortizol * Adrenal CT
Feokromasitoma	* Plazma metanefrin * Spot idrar metanefrin, vanil mandelik asit	* İdrar katekolamin seviyeleri * Bazal ve 0,3 mg klonidine sonrası plazma katekolamin seviyeleri * Adrenal CT - Sintigrafi

c) Hastalar hedef organ hasarı ve kardiyovasküler risk yönünden değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon'un öncelikle hasar verdiği organlar kalp, beyin, böbrekler, periferik ve santral arterlerdir. Hedef organ hasarının saptanması; HT hastalarının risk sınıflamasında, tedaviye başlangıç zamanı ve başlanacak tedavinin yoğunluğunu belirleme açısından da önem taşır. Hedef organ hasarı veya eşlik eden hastalık varlığında bireyin kan basıncı değeri ne olursa olsun (normal ve Evre 3 HT dahil tüm spektrumda), hasta orta veya yüksek risk sınıfında değerlendirilip tedavi başlanması gerekmektedir.

Kalp

Sol ventrikül diyastolik gevşeme bozukluğu en erken ve en sık gözlenen HT'ye bağlı kardiyak deformasyondur. Sol ventrikül hipertrofisi ve sol atrium genişlemesi ise en sık görülen yapısal bozukluktur.

Hipertansif erişkinlerde LVH görülme sıklığı normotansiflere oranla 5 kat daha fazladır, sol ventrikül kitlesi sistolik kan basıncı düzeyleriyle daha yakından ilişkilidir.

Elektrokardiyografinin LVH'yi saptamada duyarlılığı düşüktür (%10-50), en iyi olasılıkla da %80 spesifitesine sahiptir. Elektrokardiyografi'de Sokolow- Lyon indeksi ($V1S+V5-6 R$) >38 mm veya Cornell (voltaj x QRS süresi çarpımı > 2440 mm x msn) modifiye indeksine bakılarak LVH saptanabilir. Sol ventrikül hipertrofisinin EKG bulguları saptanan kişilerde kardiyovasküler hastalık insidansı 3 kat artmıştır (38).

Ekokardiyografi LVH'ye tanı konulmasında ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde EKG'den daha duyarlıdır (39).

Hipertansif hastaların %5-10'unda elektrokardiyografik olarak; %30'unda ekokardiyografik olarak LVH tespit edilir. Ciddi HT'si olanlarda ise ekokardiyografide LVH tespit edilme oranı %90'lara çıkar.

Sol ventrikül kitle indeksi için erkeklerde 125 gr/m^2 , bayanlarda ise 110 gr/m^2 eşik değer olarak kabul edilmiştir.

Hipertrofi, eksantrik veya konsantrik şekilde olabilir. Eksantrik hipertrofide; sol ventrikül kitlesi artmış beraberinde duvar kalınlığının yarıçapa oranı $< 0,42$ 'dir. Konsantrik hipertrofide ise sol ventrikül kitlesi artmış, beraberinde duvar kalınlığının yarıçapı oranı $\geq 0,42$ 'dir. Konsantrik remodellingde ise sol ventrikül kitlesi normal, beraberinde duvarın yarıçapı oranı $\geq 0,42$ 'dir. Hipertansiyon tipik olarak konsantrik hipertrofi yapar, konsantrik hipertrofinin prognozu daha kötüdür. Bir çalışmada konsantrik hipertrofisi olanların dört kat daha fazla kardiyak mortalite ve morbidite riski taşıdığı gösterilmiştir (40).

Bir çok çalışmada LVH'nin geleneksel risk faktörleri içinde sadece miyokard infarktüsü (MI) ve ölümü değil, inme, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler son

noktaları kuvvetli şekilde öngördüğü gösterilmiştir (39,41). Sol ventrikül hipertrofini geriletmenin ve kontrol altına almanın en iyi yolu, kan basıncının kontrolüdür. Sempatik sistem aktivasyonu yapanlar (hidralazin gibi direk vazodilatörler) dışında tüm antihipertansif ilaçların LVH'yi geriletmediği gösterilmiştir (42). Sol ventrikül hipertrofinin gerilemesiyle, sol ventrikül fonksiyonları iyileşir ve kardiyovasküler morbidite azalır (41). Diyastolik kalp yetersizliğinin en sık sebebi HT'dir. Eğer kan basıncı kontrol altına alınamazsa sistolik disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği gelişir.

Kan damarları

Santral ve periferik arterlerde hipertansif hasara bağlı değişiklikler; karotis arterde intima media kalınlığında artış veya aterosklerotik plak, büyük arterlerde kompliyans azalması, endotel disfonksiyonu, torasik veya abdominal arterlerde dilatasyon-anevizma olarak tanımlanabilir.

B-mode USG ile karotis intima media kalınlığının (KİMK) ölçümü veya olan plağın saptanması hem inme hem de MI'nin öngördürücüsüdür (43). Karotis arter intima media kalınlığının artışı ile kardiyovasküler olay riski arasında sürekli bir ilişki olduğu bilinsede $\geq 0,9$ mm klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Ultrasonografi incelemesi sırasında ana karotis arterlerle beraber plakların daha sık görüldüğü bifürkasyon ve/veya internal karotislerinde taranması gereklidir.

Kan basıncı yüksekliği büyük ve küçük arterlerin elastikiyetini etkiler böylece arteriyel duvarın muskuler katları kan basıncı düşük olduğu zamanki gibi hızlı gevşeyemez ve basınç dalgalarını kolayca iletmez. Bu olay tipik olarak dakikalar veya saatler süren pasif ve geriye dönüşümlü bir durumdur. Fakat kan basıncı yüksekliği uzun süre devam ederse arterin internal elastik laminası hasar görür, bunun yerini intraselüler matriks doldurur. İlerleyen vakalarda arter duvarında mediyal nekroz görülür. Yaşlanmaya ve HT'ye bağlı bu duruma arteriyoskleroz denir, arteriyoskleroz arter ağacının kronik geri dönüşsüz sertleşmesine yol açar.

Aortik stiffness artışı arteriyel kompliyansın azaldığının göstergesidir. Aortik stiffness, HT yanında ileri yaş, DM, ileri dönem böbrek hastalığı ve ateroskleroz ile de artış gösteren bir durumdur. Yaş ve HT'nin etkisinden bağımsız olarak aortik stiffness artışı ile koroner arterler dışındaki diğer arterlerin aterosklerozu arasında

güçlü bir ilişki vardır. Aortik stiffness artışı hipertansiflerde kardiyovasküler ve tüm sebepli ölümlerin bağımsız öngördürücüsüdür (44).

Sürekli dalga dopler cihazı ve kan basıncı için manometre kullanılarak ölçülen ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksinin $< 0,9$ olması arteryel hasarı düşündürür. Ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksinin düşüklüğü periferik arter hastalığını ve ilerlemiş ateroskleroza işaret eder (45) ve daha fazla anjina, MI, konjestif kalp yetersizliği gelişmesiyle ilişkilidir (46).

Karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü arter sertliğinin kapsamlı ve non invaziv değerlendirmesini sağlar. Nabız dalga hızı ölçümü; esansiyel HT'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler morbidite, koroner olaylar ve inmeyi göstermede bağımsız bir risk faktörüdür. Nabız dalga hızında eşik değer olarak > 12 m/sn önerilmiştir.

Hipertansiyon ile torasik ve abdominal aort dilatasyonu arasında yakın ilişki mevcuttur. Aort anevizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin $> 1,5$ kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Aort anevrizmasının en ölümcül komplikasyonu aort diseksiyonu ve rüptürü olgularının %70-80'inde HT tespit edilmiştir.

Böbrek

Hipertansiyon'a bağlı böbrek hasarı, kreatinin klirensinin azalmasına bağlı serum kreatininde yükselme veya idrarda albumin atılımında artış (mikro/makroalbuminüri) saptanmasıdır.

Böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızına göre sınıflandırılır. Glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin 60 ml/dk/ $1,73$ m² altında olması evre 3 kronik böbrek hastalığına işaret ederken; $15-30$ ml/dk/ $1,73$ m² arasında olması evre 4 kronik böbrek hastalığına, 15 ml/dk/ $1,73$ m² altında olması evre 5 kronik böbrek hastalığına işaret eder.

Yirmidört saatlik idrarda $30-300$ mg/gün arası albumin olmasına mikroalbuminüri; 300 mg/gün üzerinde albumin atılımına ise makroalbuminüri denir. Spot idrarda ise albumin/kreatin oranının $30-300$ mg/gr kreatinin arası olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır (47). Mikroalbuminüri prevalansı diyabeti olmayan esansiyel HT'li

hastalarda %10-40 arasında değişir. Prevalansın bu kadar çok değişmesinin sebebi HT'nin süresi, kan basıncı kontrolünün süresi ve eşlik eden lipid anormallikleridir (48,49). Mikroalbuminürinin, diyabeti olan veya olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylara ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir ve hem kardiyovasküler olmayan hem de kardiyovasküler nedenli mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (50-52). Gece kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan non-dippers'lerde mikroalbuminüri prevalansı daha yüksektir (53).

Göz Dibi Değişiklikleri

Bin dokuzyüz otuzlu yıllarda "Keith-Wagener-Baker" tarafından hipertansif göz dibi değişiklikleri sınıflandırılmıştır.

Evre 1 Fokal veya genel arterioller daralma gümüş kablo görünümü

Evre 2 Arteriovenöz çaprazlanma

Evre 3 Hemoraji ve eksüda

Evre 4 Papil ödemi

Günümüzde hastaların çoğunluğunun daha erken başvurması nedeniyle Evre 3-4 retinopatiye nadiren rastlanmaktadır. Evre 1-2 arteriyoller göz dibi değişikliklerinin prognostik bir değeri yoktur, bu nedenle global kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde HT'a ait hedef organ hasarı kapsamında değerlendirilmez.

Beyin

Hipertansiyon, özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği iskemik inme ve intraserebral hemoraji için majör bir risk faktörüdür.

Framingham kalp çalışmasında, kan basıncı eğiği $\geq 160/95$ mmHg kabul edildiğinde, HT'nin diğer tüm etmenlerden bağımsız olarak serebral infarktüs riskini erkekte 2.7, kadında 2.3 kat oranında artırdığı gösterilmiştir. Sistolik kan basıncında 12 mmHg, diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lik azalma ile inme sıklığında %34 azalma sağlanmaktadır (54). Hipertansiyon aynı zamanda yaşla beraber olan kognitif fonksiyonlardaki kötüleşmeyi hızlandırır.

Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi

Hipertansiyon tanı ve tedavisi toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle ilişkili olmalıdır. Çünkü hipertansif hastaların yalnızca küçük bir bölümünde tek başına kan basıncı artışı vardır, büyük çoğunlukla beraberinde ek kardiyovasküler risk faktörleride bulunur. Bu risk faktörlerinin beraber bulunması, bileşenlerin tek tek toplamından daha büyük bir kardiyovasküler riske yol açmaktadır (25).

Toplam riskin düşük, orta derecede ek risk, yüksek ek risk ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar ve bu nedenle tavsiye edilebilir. Ek risk terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Framingham verilerine göre 10 yıllık koroner hastalık riski, düşük ek risk için < %15 ,orta derecede ek risk için %15-20, yüksek ek risk için %20-30, çok yüksek ek risk için > %30'dur (55).

Avrupa halkının 10 yıl içindeki kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için SCORE modeli geliştirilmiştir. Bu modelde kardiyovasküler hastalık riski düşük ek risk için < %4, orta ek risk için %4-5, yüksek ek risk için %5-8, çok yüksek ek risk için > %8'dir (56).

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri, organ hasarı veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 100-109	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, metabolik sendrom, hedef organ hasarı veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş kardiyovasküler veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Şekil 2: Hipertansif hastada kardiyovasküler riskin derecelendirilmesi

Tablo 7. Hipertansif hastada prognozu etkileyen faktörler (ESC /ESH 2007)

Risk faktörleri	Subklinik organ hasarı
<ul style="list-style-type: none">* Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri* Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)* Yaş (E>55 yaş; K>65 yaş)* Sigara* Dislipidemi	<ul style="list-style-type: none">* Elektrokardiyografik LVH (Sokolow-Lyon>38 mm; Cornell>2440 mm*msn) veya:* Ekokardiyografik LVH (sol ventrikül kitle indeksi $E \geq 125 \text{ g/m}^2$, $K \geq 110 \text{ g/m}^2$)* Karotis duvarında kalınlaşma (IMK > 0.9 mm) veya plak* Karotis - femoral nabız dalga hızı > 12 m/sn* Ayak bileği / brakiyal KB indeksi < 0.9
<ul style="list-style-type: none">- Total Kol. > 190 mg/dl veya:- LDL – Kol. > 115 mg/dl veya:- HDL – Kol. E < 40 mg/dl, K < 46mg/dl- TG > 150 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">* Plazma kreatininde hafif artış: E: 1.3-1.5 mg/dl K: 1.2-1.4 mg/dl* Tahmini glomerüler filtrasyon hızının (<60 ml/dak./1.73 m^2) veya kreatinin klirensinin (<60 ml /dak) düşük olması* Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 saat veya albümin/kreatinin oranı: ≥ 22 (E); veya ≥ 31 (K) mg/gr kreatinin
<ul style="list-style-type: none">* Açlık plazma glukozu 102-125 mg/dl* Anormal glukoz tolerans testi* Abdominal obezite (Bel çevresi >102 cm (E), >88 cm (K))* Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü (E<55 yaş; K<65 yaş)	
Diyabetes mellitus	Yerleşik kardiyovasküler veya renal hastalık
<ul style="list-style-type: none">* Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl) (tekrarlanan ölçümlerde) veya* Yükleme sonrası plazma glukozu > 198 mg/dl	<ul style="list-style-type: none">* Serebrovasküler hastalık: iskemik inme; beyin kanaması; geçici iskemik atak* Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği* Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek bozukluğu (serum kreatinin E> 1.5mg/dl, K>1.4mg/dl); proteinüri (>300 mg/24 saat)
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>Not: Beş risk faktöründen (abdominal obezite, açlık plazma glukozunda değişme, KB>130/85 mmHg, düşük HDL-K ve yüksek TG [yukarıda tamamlandığı şekilde]) üçünün bir arada bulunması metabolik sendroma işaret eder.</p></div>	<ul style="list-style-type: none">* Periferik arter hastalığı* İlerlemiş retinopati: kanama veya eksüda, papilla ödemi

E:Erkek, K:Kadın, IMK: intima-media kalınlığı, KB: kan basıncı, LVH: sol ventrikül hipertrofisi, TG: trigliserid, Kol: kolesterol.

Hastaların bütün risk faktörleri, organ hasarı ve yerleşmiş kardiyovasküler hastalığı belirlenerek toplam kardiyovasküler riski hesaplanmalı, tedavi planı buna göre çizilmelidir.

Tablo 8. Kardiyovasküler risk grubuna göre tedavi stratejisi.

Kan Basıncı Evresi	Risk Grubu A	Risk Grubu B	Risk Grubu C
Yüksek Normal	Yaşam tarzı değişikliği	Yaşam tarzı değişikliği	İlaç Tedavisi
Evre 1 HT	Yaşam tarzı değişikliği (<12 ay)	Yaşam tarzı değişikliği (<6 ay)	İlaç Tedavisi
Evre 2 - 3 HT	İlaç Tedavisi	İlaç tedavisi	İlaç Tedavisi

Risk Grubu A: Risk faktörü, hedef organ hasarı ve klinik kardiyovasküler hastalık yok

Risk Grubu B: En az bir risk faktörü var, hedef organ hasarı ve klinik kardiyovasküler hastalık yok

Risk Grubu C: Hedef organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık ve/veya Diabetes Mellitus var.

Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi ve Kan Basıncının Diürnal Değişkenliği

Ambulatuvar kan basıncı izleminin ilk kullanım amacı antihipertansif ilaçların etkinliklerinin ve etki sürelerinin, vadi-tepe oranlarının belirlenmesi gibi özelliklerinin test edilmesi olmuştur.

Kan basıncının günlük seyrinin invaziv olmayan bir yöntemle değerlendirilmesi, ambulatuvar kan basıncı izleminin klinik çalışmalarda da kullanımını sağlamıştır. Bu araştırmalar günlük ortalama kan basıncı, gece ortalama kan basıncı, kan basıncının gündüz-gece paterni, kan basıncı değişkenliği, günlük ortalama nabız basıncı gibi verilerin hipertansif hastalarda prognozu belirlemede önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen kan basıncı değerleri, HT ile ilişkili organ hasarıyla ve organ hasarında tedaviyle meydana gelen değişikliklerle

muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinden daha fazla ilişkilidir (4-6) ve kardiyovasküler olayları daha yüksek düzeyde öngördürür (7-9,57).

Ambulatuvar kan basıncı izleminin en sık kullanıldığı, kullanımının faydalı olduğu düşünülen hastalar, beyaz önlük HT'si şüphesi bulananlar, nokturnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, yaşlı hipertansifler, dirençli HT'liler, antihipertansif kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalardır.

Gerek normal kişilerde, gerekse hipertansif hastalarda kan basıncının gece değerlerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (58,59). Kan basıncı, uykunun ilk birkaç saatinde en düşük seviyelerine düşer, uykudan uyanıklığa geçilecek sabah saatlerinde ise yükselir. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte populasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında (dippers) gerçekleşmektedir, gece kan basıncı düşüşünün < %10 olduğu kişilere ise non-dippers denilmektedir (10).

Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara reverse dippers denilmektedir. Eğer gündüz kan basıncı normal ve gece kan basıncı yüksek ise bu grup nokturnal hipertansifler olarak adlandırılır. Gece kan basıncı düşüşünün normalden daha fazla olduğu kişiler (> %20) ise ekstrem dippers olarak tanımlanmaktadır.

Non-dipper kan basıncı oluşmasında uyku kalitesinin kötülüğü, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, parasempatik sistem aktivitesinde azalma, glukortikoid kullanımı, renal hastalık varlığı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır.

Non-dipper kan basıncına sahip olanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (11,12).

Diğer yandan hipertansif hastalarda ekstrem gece düşüşünün sessiz koroner iskemi ve sessiz serebral infarktüse yol açtığını gösteren yayınlar mevcuttur (60,61).

Serotonin

Serotonin (5-hidroksitriptamin) esansiyel bir aminoasit olan L-triptofandan sentezlenen bir indol amindir ve %95'den daha fazla oranda bağırsak enterokromaffin hücrelerinden sentezlenir. Geri kalan az bir kısmı ise beyinde raphe çekirdeğinde ve nöroendotelyal hücrelerde sentezlenmektedir (62).

Serotonin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak triptofan hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyondur.

Serotonin, Serotonin taşıyıcı proteinler (SERT) vasıtasıyla hücrelere alınır ve salgılanır. Serotonin taşıyıcı proteinlerin bu etkileri, santral sinir sisteminde iyi tanımlanmıştır. Serotonin taşıyıcı proteinler depresyon gibi santral sinir sistemi problemlerinde selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin hedefidir.

Serotonin taşıyıcı protein kalp, kan damarları, beyin, trombositler, adrenal bez ve böbreklerde de bulunur.

Pulmoner hipertansiyonda, serotonin ve SERT'in rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır (63). Pulmoner dışı dolaşımdaki serotonin ve SERT'in kardiyovasküler hastalıklara etkisi net değildir, fakat kardiyak ve düz kas kontraktilesinden, trombosit kümelenmesinden, hücresel mitogenezden sorumlu tutulmaktadır (64).

Serotonin dokulardaki etkilerini 5-Hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirir, reseptörün 7 alt tipi tanımlanmıştır (65). Serotonin'in kardiyovasküler sistemdeki etkilerinden 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörleri sorumludur. Serotonin düşük konsantrasyonda endotelyal 5-HT₁ reseptörlerini etkileyerek vazodilatasyona, yüksek konsantrasyonda ve hasarlı endotel varlığında damar düz kasında daha yoğun olarak bulunan 5-HT₂ reseptörlerini etkileyerek vazokonstriksiyona yol açar (13,66). Serotonin subkontraktıl konsantrasyonlarda da anjiyotensin-2, endotelin-1 ve noradrenalin gibi vazokonstriktörlerin etkisini potansiyalize eder (14,67).

Trombositler çekirdeksizdir, serotonin sentezleyemezler fakat içerdikleri yüksek SERT vasıtasıyla sentezlenmiş serotoninini bağırsak ve akciğerlerden alıp depolarlar. Serotonin agregasyonun devam etmesi için birincil faktörlerden birisidir, trombotik olay başladıktan sonra depolandıkları trombositlerden bol miktarda ortama salınırlar

(68). Sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artış trombositlerden serotonin salınımını arttırır (69).

Serotonin taşıyıcılarının inhibisyonu, serotonin geri alımını azaltarak, trombosit içi serotonin içeriğini azaltır (70).

Serotonin taşıyıcıları tartışılmaz olarak trombosit fonksiyonları için kritik öneme sahiptir. Hipertansiyon'da, trombosit fonksiyonu ve serotonin taşıyıcılarının aktivitesi değişmektedir. Ratlarda yapılan çalışmalarda; hipertansif ratların trombositlerinin daha az serotonin içerdiği tespit edilmiştir (71,72).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda hipertansif hastalardan elde edilen trombositlerin daha düşük serotonin içerdiği ve serotoninin hücre içine alımının bozulduğu izlenmiştir (73,74).

Kardiyomyositler içinde de serotonin'in etkilerini gösterebildiği reseptörleri bulunmaktadır. Pozitif inotropik, kronotropik ve myositler için mitojenik etkileri vardır (75).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2007 –Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran, daha önceden esansiyel HT tanısı konulup medikal tedavi ile takip edilen 56 hasta, hasta grubuna yaş ve cins olarak benzer 27 sağlıklı kontrol grubu alındı. Ambulatuvar kan basıncı izlemine göre hasta grubu dippers ve non-dippers olarak ikiye ayrıldı. Dippers grubunda 28 (10 erkek/18 kadın), Non-dippers grubunda 28 (11 erkek/17 kadın) ve kontrol grubunda 27 (16 erkek/11 kadın) kişi çalışmada analiz edildi.

Çalışmaya alınan tüm kişilerden ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi.

Bilinen KAH olanlar, konjestif kalp yetmezliği, DM, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer yetmezliği olanlar, hematolojik hastalığı olanlar, kanser hastaları, trombositopenisi olanlar, antitrombosit ajan kullananlar, selektif serotonin gerilim inhibitörü kullananlar, sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılanlardan sözlü ve yazılı onayları alındı.

Klinik Kan Basıncı Ölçümü

Klinik kan basıncı ölçümü civalı sfingomanometre ile yapıldı. Kan basıncı ölçümü yapılacak kişi, ölçüm öncesi en az 5 dk dinlendirildi. Son 1 saat içerisinde kahve–çay, son 30 dk içerisinde sigara içmemiş iken kan basıncı ölçümü alındı. Kan basıncı

ölçülürken kol kalp hizasında desteklendi, oturur pozisyonda ölçüm alındı. Her iki koldan ölçüm yapıldı, yüksek olan değer alındı.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Çalışmaya alınanlara, 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla Delmar Reynolds Medical Pressurometer® marka ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla 30 dakika arayla 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapılarak kayıt edildi. Ambulatuvar kan basıncı izleme cihazının manşonu klinik kan basıncı ölçümünde iki kol arasındaki kan basıncı farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi. Uygulama başlangıcında ölçülen klinik kan basıncı ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'dan fazla fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya alınanlara, işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktiviteden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları söylendi. İşlemden sonra uyku kalitesi sorgulandı, gerekirse işlem tekrarlandı. Her kişinin uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık göstereceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her kişi için ayrı ayrı belirlendi. Ambulatuvar izlemede ölçülen sistolik kan basıncı < 60 mmHg veya > 280 mmHg, diyastolik kan basıncı < 40 mmHg veya > 160 mmHg, nabız basıncı < 10 mmHg veya > 150 mmHg ise o ölçüm geçersiz sayıldı. Geçerli değerler, toplam ölçülen kan basıncı değerlerinin %70'inden fazla olduğunda ambulatuvar kan basıncı izlemi yeterli sayıldı.

Dürnal Kan Basıncı Paterni

Ambulatuvar izlemden elde edilen gece ortalama sistolik kan basıncı, gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre %10-20 arasında azalan hastalar dippers, gece kan basıncı düşüşü gündüze göre %10'un altında olan hastalar non-dippers olarak tanımlandı.

Biyokimyasal Parametreler

Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, Na, K, AST, ALT, ürik asit için kan örnekleri alındı. İdrar albumin/kreatinin ölçümü için spot idrar örneği alındı.

Kan lipitleri Thermo kitleriyle Konelab 60I® cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem®) çalışıldı. LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü ($LDL=TK-[(TG/5)+HDL]$)

kullanılarak hesaplandı. Kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, Na, K, AST, ALT, ürik asit, idrar albumin/kreatinin oranları kendilerine özgü kitlerle Beckman Coulter Synchron Lx20 Clinical System cihazı ile çalışıldı. Kan üre nitrojeni için 6-20 mg/dl, kreatinin için 0,6– 1,3 mg/dl, Na için 135-153 mmol/L, K için 3,6–5,1 mmol/L, AST için 0-40 U/L, ALT için 0-40U/L, TG için 35–160 mg/dl, Total kolesterol için 120-200 mg/dl, HDL kolesterol için 30-70 mg/dl, LDL kolesterol için 60-170 mg/dl, Ürik asit için 2,5–7 mg/dl , idrar albumin/kreatinin için 0-30 mg/gr. kreatinin referans aralığı olarak alındı.

Yüksek Duyarlıklı C- Reaktif Protein (hs CRP)

Yüksek duyarlıklı C – Reaktif Protein Hs-CRP BN2 model nefelometreyle (Dade-Behring) ölçüldü. 0-6 mg/lt arasındaki değerler normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Trombosit İçi Serotonin ölçümü

Venöz kan örneği 5,4 mg Etilen aminotetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere alındı. Bu alınan numune 1100 devirde 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Altta kalan çökeltinin hemen üstündeki trombosit zengin plazmadan 200 µL alındı ve üzerine 800 µL serum fizyolojik ilave edilerek sulandırıldı.

Bu karışım 5200 devirde 10 dk santrifüj edildi. Üste kalan berrak kısım ayrıldıktan sonra, dipte kalan çökeltiye 200 µL distile su eklendi ve vortex mixer’de karıştırıldı. Zenginleştirilmiş trombosit kümesi elde edildi. Elde edilen numune -70°C ’de saklandı. Numuneler çalışılacağı zaman -70°C ’den çıkarılıp çözüldükten sonra 10.000 devirde 2. dk santrifüj edildi. Numuneden 10 µL alınarak teste kullanıldı. Serotonin ölçümü, Serotonin Elisa BioSource[®] kitiyle yapıldı. Bu ölçümle serotonin değeri ng/ml cinsinden hesaplandı. Ölçümden çıkan serotonin değeri, daha önce ölçülen trombosit sayısına oranlanarak trombosit içi serotonin değeri $\text{ng}/10^9$ trombosit cinsinden hesaplandı. Trombosit içi serotonin değeri için testin referans aralığı $215\text{-}850 \text{ ng}/10^9$ trombosit olarak alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama \pm standart sapma (Ort \pm SS) şeklinde ifade edildi. Üç grup arasında normal dağılıma uyan verilerin istatistiksel karşılaştırması için ANOVA testi, normal dağılıma uymayanlar için Kruskal Wallis testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin sonuçları medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi.

Değişkenler arası ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, esansiyel HT tanısı almış alınma kriterlerine uygun medikal takip altında olan 56 hasta ile 27 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 83 kişi alındı. Alınma kriterlerine uygun olmayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Temel Klinik ve Karakteristik Özellikler

Hipertansif hasta grubu, ambulatuar kan basıncı izlemine göre; gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre, gece ortalama sistolik kan basıncı %10-20 arası düşenler dippers; gece kan basıncı düşüşü %10'dan daha az olanlar non-dippers olacak şekilde iki gruba ayrıldı.

Dipper grubunda 28 (10 erkek, 18 kadın), non-dipper grubunda 28 (11 erkek, 17 kadın) ve kontrol grubunda 27 (16 erkek, 11 kadın) kişi bulunmaktaydı.

3 grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından anlamlı farklılık yoktu.

Muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Dipper ile non-dipper gruptaki sistolik ve diyastolik kan basınçları, kontrol grubunda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçlarına göre anlamlı olarak yüksekti. ($p<0.001$).

Dipper gruptaki 28 hastanın 9'u, non-dipper gruptaki 28 hastanın 3'ü, kontrol grubundaki 27 kişinin 10'u sigara içicisiydi. Sigara içme alışkanlığı bakımından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi. ($p>0.05$). Kontrol grubunda sigara içme alışkanlığı, non-dipper gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Vücut kitle indeksi (VKİ); dipper grupta ortalama $29.5 \pm 4.8 \text{ kg/m}^2$; non-dipper grupta $28.4 \pm 4.4 \text{ kg/m}^2$ idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda VKİ ortalama $25.8 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ idi. Hem dipper, hem de non-dipper grupta VKİ; kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. ($p < 0.01$)

Trigliserid değerleri, üç grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. ($p > 0.05$)

Total kolesterol değeri dipper grupta ortalama $209.5 \pm 42.8 \text{ mg/dl}$, non-dipper grupta ise $202.2 \pm 33.0 \text{ mg/dl}$ idi, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda total kolesterol değeri ortalama $179.0 \pm 16.5 \text{ mg/dl}$ idi. Hem dipper ile kontrol grubu ($p < 0.01$), hem de non-dipper ile kontrol grubu ($p < 0.05$) arasında total kolesterol değerleri bakımından anlamlı farklılık mevcuttu.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değeri dipper grupta ortalama $37.1 \pm 10.2 \text{ mg/dl}$, non-dipper grupta $43.5 \pm 10.8 \text{ mg/dl}$ idi. Yüksek dansiteli lipoprotein değeri dipper grupta, non-dipper gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Kontrol grubunda HDL kolesterol değeri ortalama $42.1 \pm 5.4 \text{ mg/dl}$ idi. Kontrol grubu ile iki hasta grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol değeri dipper grupta ortalama $142.5 \pm 33.8 \text{ mg/dl}$, non-dipper grupta $129.4 \pm 26.0 \text{ mg/dl}$ idi. Düşük dansiteli lipoprotein değerleri açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubunda LDL kolesterol değeri ortalama $111.7 \pm 14.9 \text{ mg/dl}$ idi. Dipper grubunda LDL kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.001$). Non-dipper grubunda LDL kolesterol değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$).

Hastaların temel klinik ve karakteristik özellikleri Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların temel karakteristik özellikleri

	Dipper (n:28) Ort. ± SS	Non-Dipper (n:28) Ort. ± SS	Kontrol (n:27) Ort ± SS	p
Ortalama Yaş (yıl)	51± 8	53±10	51±4	0.44
Cinsiyet (erkek/kadın)	10/18	11/17	16/11	0.17
Total Kol. (mg/dl)	⁽¹⁾ 209.5±42.8	⁽¹⁾ 202.2±33.0	179.0±16.5	< 0.01
HDL Kol.(mg/dl)	⁽²⁾ 37.1±10.2	⁽²⁾ 43.5±10.8	42.1±5.4	< 0.05
LDL Kol. (mg/dl)	⁽³⁾ 142.5±33,8	⁽³⁾ 129.4±26.0	111.7±14.9	<0.001
TG (mg/dl)	151.3±82.5	136.5±56.0	129.0±32.5	0.38
Klinik SKB (mmHg)	⁽⁴⁾ 144.4±9.3	⁽⁴⁾ 148.2±9.2	116.8±9.7	< 0.001
Klinik DKB (mmHg)	⁽⁵⁾ 92.1±11.3	⁽⁵⁾ 94.4±11.0	65.3±9.2	<0.001
Sigara (içiyor/içmiyor)	9/19	⁽⁶⁾ 3/25	⁽⁶⁾ 10/17	<0.05
VKİ (kg/m ²)	⁽⁷⁾ 29.5±4.8	⁽⁷⁾ 28.4±4.4	25.8±2.1	<0.01

VKİ: Vücut kitle indeksi. SKB: Sistolik kan basıncı. DKB: Diyastolik kan basıncı.

⁽¹⁾, ⁽³⁾, ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾, ⁽⁷⁾ : Dipper ve non-dipper grupları arasında anlamlı fark yok, hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark mevcut.

⁽²⁾ : Dipper ve non-dipper grupları arasında istatistiki anlamlı fark mevcut.

⁽⁶⁾ : Non-dipper ile kontrol grubu arasında istatistikli anlamlı fark mevcut.

Dipper ile non-dipper grupları arasında kullanılan antihipertansif ilaçlar açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tablo 10'da kullanılan antihipertansif ilaçların dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 10. Hipertansif hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı

	Dipper (n:28)	Non-dipper(n:28)	p
ARB (kullanan/kullanmayan)	6 / 22	4 /24	0.68
ACE İn. (kullanan/kullanmayan)	15 /13	16 /12	0.94
β Blokör (kullanan/kullanmayan)	8/20	6/22	0.74
Kalsiyum kanal blokörü (kullanan/kullanmayan)	7/21	4/24	0.44
Düretik (kullanan/kullanmayan)	15/13	13/15	0.79

ARB: Anjiotensin reseptör blokörü. ACE inh.:Anjiotensin konverting enzim inhibitörü.

Gruplar arasında açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, Na, K, AST, ALT, Mg değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$).

Ambulatuvar kan basıncı izlemi sonuçları değerlendirildiğinde, gündüz ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basınçları, dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0.05$).

Gece ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basıncı, non-dipper grupta dipper gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Yirmidört saatlik ortalama sistolik kan basıncı, non-dipper grupta dipper grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. ($p<0.001$).

Yirmidört saatlik ortalama diyastolik kan basıncı, non-dipper grupta dipper grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.01$).

Gündüz ortalama kan basıncı, dipper ile non-dipper grupları arasında benzerdi, anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$).

Gece ortalama kan basıncı, non-dipper grupta dipper gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Yirmidört saatlik ortalama kan basıncı, non-dipper grupta dipper gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$).

Ambulatuvar izlemde değerlendirilen bütün kan basıncı parametreleri, iki hasta grubunda da, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.001$). Tablo 11’de Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen parametrelerin dipper ile non-dipper grupları arası karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 11. Ambulatuvar kan basıncı ölümlerinin dipper ile non-dipper grupları arası karşılaştırılması.

	Dipper (n:28) Ort. ± SS	Non-dipper (n:28) Ort ± SS	p
Gündüz sistolik (mmHg)	140.8±8.5	144.2±9.9	0.47
Gündüz diyastolik (mmHg)	87.0±9.0	89.9±9.2	0.39
Gece sistolik (mmHg)	120.2±8.0	137.1±11.0	<0.001
Gece diyastolik (mmHg)	72.8±7.9	85.3±8.0	<0.001
24 saatlik sistolik ortalama (mmHg)	132.3±7.7	141.5±10.2	<0.001
24 saatlik diyastolik ortalama (mmHg)	81.0±8.2	88.2±8.5	<0.01
Gündüz ortalama kan basıncı (mmHg)	104.7±8.0	107.8±8.9	0.27
Gece ortalama kan basıncı (mmHg)	88.4±7.1	102.2±8.4	<0.001
24 saatlik ortalama kan basıncı (mmHg)	97.7±7.4	105.7±8.5	<0.001

 grup arasında trombosit sayıları açısından anlamlı farklılık yoktu. ($p>0.05$).

Trombosit içi serotonin değeri non-dipper grupta, dipper gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.01$). Trombosit içi serotonin değeri non-dipper grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Trombosit içi serotonin değeri dipper grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$).

Tablo 12’de gruplar arası trombosit sayıları ve trombosit içi serotonin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 12. Gruplar arası trombosit sayısı ve trombosit içi serotonin değerlerinin karşılaştırılması.

	Dipper (n:28) Ort ± SS	Non-dipper (n:28) Ort ± SS	Kontrol (n:27) Ort ± SS	p
Trombosit sayısı (10 ³ /µl)	291.5±95.9	308.1±119.9	333.8±90.2	0.31
Trombosit içi serotonin (ng/10 ⁹ trombosit)	424.7±58.6	378.9±69.5	518.1±35.9	<0.001

C-Reaktif Protein (CRP) değeri non-dipper grupta, dipper gruptakine göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.01). C-Reaktif Protein non-dipper grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. (p<0.001). Dipper gruptaki CRP değeri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.01).

Ürik asit, non-dipper grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p<0.01). Ürik asit değerleri açısından non-dipper ile dipper, dipper ile kontrol grupları arasında istatiki anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Spot idrar albumin/kreatinin değerleri açısından incelendiğinde, dipper ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). İdrar albumin/kreatinin değeri non-dipper grupta, dipper (p<0.001) ve kontrol gruplarına (p<0.001) göre anlamlı olarak yüksekti. Tablo 13’de gruplararası CRP, ürik asit ve idrar albumin/kreatinin değerlerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 13. Gruplar arası C-Reaktif Protein, Ürik asit ve idrar albumin / kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.

	Dipper (n:28) Ort ± SS	Non-dipper (n:28) Ort ± SS	Kontrol (n:27) Ort ± SS	p
CRP (mg/lt)	3.6±1.6	4.8±1.4	2.4±0.9	<0.05
Ürik asit (mg/dl)	5.4±1.5	⁽¹⁾ 6.2±1.8	⁽¹⁾ 4.7±1.0	<0.05
Spot idrar albumin /kreatinin (mg /gr kreatinin)	13.4±8.8	⁽²⁾ 24.9±8.6	9.6±4.8	<0.001

CRP: C-Reaktif protein. ⁽¹⁾ : non-dipper ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark mevcut. ⁽²⁾ : Non-dipper ile dipper ve kontrol grubu arasında istatistiki anlamlı fark mevcut, dipper ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yok.

Klinik ölçüm ve ambulator izlemde elde edilen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleriyle trombosit içi serotonin seviyeleri arasında negatif bir ilişki mevcuttu, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001, r = -0.6$).

Total kolesterol, LDL ve TG değerleri ile trombosit içi serotonin seviyeleri arasında negatif bir ilişki mevcuttu, fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05, r = -0.07$).

C-Reaktif Protein değeri ile, trombosit içi serotonin seviyeleri arasında negatif bir ilişki mevcuttu, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01, r = -0.35$).

Ürik asit değerleri ile trombosit içi serotonin seviyeleri arasında negatif bir ilişki mevcuttu, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01, r = -0.3$).

İdrar albumin/kreatinin değeriyle, trombosit içi serotonin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = -0.3$).

C-Reaktif Protein ile sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = 0.4$). C-Reaktif Protein ile TG değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.01, r = 0.2$). C-Reaktif Protein ile HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif ilişki mevcuttu ($p < 0.01, r = -0.2$). C-Reaktif Protein ile LDL ve Total kolesterol değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). C-Reaktif Protein ile ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = 0.4$). C-Reaktif Protein ile idrar albumin/kreatinin değerleri arasında istatistiksel anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = 0.5$).

Ürik asit değerleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki mevcuttu ($p < 0.01, r = 0.3$). Ürik asit ile idrar albumin/kreatinin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = 0.5$). Ürik asit ile Total kolesterol, TG ve LDL değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.01, r = 0.3$).

İdrar albumin/kreatinin değerleri ile sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($p < 0.001, r = 0.5$). İdrar albumin/kreatinin değerleri ile lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p > 0.05$).

Vücut kitle indeksi ile HDL değeri arasında istatistiki olarak anlamlı negatif ($p<0.05, r=-0.2$), VKİ ile TG değeri arasında istatistiki anlamlı pozitif ilişki mevcut idi ($p<0.05, r=0.2$).

TARTIŞMA

Tüm dünyada en sık hastaneye başvuru nedenlerinden birisi HT'dir. Doğrudan HT'ye bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak, kan basıncı yüksekliği çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran bir risk faktörüdür (19). Kardiyovasküler riskin saptanmasında eşik kan basıncı değeri olmadığı, kan basıncı arttıkça bu riskin arttığı ortaya konmuştur (2,3).

Kan basıncındaki noktürnal düşüşün, diürnal kan basıncı değişiminin karakteristik bir özelliği olduğu ilk kez Hill tarafından ortaya konmuştur (76). Non-dipper kan basıncı oluşmasından, uyku kalitesinin kötülüğü, sempatik sistem aktivitesinde artma, parasempatik sistem aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır.

Trombositler periferik dolaşımdaki en büyük serotonin kaynağıdır. Serotonin, dokulardaki etkisini 7 alt tipi tanımlanmış 5-HT reseptörleri vasıtasıyla gerçekleştirirler (65). Serotonin'in kardiyovasküler sistemdeki etkilerinden 5-HT₁ ve 5-HT₂ reseptörleri sorumludur, bu reseptörler endotel ve damar düz kas hücrelerinde yoğun olarak bulunur. Serotonin düşük konsantrasyonda 5-HT₁ reseptörlerini etkileyerek vazodilatasyona, yüksek konsantrasyonda ise 5-HT₂ reseptörlerini etkileyerek vazokonstriksiyona yol açar (13).

Esansiyel HT'de, trombosit serotonin metabolizmasıyla ilgili bir çok çalışma yapılmıştır (16-18,69,74,77-79). Hipertansiyon'da, trombosit içine serotonin geri alınımının azaldığı, trombositlerden ortama serotonin salınımının arttığı, trombosit

çevresi plazmada biriken serotonin'in vazokonstriktör baskınlığı arttırarak kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada, trombosit içi serotonin seviyesini, hem dipper hem de non-dipper hipertansif grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulduk.

Jafri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hipertansif hastalarda trombosit serotonin geri alımı ve trombosit serotonin içeriği kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş, hipertansiflerde trombositlerin serotonin alımındaki değişikliklerin geri dönüşümlü ve uyarılabilir olduğu, hipertansif hastaların plazmasında yer alan bazı faktörlerin, trombosit membranındaki Na-K ATPaz bağımlı reseptörü inhibe ederek, serotonin'in hücre içine alınımını azalttığı gösterilmiştir. Kan basıncının tedavi ile kontrol altına alınmasından sonra, trombositlerin serotonin geri alımı anlamlı olarak artmıştır. Jafri ve arkadaşlarının çalışmasından çıkan bu sonuçlar, hipertansif hastalarda trombosit serotonin içeriğindeki değişikliklerin, kan basıncı yüksekliğinin birincil sebebi olmaktan çok, kan basıncı yüksekliğine ikincil meydana geldiğini düşündürmüştür. Bu çalışmadan çıkan diğer bir sonuçta, trombositlerin serotonin geri alımındaki azalmanın, ortalama ve diyastolik kan basıncı seviyeleri ile korele olduğunun bulunmasıydı (15).

Guicheney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kronik böbrek yetmezliği hastalarının diyaliz ile vücut dışına alınan plazmalarından elde edilen endojen dijital benzeri faktörlerin, trombosit membranındaki Na-K ATPaz bağımlı taşıyıcı proteini inhibe ederek, trombosit içine serotonin alımını azalttığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda, endojen dijital benzeri faktörlerin aktivitesinin arttığı bulunmuş, total kolesterol seviyeleri ile trombosit içi serotonin içeriği arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir. Total kolesterol seviyelerindeki yükselmenin, trombosit membranındaki kolesterol/fosfolipid oranını etkileyerek membrandaki Na-K ATPaz aktivitesini azalttığı, bu etkinin de trombosit içi serotonin seviyelerinin azalmasına yol açtığı düşünülmüştür (16). Bu çalışmada ve diğer birkaç çalışmada (17,18) oubain benzeri bileşiklerin hipertansif hastaların plazmasında arttığı tespit edilmiş, bu bileşiklerin Na-K ATPaz'ı inhibe ederek trombosit içine serotonin alımını azalttığı gösterilmiştir.

Fetkovska ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada da, hipertansiflerde trombositlerin serotonin alımının azaldığı, trombositlerin adenosin difosfat ve

epinefrin gibi ajanlarla agregasyonunun arttığı, bu artışı trombosit çevresinde biriken serotonin'in indüklediği tespit edilmiştir. Serotonin'in trombosit çevresinde özellikle hasarlı damar duvarında ve aterosklerotik bölgelerde birikmesinin vazokonstriksiyonu arttırdığı ve trombosit aktivasyonunu hızlandırdığı düşünülmüştür.

Le Quan Sang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, trombosit içi kalsiyum oranlarının hipertansif hastalarda yükselmesi sonucu trombositlerden serotonin salınımının arttığı tespit edilmiştir (78). Birkaç çalışmada da hipertansif bireylerde trombositlerden serotonin salınımında artma olduğu gösterilmiştir (69,79).

Yaptığımız bu çalışmadaki bulgularda, daha önceki çalışmalara benzerdir. Esansiyel HT'de, trombosit membranında çeşitli faktörlerin etkisiyle yapısal ve fonksiyonel değişiklik meydana gelmekte, trombosit serotonin geri alımının azalması, trombositlerden serotonin salınımının artması sonucu trombosit içi serotonin içeriği azalmaktadır. Serotonin'in trombosit çevresinde, özellikle hasarlı endotelde yüksek konsantrasyonlara ulaşması sonucunda vazokonstriksiyon belirginleşmektedir. Trombosit serotonin metabolizmasındaki bu değişikliklerin; HT patogenezinde birincil neden olmaktan çok kan basıncı yüksekliği ortaya çıktıktan sonra meydana gelen bir bozukluk olduğunu, kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunan ikincil bir faktör olabileceğini, kan basıncı regüle edildikten sonra trombosit serotonin metabolizmasının düzelebileceğini söyleyebiliriz.

Yine daha önceki bir çalışmada, total kolesterol ve LDL değerleriyle trombosit içi serotonin seviyeleri arasında negatif ilişki bulunmuştur (16). Bizim çalışmamızda da bu negatif ilişki mevcuttu, ama istatistiki olarak anlamlı değildi.

Yaptığımız bu çalışmada hem muayene sırasında ölçülen sistolik-diyastolik kan basıncı, hem de ambulatuar izlemde elde edilen sistolik-diyastolik kan basıncı değerleriyle, trombosit içi serotonin düzeyi arasında anlamlı negatif ilişki bulduk. Bu bulgu, daha önceki bir çalışmadan elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermekteydi (15). Kan basıncı ne kadar yüksek seviyedeysse damar duvarındaki gerilim ve endotel hasarı o kadar fazla olacaktır. Kan basıncı seviyesine bağlı olarak artan değişik plazma faktörlerinin trombosit membranındaki serotonin taşıyıcı proteinleri etkilemesi sonucu hücre içine serotonin alımı azalacak, trombosit çevresinde

serotonin birikecektir. Trombosit içi serotonin seviyesi kan basıncı yüksekliğinin şiddetini gösteren bir parametre olarak değerlendirilebilir. Endotel hasarlı hale gelince yüksek konsantrasyona ulaşan serotonin'in vazokonstriktif etkisi belirginleşecek ve kan basıncı daha da yükselecektir. Kan basıncı regülasyonu bozuldukça, trombosit içine serotonin alımının daha da azalması ve kısır döngü oluşması anlattığımız fizyopatolojik olayların sonucunda beklenen bir durumdur. Bu fizyopatolojik süreç, çalışmamızda bulduğumuz sonucu açıklar.

Yaptığımız bu çalışmada, daha önce literatürde rastlamadığımız bir bilgi olarak, non-dipper kan basıncı paternine sahip hastalarda trombosit içi serotonin seviyesini, dipper kan basıncı paternine sahip hipertansif hastaların trombosit içi serotonin seviyesinden daha düşük bulduk. Non-Dipper kan basıncı paterninin oluşumundan uyku kalitesinin kötülüğü, sempatik sistem aktivitesinde artma, parasempatik sistem aktivitesinde azalma gibi bazı faktörler sorumlu tutulmaktadır. Sempatik aktivitedeki artışın trombositlerden serotonin salınımını arttırdığı daha önce bir çalışmada ortaya konmuştur (69). Başka bir çalışmada da, endotel disfonksiyonu olan hastalarda plazma katekolamin aktivitesinin, trombosit aktivasyonu ve sekresyonunun gece artacak şekilde sirkadiyen varyasyon gösterdiği, bu hastalarda serotonin'in vazokonstriktör etkisinin daha belirgin olduğu saptanmıştır (80).

Bizim çalışmamızdan çıkan sonuç değerlendirildiğinde, non-dipper gruptaki hastalarda gece sempatik aktivitedeki artma, trombosit aktivitesinin ve trombositlerden serotonin salınımının artmasına yol açıp trombosit içi serotonin seviyelerinin non-dipper grupta dipper gruba göre daha düşük çıkmasına sebep olmuş olabilir. Trombositlerden serotonin salınımının gece artması sonucu plazmada biriken serbest serotonin yüksek konsantrasyona ulaşınca 5-HT₂ reseptörleri üzerine etki ederek vazokonstriksiyon cevabına yol açabilir. Bu verilere dayanarak, gece kan basıncı düşüşünün yeterli olmamasında ve non-dipper kan basıncı paterninin oluşmasında serotonin'in katkısı olduğunu söyleyebiliriz.

C-Reaktif Protein bir akut faz reaktanıdır, hepatositlerden sentezlenir, akut inflamatuvar olayı takiben konsantrasyonu bir kaç saat içerisinde yükselir, yarı ömrü 18 saat kadardır. C-Reaktif Protein yapımı IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinler tarafından düzenlenir. C-Reaktif Protein'in, LDL'nin makrofajlara alınmasına ve

köpük hücrelerine dönüşümüne aracılık ettiği, vasküler inflamasyonun bir belirtici olduğu gösterilmiştir. (81,82)

C-Reaktif Protein düzeylerinin kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu geniş tabanlı epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir (83,84). C-Reaktif Protein'in, hipertansiflerde sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu ve normotansiflerde HT gelişimini öngören faktörlerden birisi olduğu gösterilmiştir (85). Bu gözlem HT'nin patogenezinde inflamasyonun bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. C-Reaktif Protein'in endotel hücrelerde, NO sentezini azaltarak, vasküler rezistansı artırarak kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (85). C-Reaktif Protein'in, VKİ'si yüksek olan kişilerde artmış olduğu (86) ve metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler olay riskini belirleyen parametrelerden biri olduğu gösterilmiştir (87).

Yaptığımız bu çalışmada literatüre benzer şekilde CRP düzeylerini hipertansif hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Hipertansif hasta grubu da kendi içinde değerlendirildiğinde non-dipper gruptaki CRP değerini, dipper gruptaki CRP değerinden anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Gece kan basıncı düşüşünün yeterli olmaması, endotel'in daha fazla ve daha uzun süre yüksek basınca maruz kalması, endotel hasarı ve vasküler inflamasyonun daha fazla olmasına yol açarak, non-dipper grupta CRP değerlerinin daha yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Aynı zamanda CRP yüksekliğinin de, NO sentezini azaltarak, endotel fonksiyonlarını etkileyip vazodilatasyon yanıtında azalmaya yol açıp, non-dipper kan basıncı oluşmasına katkısı olmuş olabilir. Non-Dipper grupta, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin, hedef organ hasarının daha sık gözlenmesinin hem sebebi, hem de sonucu olarak CRP yüksekliği görülebilir.

Bu çalışmada, CRP düzeylerinin hem muayene hem de ambulatuar izlemde elde edilen sistolik-diyastolik kan basınçları ile anlamlı pozitif ilişki içinde olduğunu bulduk. Kan basıncı düzeyleri yükseldikçe, vasküler inflamasyonun ve hasarın arttığı, bunda CRP düzeylerinde yükselmeye yol açtığı söylenebilir.

Bu çalışmada, CRP ile trombosit içi serotonin düzeyleri arasında anlamlı negatif ilişki bulduk. Kan basıncının kötü regülasyonu; hem vasküler inflamasyonun daha fazla olmasına yol açarak CRP yüksekliğine, hem de trombosit membranında yapısal

ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak trombosit içi serotonin seviyelerinin azalmasına yol açıp, bu iki durumun birlikte görölmesine yol açmış olabilir. C-Reaktif Protein yüksekliğinin, kan basıncının kötü regölasyonuna ve trombosit içine serotonin alımının azalmasına; trombosit çevresi plazmada biriken serotonin de vazokonstriktör etkiyi arttırarak vasküler hasarın ve inflamasyonun artışına , sonuçta daha fazla CRP salgılanmasına neden olmuş olabilir. Bu bulgular ışığında, CRP ve serotonin'in birbirlerinin düzeyini etkilediği düşünölebilir.

Bu çalışmada, metabolik sendromun bileşenlerinden olan HDL düşüklüğü ve TG yüksekliği ile CRP seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulduk. C-Reaktif Protein düzeyleri ile HDL seviyeleri arasında anlamlı negatif, CRP ile TG seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulduk . Temelinde insülin direncinin yattığı metabolik sendromda, santral yağ dokudan salgılanan IL-1, IL-6 gibi sitokinlerin CRP yapımını uyardığı düşünölmektedir. Daha önceki bir çalışmada, CRP'nin metabolik sendromlu hastalarda risk değerlendirilmesinde önemli olduğu bulunmuştur (87). Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere yapılan çalışmaların ışığında CRP'nin özellikle insülin direncinin belirgin olduğu hipertansif hastalarda daha çok yükseldiğini ve metabolik sendromlu hastaların takibinde kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmada, CRP seviyeleri ile ürik asit seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulduk. Serum ürik asit düzeyinde artış ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmaktadır (88,89). Ürik asit yüksekliğinin sebeplerinden birisi de vasküler NO aktivitesinin bozulmasıdır. Nitrik oksit aktivitesinin azalması, ksantin oksidaz aktivitesini etkileyerek ürik asit oluşumunu arttırmaktadır (90). Waring ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ürik asit infüzyonunun asetilkolinin indüklediği vazodilatasyonda bozulmaya yol açtığı ve NO seviyelerini azalttığı ortaya konmuştur (91). Ürik asit yüksekliğinin kendisi de NO seviyelerini azaltarak, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. CRP'nin endotelyal NO sentezini azalttığı bilinmektedir (85). Bu bilgilere dayanarak; CRP yüksekliğinin ürik asit yükselmesine, ürik asit yüksekliğinin de CRP yükselmesine katkıda bulunduğunu, CRP ve ürik asitin kardiyovasküler hastalıkların hem sebebi hem de sonucu olarak birlikte bulunabileceğini, kardiyovasküler risk belirlenmesinde bu birlikteliğin önemli olduğunu söyleyebiliriz.

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının bir ürünüdür. Hipertansif hastalarda ürik asit düzeyleri sağlıklı bireylere göre daha yüksektir (92). Ayrıca, ürik asitin kendisi de arteriyel kan basıncını arttırarak HT gelişimine katkıda bulunur (93). Hipertansiyon'da; azalmış renal kan akımı sonucu ürik asit geri emiliminin ve proksimal tübülde ürik asit sentezinin artması sonucu hiperürisemi geliştiği düşünülmektedir (93). Ürik asit, endotel disfonksiyonunu arttırır (91), kardiyovasküler hastalığı olanlarda sitokin üretimini arttırır (94), vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttırır (95).

Bu çalışmada; dipper ile non-dipper, dipper ile kontrol grupları arasında ürik asit düzeyleri açısından anlamlı fark bulmadık. Non-Dipper grupta ürik asit düzeylerini kontrol grubunun ürik asit düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Non-Dipper grupta kan basıncının gece düşüşünün olmaması, kan basıncının daha uzun süreler yüksek seyretmesi, vasküler hasarlanmanın, renal vazokonstriksiyon ve iskeminin artışına yol açacaktır, bu da böbrekden ürik asit sentezi ve geri emiliminde artışa yol açacaktır. Aynı zamanda non-dipper grupta endotel disfonksiyonunun daha belirgin olması ve endotelial NO aktivitesinin azalması sonucu ürik asit üretimi artacaktır. Bu fizyopatolojik olaylar, non-dipper grubunda ürik asit seviyelerini daha yüksek bulmamızı açıklayabilir. Hiperürisemi, non-dipper hastalarda daha belirgin olan hedef organ hasarının sonucu olarak görebiliriz. Ürik asit yüksekliğinin, endotel disfonksiyonunu belirginleştirdiği (91), vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttırdığı (95), kan basıncı yükselmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir (93). Bu bilgilere dayanarak hiperüriseminin, gece kan basıncı düşüşünün yeterli olmamasına ve non-dipper kan basıncı paterni oluşumuna katkısı olduğu söylenebilir.

Madsen ve arkadaşları, anjiyografik olarak KAH gösterilmiş 1595 bireyde yaptıkları çalışmada, hiperüriseminin kardiyovasküler hastalıklarda mortalite için önemli bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (96). Non-Dipper grupta da kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin, hedef organ hasarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Non-Dipper kan basıncı paterni ile hiperürisemi birlikteliğinin, kardiyovasküler riskin artışına katkıda bulunduğu söylenebilir.

Bu çalışmada, ürik asit seviyeleri ile muayene ve ambulatuar izlemde elde edilen sistolik-diastolik kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişki bulduk. Bu sonuç,

HT'de ürik asitin yükseldiğini (92) ve ürik asitin HT gelişmesine yatkınlık oluşturduğunu gösteren (93) çalışma sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızın ışığında ürik asit yükseldikçe kan basıncının, kan basıncı yükseldikçe ürik asitin yükselmesi beklenen bir durum olmalıdır.

Bu çalışmada ürik asit seviyeleri ile total kolesterol, LDL ve TG seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki tespit ettik. Serum ürik asidi ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyonu gösteren, 9914 bireyle yapılan bir çalışmada, hem kadın hem de erkeklerde hiperüriseminin; HT, obezite, hiperkolesterolemi, TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ve DM ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (97). Bu çalışma ile bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuç birlikte değerlendirildiğinde, ürik asitin kardiyovasküler riski arttıran faktörlerle beraber bulunduğu, kardiyovasküler risk kümesinin içinde yer alması gerektiği şeklinde yorumlanmalıdır.

Bu çalışmada, ürik asit seviyeleri ile trombosit içi serotonin değerleri arasında anlamlı negatif ilişki bulduk. Kan basıncı yüksekliği, trombosit membranında yapısal ve fonksiyonel değişikliğe yol açıp trombosit içine serotonin alımını bozarak trombosit serotonin içeriğinin azalmasına sebep olur. Kan basıncı ile ürik asit arasında da pozitif ilişki mevcuttur. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda bulduğumuz negatif ilişkiyi açıklayabiliriz.

Mikroalbuminüri, üriner albumin atılımının subklinik artışıdır (98). Mikroalbuminürinin tespitinde, 24 saatlik idrarda albumin atılımı altın standart olarak kabul görmektedir. Birkaç çalışmada, spot idrarda bakılan albumin/kreatinin oranının mikroalbuminüri tayininde güvenilir ve tanısal performansının yüksek olduğu bulunmuştur (99,100).

Diyabeti olmayan hipertansiflerde mikroalbuminüri görülme sıklığı %10-40'dır; bu oran yaş, kan basıncı yüksekliğinin şiddeti ve süresi ile değişiklik gösterir (48,49). Hipertansiflerde mikroalbuminüri oluşumundan; glomerül içi basınç artışı, glomerüller vasküler geçirgenlikteki değişiklik, tübüler albumin geri emilim yetersizliği gibi sistemik basınç artışına bağlı renal hemodinamik değişiklikler sorumlu tutulmaktadır (101-103).

Bu çalışmada; non-dipper grupta mikroalbuminüri seviyelerini dipper ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk, dipper ve kontrol grupları arasında

anlamli fark bulmadik. Mikroalbuminürinin, endotel disfonksiyonu ve hedef organ hasarının göstergesi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (49,104-106). Non-Dipper kan basıncı profiline sahip hastalarda, hedef organ hasarının, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğu bilinmektedir (11,12). Çalışmamızda non-dipper grupta mikroalbuminüri seviyelerini daha yüksek tespit etmemiz, bu grupta beklenen bir durum olan hedef organ hasarının daha fazla olmasının sonucudur. Mikroalbuminürinin, kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (107-109). Non-Dipper kan basıncı profiliyle birlikte mikroalbuminüri tespiti, kardiyovasküler hastalık gelişimini öngörmeye önemli olabilir. Daha önce yapılan birkaç çalışmada, non-dipper kan basıncı profili olan hastalarda, hedef organ hasarını göstermede ekokardiyografik olarak LVH'ni belirlemenin, mikroalbuminüriden daha önemli olduğu; mikroalbuminürinin non-dipper ile dipper grupları arasında benzer olduğu tespit edilmiştir (110,111). Bir çalışmada ise non-dipperlerde mikroalbuminüri prevalansı yüksek bulunmuştur (53). Yaptığımız bu çalışmada, non-dipper grupta mikroalbuminüri seviyelerini dipper gruba göre yüksek bulduk ve mikroalbuminürinin non-dipper grupta hedef organ hasarının tespitinde kullanılabileceği sonucuna vardık.

Bu çalışmada, mikroalbuminüri seviyesi ile hem muayene hem de ambulatuvar ölçümle elde edilen sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı pozitif ilişki bulduk. Bu sonuçta daha önceki çalışmalarla örtüşmektedir (48). Kan basıncı seviyesi ile endotel disfonksiyonu derecesi, vasküler hasarlanma ve hedef organ hasarı arasında doğru orantı olduğu bilinmektedir. Bu çalışmadaki sonuca bakarak mikroalbuminürinin kan basıncı regülasyonunun seviyesini belirlemede önemli parametrelerden biri olduğunu, idrar albumin atılımının değerlendirilmesinin hipertansif hastaların takibinde mutlaka kullanılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Bu çalışmada, mikroalbuminüri seviyesi ile trombosit içi serotonin değerleri arasında anlamlı negatif ilişki bulduk. Mikroalbuminüri; endotel disfonksiyonu, hedef organ hasarı ve kan basıncının kötü kontrolünü yansıtır (49,104-106). Daha önce bahsettiğimiz üzere kan basıncı kontrolü kötüleştikçe trombosit içi serotonin seviyeleri daha fazla azalacaktır. Aynı zamanda trombosit dışında biriken serotonin, vazokonstriktör etkisiyle, endotel hasarı ve kan basıncı seviyesini arttırıcı etkide

bulunmaktadır. Bu bilgiler ışığında, bizim çalışmamızda bulduğumuz negatif ilişki açıklanabilir.

Bu çalışmada, mikroalbuminüri seviyesi ile CRP değerleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulduk. Mikroalbuminüri; hipertansif hastalarda endotel hasarının, hedef organ tutulumunun, kan basıncının kötü kontrolünün belirteçidir (49,104,106,112). C-Reaktif Protein'in de endotelial NO sentezini azaltıp endotel disfonksiyonuna ve kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunduğu, normotansif bireylerde HT gelişimini öngördüğü ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (83-85). Bu bilgiler ışığında CRP ve mikroalbuminürinin birbirlerini pozitif yönde etkilemesi beklenir, bizim çalışmamızda çıkan sonuçta bu yöndedir.

Bu çalışmada, mikroalbuminüri ile ürik asit seviyeleri arasında anlamlı pozitif ilişki bulduk. Endotel hasarı, kan basıncı yüksekliği ile hiperürisemi (91,93,95) ve mikroalbuminüri (104,106) arasında pozitif ilişki vardır. Çalışmamızda, hiperürisemi ile mikroalbuminüri arasında pozitif ilişki tespit etmemizi bu şekilde açıklayabiliriz.

Sonuç olarak, bu çalışmada non-dipper kan basıncı paternine sahip hastalarda trombosit içi serotonin seviyesini, dipper ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulduk. Sempatik aktivitedeki artışın, gece kan basıncı düşüşünde azalmaya ve trombositlerden serotonin salınımında artmaya yol açtığı bilinmektedir. Bunun sonucunda plazmada yüksek konsantrasyona ulaşan serotonin 5-HT₂ reseptörü üzerine etki ederek vazokonstriksiyonu belirginleştirir. Bu bilgiler ışığında, non-dipper kan basıncı paterninin oluşmasında serotonin'in kısmen de olsa rolü olduğunu söyleyebiliriz. Bu rolü kesinleştirmek için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilişki netleştikten sonra özellikle gece kan basıncı düşüşü ve kan basıncı kontrolü yetersiz olan hastalarda serotonin reseptör blokörlerinin kullanımının araştırılması düşünülebilir.

Bu çalışmanın kısıtlamaları olarak hasta sayısının az olması, hasta popülasyonunun antihipertansif tedavi alan hastalardan seçilmiş olması sayılabilir. Antihipertansif ilaçlar açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık olmasa da kullanılan ilaçlar diüurnal kan basıncı profilini ve biyokimyasal parametreleri etkilemiş olabilir.

SONUÇLAR

Daha önce literatürde rastlamadığımız bir bulgu olarak, non-dipper hasta grubunda trombosit içi serotonin seviyesini, dipper ve kontrol grubundaki trombosit içi serotonin seviyesine göre anlamlı olarak düşük bulduk . Dipper grubunda da kontrol grubuna göre, trombosit içi serotonin seviyesi anlamlı olarak düşük bulundu.

C-Reaktif Protein değerlerini non- dipper grupta, dipper ve kontrol grubuna göre, dipper grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Ürik asit değerlerini, non-dipper grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Dipper ve kontrol grubu arasında ürik asit değeri açısından anlamlı fark bulmadık.

Mikroalbuminüri düzeylerini non-dipper grupta, dipper ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk, dipper ve kontrol grubu arasında farklılık bulmadık.

Sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleriyle, trombosit içi serotonin seviyesi arasında anlamlı negatif ilişki tespit ettik. Sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleriyle mikroalbuminüri, ürik asit ve CRP arasında anlamlı pozitif ilişki tespit ettik.

Trombosit içi serotonin seviyesi ile CRP, ürik asit ve mikroalbuminüri arasında anlamlı negatif ilişki tespit ettik.

Mikroalbuminüri, ürik asit ve CRP arasında anlamlı pozitif ilişki tespit ettik. C-Reaktif Protein ile TG arasında anlamlı pozitif, CRP ile HDL arasında anlamlı negatif ilişki tespit ettik. Ürik asit ile TG, LDL ve total kolesterol arasında anlamlı pozitif ilişki tespit ettik.

KAYNAKLAR

1. Burt VL, Whelton P, Brown C, et al. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995;25:305-13.
2. Lewington S, Clarke R, Collin SR, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective studies collaboration Lancet* 2002;360:1903-13.
3. Macmahan S, Peto R, Stamler J, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regrestion dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
4. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertension* 1997;15:1493-502.
5. Verdecchia P, Schilacci G, Parcelatti C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-36.
6. Mancia G, Hennig M, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine study an Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertension* 2001; 19:1981-89.
7. Sega R, Fachetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.

8. Dolan E, Stanton A, Staessen JA, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46:156-61.
9. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, et al. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality. The Ohasoma study. *Hypertension* 2005;45:240-45.
10. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397-400.
11. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasoma study. *J Hypertens* 2002;20:2183-89.
12. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood pressure monitoring*. 1997;2:347-52.
13. Villazon M, Padin JF, Tristan H, et al. Functional characterization of serotonin receptors in rat isolated aorta. *Bio Pharm Bull* 2002;25:584-90.
14. Cosigny PM. Endothelin-1 increases arterial sensitivity to 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 186:239-45.
15. Jafri SM, Chandra N, Shanker K, et al. Factors influencing platelet serotonin uptake in essential hypertension. *International Journal of Cardiology* 1992;34:327-33.
16. Guicheney P, Cloix JF, Meyer P, et al. Platelet 5-HT content and uptake in essential hypertension: role of endogenous digitalis-like factors and plasma cholesterol. *Journal of Hypertension* 1988;6:873-79.
17. Sagnella GA, Jones JC, Mac Gregor GA, et al. Evidence for increased levels of a circulating ouabain-like factor in essential hypertension. *Hypertension* 1986;8:433-37.
18. Umeda T, Naomi S, Sato T, et al. Assay of a circulating sodium pump inhibitor in patients with essential hypertension and normotensive subjects. *Clin Experimental Hypertens* 1987;9:1209-19.

19. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996;275:1571-76.
20. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993:153-186.
21. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.
22. Onat A, Sensoy V, Tokgözoğlu L. Türk Erişkinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardiyoloji derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005.
23. Chobanian AV, Bakris GL, Rocella EJ, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
24. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. For the turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23:1817-23.
25. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham study. Am J Hypertens 2000;13:3-10.
26. Kuller LH, Shemanski L, Psaty DM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. Circulation 1995;92:720-26.
27. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure working group on systolic and pulse pressure. J Hypertens 1999;17:3-14.
28. Laurent S, Cockcroft J, Wilkinson I, et al. On behalf of the European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. Eur Heart Journal 2006;27:2588-605.

29. Iliodau A, Lichenstein P, Morgenstern R, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2002;20:1543-50.
30. Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Disease* 1994;23:171-75.
31. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24h urinary sodium and potassium excretion. *British Med Journal* 1988;297:319-28.
32. Volmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. Subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.
33. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg ES. Salt sensitivity, pulse pressure and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001;37:429-32.
34. Poch E, Gonzalez D, Sierra A, et al. Molecular Basis of Salt Sensitivity in Human Hypertension: Evaluation of Renin-Angiotensin-Aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001;38:1204-09.
35. Forte RP, Copland M, Smith LM. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
36. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988;6:763-77.
37. Ferranini E, Natali A, Capolda B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-49.
38. Levy D, Salomon M, Kannel WB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.

39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-66.
40. Devereux RB, De Simone G, Ganau A, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:1025-32.
41. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
42. Bahlöf B, Pennert K. Reversal of left ventricular hypertensive patients. A meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-102.
43. Bats ML, Hofman A, Grobbee DE, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study *Circulation* 1997;96:1432-37.
44. Laurent S, Gautier I, Benetos A, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
45. Faringa HH, Boersma E, Elhendy A, et al. The long term prognostic value of the resting and post exercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529-35.
46. McKenna M, Wolfsan S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87: 119-28.
47. Parsons MP, Newman DJ, Price CP, et al. Validation of a point of care assay for the urinary albumin:creatinine ratio. *Clin Chem* 1999;45:414-17.
48. Pedrinelli R. Microalbuminuria in Hypertension. *Nephron* 1996;73:499-505.
49. Pantremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-38.

50. Gerstein HC, Mann JF, Yusuf S, et al. HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-26.
51. Hillege HL, Fidler V, De Jang PE, et al. Prevention of Renal, Vascular end Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
52. Jensen JC, Feldt Rasmussen B, Borch Johnsen K. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35: 898-903.
53. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am Journal Hypertension* 1994;7:23-29.
54. The United Kingdom transient ischemic attack aspirin trial: Final results. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
55. D'Agostino RBS, Sullivan LM, Wilson P, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-87.
56. Conroy RM, Menotti A, Graham IM, et al. Estimation of ten year risk of total cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003.
57. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
58. Pickering TG, Blank S, Harshfield GA, et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-96.
59. Mallion JM, Baguet JP, De Gaudermaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.

60. Pirerdomenico S, Bucci A, Mezzetti A, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiology* 1998;31:1627-34.
61. Korio K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38: 852-57.
62. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. Serotonin (5-hydroxytryptamine), histamine and Adenosine. In the *Biochemical Basis of Newpharmacology*. Oxford University Press. New York 2003;271-320.
63. Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:483-87.
64. Wei N, Watts SW. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter (SERT). *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2006;33:575-83.
65. Hoyer D, Clarke DE, Fozard JE, et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine. *Pharmacol Rev* 1994;46: 158-203.
66. Shimokawa H, Vanhoutte IM. Impaired endothelium dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res* 1989;64:900-14.
67. Yildiz O, Smith JR, Purdy R. Serotonin and vasoconstrictor synergism. *Life Sci* 1998;62:1723-32.
68. Vanhoutte PM. Platelet-derived serotonin, the endothelium, and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Pharmacology* 1991;17:6-12.
69. Palermo A, Pizza N, Libretti A, et al. Enhanced platelet serotonin release after adrenergic stress in arterial hypertension. *J Hypertens* 1987;5:141-43.
70. Maurer SE. Serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular disease: A platelet connection. *Cel Mol Life Science* 2005;62:159-70.

71. Tamita A, Umegaki A, Hayashi E. Hypoaggregability of washed platelets from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1984;15:70-75.
72. Umegaki K, Ichikoma T. Vitamin E did not prevent platelet activation, but prevented increase of lipid peroxides and renal dysfunction in DOCA-salt hypertensive rats. *J Nutr Sci Vitaminology* 1993;39:437-49.
73. Ding YA, Huan R. Are platelet cytosolic free calcium, serotonin concentration and blood viscosity different between hypotensive and normotensive subjects?. *Cardiology* 1994;85:76-81.
74. Kamal LA, Meyer P. Decrease uptake of serotonin and endogenous content of serotonin in blood platelets in hypertensive patients. *Hypertension* 1984;6:568-73.
75. Saxena PR, Villalon CM. 5-hydroxytryptamine : A chameleon in the heart. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12:223-27.
76. Hill L. On rest, sleep, and work and the concomitant changes in the circulation of the blood. *Lancet* 1898;1:282-85.
77. Fetkovska N, Pletscher A, Buhler FR, et al. Impaired uptake of 5 hydroxytryptamine platelet in essential hypertension: Clinical Relevance. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1990;4:105-09.
78. Le Quan Sang KH, Laude D, Devynck MA. Platelet cytosolic free Ca²⁺ concentration and Serotonin content in essential hypertension. *Journal of Hypertension* 1987;5:237-40.
79. Biondi ML, Agostoni A, Marasini B. Serotonin levels in hypertension. *J Hypertens* 1986;4:39-41.
80. Murakami Y, Sano K, Shimado T. Circadian Release of serotonin across the coronary bed in patients with Endothelial Dysfunction *Am J Car* 1997;80:214-16.
81. Zwoka TP, Hombach V, Torzewski J. C-Reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophage: Implication for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194-97.

82. Rosenberger G, Walter DH, Dimmeler S, et al. Elevated C-Reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001;102:1000-6.
83. Koenig W, Sund M, Hutchinson WL, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle aged men. Results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study. *Circulation* 1999;99:237-42.
84. Whincup P, Walker M, Gallimore JR, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalysis. *Br Med Jour* 2000;321:199-204.
85. Sesso HD, Buring JE, Ridker DM, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003;290:2945-51.
86. Hoverkote F, Thompson SG, Pepys MD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997;349:462-66.
87. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8- year follow up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107:391-97.
88. Kawamoto R, Tomita H, Oka Y, et al. Association between uric acid and carotid other atherosclerosis in elderly persons. *Intern Med* 2005;44:787-93.
89. Wannamethee SG. Serum uric acid and risk of coronary heart disease. *Curr Pharm Des* 2005;11:4125-32.
90. Maxwell AJ, Bruinsma KA. Uric acid is closely linked to vascular nitric oxide activity. Evidence for mechanism of association with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1850-58.
91. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br Journal Clin Pharm* 2000;49:511-15.

92. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricemia. *Lancet* 1966;1:15-18.
93. Messerli FH, Fröhlich ED, Aristumuno GG, et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 1980;93:817-21.
94. Johnson RJ, Kong DH, Kannelis J, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease?. *Hypertension* 2003;41:1183-90.
95. Rao GN, Corson MA, Berk BC. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor. A-chain expression *J Biol Chem* 1991;266:8604-08.
96. Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrol* 2005;25:45-49.
97. Nagahoma K, Iseki K, Inoue T, et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:227-33.
98. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:962-67.
99. Korkmaz GG, Buğdaycı G, Güçtekin A. Hipertansiyonlu Hastalarda Mikroalbuminüri Tarama Testi: Spot idrarda Albumin/Kreatinin oranı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:1-5.
100. Harvey JN, Hood K, Deverajoo S, et al. Prediction of albumin excretion rate from albumin-to-creatinine ratio. *Diabetes Care* 1999;22:1597-98.
101. Ljungman S. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:956-60.
102. Cottone S, Cerasola G. Microalbuminuria fractional clearance and early renal permselectivity changes in essential hypertension. *Am J Nephrol* 1992;12: 326-29.

103. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis -an update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
104. Parving HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1996;14:89-94.
105. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994;344:14-18.
106. Pedrinelli R. Microalbuminuria in essential hypertension. A marker of systemic vascular damage?. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:379-81.
107. Beckert T, Yokoyama H, Mathiessen E, et al. Cohort study of predictive value of urinary albumin excretion for atherosclerotic vascular disease in patients with insulin dependet diabetes. *Br Med J* 1996;312:871-74.
108. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjets. *Islington Diabetes Survery. Lancet* 1988;2:530-33.
109. Damsgaard EM, Jorgensen OD, Morgensen CE. Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people *Br Med Jour* 1990;300: 297-300.
110. Cuspidi C, Meani S, Zanchetti A, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
111. Cuspidi C, Macca G, Zanchetti A, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1539-45.
112. Mimran A, Ribstein J. Microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hum Hypertens* 1996;10:657-61.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ertuğrul Emre GÜNTÜRK'e ait “**Hipertansiyonlu Hastalarda Gece Kan Basıncının Yetersiz Düşmesi İle Serotonin Düzeyinin İlişkisi**” adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

Başkan Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN

İmza

Üye Prof. Dr. Ali ERGİN

İmza

Üye Prof. Dr. Mehmet YÜCESOY

İmza

Üye Doç. Dr. Ramazan TOPSAKAL

İmza

Üye Doç. Dr. Bülent ESER

İmza