

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GECE ARTERYEL KAN BASINCI DÜŞÜŞÜ GÖZLENMEYEN ESANSİYEL
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA RENİN ANJİOTENSİN SİSTEMİ VE
PLAZMA VOLÜM GÖSTERGELERİ**

Dr. Ayşegül SINAC

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM

ZONGULDAK
2015

T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GECE ARTERYEL KAN BASINCI DÜŞÜŞÜ GÖZLENMEYEN ESANSİYEL
HİPERTANSİYONLU HASTALARDA RENİN ANJİOTENSİN SİSTEMİ VE
PLAZMA VOLÜM GÖSTERGELERİ**

Dr. Ayşegül SINAC

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM

ZONGULDAK
2015

TEZ ONAY TUTANAĞI

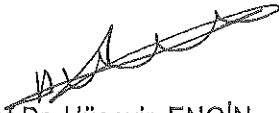
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Gece Arteriyel Kan Basıncı Düşüşü Gözlenmeyen Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Renin Anjiyotensin Sistemi ve Plazma Volüm Göstergeleri

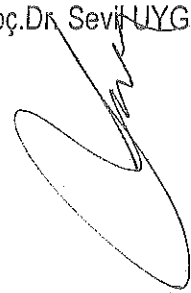
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Ayşegül SINAÇ

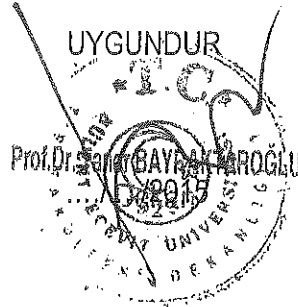
Tez Savunma Tarihi : 13/04/2015

Tez Danışmanı : Doç.Dr. İbrahim YILDIRIM


Prof.Dr. Hüseyin ENGIN
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Ali AKÇAY


Yrd.Doç.Dr. Sevil UYGUN İLİKHAN



ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle yetişmeme katkıda bulunan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hüseyin ENGİN olmak üzere tüm hocalarıma, tez çalışmamın her aşamasında sonsuz katkılarıyla bana destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM'a ve tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Kemal MAĞDEN ve Uzm. Dr. Sabriye GÜNER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma mutluluğuna eriştiğim tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde beraber çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline özellikle nefroloji kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu seviyeye gelmemde büyük emekleri olan canım aileme ve bu zorlu süreci atlatmamda bana desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

Dr. Ayşegül SINAÇ

Zonguldak, 2015

ÖZET

Sınaç A., Gece Arteriyel Kan Basıncı Düşüşü Gözlenmeyen Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Renin Anjiyotensin Sistemi ve Plazma Volüm Göstergeleri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2015

Hipertansiyon oluşturduğu hedef organ hasarı ile dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile hipertansiyonun klinik sınıflaması değişmiş ve tedavide yeni stratejiler geliştirilmiştir. Ambulatuvar kan basıncı izlemi esnasında gündüz ve gece kan basıncı ortalamalarında meydana gelen değişime göre gece kan basıncı ortalamaları düşen (dipper) ve gece kan basıncı ortalamaları düşmeyen (nondipper) hipertansiyon kavramları ortaya çıkmış ve gece düşüşü olmayan hipertansif hastaların morbidite ve mortalite açısından daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamız yeni tespit edilmiş, antihipertansif tedavi almayan ve ek kronik hastalığı bulunmayan hipertansif ve prehipertansif hastalar dâhil edilerek yapıldı. Hastaların 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemleri, plazma renin aktivitesi (PRA), aldosteron, antidiüretik hormon (ADH), brain/Btipe natriüretik peptid (NT pro-BNP), serum osmolaritesi, idrar osmolaritesi, 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi, 24 saatlik kreatinin klirensi bakılarak kayıt altına alındı.

Çalışmamıza 27'si erkek, 27'si kadın 54 olgu alındı. Elde edilen veriler analiz edilerek alt grup karşılaştırmaları yapıldı. Dipper hipertansif hasta grubunda 11, nondipper hipertansif hasta grubunda 43 hasta vardı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. Dipper ve non-dipper hipertansif gruplarda bakılan volüm ve biyokimyasal belirteçlerden; renin, aldosteron, pro-BNP, ADH, kreatinin klirensi, idrar sodyumu, serum osmolaritesi ve idrar osmolaritesi ortancaları arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı ($p>0.05$).

Hastalar prehipertansif ve hipertansif olmak üzere gruplandırıldığında ise prehipertansif hastalardan oluşan birinci grupta bakılan volüm belirteçleri arasında pro-BNP düzeyleri daha düşük ve hipertansif grupta daha yüksek saptandı. Bu iki grupta bakılan diğer parametreler; ADH ve aldosteron düzeyleri arasındaki farklılık

anlamli bulunamadı ($p>0.05$). Ayrıca Pro-BNP, ambulatuar sistolik ve diyastolik kan basıncıları ve kreatinin klirensi ile anlamli şekilde pozitif yönde korele idi.

Asıl amacı kötü prognostik faktörleri erkenden belirlemek olan çalışmamızın sonucunda gece kan basıncı düşüşü olan ve olmayan gruplar arasında volüm belirteçleri açısından bir fark olmamasına rağmen NT-ProBNP düzeyleri diğer faktörlerden bağımsız olarak kan basıncı şiddeti ile anlamli korele bulunmuştur. Hipertansiyon hastalığının erken döneminde NT-proBNP düzeyleri yükselmiş olan hastalar hedef organ hasarı açısından daha yüksek riske sahip olabilir ve bu biyokimyasal parametresi yükselmiş hipertansif hastaların daha etkin bir şekilde tedavi edilmeleri gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel hipertansiyon, dipper hipertansiyon, non-dipper hipertansiyon Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi, NT pro-BNP, ADH

ABSTRACT

Sınaç A., Renin Angiotensin System and Plasma Volume Indicators in Patients With Essential Hypertension Without Nocturnal Arterial Blood Pressure Dips, Bulent Ecevit University Medical School, Department of Internal Medicine, Zonguldak, 2015.

Because of the target organ damage hypertension has the first rank within the causes of preventable death in the world. Clinical classification of hypertension by ambulatory blood pressure monitoring was changed and developed new strategies for treatment. Night dipping mean blood pressure (dipper) and nondipping mean blood pressure at night (nondipper) were occurred by new concepts in hypertension with during the ambulatory blood pressure monitoring. Studies reported that nondipper hypertensive patients is greater risk of mortality and morbidity.

In our study, newly identified hypertensive and prehypertensive patients, any medicated before and no additional chronic disease were included. Patients 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, plasma renin activity (PRA), aldosterone, antidiuretic hormone (ADH), brain / b type natriuretic peptide (NTpro-BNP), serum osmolarity, urine osmolarity, 24-hour sodium levels in urine, 24-hour creatinine clearance were measured and recorded.

In our study 54 patients were 27 females and 27 males were enrolled. Analysis of data obtained as a result is compared subgroup. Dippers group had 11, non-dippers group had 43 patients. There was no significant statistical difference between the two groups in terms of age and gender. Looking at between the median of volume and the biochemical markers; renin, aldosterone, pro-BNP, ADH, creatinine clearance, urinary sodium, serum osmolarity and urine osmolarity were no significant difference in dippers and non-dippers hypertensive group ($p>0.05$).

Patients were also grouped as prehypertensive and hypertensive. Prehypertensive group was the first group and hypertensive group was the second group. When prehypertensive and hypertensive groups were compared, looking at the volume markers between pro-BNP levels were significantly lower in prehypertensive group. There was no significant difference between the two groups in level of ADH and aldosterone ($p>0.05$). Pro-BNP, ambulatory systolic and diastolic blood pressure and

creatinine clearance was found to be significantly correlated with the positive direction.

The aim of our study is earlier determination of harmful prognostic factors and as a result of there is no difference in terms of volume markers between groups of dipping in blood pressure at night with and without. But only the pro-BNP was found to be positively correlated with the hypertension is independently.

Patients with elevated NT-proBNP levels may have a higher risk in terms of target organ damage in the early stage of hypertension disease and hypertensive patients who increased these biochemical parameters may need to be to more effectively treat.

Key Words: Essential hypertension, dipper hypertension, non-dipper hypertension, renin angiotensin aldosterone system, NT pro-BNP, ADH

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
TABLO DİZİNİ.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama.....	3
2.1.2. Hipertansiyonun Patofizyolojisi.....	5
2.1.2.1. Yaş.....	6
2.1.2.2. Genetik ve Irk	6
2.1.2.3. Fetal Gelişim Döneminde Etkilenme	7
2.1.2.4. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	7
2.1.2.5. Renal Sodyum Tutulumu ve Eksojen Sodyum Alımı	8
2.1.2.6. İnsülin Direnci	9
2.1.2.7. Vasküler Hipertrofi	10
2.1.2.8. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi.....	10
2.1.3. Kan Basıncı Ölçümü	11
2.1.3.1. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon	12
2.2. Hipertansiyon ve Volüm İlişkisi	13
2.2.1. Renin Düzeyine Göre Hipertansiyon	13
2.2.1.1. PRA Yüksek Hipertansiyon.....	13
2.2.1.2. PRA Düşük Hipertansiyon	14
2.2.1.3. PRA Normal Hipertansiyon.....	14
2.2.2. Anti-Diüretik Hormon (ADH)	14

2.2.3. Brain Natriuretik Peptid (BNP)	16
2.2.4. Serum ve İdrar Osmolaritesi	18
2.2.5. Kreatinin Klirensi.....	19
2.2.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Belirlenmesi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Olgu Grubu	21
3.2. Vücut Kitle İndeksi.....	21
3.3. Kan Basıncı.....	22
3.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu	22
3.5. Biyokimyasal Ölçümler	23
3.6. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	44
8. EKLER	54
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	54

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACE	: American Association Of Clinical Endocrinologist
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADH	: Anti Diüretik Hormon
AKBM	: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu
AT 2	: Anjiyotensin 2
BNP	: Brain Natriuretik Peptid
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CHEP	: The Canadian Hypertension Education Program
DHT	: Dipper Hipertansiyon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
ESC	: European Society Of Cardiology
ESH	: European Society Of Hypertention
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hs-CRP	: High Sensitivity C Reactive Protein
HT	: Hipertansiyon
IL 6	: İnterlökin -6
IL 18	: İnterlökin -18
JGC II	: Joint National Committee
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LV	: Sol Ventikül
MCP-1	: Monosit Kemoatraktant Protein-1
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MPO	: Miyeloperoksidase
NDHT	: Nondipper Hipertansiyon
NHANES	: National Health And Nutrition Examination Survey

NICE	: National Institute for Health And Clinical Excellence
OKB	: Ortalama Kan Basıncı
OVL	: Organum Vasculosum Of The Laminae Terminalis
PAI-1	: Plasminojen Aktivatör İnhibitörü-1
PAİ	: Plasminogen Activator İnhibitor
PCW	: Pulmoner Kapiller Uç Basıncı
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
Pro BNP	: Brain Natriuretik Peptid Öncüsü
ROS	: Reactive Oxygen Species
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
TPA	: Doku Plasminojen Aktivatörü
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VWF	: Von Willebrand Factor
YKB	: Yüksek Kan Basıncı

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: Dipper ve non dipper grubundaki renin değerleri dağılımı	28
Şekil 2: Dipper ve non dipper grubundaki aldosteron değerleri dağılımı	28
Şekil 3: Dipper ve non dipper grubundaki proBNP değerleri dağılımı	29
Şekil 4: Dipper ve non dipper grubundaki ADH değerleri dağılımı	29
Şekil 5: Prehipertansif ve hipertansif grupların renin ortancaları.....	31
Şekil 6: Prehipertansif ve hipertansif grupların aldosteron ortancaları	31
Şekil 7: Prehipertansif ve hipertansif grupların proBNP ortancaları	32
Şekil 8: Prehipertansif ve hipertansif grupların ADH ortancaları	32
Şekil 9: Serum renin düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı korelasyon grafiği.....	33
Şekil 10: Serum aldosteron düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı korelasyon grafiği	34
Şekil 11: Serum proBNP düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı korelasyon grafiği	35
Şekil 12: Serum ADH düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı dağılım grafiği.....	36

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması	4
Tablo 2: ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması.....	4
Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması	4
Tablo 4: Çalışma popülasyona ait tanımlayıcı özellikler	25
Tablo 5: Gece ve gündüz kan basıncı ortancalarına göre hasta grupları	27
Tablo 6: Ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalamalarına göre hasta grupları.....	30

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada bulunmaktadır (1). Bu patolojinin sıklığı ve yaygınlığı yaşla artan, önemli bir halk sağlığı problemidir (2). Türk hipertansiyon prevalans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde hipertansiyon vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye’de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altına alınma oranı tedavi olanlarda %20 tüm hipertansiflerde %8dir (3).

Esansiyel hipertansiyondan sorumlu spesifik bir etiyolojik neden yoktur. Yaygın bir sağlık problemi olan esansiyel hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyel olup, tespit edilen hipertansiyonların %95’ini bu grup oluşturmaktadır. Hipertansiyon ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu etyopatogenezi dikkate alınmadan yapılan klinik çalışmalardır ve bu durum bilgi karmaşasına yol açmaktadır.

Volüm ve hipertansiyon arasında önemsenmesi gereken bir ilişki mevcuttur. Ambulatuvar kan basıncı izlemi esnasında meydana gelen değişime göre dipper ve nondipper hipertansiyon kavramları ortaya atılmıştır. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir; ancak, gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin, gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Gece düşüşünün %10-20 arasında izlendiği kişilere "dippers", düşüşün <%10 olduğu kişilere ise "nondippers" denilmektedir (4,5). Nondipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış gözlenmiştir (6,7). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşumunda da gece ölçülen kan basıncı değerlerinin rolü olduğu saptanmıştır (6,8,9,10).

Dipper ve nondipper hipertansiyonda farklı patogenepler olabileceği düşünülmektedir. Kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği ve ileri yaş durumlarında volüm bağımlı kan basıncı yüksekliği daha fazla önem kazanmakta ve bu grup hastalarda nondipper hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Genç hastalarda ise gece tansiyon düşüşünün azalması sempatik sinir sistemi aktivasyon bozukluklarına bağlansa da henüz patogeneper bir netlik kazanmamıştır.

Dipper ve nondipper hipertansiyon hasta gruplarında farklılıkları inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda her iki grup arasında fosfor, fibrinojen, noradrenalin gibi biyokimyasal parametreler çalışılmış ve farklılıkları incelenmiştir. Gruplar arasında volüm belirteçlerini irdeleyen çalışma bulunmamaktadır. Kötü prognostik faktörlerin erkenden belirlenmesi, nondipper hipertansiyonun dipper hipertansiyona dönüştürülmesi hipertansif popülasyonda hayati önem arz etmektedir. Daha iyi prognozlu dipper ve daha kötü prognozlu nondipper hipertansiyon hastalarını ayırmada ve belirlemede rutinde kullanılacak bir parametre bulunmamaktadır. Çalışmamızda da bu iki grup arasında renin anjiyotensin sistemi ve volüm belirteçleri karşılaştırılması amaçlandı. Bu şekilde bir biyokimyasal parametrenin tespiti, hastalıkla daha etkin bir şekilde mücadeleyi kolaylaştıracaktır kanısındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

Yüksek kan basıncı (YKB) kalp hastalığı, inme ve böbrek yetmezliğinin en önemli risk faktörüdür. Tahminen Amerika'da 45 milyon insan hipertansiftir. Ne yazık ki bu hastaların sadece %35'i yeterli kan basıncı kontrolüne sahiptir. Genellikle orta-üst yaşlarda sistolik kan basıncı 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı 90 mmHg üstü değerler hipertansiyon olarak kabul edilse de daha genç yaşlarda 120/80 mmHg değerleri hipertansif olarak kabul edilebilir. Klinik çalışmalarda normal sınırlarda olsa bile daha yüksek kan basıncı değerlerinin beraberinde daha fazla kardiyovasküler komplikasyon getirdiği gösterilmiştir. Antihipertansif tedavi konjestif kalp yetmezliği (KKY), inme ve böbrek yetmezliği gelişimine karşı önemli korunma sağlarken koroner arter hastalığına karşı sağlamamaktadır (11).

Hipertansiyonu tanımlamayı daha anlaşılır hale getirmek için son kılavuzlar kan basıncı sınıflaması getirmişlerdir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Birleşik Ulusal Kurul 7 (JNC VII) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESC) 2007 kılavuzuna göre, normal kan basıncı (sistolik <120, diyastolik <80 mmHg), prehipertansiyon (sistolik 120-139, diyastolik 80-89 mmHg), evre 1 hipertansiyon (sistolik 140-159 mmHg, diyastolik 90-99 mmHg) ve evre 2 hipertansiyon (sistolik \geq 160, diyastolik \geq 100 mmHg) olarak kabul edilmiştir (12). Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefi, diyabetes mellitus veya kronik böbrek hastalığı varlığında <130/80 mmHg iken diğer hastalarda <140/90 mmHg olarak belirlenmiştir. 2003 yılında yayınlanan JNC VII raporundaki (13) ve Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESH/ESC) 2007 arteriyel hipertansiyon tedavisi kılavuzundaki hipertansiyon sınıflaması Tablo 1 ve 2'de sırasıyla verilmiştir. NICE (National Institute For Health And Clinical Excellence) 2011 ve CHEP Kanada (The Canadian Hypertension Education Program) 2012 kılavuzlarına göre ofis ölçümünün dışında ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılması önerilmektedir. NICE 2011 kılavuzuna göre

hipertansiyon sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. CHEP Kanada 2012 kılavuzuna göre periyodik ölçümler önerilmektedir.

Tablo 1: JNC VII raporuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160	≥110

Tablo 2: ESH/ESC kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimum	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek normal	130-139	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	<90

Tablo 3:NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması

Kategori	
Evre 1 hipertansiyon	≥140/90mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması ≥135/85 mmHg
Evre 2 hipertansiyon	≥160/100 mmHg + AKBM gün içi veya evde kan basıncı ölçümü ortalaması ≥150/95 mmHg
İleri evre hipertansiyon	Sistolik ≥180 mmHg veya diastolik ≥110 mmHg

2014 yılında yayınlanan JNC 8 hipertansiyon kılavuzunda, hipertansiyon sınıflamasında bir değişiklik olmazken tedaviye yaklaşımda JNC 7'ye göre radikal değişiklikler oldu. Öncelikle 60 ve üzeri yaş için tedavi başlama sınırı ≥150/90 mmHg, hedeflenmesi gereken kan basıncı değeri <150/90 mmHg olarak değiştirildi.

Bu rakamlar eski kılavuzunda $\geq 140/90$ mmHg ve $< 140/90$ mmHg idi. Hipertansiyon hastalarının önemli bir bölümü ≥ 60 yaş grubunda olduğuna göre bu değişiklik çok sayıda hastayı ilgilendiren bir değişikliktir. Tedavi başlanması gereken hasta sayısında ve hasta başına kullanılacak ilaç sayısında ciddi azalma olacaktır. Diğer önemli değişiklik diyabetik ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda tedavi başlama sınırı ve ulaşılması gereken hedef kan basıncı sınırı $140/90$ mmHg olarak değiştirildi. Bir önceki kılavuzda bu hastalar için $130/80$ mmHg öneriliyordu (14).

Primer hipertansiyonun sebebi kesin olarak ortaya konulamamıştır ancak sekonder hipertansiyonda saptanmış bir etken faktör vardır. Birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle primer hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Primer hipertansiyon % 95 oranında görülürken, sekonder hipertansiyon % 5 oranında görülmektedir (15). Sekonder hipertansiyon şüphesi uyandıran durumlar; ailede hipertansiyon öyküsü olmaması, 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra hipertansiyon ortaya çıkışı, ilaç tedavisine direnç, öncesinde düzenli seyreden hipertansiyon hastasında kontrolün bozulması, evre 3 hipertansiyonun olması ve belirgin hedef organ hasarı varlığıdır. Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir nedeni düşündüren bulguların mevcudiyeti bu hasta grubuna tanı konmasını sağlayan risk faktörleridir.

2.1.2. Hipertansiyonun Patofizyolojisi

Esansiyel hipertansiyonluların pek çoğunda spesifik bir neden yoktur. Yüksek kan basıncı, artmış kalp debisi ve/veya artmış periferik dirence bağlı olarak ortaya çıktığına göre, bu iki hemodinamik parametreyi etkileyen faktörler kan basıncı yükselmesine neden olur.

Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

2.1.2.1. Yaş

Yaşla birlikte hipertansiyon prevalansında artış meydana gelir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 1999 - 2008) çalışmasında; 18 - 39 yaş aralığına göre 40 - 59 yaş aralığında 6 kat, 60 yaş ve üzerinde ise 27 kat hipertansiyon prevalansı artmış olarak tespit edilmiştir (16).

Genç hipertansif hastalarda çoğu kez dinamik bir dolaşım vardır; kalp hızı, atım hacmi ve kalp debisi artmıştır. Periferik vasküler direnç çoğu kez normaldir. Plazma katekolaminleri ve renin düzeyi genellikle yüksek saptanır.

Yaşlı hipertansif hastalarda periferik vasküler direnç giderek artar, kalp debisi azalmaya başlar. Arter duvar esnekliği azalır. Bu nedenle sistolik basınç, diyastole kıyasla daha yüksek bulunur (17). Yaşla ilgili bu hemodinamik değişimler normotansif insanlarda da belirir. Yaşlı hipertansif hastalarda yaşın ve hipertansiyonun kardiyovasküler etkileri birbirine eklenir. Plazma renin aktivitesi (PRA) yaş ile ters bir ilişki gösterir (18).

2.1.2.2. Genetik ve Irk

Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ve monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında, kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (19). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir altyapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (20). Bu monojenik mutasyonların sayısı az olmakla birlikte, potansiyel olarak henüz bilinmeyen ve hipertansiyona yol açan başka mutasyonlar olabilir. Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en güçlü ilişkisi olduğu bulunan genler renin-anjiyotensin sisteminin bileşenlerini ilgilendirmektedir (21). Benzer olarak, gebelerde preeklampsiye yatkınlık yaratan bir lokus saptanmıştır (22).

Siyah ırk tuza daha duyarlıdır. Hipertansif siyahlarda plazma volümü hipertansif beyazlara kıyasla artmış bulunur (23). Hipertansif siyahlarda PRA hemen daima düşük tespit edilir (24). Bu bulgu siyah ırkta hipertansiyonun beyazlardan farklı bir mekanizmayla mı oluştuğu yoksa genetik bir özellik mi olduğu kesin aydınlatılamamıştır. Siyah ırkta hipertansiyon yaş ilerledikçe, beyazlara kıyasla daha hızlı gelişmektedir (25). Derinin pigment tabakası ile kan basıncının yükselmesi arasında sıkı bir ilişki vardır. Hipertansif siyahilerde, kan basıncı tuz verildikçe hızla yükselir (26). Bu değişiklikler muhtemelen siyahilerin sıcak ve nemli bir atmosfere uyumları için gereklidir.

2.1.2.3. Fetal Gelişim Döneminde Etkilenme

Güncel epidemiyolojik çalışmalar, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların intrauterin dönemde karşılaşılan faktörlerle ilintili olabileceğini düşündürmektedir. Fetal beslenme yetersizliği sonucu düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (27). İntrauterin dönemde gelişme geriliğine bağlı nefrojenezde azalma sonucu, toplam nefron sayısı azalarak erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir (28). Bazı postmortem çalışmalar, hipertansif hastaların nefron sayısının normotansiflerin yarısı kadar olduğunu göstermiştir (29).

2.1.2.4. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel hipertansiyonu olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Volhard, esansiyel hipertansiyonun başlangıcında sempatik sinir sisteminin (SSS) aktivasyonunun önemli bir rol oynadığını ileri sürerek yaptığı çalışma sonucunda, aktivasyondan sorumlu mekanizmaların; bozulmuş baroreseptör otheregülasyonu, çevresel uyarılara hipotalamik yanıtta artış, böbreğin afferent sempatiklerinin stimülasyonu sonucu SSS adrenerjik yollarının aktive olması ve torakolumbar sempatik aktivitenin artması olduğunu tespit etmiştir (30). Santral sempatik aktivite, baroreseptörler gibi inhibitör,

karotis cisim kemoreseptörleri ve böbreğin afferent sinirleri gibi aktivatör nöral inputlarca veya dolaşımdaki anjiyotensin 2 düzeylerince kontrol edilir (31).

Kalp hızı, kalp debisi ve plazma norepinefrin düzeyleri esansiyel hipertansiyonu olan kişilerde artmıştır, fakat plazma katekolaminleri 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. Sempatik aktivite artışı sonucunda periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında yükselme, jukstaglomerüler aparattan renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma meydana gelir, bu da kan basıncında yükselmeye neden olur (32,33).

2.1.2.5. Renal Sodyum Tutulumu ve Eksojen Sodyum Alımı

Konjenital ve edinsel hastalıklar nedeniyle nefron sayısında ve fonksiyonunda azalma ile birlikte filtrasyon yüzeyi azalır ve böylece renal sodyum ekskresyonu azalır (34). İkinci bir mekanizma olarak kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki ilişkinin yani basınç natriürezinin bozulması şeklinde açıklanmıştır (35). Üçüncüsü renal iskemi, oksidatif stres ve inflamasyona bağlı edinsel olarak böbreklerde afferent arteriyollerde gelişen vazokonstrüksiyonun etkisi ile iskemik nefronların bulunması ve bunlardan salınan renin, sodyum retansiyonu ve hipertansiyona sebep olur (36).

Tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda hipertansiyon sıklığının fazla olması, tuz kısıtlaması ile kan basıncı değerlerinde düşüş görülmesi ve tuzdan fakir diyetle beslenen ilkel toplumların diyetlerindeki tuz artırıldığında hipertansiyon sıklığının artması, hipertansiyon etiolojisindeki tuz faktörünü ortaya koyan bilgilerimizdir. Günlük 1.15 gr'dan daha az sodyum tüketen topluluklarda hipertansiyon az veya yoktur. Dahası yaşla artması beklenen kan basıncı artışı da görülmemektedir.

Sodyuma olan hassasiyet bireyler arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde, beyaz ırkta bu oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur (37).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin (1 allelinin) tuza duyarlılık ile ilişkisi ortaya konmuştur (38).

2.1.2.6. İnsülin Direnci

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel inaktivite, yüksek yağlı diyet) , bazı metabolik bozukluklarda (tip 2 DM [Diabetes Mellitus], kontrolsüz tip 1 DM, diyabetik ketoasidoz, ağır malnütrisyon, obezite, dislipidemi, ovaryen disfonksiyon, esansiyel hipertansiyon, hiperürisemi, insülin tedavisi sonucu gelişen hipoglisemi, aşırı alkol kullanımı), bazı endokrin hastalıklarda (tirotoksikoz, hipotiroidi, Cushing sendromu, feokromasitoma, akromegali) ve ilaç alımlarında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, β blokerler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (39,40).

Sedanter yaşam vücut kas kitlesinde, kapiller kan dansitesinde (hedef dokulara kan akımı ve glukozun intrasellüler transportunda azalmaya yol açar. Beta blokerler yüksek dansiteli (HDL) kolesterolü azaltıp, trigliseridleri arttırırken, diüretikler düşük dansiteli (LDL) düzeyini yükseltirler. Sigara ise HDL'yi düşürür, LDL'yi arttırır. İnsülin rezistansı, tip 2 diyabet ve obesitede sık görülmektedir. İdeal kilonun % 35-40'nın üzerine çıkıldığında insülin direnci oluşmaktadır (41).

Hipertansiyon, obezlerde ve tip 2 diyabetes mellituslu (DM) hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur.

Hiperinsülinemi, birkaç şekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik aktiviteyi arttırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye AT II(Angiotensin II), endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intrasellüler kalsiyum düzeyini arttırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (42,43).

2.1.2.7. Vasküler Hipertrofi

Stres artışına bağlı SSS aktivitesinde artış, endotelin, AT-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonus artışı ve vazokonstrüksiyona yol açabilir (44). Periferik direnç artışıyla sonlanan bu etkiler çapı 1 mm'den küçük olan distal arter ve arteriyollerde ortaya çıkmaktadır.

Endotelin ve A-II gibi birçok mediyatör periferik direnç artışı ile sonlanan bir süreci başlatır. Salınan mediyatörler ile yavaş ve ilerleyici şekilde vasküler değişiklikler (remodeling) gözlenir. Remodelling nonspesifik olup tüm esansiyel hipertansiyonlu hastalarda birbirine benzemektedir (45).

2.1.2.8. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Tigerstedt ve Bergman'ın 1898 yılında böbrek ekstraktlarından renin adını verdikleri vazopressör maddenin keşfi ile Renin Anjiotensin Sistemi üzerine çalışmalar başlamıştır (46).

Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve Golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (47).

Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e döndürür. Anjiyotensin I'i de Anjiyotensin II'ye çeviren enzim akciğer damar endotelindeki anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE)'dir. Bir çinkometalloproteaz olan ACE'nin yüksek moleküler ağırlıklı (170 kDa) ve düşük molekül ağırlıklı (90 kDa) olmak üzere iki formu vardır. ACE, dolaşımda olmasının dışında damarlar, kalp, böbrek, beyin ve surrenal bezler gibi birçok dokuda da bulunmaktadır (48).

Anjiyotensin II'nin bilinen en az dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir. AT3 ve AT4'ün varlıkları gösterilmiş olsa da görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiyotensin II'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan AT1 aracılığıyla düzenlenir. AT1 reseptörü kalp, böbrek, düz kas hücreleri, beyin, adrenal bez, trombositler, yağ dokusu ve plasentada gösterilmiştir. Kardiyovasküler hipertrofi, hiperplazi ve ateroskleroz gibi patolojik gelişmelere ve remodelling'e AT1

reseptörleri aracılı uyarı sebep olur. Uyarılmaları halinde anjiyotensin II, aldosteron ve vazopressin salgılatıcı etkisi dolayısıyla vazokonstrüksiyon ve sıvı retansiyonu yapar. AT2 reseptörleri ise AT1'in etkilerini dengeler denilmektedir (48,49).

Anjiyotensin-II AT1 reseptörleri ve aldosteron aracılığıyla vazokonstriktör, buna karşılık anjiotensin (1-7), AT2 reseptörleri ve bradikinin aracılığı ile koruyucu vazodilatatör etkide bulunur ve fizyolojik olarak bunlar bir denge içindedirler. Bu otokontrol damar duvarında, oksidatif stres, inflamasyon, trombozis ve endotelial disfonksiyon kapsamında çok belirgindir. Özellikle anjiotensin II etkisi ile aldosteron, katekolaminler, endotelinler, adezyon molekülleri, lokal metalloproteinazlar, büyüme faktörleri, interlökin 6, monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1), ROS (reactive oxygen species) ve PAI-1 (plasminojen aktivatör inhibitörü-1) gibi aterosklerozda anahtar rol oynayan sitokin ve hormon düzeylerinde patolojik artışlar görülür. Sonuçta damar duvarında migrasyon, hipertrofi ve proliferasyon, patolojik vazokonstriksiyon, inflamasyon, hücre dışı fibronektin ve kollajen artışı, trombozis ve yeniden yapılanma birlikte oluşur (50).

Klinik pratikte renin konsantrasyonu yerine renin aktivitesini ölçmek daha kolaydır. Plazma renin aktivitesi plazma örneğinin Anjiotensin I oluşturma hızı olarak ölçülür. Yüksek plazma renin aktivitesi düzeylerinin hipertansiyon hastalarında artan miyokard infarktüsü (MI) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51,52).

2.1.3. Kan Basıncı Ölçümü

Doğru bir şekilde kan basıncı ölçümü yapabilmek için, ölçüm en son tüketilen kahve ve sigaradan 30 dakika sonra ve sessiz bir şekilde en az 5 dakika oturduktan sonra yapılmalıdır. Manşonun uygun büyüklükte olduğundan emin olmak için, manşonun kolun en az %80'ini kavradığını görmek gerekir. Manşon küçük olduğunda kan basıncı ölçümü yalancı bir şekilde yüksek olacaktır. Manşonun basıncı, palpabl radyal nabzın kaybolması ile belli olan sistolik düzeyden 20 mmHg daha yüksek düzeye çıkarılmalıdır. Manşon indirilirken sesin ilk ortaya çıkışı sistolik kan basıncını belirler ve kaybolması diyastolik kan basıncını belirler.

Aort koartaksiyonu ve diğerk vasküler malformasyonları atlamamak için ilk muayenede kan basıncı her iki koldan ölçülmelidir. Yine ilk muayenede ortostatik hipotansiyonu atlamamak için, kan basıncı sırt üstü yatar ve ayakta durur vaziyette ölçülmelidir.

Hipertansiyon tanısı, belirli bir zaman aralığında farklı zamanlarda yapılan birden çok kan basıncı ölçümlerine dayanmalıdır. Doğru tanı için her muayenede en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2 - 3 muayene ziyaretine dayanmalıdır (4,5).

2.1.3.1. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon

AKBM'nin ölçüm sıklığı, saatte en az iki-dört, hatta tercihan dört-altı kezdir. Ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerinin klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında hipertansiyon komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede çok daha değerli olduğu bilinmektedir. AKBM'nun en sık kullanıldığı ve faydalı olduğunun düşünüldüğü hastalar, beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi bulunanlar, noktürnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, yaşlı hipertansifler, dirençli hipertansiyonlular, antihipertansif kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalar ve gebe hipertansifler olarak sayılabilir.

Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının noktürnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbirleriyle ilişkilidir; ancak, gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin, gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Gece düşüşünün bu değerler arasında izlendiği kişilere "dippers", düşüşün <%10 olduğu kişilere ise "nondippers" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara "reverse dippers" denilmektedir. Eğer gece düşüşü \geq %20 ise bu grup "extreme dippers" olarak sınıflandırılmaktadır. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbiditenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır (4,5).

Elli beş yaş üstü nondipper hastalarda, dolaşımdaki serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu saptanmıştır (53). Bu nedenle, bu hastalarda gece KB'sinde yeterli azalma olmamaktadır. Nondipper hipertansiyonlu hastalarda daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış gözlenmiştir (6,7). Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) oluşumunda da gece ölçülen kan basıncı değerlerinin rolü olduğu saptanmıştır (6, 8, 9, 10). İleri yaş, diyabetes mellitus ve sekonder hipertansiyonun da nondipper hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir.(54)

2.2. Hipertansiyon ve Volüm İlişkisi

Mineralokortikoid ve tuz uyarımıyla vücutta volüm artışı hipertansiyon oluşumunu arttırırken, hipertansiyon oluşumunda rol oynayan diğer mekanizmalar bu süreçte düzenleyici role sahiptirler.

2.2.1. Renin Düzeyine Göre Hipertansiyon

1972'de esansiyel hipertansiyon plazma renin düzeyine göre 3 gruba ayrılmıştır. PRA düşük hipertansiyon %30, PRA yüksek hipertansiyon % 20 ve PRA normal hipertansiyon %50 oranında görülür (55).

2.2.1.1. PRA Yüksek Hipertansiyon

PRA yüksek hipertansiyonda ciddi vazokonstrüksiyon gelişir. Renin sekresyonu aşırı artışı ile 'basınç natriürezisi ' gelişir, sodyum atılır. Kan volümü ve debisi düşer. Postural hipotansiyon gelişir. Tuzun aşırı kısıtlanması veya natriürezin arttırılması (diüretik) vazokonstrüksiyonu daha da arttır. Aşırı vazokonstrüksiyon sonucu dokuların perfüzyonu bozulur ve hipertansiyon komplikasyonları sık rastlanır. Antirenin ilaçlar bu tabloyu düzeltir (45). PRA yüksek olan hipertansiyon türünde beta-blokerler ve angiotensin converting enzim inhibitörleri çok etkilidir. PRA düşük hipertansiyona dönüştürürler (56,57).

2.2.1.2. PRA Düşük Hipertansiyon

PRA seviyesi düşük hastalarda vazokonstrüksiyon daha hafiftir. Hipertansiyon sodyum retansiyonu ile dengelenir. Plazma volümü yüksektir. Mikrosirkülasyon ve doku perfüzyonu genel olarak PRA'si yüksek hipertansiyona kıyasla daha iyidir. Hipertansiyon komplikasyonları seyrek rastlanır. Postural hipotansiyon gelişmez. Diüretik, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-adrenerjik reseptör blokerleri ile cevabı çok iyidir (56,57).

2.2.1.3. PRA Normal Hipertansiyon

Volüm artışı ve vazokonstriksiyon ile birlikte dir. EHT'nun büyük bir bölümü, renal HT, nörojenik HT bu gruba girer. EHT vakalarının %20'sinde renin yüksek, %50'sinde normal, %30'unda düşüktür. Bazı hastalarda özellikle aldosteron kaçıışı olanlarda aldosteron düzeyi yüksektir.

2.2.2. Anti-Diüretik Hormon (ADH)

Anti-Diüretik Hormon (ADH), diğer bir ifadeyle Arginin vazopressin hipotalamusta bulunan supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde üretilip, supraoptik hipofizyal kanal yoluyla arka hipofize gelerek burada depolanır. Osmotik ve non-osmotik uyarılara cevaben eksositoz yoluyla salınır. ADH salınımını sağlayan osmotik uyarı; serum osmolalitesinde meydana gelen değişimlerdir ve hipotalamus tarafından algılanır. Non-osmotik uyarılardan biri olan kan basıncındaki düşüş karotid arter ve aortik ark tarafından algılanırken, bir diğer uyarı olan plazma volümündeki %8'i geçen düşüş sol atrium ve pulmoner ven baroreseptörleri tarafından algılanır. ADH salınımı plazma tonisitesindeki artışa karşı daha hassastır ve bununla birlikte salınım için gerekli olan uyarı eşiği yaşlılık ve hamilelikle beraber düşerken, bireyler arasında genetik farklılıklar da taşımaktadır.

ADH etkilerini G-protein bağımlı membran reseptörleri olan 3 ana reseptör üzerinden gerçekleştirir. V1a, V1b ve V2 olmak üzere sınıflandırılan bu reseptörlerin lokalizasyonlarında ve sinyal ileti sistemlerinde farklılıklar bulunmaktadır (58).

V1a reseptörleri; vasküler düz kas hücrelerinde, kalp kas hücrelerinde, adrenal bezlerde, hepatositlerde, beyinde, böbrekte, myometriümda ve trombositlerde, bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucunda;

- Vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstrüksiyon ve sistemik vasküler rezistansta artış olur. Sistemik vasküler rezistansta artışın yanı sıra kan basıncında artış oluşmaz çünkü V2 reseptörleri üzerinden uyarılan baroreseptör refleksler devreye girer.

- Kalp kasındaki etkileri düşük dozlarda negatif inotrop etkiye sahipken, yüksek dozlarda pozitif inotrop etkiye sahiptir,

- Hepatositlerde glikojenoliz ve üre sentezini artırır,

- Trombositlerde agregan etki oluşturur,

- Myometriümda kontraksiyona neden olur,

- Böbreklerden prostaglandin sentezi azalır, renal kan akımı düşer, glomerüler mezangial hücrelerde kontraksiyon oluşur,

- Adrenal bezlerden aldosteron ve kortizol sentezi artar.

V1b reseptörleri; ön hipofiz kortikotrop hücrelerde, adrenal medullada, pankreas Langerhans hücrelerinde, beyinde ve böbrek toplayıcı kanallarının medulla kısmında bulunur. Hipofizden ACTH (adrenokortikotropik hormon) salınımını, pankreastan insülin ve glukagon salınımını sağlar.

V2 reseptörleri (V2-R); ana olarak böbrek toplayıcı tübüllerinin bazolateral membranlarında bulunurken, yanı sıra tip2 pnömositlerde, vasküler endotelial hücrelerde ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunmaktadır.

- Toplayıcı tübüllerde guanin nukleotid bağlayıcı proteinin adenilat siklazı uyarması sonucu intraselüler cAMP (siklik adenzin monofosfat) sentezi artar. cAMP, protein kinaz aktivasyonu yaparak toplayıcı tübüllerde akuaporin-2 kanalları sentezini ve bu kanalların apikal membrana çıkışını sağlayarak, serbest su emilimini gerçekleştirir,

- Vasküler endotelden VWF(von willebrand factor) ve Faktör 8 salınımını uyarır,

- Pnömositlerden ise sodyum emilimini uyarır (58).

Ando ve Shimamotonun yaptığı bir çalışmada ADH, hipertansif hastalarda normal bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiş ve ADH'nin renin düzeyi düşük olan hipertansif hastalarda çok daha düşük düzeylerde saptanmıştır (59). Ayrıca renal hipertansiyonda ve primer aldosteronizmde ADH düzeyi düşük veya normal olabilirken, renovasküler hipertansiyonda ADH düzeyi normal veya yüksek saptanmış olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Malign hipertansiyonda ADH düzeyi belirgin yüksek saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (59,60). Düşük renin hipertansiyondaki ADH azlığı hipertansiyondaki yüksekliğe bağlanabilir. Öte yandan düşük renin seviyeli hipertansiyondaki anjiyotensin 2 düşüklüğü ADH sekresyonundaki azlığa neden olabilir. Düşük ve normal renin düzeyine sahip hipertansif hastalardaki ADH düzeyleri arasındaki fark plazma volüm farklılığı ile açıklanabilir çünkü iki grupta da kan basıncı ve osmolalite arasında fark saptanmamıştır (60,61).

Claybaugh ve Share'in 1973 yılında yaptığı çalışmada gösterilmiştir ki; volümde hipotansiyonu yapmayacak kadar bir düşüş (%2,6- %5,2 lik) gerçekleşirse plazma ADH düzeyi artar (61).

Malign hipertansiyonda plazma ADH düzeyleri yüksek saptanmıştır. Bu durum ADH'nin malign hipertansiyon patofizyolojisinde yer aldığını düşündürmektedir. Böbrek yetmezliğindeki ADH seviyesinin yüksekliği düşünüldüğünde; malign hipertansiyondaki yüksek ADH seviyesinin böbrek fonksiyon testlerinde bozukluğa yol açması tartışılabilir (60).

2.2.3. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

Diğer isimleri; B-tipi natriüretik peptid, N terminal pro b-tipi natriüretik peptid ve NT proBNP'dir. Aşırı basınç yükü veya miyosit gerilmesine yanıt olarak ventriküllerdeki (sol ventrikül) miyositler tarafından salgılanan bir hormondur. Güçlü diüretik, natriüretik ve vasküler düz kas gevşetici etkilere sahiptir. Normalde kalp dokusunda prekürsör protein, pro-BNP düşük düzeyde sentezlenir. Pro-BNP daha sonra aktif hormon BNP ve inaktif fragment NT-proBNP 'ye dönüşerek serbestleşir (62). Afferent arteriyolar dilatasyon ve efferent arteriyolar vazokonstriksiyon ile glomerül filtrasyon hızını artırır. Proksimal tübüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan

su ve sodyum reabsorbsiyonunu, toplayıcı kanalda da vazopressin'in etkisini bloke ederek natriürez ve diürezini artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (63). Miyositlerde relaksasyona neden olur. Ayrıca miyokard'ta fibrotik ve proliferatif süreci önler (63-64). Vazodilatör etkisi ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını (PCW) azaltır. Antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, hipertansiyon, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder (65), vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (66). "Brain" natriüretik peptid ve N-BNP uygun maliyetle, doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebildiği takdirde önemli tanısal ve prognostik bilgiler sağlar.

Kanda BNP ve NT-proBNP düzeyleri kalp yetmezliğinde tipik olarak yükseldiğinden, her iki belirteç de prognozun belirlenmesinde kullanılabilir. Akut miyokard infarktusunda BNP düzeyleri artar. Akut miyokard infarktüsünden 2-4 gün sonra artan BNP düzeyleri kalbin yeniden biçimlenme (remodeling) süreciyle ilişkilidir ve LV(sol ventrikül) disfonksiyonu gelişimi ve mortalite için güçlü bir prediktördür. BNP ve NT-proBNP, böbrek yetmezliğinde özellikle diyalizin gerekli olduğu durumlarda yükselebilir. Bu artıştan BNP'nin klirens reseptörlerinin "down"-regülasyonuna bağlı renal atımda azalma ve artmış intravasküler volüme sekonder olarak sentezdeki artış sorumludur (67-68).

BNP Arttığı Durumlar: Kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, böbrek bozukluğu, koroner arter hastalığı, kalp kapakçık hastalıkları, aritmiler, beyin hasarı, anemi (BNP), sepsis ve şok (NT-proBNP) (62).

Pauriah M, Khan F'nin yaptığı çalışmada BNP prelinik fazda vasküler hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada yaş, total kolesterol /HDL oranı, glukoz ve BNP'nin endotelial hasarda bağımsız risk belirteçleri olduğu belirtilmiştir. Ancak inflamasyon ve hemostazın diğer markerları olan PAİ (Plazminojen aktivator inhibitör), TPA(doku plazminojen aktivatörü), hs-CRP (high sensitivity C reactive protein), IL (interlökin) 6, IL 18, TNF- α (tümör nekroz faktör alfa), MPO (miyeloperohidaz) endotelial disfonksiyon ile ilişkisi saptanmamıştır (69).

Seki S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olmaksızın esansiyel hipertansiyonda da BNP düzeylerinin hafif arttığı gösterilmiştir. Çalışmada BNP'nin yaş, nabız basıncı, kardiyotorasik oran, ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül kütle indeksi, SV1+RV5 ve deselerasyon zamanı ile korelasyon gösterdiği ancak renin düzeyi ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. BNP düzeyi yüksek grupta kardiyak olay riski ve bu nedenle ölüm riski daha yüksek bulunmuş, aynı şekilde diyastolik kalp yetmezliği daha fazla ve prognozu daha kötü tespit edilmiştir. Özellikle BNP'nin çok yüksek olduğu durumlarda (>40) organ hasarı gelişimi oranı ve hipertansiyon evresi daha yüksek bulunmuştur (70). BNP myokard enfarktüsü sonrası remodelling ve ölüm sürecinde EKG ve de göğüs X-ray'den daha güçlü prediktif bir parametre kabul edilmiştir (71). 1653 hastanın katıldığı geniş katılımcılı bir çalışmada BNP düzeyi <18 iken sol ventrikül fonksiyonları %97 oranında normal tespit edilmiş (72,73).

Hipertrofik kalp normal büyüklükteki kalpten daha fazla oranında BNP sentezlediği gösterilmiştir (74). BNP'nin hafif yüksek olduğu grupta diyastolik disfonksiyon rapor edilmiştir. Yani BNP diyastolik disfonksiyonun erken bir göstergesi kabul edilebilir. Belki de hipertrofidan önce diyastolik disfonksiyon gelişmektedir (75).

2.2.4. Serum ve İdrar Osmolaritesi

Osmolarite, bir litre solüsyon içindeki osmol sayısıdır. Serum osmolalitesi; serumda erimiş partiküllerin sayısının bir ölçüsüdür. Serum osmolaritesi doğrudan ölçülebileceği gibi klinik pratikte biyokimyasal parametreler kullanılarak indirekt olarak ta hesaplanabilir. Normal serum osmolaritesi 275 – 295 mosmol/L'dir. Osmolarite değişikliği hücre hacminde değişikliklere neden olarak yaşamı tehlikeye atacak tablolara neden olabilir. Bu nedenle plazma osmolaritesi belirli değerler aralığında tutulur.

İdrar Osmolalitesi; idrarda erimiş partiküllerin sayısının bir ölçüsüdür. Yetişkin bir insanın 24 saatlik idrar osmolalitesi 50-1200 mOsm/kg'dır. Spot idrarda ise bu değer 300-900 mOsm/kg'dır. Böbrek konsantrasyon yeteneğinde minimal

bozuklukta; osmolalite 600-800 mOsm/kg'dır. Orta derecede bozuklukta; 400-600 mOsm/kg, ağır bozuklukta ise; 400 mOsm/kg'ın altında bulunur.

Normal şartlarda idrar/serum osmolalitesi oranı 1,0 – 3,0 civarındadır. Sıvı kısıtlaması yapıldığında bu oran 3,0 veya daha üzerine çıkar ve 4,7'ye kadar ulaşabilir. Renal tübüler hasarı olan hastalarda beklenen bu oran düşer.

Hiperosmolarite sempatik sinir sistemini uyaran bir stres durumudur ve bu durumda hipotalamik-hipofizer-adrenal aks harekete geçer. Bu yanıtları düzenleyen osmoreseptörler beyinde ventrikül çevresinde yerleşmiş olan organum vasculosum of the laminae terminalis (OVLT) de bulunur. OVLT dolaşımdaki hormon ve plazma osmolaritesi değişikliklerinden etkilenir. OVLT kısmen de olsa hiperosmolar durumlardaki vazopressin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna aracılık eder.

Deneyel olarak hassas insanlarda ve deney hayvanlarında yüksek tuz alımı ve yüksek tuzlu diyet ile hiperosmolarite hipertansiyon gelişimine neden olabilir. Hiperosmolarite dehidrasyon ile de tetiklenebilir. Sonuçta sempatik sinir sistemi kronik aktivasyonu hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilir.

2.2.5. Kreatinin Klirensi

2.2.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Belirlenmesi

İki böbrekten (2 milyon nefron) toplam 1,2 lt/dk kan geçmektedir. Normalde 1,73 m²'lik bir insanda bu bir litre kanın 125 ml'si Bowman kapsülüne geçer. Bu süzüntüye (ultrafiltrat) glomerüler filtrasyon hızı (GFR) denir. GFR'nin tüm böbrek işlevleri içinde en önemlisi olduğu söylenebilir. Nefron kitlesinde azalma total GFR'yi azaltır. GFR'nin normal değeri 70-145 ml/dk'dır ve 40 yaştan sonra her yıl 1 ml/dk azalır (76).

GFR doğrudan ölçümü çok güç olduğundan, yerine çeşitli maddelerin kandan temizlenme hızı demek olan klirens hesabı yardımıyla dolaylı yoldan hesaplanır. Klirens ölçümü için kullanılacak olan ideal bir madde; dolaşımda serbestçe bulunmalı, glomerüler bazal membrandan serbestçe filtre olmalı, nefron boyunca sekrete edilmemeli ve geri emilmemeli, sabit hızda endojen üretilmeli ve kolaylıkla ölçülebilir olmalıdır. En ideal madde inülinidir, fakat sık kullanılan yöntem kreatinin klirensidir.

Kreatinin kas hücrelerinin yıkımı ile oluşur ve günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Kreatinin klirensi ile bulunan değer gerçek GFR değerinden %15 daha fazladır. Bunun nedeni kreatininin tübüler sekresyonudur. KBY(kronik böbrek yetmezliği)'de ve şiddetli proteinüri varlığında kreatininin tübüler sekresyonu artar ve klirens gerçek GFR'den daha da fazla bulunur (76).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Grubu

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama Araştırma Hastanesi Nefroloji polikliniğine Mart 2013 - Aralık 2013 tarihleri arasında başvuran, 18 yaş üstü toplam 54 hasta (27 kadın ve 27 erkek) alındı. Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Daire Başkanlığı'na Araştırma Etik Kurul onayı alındıktan sonra ve 2012/20/00/28 protokol nolu desteği ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya JNC 7 sınıflandırmasına göre prehipertansif ve hipertansif olan, antihipertansif tedavi almayan ve başka bir hastalığı bulunmayan hastalar (sistolik kan basınçları 120 mmHg ve diyastolik 80 mmHg üzeri) dâhil edildi. Diyabetes mellitus, periferik arter hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği bulunan ya da sekonder hipertansiyonu olan hastalar dışlandı. İlaç kullanan hipertansiyon hastaları, gebe ya da loğusa döneminde olan hastalar, malign hastalıklılar, kontrolsüz psikiyatrik hastalığı olanlar, genel durumu kötü ve felçli hastalar, alkol, intravenöz ilaç ve madde bağımlılığı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Tüm olgulardan çalışma konusunda bilgilendirilme yapılarak yazılı onam formu alındı.

Anamnezleri, fizik muayeneleri, demografik bulguları, sonrasında AKBM ölçümleri, kan ve idrar örnekleri alınarak analizler yapıldı.

3.2. Vücut Kitle İndeksi

Vücut ağırlığı kilogram cinsinden ölçülerek, vücut boyunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Vücut kitle İndeksleri 20 kg/m^2 altı değerler zayıf, $20,0-24,9 \text{ kg/m}^2$ arası değerler normal, 25 kg/m^2 ve üzeri değerler ise kilolu olarak kabul edilmiştir.

3.3. Kan Basıncı

Tüm olguların kan basıncı oturur pozisyonda ERKA marka sfıgmomanometre ile klinikte en az 4 defa olmak üzere manuel olarak ölçüldü. Analizler için bu klinik ölçümlerin ortalamaları alındı. Olgularda SKB (sistolik kan basıncı) < 120mmHg, DKB (diastolik kan basıncı) < 80mmHg olan değerler normal kan basıncı olarak kabul edildi ve bu hastalar değerlendirilme dışı bırakıldı.

3.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile kan basıncı profilinin değerlendirilmesi amacı ile davet edilen olgular, normalde bir günlerini nasıl geçiriyorlarsa benzer aktivitelerde bulunmaları konusunda uyarıldı. Sabah saat 10:00'da AKBM cihazı takıldı (Delmar Reynolds 2007 Cihazı). Uygun ölçüdeki manşon dominant olmayan kola yerleştirildi. Cihaz 08:00 ile 24:00 saatleri arası her 30 dakikada bir ve 24:00 - 08:00 saatleri arasında ise saatte bir kan basıncı kaydı yapacak şekilde programlandı. Çalışmaya dâhil edilen bütün bireyler 24:00 - 07:00 saatleri arası uyumaları veya dinlenmeleri, bu saatlerde aktif olmamaları konusunda uyarıldı. Ölçümlerden gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı (SKB, DKB ve OKB [ortalama kan basıncı]) ile kalp hızı değerleri elde edildi. Gündüz ölçümü ile gece ölçümü arasındaki farkın gündüz değerine oranı %10'dan büyük olanlar (SKB, DKB ve OKB açısından) 'dipper' olarak tanımlanırken, bu oranın % 10'dan küçük olduğu kişiler dipper olmayan (non dipper) şeklinde tanımlandı.

Ayrıca ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalamalarına göre hastalar 2 gruba ayrıldı. Grup 1'i ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalaması 120 mmHg ile 140 mmHg arasında olan prehipertansif hastalar oluşturdu. Grup 2 ise ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalaması 140 mmHg üzerinde olan hastalardan oluşuyordu.

3.5. Biyokimyasal Ölçümler

Olguların 24 saatlik idrarda sodyum, 24 saatlik kreatinin klerensi ölçümleri yapıldı. Olgulara 24 saatlik idrara toplama kuralları anlatıldı. İdrar örneklerinin laboratuvara teslim edildiği esnada biyokimya tüplerine açlık venöz kan örnekleri alındı. Kanlar tamamen pıhtılaştıktan sonra 3500 rpm'de 5 dk santrifuj edilerek serum kısımları ayrıldı. İdrar örneğinin volüm ölçümü yapıldı. Daha sonra serum ve idrar örnekleri analiz edilinceye kadar -80° C'de saklandı. İdrar sodyum, düzeyleri iyon selektif elektrod yöntemi ile çalışıldı. Serum kreatinin düzeyleri kolorimetrik yöntemle çalışıldı. Kreatinin klirensi idrar kreatinin, serum kreatinin ve idrar hacmi kullanılarak $[KKr = (\text{idrar kreatinin}) \times (\text{idrar volümü}) / (\text{serum kreatinin}) \times 1440]$ formülü ile hesaplandı. Renin (pg/mL) plazma renin aktivitesi olarak RIA (radioimmünoassay) yöntemiyle ve Beckman coulter immünotech ile çalışıldı ve sonuçlar pg/ml olarak raporlandı. Aldosteron RIA yöntemiyle ve Beckman coulter immünotech ile çalışıldı ve sonuçlar pg/ml olarak raporlandı. ADH değerleri RIA yöntemiyle çalışıldı ve sonuçlar pg/ml olarak raporlandı. Brain natriüretik peptit öncüsü, NT pro-BNP düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemle Roche Cobas E411 (Roche Diagnostics GmbH D-68298 Mannheim-Germany) cihazında ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak raporlandı. Testin ölçüm aralığı 5-35000 pg/mL'dir. Gün içi ve günler arası değişkenlik katsayısı (%CV) değerleri 2,9-6,1'dir.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilks testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki sayısal değişken arasındaki doğrusal ilişki parametrik test varsayımları sağlanıyorsa Pearson

korelasyon analizi ile, sađlanmıyorsa Spearman korelasyon analizi ile incelendi.
Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değer anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız yeni tanı prehipertansif 54 olguda gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan hastaların yarısı kadın, yarısı erkek cinsiyete sahipti ve olguların yaş ortalaması $45,91 \pm 13,41$ yıldır. Dipper hipertansif olan hastaların sayısı 11 (erkek / kadın), nondipper hipertansif hastaların sayısı ise 43 (erkek / kadın) idi. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve laboratuvar değerleri tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 4: Çalışma popülasyonuna ait tanımlayıcı özellikler

Temel Değişkenler	Ortalama \pm SS	Minimum-Maximum
Yaş (yıl)	45,91 \pm 13,41	21-81
Cinsiyet (E/K) (n)	27/27	%50/50
VKI (kg/m²)	31,11 \pm 6,46	19-52
SKB (mmHg)	130,91 \pm 20,32	90-180
DKB (mmHg)	78,18 \pm 13,85	60-120
SKB-A (mmHg)	134,43 \pm 11,88	121-166
DKB -A (mmHg)	81,18 \pm 8,69	68-107
Dipper/Nondipper (n)	11/43	%23/87
Renin (pg/mL)	66,39 \pm 52,07	4-226
Aldosteron (pg/mL)	106,21 \pm 132,73	106,2
Pro-BNP (pg/mL)	39,35 \pm 116,92	7-700
ADH (pg/ml)	0,70 \pm 0,50	0,5-2,7
Kreatinin klirensi (ml/dak)	112 16 \pm 68,23	60,7-214,9
Plazma osm (mosm/kg/su)	300,32 \pm 9,02	286-324
İdrar osm (mosm/kg/su)	473,14 \pm 175,22	185-841
İdrar sodyum (mg/gün)	170,88 \pm 112,73	19,4-661,7

VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB-A: Ambulatuvar sistolik kan basıncı, DKB-A: Ambulatuvar diastolik kan basıncı, Pro-BNP: Brain natriüretik peptid öncüsü, ADH: Antidiüretik Hormon, Osm: osmolarite, n: Kişi sayısı, %: Toplam gruptaki yüzdeler değeri. SS: Standart sapma.

Dipper hipertansif hasta grubundaki birey sayısı 11 idi ve bu hastaların yaş ortalaması $51,5 \pm 11,31$ yıl idi. Nondipper hipertansif hasta grubunda ise toplam 43 hasta vardı. Bu ikinci grubun yaş ortalaması $38,5 \pm 11,45$ yıldır. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. Dipper hipertansif olan hastaların manuel ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $130 \pm 28,22$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $80 \pm 16,38$ mmHg iken nondipper hipertansif olan hastaların manuel ölçülen sistolik kan basıncı ortalaması $120 \pm 19,09$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $75 \pm 14,13$ mmHg idi. Dipper hipertansif olan hastaların ambulatuar sistolik kan basıncı ortalaması $134 \pm 17,74$ mmHg, ambulatuar diyastolik kan basıncı ortalaması $81 \pm 11,12$ mmHg iken nondipper hipertansif olan hastaların ambulatuar sistolik kan basıncı ortalaması $127 \pm 12,43$ mmHg, ambulatuar diyastolik kan basıncı ortalaması $78,5 \pm 9,13$ mmHg idi. Tablo 2’de dipper ve nondipper hipertansif olgulara ait laboratuvar sonuçları belirtilmiştir.

Tablo 5: Gece ve gündüz kan basıncı ortancalarına göre hasta grupları

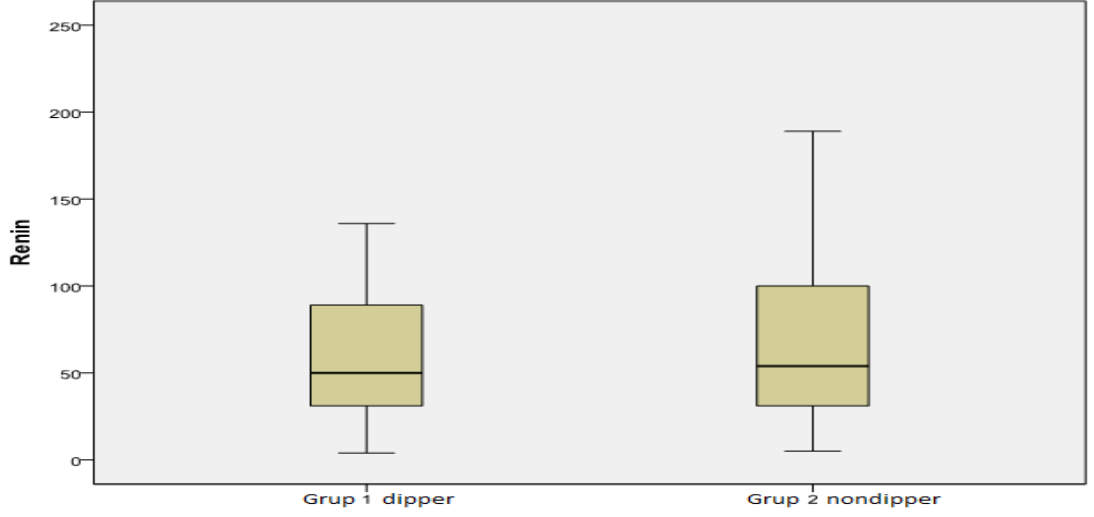
Temel Değişkenler	Dipper	Nondipper	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	40 (25-60)	48 (21-81)	0,204
VKI (kg/m²)	27 (19-40)	31 (22-52)	0,139
SKB (mmHg)	130 (110-140)	130 (90-180)	0,606
DKB (mmHg)	80 (60-90)	80 (60-120)	0,753
SKB-A (mmHg)	133 (124-134)	132 (121-166)	0,389
DKB -A (mmHg)	80 (72-87)	80 (68-107)	0,886
Renin (pg/mL)	50 (4-136)	52 (5-226)	0,909
Aldosteron (pg/mL)	64 (28-134)	72,5 (7-700)	0,338
Pro-BNP (pg/mL)	46 (11,2-90,44)	30 (5-1052)	0,797
ADH (pg/ml)	0,5 (0,5-2,7)	0,5 (0,5-2,4)	1,000
Serum kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,6-1,2)	0,9 (0,5-1,3)	0,473
Kreatinin klirensi (ml/dak)	89,7 (65,2-202,9)	99,7 (60,7-214,9)	0,886
İdrar sodyum (mg/gün)	177 (50,4-661,7)	138 (19,4-449,8)	1,000
Plazma osm (mosm/kg/su)	294 (286-324)	299 (286-323)	0,567
İdrar osm (mosm/kg/su)	521 (250-739)	434 (185-841)	0,422

VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB-A: Ambulatuvar sistolik kan basıncı, DKB-A: Ambulatuvar diastolik kan basıncı, Pro-BNP: Brain natriüretik peptid öncüsü, ADH: Antidiüretik Hormon, Osm: osmolarite, n: Kişi sayısı, %: Toplam gruptaki yüzdelik değeri. SS: Standart sapma.

Dipper ve nondipper hipertansif grupların bakılan kan basıncı ve tabloda belirtilen volüm belirteçleri ve biyokimyasal belirteç ortancaları açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Gece düşüşü olan ve olmayan gruplar arasında renin ortancaları ayrı ayrı değerlendirildi. İki grup arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmadı ($p:0,909$) (Şekil 1).

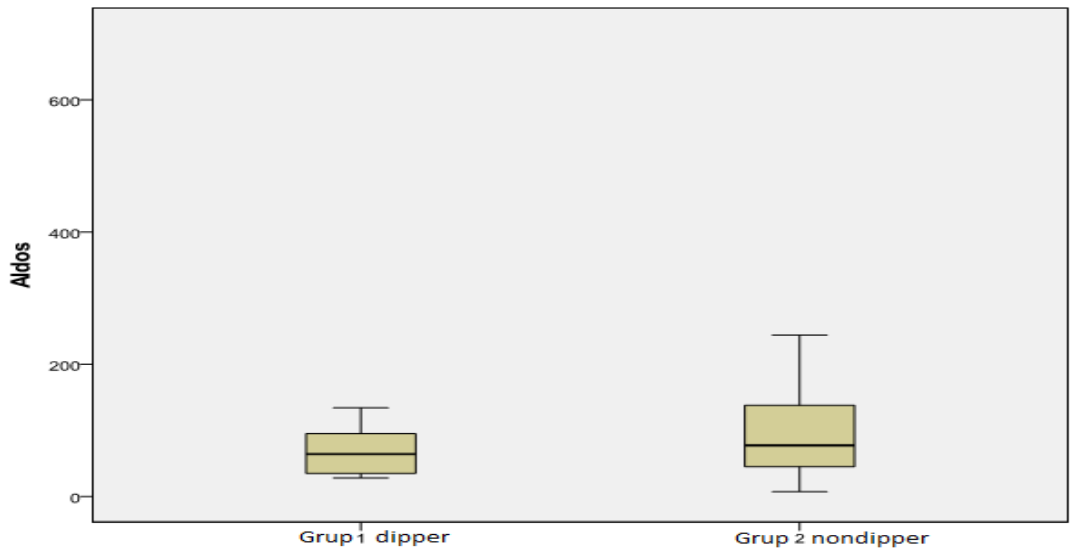
Şekil 1: Dipper ve non dipper grubundaki renin değerleri dağılımı



y eksenini plazma renin aktivite değerlerini göstermektedir.

Gece düşüşü olan ve olmayan gruplar arasında aldosteron ortancaları her iki grup arasında benzerdi ($p: 0,338$) (Şekil 2).

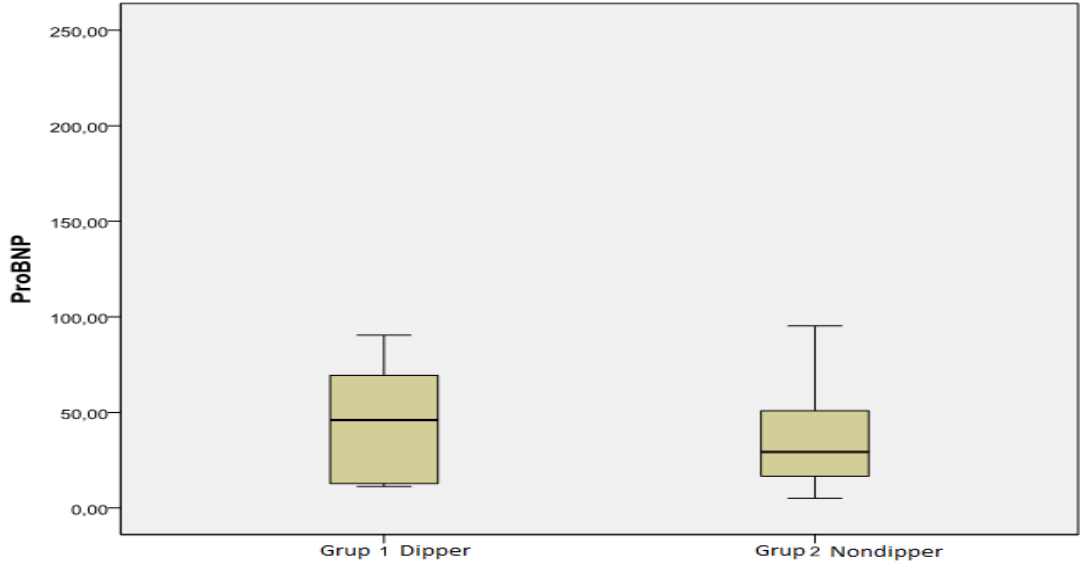
Şekil 2: Dipper ve non dipper grubundaki aldosteron değerleri dağılımı



y eksenini plazma aldosteron değerlerini göstermektedir.

Gece düşüşü olan ve olmayan gruplar arasında ProBNP ortancaları açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p: 0,797)(Şekil 3).

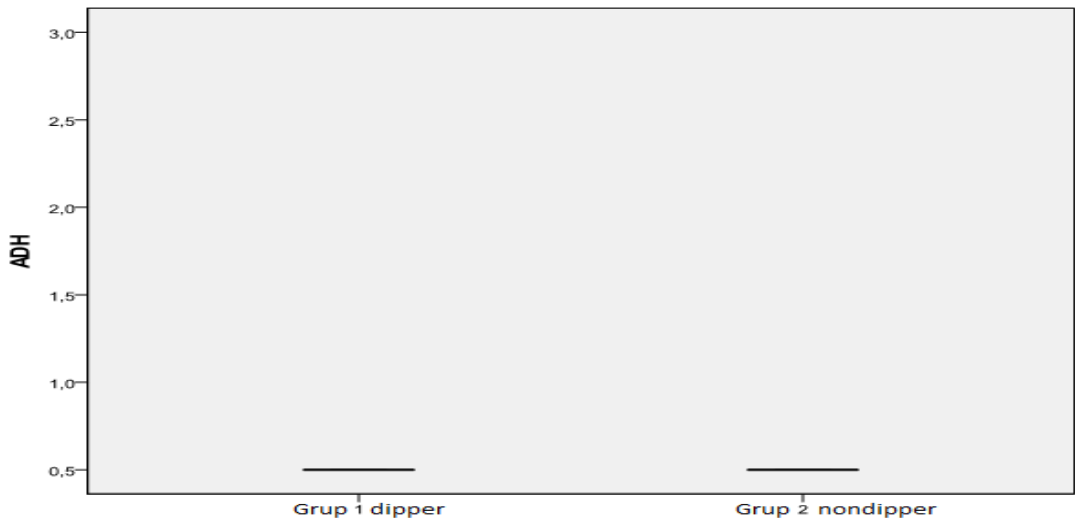
Şekil 3: Dipper ve non dipper grubundaki proBNP değerleri dağılımı



y ekseni serum proBNP değerlerini göstermektedir.

Gece düşüşü olan ve olmayan gruplar arasında serum ADH ortancaları açısından da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p: 1,000) (Şekil 4).

Şekil 4: Dipper ve non dipper grubundaki ADH değerleri dağılımı



y ekseni serum ADH değerlerini göstermektedir.

Çalışma hastaları daha sonra kan basıncı evrelerine göre değerlendirmeye alındı. JNC 7 sınıflamasına göre prehipertansif olarak sınıflandırılan hastaların oluşturduğu grup 1 ve evre 1 ve 2 hipertansif hastaların oluşturduğu grup 2 ortancaları analiz edildi. Daha önceden belirtildiği gibi evrelendirme ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalamalarına göre yapıldı. Birinci grupta toplam hasta sayısı 37, grup 2'deki hasta sayısı 17 idi. Tablo 3 de bu grupların değerlendirilmesi verilmiştir.

Tablo 6: Ambulatuvar sistolik kan basıncı ortalamalarına göre hasta grupları

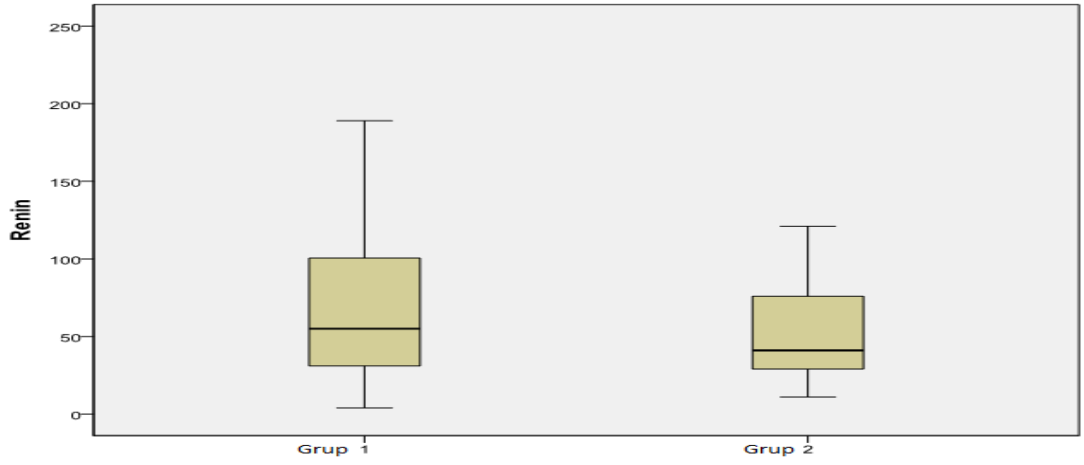
Temel Değişkenler	Prehipertansif	Hipertansif	p
	Ortanca (Min-Max)	Ortanca (Min-Max)	
Yaş (yıl)	46 (21-81)	48 (39-57)	0,826
VKI (kg/m ²)	31 (19-52)	29 (24-40)	1,000
SKB (mmHg)	130 (90-180)	130 (110-180)	0,683
DKB (mmHg)	80 (60-120)	80 (70-110)	0,143
SKB-A (mmHg)	130 (121-139)	160 (149-166)	0,000
DKB -A (mmHg)	79 (68-93)	93 (86-107)	0,000
Renin (pg/mL)	54 (4-226)	31 (11-121)	0,343
Aldosteron (pg/mL)	67,5 (22-700)	92 (7-244)	0,735
Pro-BNP (pg/mL)	29,11 (5-154)	125 (19,6-1052)	0,004
ADH (pg/ml)	0,5 (0,5-2,7)	0,5 (0,5-2,1)	0,327
Serum kreatinin (mg/dl)	0,92 (0,5-1,3)	0,9 (0,5-1,1)	0,950
Kreatinin klirensi (ml/dak)	98,6 (60,7-214,9)	83,9 (65-206,2)	0,683
İdrar sodyum (ml/gün)	138 (19,4-661,7)	213,5(48,4-449,8)	0,615
Plazma osm (mosm/kg/su)	299 (286-324)	300 (292-313)	0,412
İdrar osm (mosm/kg/su)	481 (185-841)	335 (268-612)	0,143

VKI: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SKB-A: Ambulatuvar sistolik kan basıncı, DKB-A: Ambulatuvar diastolik kan basıncı, Pro-BNP: Brain natriüretik peptid öncüsü, ADH: Antidiüretik Hormon, Osm: osmolarite, n: Kişi sayısı, %: Toplam gruptaki yüzdelik değeri. SS: Standart sapma.

Hipertansiyon grupları arasında pro BNP haricinde diğer volüm belirleyicileri açısından (renin, aldosteron, ADH) önemli bir farka rastlanmadı. Ama pro BNP düzeyleri prehipertansif hastalarda daha düşüktü.

Prehipertansif grup ile hipertansif grup serum renin değerleri ortancaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p:0,343$)(Şekil 5).

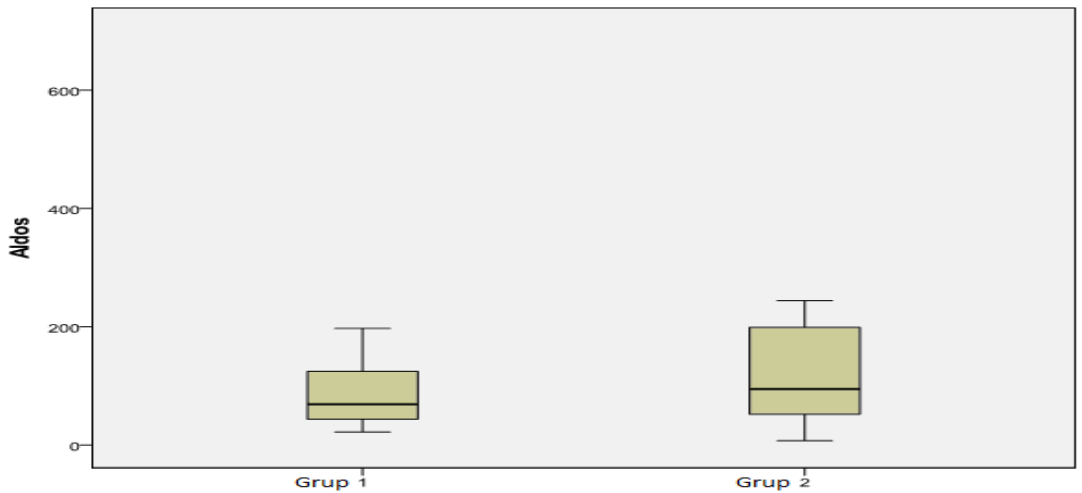
Şekil 5: Prehipertansif ve hipertansif grupların renin ortancaları



y eksenini plazma renin aktivitesi değerlerini göstermektedir.

Prehipertansif grup ile hipertansif grup serum aldosteron değerleri ortancaları arasında istatistiksel önemli bir fark yoktu ($p:0,735$)(Şekil 6).

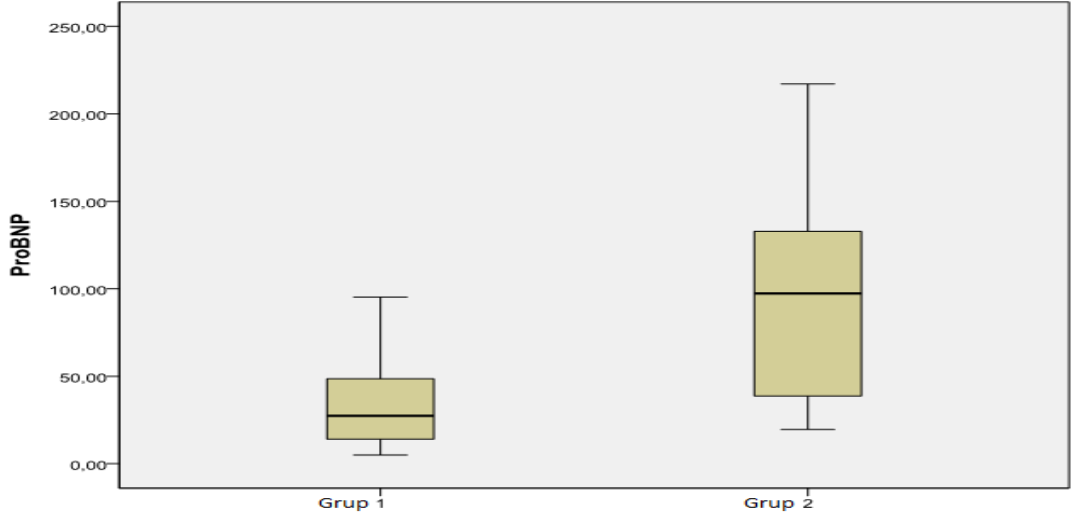
Şekil 6: Prehipertansif ve hipertansif grupların aldosteron ortancaları



y eksenini plazma aldosteron değerlerini göstermektedir.

Prehipertansif grupta serum pro BNP ortancası istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde hipertansif gruba göre daha düşüktü ($p:0,004$)(Şekil 7).

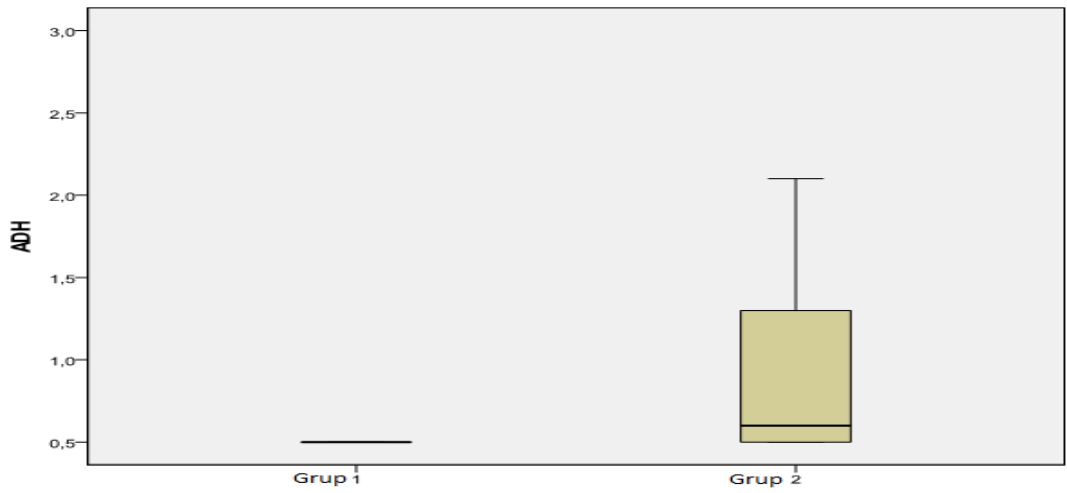
Şekil 7: Prehipertansif ve hipertansif grupların proBNP ortancaları



y eksenini serum pro BNP değerlerini göstermektedir.

Prehipertansif grup ile hipertansif grup serum ADH değerleri ortancaları arasında istatistiksel önemli bir fark yoktu ($p:0,327$)(Şekil 8).

Şekil 8: Prehipertansif ve hipertansif grupların ADH ortancaları

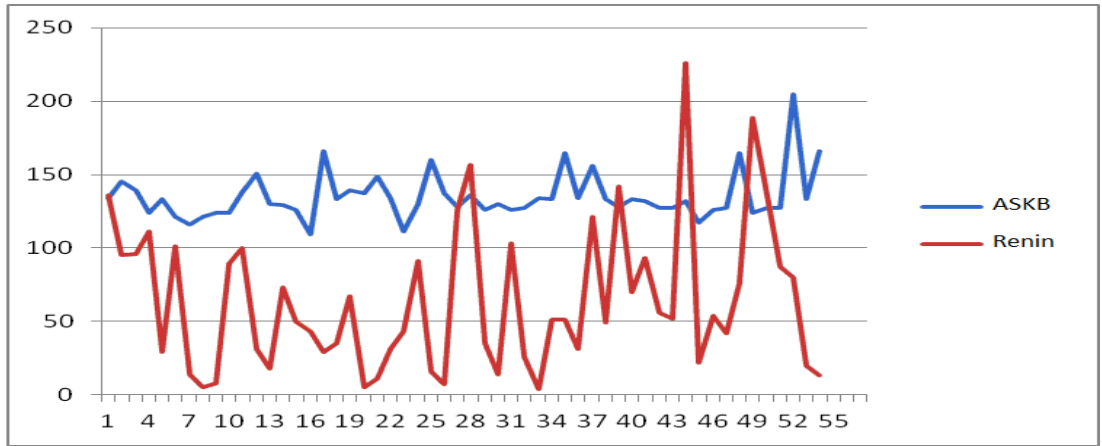


y eksenini serum ADH değerlerini göstermektedir.

Son olarak çalışma popülasyonunda volüm belirteçleri ile manuel olarak ölçülen ve ambulator olarak otomatik ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları korelasyonları incelendi.

Renin sistolik ve diyastolik kan basınçları ile korele değildi (p:0,757 ve p:0,468) (Şekil 9).

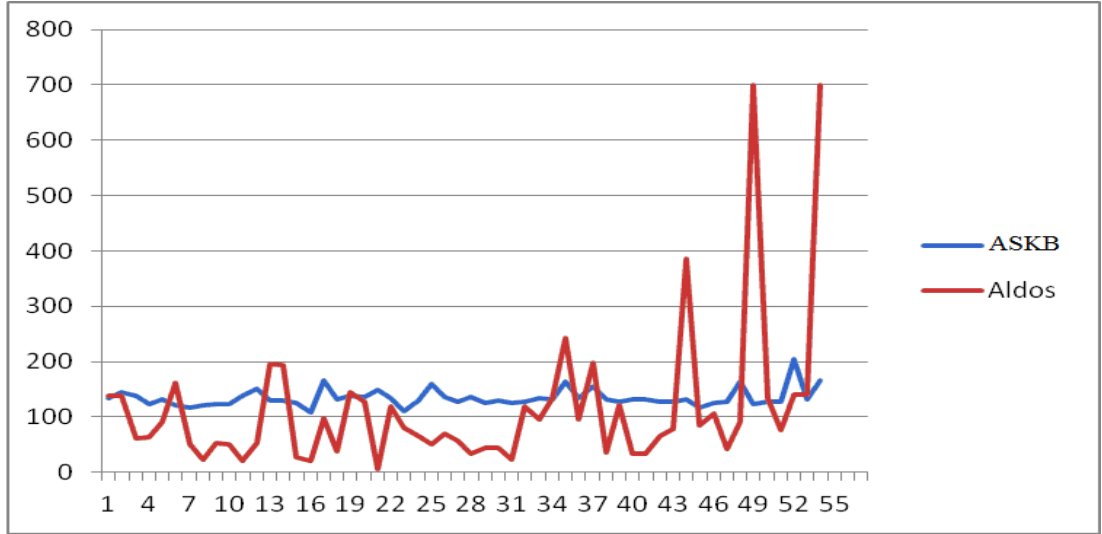
Şekil 9: Serum renin düzeyleri ile ambulator sistolik kan basıncı korelasyon grafiği



X ekseninde hasta numarası, y ekseninde plazma renin aktivitesi düzeyleri gösterilmektedir.

Aldosteron ambulatoriy diyastolik kan basıncı ($p:0,050$, $r:0,270$) ve renin ile korelasyon gösteriyordu. Ancak ambulatoriy sistolik kan basınçları ile korele değildi (Şekil 10).

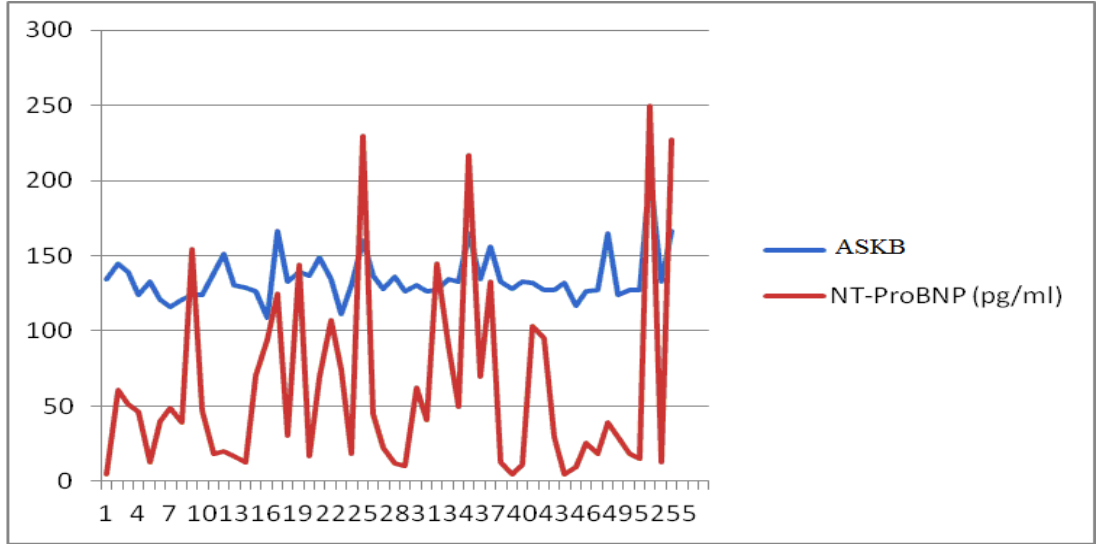
Şekil 10: Serum aldosteron düzeyleri ile ambulatoriy sistolik kan basıncı korelasyon grafiği



X ekseninde hasta numarası, y ekseninde plazma aldosteron düzeyleri gösterilmektedir.

ProBNP, ambulatuar sistolik (p:0,000, r:0,654) ve diyastolik (p:0,000, r:0,477) kan basınçları, kreatinin klirensi (p:0,010, r:-0,347, renin düzeyi (p:0,050, r:-0,266) ile korele idi (Şekil 11).

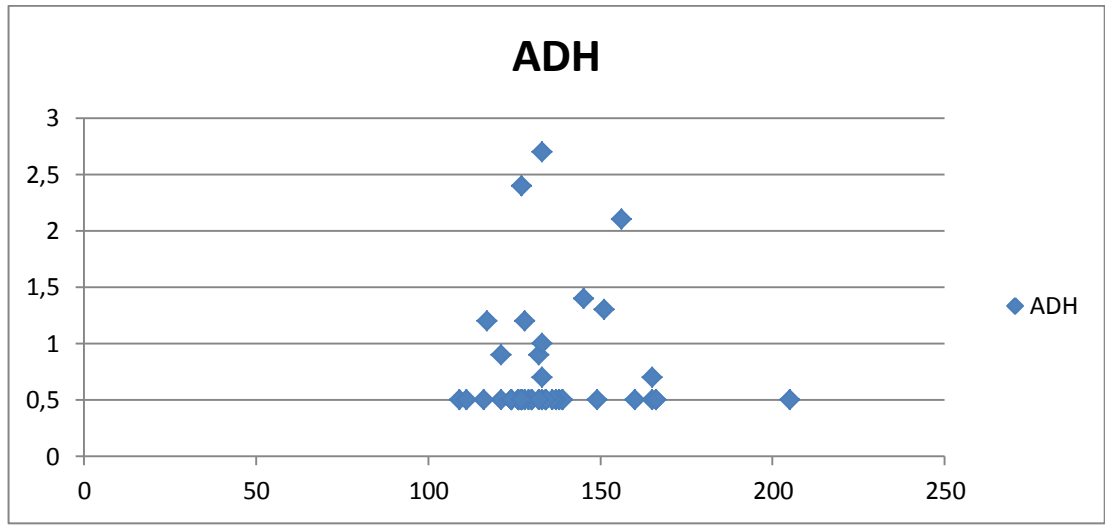
Şekil 11: Serum proBNP düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı korelasyon grafiği



X ekseninde hasta numarası, y ekseninde serum NT-ProBNP düzeyleri gösterilmektedir.

ADH'un kan basıncı ortalamaları ile bir korelasyonu yoktu. ADH sadece çalışma popülasyonunda plazma osmolaritesi ile korele idi. Hastaların %90'nında (n=) ADH düzeyleri ölçülemeyecek düzeyde idi (<0,5)(Şekil 12).

Şekil 12: Serum ADH düzeyleri ile ambulatuar sistolik kan basıncı dağılım grafiği



X ekseninde ambulatuar kan basıncı değerleri (mmHg), y ekseninde serum ADH düzeyleri gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Ambulatuvar kan basıncı takip cihazlarının klinik kullanıma girmesiyle hipertansif hastaların izlem ve tedavi yaklaşımlarında yeni gelişmeler olmuş ve gece kan basınçları düşüşünün gözlenmediği nondipper hastalarda hedef organ hasarı ve kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı rapor edilmiştir (77, 78, 79). Mevcut çalışmada biz dipper ve nondipper hasta gruplarında volüm belirteçleri ile kan basıncı arasındaki ilişkiyi değerlendirdik ve nondipper hipertansif hastaları belirlemede daha pratik ve rutinde kolay uygulanabilecek bir öngörücü parametre bulmaya çalıştık.

Çalışma popülasyonumuzda NDHT sıklığı %79 idi. Bu oran benzer çalışmalarda daha düşük bulunmuştu. Verdecchia ve ark (54) hipertansiyonlu hastalar içinde NDHT sıklığının %10-40 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Türkiye’de yapılan bir çalışmada da bu oranın % 43,6 olduğu belirtildi (80). Bizim çalışmamızda bu oranın daha yüksek bulunmasının hasta grubunun seçiminden kaynaklanmış olabileceği gibi, gerçekten de ülkemizde NDHT sıklığı daha yüksek olabilir düşüncesini aklımıza getirmektedir. Ülkemizde DHT ve NDHT sıklığını belirleyecek çok merkezli ve katılımı büyük olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda daha önce pek çok çalışmada da gösterildiği gibi dipper ve non-dipper hipertansif gruplarda bakılan kan basıncı düzeyi ortancaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir istatistiksel fark yoktu. O’Brien ve arkadaşlarının yaptığı ve daha sonra başka çalışmalarla da desteklenen çalışmada; NDHT ve DHT olanlar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (81,82).

KBY’de ve tuz duyarlı primer hipertansiyonda nondipper paterninden artmış plazma volümü sorumlu tutulmaktadır (79-83). Nondipper hipertansiyonda artmış plazma volümü olabilmesine rağmen yeni tanı almış dipper ve non-dipper hipertansif gruplarda bakılan PRA ortancaları arasında çalışmamızda anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hiroshi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PRA ortalaması nondipper grupta daha düşük değildi (84). Diğer volüm ve biyokimyasal belirteçlerden; aldosteron, pro-BNP, ADH ile kreatinin klirensi, idrar sodyumu, serum osmolaritesi ve idrar osmolaritesi ortancaları arasında da gruplar arasında

anlamli bir farklılık saptayamadık. Yapılan birçok çalışmada daha çok DHT ve NDHT gruplarında obezite, sigara, kolesterol ve böbrek testleri ilişkisi incelenmiş ve genellikle bu parametreler ile ilişki bulunamamıştır. ADH, BNP, aldosteron, renin, osmolarite gibi belirteçler ile yapılan çalışmalara rastlanmamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Uzu ve arkadaşlarının primer hiperaldosteronizmlili hastalarda yaptığı çalışmada primer hiperaldosteronizm tedavisinden sonra nondipper hipertansiyonun dipper tansiyona dönüştüğü gösterilmiştir (85). Bu da aldosteron düzeyi ile gece kan basıncı düşüşü arasında bir korelasyon olduğu anlamına gelmektedir. Ancak bizim çalışmamızda serum aldosteron düzeyleri açısından nondipper ve dipper gruplar arasındanda bir farklılık gözlenmedi. Bunun nedeni çalışma popülasyonumuzda bariz sodyum ve su tutulumu yapacak kadar serum aldosteron düzeyinin yükselmemiş olması olabilir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda plazma renin seviyesine bağlı olarak kan aldosteron seviyeleri değişebilmektedir (86). Kanda sodyum azalması, idrar sodyum atılım artışı, sempatik hiperaktivite ve plazma volümünde azalış PRA yolu ile anjiotensini arttırarak aldosteronu arttırır (87). Laragh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada aldosteron seviyelerini esansiyel hipertansiyonlu hastalarda normal seviyelerde tespit etmişlerdir (88). Bir kaynakta da esansiyel hipertansiyonda vasküler veya renal komplikasyonlar gelişmesi halinde aldosteron yüksekliğinin geliştiği belirtilmiş (89). Bizim hastalarımızın kan aldosteron seviyeleri çok değişken izlendi ancak aldosteron ortalaması normal sınırlardaydı. Çalışmamızda vasküler komplikasyonlar açısından bir değerlendirme yapmadığımızdan, aldosteron yüksekliği tesbit edilen hastaların nedenleri konusunda yorum yapamadık.

Bir çalışmada hafif hipertansiyonlu olgularda diyastolik kan basıncı değerleri ile aldosteron seviyeleri arasında aynı yönde zayıf bir ilişki saptanmış. Sadece renal hipertansiyonlu olgularda bu ilişki daha kuvvetli bulunmuş. Aynı çalışmada aldosteron ile idrar elektrolitleri arasında bir ilişki kurulamamış (90). Bizim çalışmamızda aldosteron seviyesi ile, ambulatuar diyastolik kan basıncı ve renin seviyesi arasında pozitif yönde korelasyon saptadık ancak istatistiksel olarak ambulatuar sistolik kan basınçları ile aldosteron seviyesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edemedik. Çalışmamız bu çalışmayı destekler nitelikte idi.

Konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, serebrovasküler olay, akut koroner sendrom gibi durumlarda BNP yüksekliğinin aşık ar olduğu bilinmektedir. Konjestif kalp yetmezliği, akut koroner sendrom, diyastolik kalp yetmezliği gibi kardiyak hadiselerde ventriküler basınç ve gerilime cevaben ventriküler miyositlerden yüksek düzeyde salınan BNP'nin; natriürez, vazodilatasyon, GFR artışı, renin-anjiotensin-aldosteron sistem inhibisyonu, sitokin inhibisyonu ve sempatik sistem inhibisyonu ile kalp yetmezliğini kompanse etmesi veya koroner vazodilatasyon yaparak kardiyak korucu etkilerinden bahsedilmektedir. Böbrek yetmezliğinde de BNP yüksekliği; hücre dışı sıvı artışı, beraber seyreden kardiyak hastalık, azalmış renal natriüretik peptit klirensine bağlanabilir. Bir çalışmada kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olmaksızın esansiyel hipertansiyonda da BNP düzeylerinin hafif arttığı gösterilmiş. Çalışmada BNP'nin yaş, nabız basıncı, kardiyotorasik oran, ventrikül duvar kalınlığı, sol ventrikül kütle indeksi, SV1+RV5 ve deselerasyon zamanı ile korelasyon gösterdiği ancak renin düzeyi ile negatif korele olduğu saptanmış (69). Bizim çalışmamızda prehipertansif ve hipertansif gruplar kıyaslandığında, bakılan volüm belirteçleri arasında pro-BNP düzeyleri hipertansif grupta daha yüksek saptanmıştır. Pro-BNP, ambulatuar sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kreatinin klirensi ile anlamlı şekilde pozitif yönde korele olması dolayısıyla Pro-BNP'nin tansiyonun şiddetiyle pozitif korele olduğu saptanmıştır. Bu yükseklik hipertansiyonun kalp üzerinde yaptığı ventriküler hipertrofi veya diyastolik yetmezlikle ilişkilendirilebilir. Çünkü çalışmada BNP'nin diyastolik yetmezlik, ventrikül kitlesi, kardiyotorasik oran ve ventriküler duvar kalınlığı ile direk ilişkili olduğundan kütlece daha büyük kalpte miyositlerin sayısının daha fazla olacağı ve diyastolik yetmezlikte gerilim şiddeti ile ilişkili olarak daha fazla BNP salınabileceği vurgulanmıştır (69). Ancak hipertansiyonun kalp etkilerinin dışında da BNP'nin antimitojenik etkilerinden dolayı ateroskleroz, restenoz gibi damar duvarını etkileyen patolojilerde proliferasyonu modüle edici etkisi olduğuna inanılmaktadır. Bu nedenle BNP'nin hipertansiyonda kardiyak etkilerden bağımsız olarak endotelial disfonksiyon nedeniyle yükselebileceği düşünülmüştür. Pauriah M, Khan F'nin yaptığı çalışmada BNP prelinik fazda vasküler hasarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmada yaş, total kolesterol /HDL oranı, glukoz ve BNP 'nin endotelial hasarda bağımsız risk belirteçleri olduğu

belirtmiştir. Ancak inflamasyon ve hemostazın diğer markerleri olan PAİ, TPA, hs-CRP, IL 6, IL 18, TNF- α , MPO' nun endotelial disfonksiyon ile ilişkisi saptanmamıştır (68).

Bir çalışmada hipertansiyonu olan bireylerde BNP yüksekliği ile kardiyovasküler olay arasında ilişki olabileceği üzerinde durulmuştur. Bu çalışmaya göre BNP yüksek hipertansiflerde kardiyovasküler olay insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni olarak da BNP düzeyi yüksek olan hastalarda daha yüksek kardiyak yük olması veya diyastolik yetmezliğin daha ağır olması ile ilişkilendirilmiştir (91).

ADH sekresyonu osmoreseptörler, baro reseptörler ve volüm reseptörleri aracılığıyla tansiyon, osmolarite ve plazma volümü ile direkt ilişkilidir. Bizim çalışmamızda ADH ile plazma osmolaritesi dışında korelasyon gösterilememiştir. ADH ile plazma osmolaritesi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir. Çalışma gruplarımızda tansiyon düzeyleri benzer iken gösterilen osmolarite farklılığı; ADH ile osmolarite arasında tansiyondan daha kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada volümde hipotansiyon yapmayacak kadar bir düşüş gerçekleşirse (%2.6 - 5.2'lik) ADH'nin arttığı gösterilmiştir (61). Yine yapılan bir çalışmada ADH'nin kronik tansiyon yüksekliğinden ziyade akut volüm ve osmolarite değişikliği ile değişen bir fizyopatolojiye sahip olduğu söylenmiştir (92). Tansiyondan bağımsız olarak volümdeki düşüşle bu ADH yüksekliğinin osmolarite ile ADH arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirmektedir. Yine böbrek fonksiyon testi yüksek olan hastalardaki ADH yüksekliği üreminin getirdiği osmolar yükü ilişkili olabileceğini düşünülmektedir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ADH düzeyinin hipertansiflerde normal bireylere nazaran daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da ADH seviyesi hastaların %90'ında ölçülemeyecek düzeyde düşük bulunmuştur (<0,5). Hipertansif bireylerde yapılan bir çalışmada ADH düzeyindeki tek anlamlı yükselme malign hipertansiyonda saptanmış ve renovasküler hipertansiyonda da ADH düzeyinde bir miktar yükseklik izlenmişse de bu yüksekliğin anlamlı olmadığı gösterilmiştir (15). Aynı çalışmada plazma ADH düzeyinin renal hipertansiyon ve primer hiperaldosteronizmde düşük olabileceği söylenmişse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve bu çalışmada ADH ile hipertansiyon arasında malign

hipertansiyon dışında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (15). Bizim çalışmamızda da ADH seviyesi ile kan basıncı ortalamaları arasında korelasyon saptanamamıştır. Bizim çalışma grubumuzda hastaların büyük bölümü prehipertansif (37 hasta prehipertansif ve 17 hasta hipertansif) olması ve hipertansif grupta malign hipertansiyon derecesinde yüksek tansiyon derecesi saptanamaması nedeniyle bu çalışmayı desteklemektedir. ADH düzeylerinin malign hipertansiyondaki önemi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Plazma osmolaritesi ile primer hipertansiyon arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalar son derece azdır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda daha çok plazma sodyum düzeyi, 24 saatlik idrarda sodyum atılımı, diyetle sodyum alımı gibi faktörlerle hipertansiyon arasındaki bağlantılar araştırılmıştır. Renal sodyum atılımında yetersizlik primer hipertansiyon gelişiminde yıllarca suçlanmıştır. Biz çalışmamızda hem 24 saatlik idrarda sodyum atılımı, hem plazma osmolaritesi ve idrar osmolaritesi ile kan basınçları arasındaki ilişkiyi inceledik ve kan basınçları ile bu üç parametre arasında bir ilişki tespit edemedik. Çalışmamızda normal sağlıklı kontrol grubu olmamasına rağmen hipertansif ve prehipertansif hastaları kıyasladığımızda da bu parametre ortalamaları ve ortancaları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlamadık. Az sayıda hasta olmasına rağmen plazma osmolaritesi, 24 saatlik idrar sodyum atılımı ve idrar osmolaritesi ile kan basıncının en azından hastalığın erken dönemlerinde birbirleriyle ilintili oldukları kanaatinde değiliz. Jhonson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise uzun süreli plazma osmolarite yüksekliğinin hipertansiyon ve renal hasarlanmaya neden olabileceği vurgulanmıştır (93).

Bu tezi ilk planladığımız zaman toplam katılımcı sayısını 120 kişi olarak belirlemiştik ancak elde olmayan nedenlerden dolayı toplam 1 yıllık proje üresi içerisinde ancak bu sayının yarısına kadar ulaşabildik. Katılımcı sayısının az olması bu çalışmanın olumsuz yanlarından birini oluşturdu. Çalışmanın 2. kısıtlayıcı yanı ilaç kullanmayan hipertansif hasta sayısının prehipertansif hastalara göre daha az olmasıydı. İlaveten sağlıklı bir kontrol grubu veri karşılaştırmasında daha kontrollü bir analiz yapmamamızı sağlayabilirdi. Bu nedenlerden dolayı çalışma alanımızda daha çok katılımcı olan büyük çalışmaların yapılması daha sağlıklı olabilir.

Dipper ve nondipper hipertansif hasta grubunda yaptığımız volüm belirteçleri çalışmamızın sonucunda çalıştığımız biyokimyasal parametreler açısından bir fark olmamasına rağmen NT-proBNP değerlerinin diğer faktörlerden bağımsız olarak kan basıncı şiddeti ile anlamlı korele çıkması kötü prognozlu hipertansiyonun erkenden belirlenmesi açısından bizleri umutlandırmıştır. Kısmen subjektif ölçümlere dayanan kan basıncı ölçümleri ile beraber, hipertansif hasta takibinde NT-proBNP düzeylerinin değerlendirilmesi tedavi etkinliğinin daha objektif olarak izlenmesine olanak sağlayabilir. Ayrıca daha çok katılımcılı hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalarda NT-proBNP değerlerinin nondipper hasta grubunda daha yüksek çıkabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak; serum NT-proBNP düzeyleri hipertansiyonun henüz hedef organ hasarı gelişmediği hastalarda hastalık progresyonu ve tedavi etkinliğini değerlendirmede etkin, ucuz ve pratik bir biyokimyasal parametre olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Dipper ve non-dipper hipertansif gruplarda bakılan kan basıncı düzey ortancaları arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır.
2. Dipper ve non-dipper hipertansif gruplarda bakılan volüm ve biyokimyasal belirteçlerden; renin, aldosteron, pro-BNP, ADH, kreatinin klirensi, idrar sodyumu, serum osmolaritesi ve idrar osmolaritesi ortancaları arasında anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0.05$).
3. Prehipertansif ve hipertansif gruplar kıyaslandığında, bakılan volüm belirteçleri arasında pro-BNP düzeyleri prehipertansif grupta daha düşük saptanmıştır. Bu iki grupta bakılan renin, ADH ve aldosteron düzeyleri arasındaki farklılık anlamlı bulunamamıştır ($p>0.05$).
4. Pro-BNP, ambulatuar sistolik ve diyastolik kan basınçları ve kreatinin klirensi ile anlamlı şekilde pozitif yönde korele olması dolayısıyla Pro-BNP'nin tansiyonun şiddetiyle pozitif korele olduğu saptanmıştır. Pro-BNP ile renin düzeyi arasında da zayıf bir korelasyon gösterilmiştir.
5. Aldosteron seviyesi ile, ambulatuar diyastolik kan basıncı ve renin seviyesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Fakat istatistiksel olarak ambulatuar sistolik kan basınçları ile aldosteron seviyesi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmemiştir.
6. ADH seviyesi hastaların %90'ında ölçülemeyecek düzeyde düşük saptanmıştır ($<0,5$). ADH seviyesi ile kan basıncı ortalamaları arasında korelasyon saptanamamıştır. Çalışma popülasyonumuzda ADH ile plazma osmolaritesi dışında korelasyon gösterilememiştir. ADH ile plazma osmolaritesi arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A ve ark. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347-1360.
2. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). *J Hypertens* 1996; 14: 1159–1166.
3. Altun B, Arici M, et al. For the turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-23.
4. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
5. Lee DH, Riquier AD, Yang LE, et al. Acute hypertension provokes acute trafficking of distal tubule Na-Cl cotransporter (NCC) to subapical cytoplasmic vesicles. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Apr;296(4):F810-818.
6. Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, De Cesare D, Bucciarelli T, Cuccurullo F, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and oxidative stress in men and women with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12(4 Pt 1):356-63.
7. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension* 2006; 4: 149-54.
8. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-7.
9. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-36.

10. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, Guida L, Palmieri V, Gaeta I, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998;11(11 Pt 1):1352-7.
11. Clarkson MR, Magee CN, Brenner BM. Pocket companion to Brenner & rector's *The Kidney* 2012; 22: 438-468
12. Pickering G:Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med* 1972; 52: 570-83
13. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117(19): 2544-2565.
14. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, Lackland DT, Lefevre ML, Mackenzie TD, Oggedegbe O, Smith SC Jr, Svetkey LP, Taler SJ, Townsend RR, Wright JT Jr, Narva AS, Ortiz E. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2013 Dec 18.
15. Kaplan NM: *Clinical Hypertension* 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, p 63.
16. Nichols W, O'Rourke M. Aging: a physical perspective. In: Safar M, O'Rourke MF, eds. *Arterial stiffness in hypertension*. New York: Elsevier; 2006:379-397.
17. Davies RO. et al. : Enalapril world-wide experience. *Am J Med*. 77 suppl 2A: 23, 1984
18. Brunner HR. et al. : Essential hypertension renin and aldosteron. Heart attack and stroke . *N Eng J Med*. 286: 441. 1972

19. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
20. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545.
21. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. Steroids 1995;60: 48-51.
22. Arngrimsson R, Siguroardottir S, Frigge ML, et al. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p 13. Hum Molec Genet 1999;8:1799.
23. Frishman WH. et al. : Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild-to-moderate systemic hypertension Am J Cardiol. 59:615, 1987
24. Stamler J., Stamler R. , Reidlinger WF .,Alegra G., Roberts RM: J Kmer Med Ass. 235:2299,1976 Dill DB., Wilson JW.,Nielsen M.: Adaptations of white men and negroes to prolonged work in humid heat. Amer. J. Trop. Med 21: 261-287 March 1941.
25. Leonotti G. and Zanchetti A. : Renal effect of calcium antagonist in hypertensive patient. J. Hypertens -3: supply 3:S 537,1985
26. The Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med , 140 : 1280 ,1980
27. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. Circulation 2002;105:1088.
28. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? Curr Opin Nephrol Hypertens 1993; 2: 691.
29. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003; 348:101.

30. 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(10):763-777.
31. Oparil S, Chen Y-F, Berecek K. The role of the central nervous system in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:713-740.
32. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 304: 38-58.
33. Julius S, Valentini M. Continuing on J. P. Henry's path; studies of physiology and pathophysiology of cardiopulmonary receptors in humans. *Acta Physiol Scand Suppl*.1997; 640: 122-4.
34. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
35. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
36. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992; 20: 267-79.
37. 42.Uzu T, Fuji T, Nishimura M et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 35.
38. 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.
39. Sonne O. Receptor mediated endocytosis and degradation of insulin. *Physiol Rev* 1998; 68: 1129-1139
40. Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products and significance. *Endocrine Rev* 1988; 9: 319-345
41. DeFronzo RA: Lilly Lecture 1987. The triumvirate: beta cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37: 667-687.

42. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill. Newyork. 2001;Vol 2, 1414-1430.
43. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Hypertension. 1997;30(5):1144-1149.
44. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, et al. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. Circulation 1993;87:705-19.
45. Lever Af, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? J Hypertens 1992; 10: 101-20.
46. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Laurence L. Brunton, Bruce A. Chabner, Björn C. Knollmann, 2006 Mc Graw Hill Companies Inc.
47. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editör. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002
48. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;281:H2337-65.
49. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology, XXIII. The angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000;52(3):415-72.
50. Y.Eryılmaz, Angiyotensin II ve Angiyotensin II antagonistleri, 2.baskı, 2005, ,38, 39
51. Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. N Engl J Med 1991;324:1098-104.
52. Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. Am J Hypertens 1997;10: 1-8.

53. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
54. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S42-4.
55. Case DD et al. : Clinical experience with blockade of renin –angiotensin-aldosterone system by an oral converting –enzym inhibitör.(QS 14225, Captopril) in hypertensive patients. *Prog Cardiovasc. Dis.* 21: 195, 1978
56. Brunner HR. :hypertension in man. Exposure of the renin and sodium componenets using angiotensin I, blockade *Circ Res.* 34 suppl 1:35, 1974
57. Bühler FR. Et al. : propranolol inhibition of renin secretion. A specific approach to diagnosis and treatment of renin- dependent hypertensive disease. *N Eng J Med.* 287:1209,1972.
58. Arai Y, Fujimori A, Sudoh K, Sasamata M: Vasopressin receptor antagonists: Potential indications and clinical results. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7(2): 124-129
59. Shimamoto K, Ando T, Nakahashi Y, Nakao T, Tanaka S, Sakuma M and Miyahara M (1979). Plasma and urinary ADH levels in the patients with essential hypertension. *Jpn. Circul J.* 43, 43-47.
60. Ando T, Shimamoto K, Nakahashi Y, Nishitani T , Tanaka S, Hosoda S , Ishida H , Yokoyama T , Iimura O (1983). Plasma Antidiuretic Hormone Levies in Patients with Normal and Low Renin Essential Hypertension, and Secondary Hypertension. *Endocrinol. Japon.* 1983, 30 (4) 567-570
61. Claybaugh, J. R. and L. Share (1973) Vasopressin, renin and cardiovascular responses to continuous slow hemorrhage. *Am. J. Physiol.* 224, 519-523.
62. Williamson M.A, Snyder L.M. (Çev Ed: Zengin Ulakoğlu E.) Wallach'ın tанда laboratuar testlerinin yorumlanması 9.baskı 2:76-78
63. Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA, et al. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 1134-9.

64. Itoh H, Pratt RE, Dzau VJ. Atrial natriuretic polypeptide inhibits hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 86: 1690-7.
65. Dloras JS. Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990; 81: 1860-73.
66. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247: 863-6.
67. Apple FS, Wu HB, Jaffe AS. National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practise Guidelines: Analytical Issues for Biomarkers of Heart Failure. *Circulation*. 2007; 226: e95-e98.
68. Omland T, Bonarjee WS, Lie RT, et al. Neurohumoral measurements as indicators of long term prognosis after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 230-5.
69. Pauriah M, Khan F, Lim T.K, Elder D.H, Godfrey V, Kennedy G, Belch J.J.F, Booth N.A, Struthers A.D. and Lang C.C. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clinical Science* (2012) 123, 307–312.
70. Seki S, Tsurusaki T, Kasai T, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M . Clinical Significance of B-Type Natriuretic Peptide in the Assessment of Untreated Hypertension. *Circ J* 2008; 72: 770 –777.
71. Ogawa K, Oida A, Sugimura H, Kaneko N, Nogi N, Hasumi M, et al. Clinical significance of blood brain natriuretic peptide level measurement in the detection of heart disease in untreated outpatients: Comparison of electrocardiography, chest radiography and echocardiography. *Circ J* 2002; 66: 122–126.
72. Latini R, Masson S, de Angelis N, Biol D, Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: Current concepts. *J Card Fail* 2002; 8: 288 – 299.
73. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9–13.

74. Ogino K, Ogura K, Kinugawa T, Osaki S, Kato M, Furuse Y. Neurohumoral profiles in patients with hypertrophic cardiomyopathy: Differences to hypertensive left ventricular hypertrophy. *Circ J* 2004; 68: 444 – 450.
75. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595 – 601.
76. Set T, Şahin E.M. Birinci Basamak Hekimi İçin Böbrek Fonksiyon Testleri. *STED* 2003; cilt 12, sayı 9;344
77. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536.
78. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T: Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J.Hypertens* 1992; 10: 875-878.
79. Baumgart P, Walger P, Gemen S, von during the night in chronic renal failure, hemodialysis and after renal transplantation. *Nephron* 1991; 57: 293-298
80. Ersoylu Z.D, Tuğcu A, Yıldırım Türk Ö, Aytekin V, Aytekin S. Dipper ve non-dipper hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, diastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmi sıklığının karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36: 310-317
81. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers versus nondippers. *J. Hypertens* 1991; 9 (suppl 8) : p42-4.
82. Tsioufis C, Stefanidis C, Tzioumis K et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 600-604.
83. Uzu T, Kazembe FS, Ishikawa K, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G: High sodium sensitivity implicates nocturnal hypertension in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28: 139-142.

84. Takakuwa H, Ise T, Kato T, Izumiya Y, Shimizu K, Yokoyama H, Kobayashi K. Diurnal Variation of Hemodynamic Indices in Non-Dipper Hypertensive Patients. *Hypertens Res.* Vol.24; 3 (2001) ; 195-201
85. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, Kimura T, I and G. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* 16: 1745-1748 1998. Lippincott Williams & Wilkins.
86. GL Schwartz, Stephen T. Turner. Screening for Primary Aldosteronism in Essential Hypertension: Diagnostic Accuracy of the Ratio of Plasma Aldosterone Concentration to Plasma Renin Activity. *Clinical Chemistry* February 2005 vol. 51 no. 2 386-394
87. Socolow M, McIlroy MB. *Clinical Cardiology* P. 235. 3rd edition Lange medical publications middle east edition, Lebanon 1981.
88. Laragh J, Ulick S, Januscewicz W. Aldosterone secretion and arterial hypertension. *Circulation*, 20:725, 1959.
89. Venning Eleanor H, Dyrenfurth I, Dossetor John B. Essential Hypertension and Aldosterone. *Circulation*. 23(2):168-176, February 1961.
90. Keleş İ, Ömer A, Erek E. Esansiyel ve Renal Rarankimal Hipertansiyonda Aldosteron Seviyeleri. *Türk Nefroloji ve Diyaliz Transplantasyon Dergisi*. 1994; 3: 9-11.
91. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res* 2002; 25: 669 – 676.
92. Semmekrot B.A, Pesman G.J, Span P.N, Sweep C.G.J, Van heijst, A.V.J, Monnens L.A. H., van de bor M, Tanke R.B. Van der staak S.F.H.J.M. Serial Plasma Concentrations of Atrial Natriuretic Peptide, Plasma Renin Activity, Aldosterone, and Antidiuretic Hormone in Neonates on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal* 2002; 31-32

93. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Roncal-Jimenez C, Lanaspa MA, Ishimoto T, Nakagawa T, Correa-Rotter R, Wesseling C, Bankir L, Sanchez-Lozada LG. Hyperosmolarity drives hypertension and CKD--water and salt revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2014 Jul;10(7): 415-20. doi: 10. 1038/nrneph.2014. 76. Epub 2014 May 6.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

20

TOPLANTI TARİHİ : 16/10/2012
TOPLANTI NO : 2012/20

KARARLAR :

- 2- B.E.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. İbrahim YILDIRIM'ın sorumluluğunda yapılacak olan 2012-115-02/10 Protokol no'lu "Gece Arteriyel Kan Basıncı Düşüşü Gözlenmeyen Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda Renin Anjiyotensin Sistemi ve Plazma Volüm Göstergeleri" konulu çalışmanın Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı