

**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
SİVAS**

**ACİL SERVİSE HİPERTANSİF KRİZ İLE BAŞVURAN HASTALARDA
MİKROALBUMİNÜRİ HASTANEYE YATIŞ İÇİN BİR
BELİRLEYİCİ MİDİR?**

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

**Dr. Can AKTAŞ
UZMANLIK TEZİ**

138530

SİVAS

2003

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI
SİVAS

**ACİL SERVİSE HİPERTANSİF KRİZ İLE BAŞVURAN
HASTALARDA MİKROALBUMİNÜRİ HASTANEYE YATIŞ
İÇİN BİR BELİRLEYİCİ MİDİR?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Can AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ

SİVAS 2003

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Bu çalışma jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalında "TIPTA UZMANLIK TEZİ" olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN : Prof. Dr. Kasım DOĞAN

ÜYE : Doç. Dr. Hakan ALAGÖZLÜ

ÜYE : Doç. Dr. Hilal KAFALI

ÜYE : Doç. Dr. İbrahim AKKURT

ÜYE : Zdr. Doç. Dr. Okan FURUSU

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

...../...../ 2003

M. Ağilmez
DEKAN

Prof. Dr. Reyhan EĞİLMEZ



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen "TEZ YAZMA KILAVUZU" na göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

• TEŞEKKÜR.....	iii
• ÖZET.....	iv
• İNGİLİZCE ÖZET.....	v
• SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
• TABLOLAR.....	vii
• GİRİŞ VE AMAÇ	1
• GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflaması.....	4
2.2. Esansiyel (primer) hipertansiyon ve fizyopatolojisi.....	6
2.3 Hipertansiyon ve Organ Hasarı.....	10
2.4. Hipertansif Kriz.....	16
2.5 Mikroalbuminüri.....	23
• GEREÇLER VE YÖNTEM.....	30
• BULGULAR	33
• TARTIŞMA	37
• SONUÇLAR.....	43
• KAYNAKLAR	45

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin başlangıcından bitimine kadar çalışmalarımnda sabır ve özveri ile bana yardımcı olan saygıdeğer danışman hocam Doç.Dr. Hakan ALAGÖZLÜ' ye, acil serviste yardımlarımı eksik etmeyen başta asistan ve hemşire arkadaşlarım olmak üzere tüm acil servis personeline, biyokimyasal parametrelerin çalışılmasında yardımcı olan Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya laboratuvarı çalışanlarına teőekkürlerimi borç bilirim.



ÖZET

Acil Servise Hipertansif Kriz İle Başvuran Hastalarda Mikroalbuminüri Hastaneye Yatış İçin Bir Belirleyici midir?

Bu çalışmada acil servise hipertansif kriz ile başvuran hastalarda mikroalbuminürinin hastaneye yatış için bir belirleyici olup olamayacağını araştırdık. Çalışmaya 52 hipertansif kriz ile başvuran diyabetik olmayan ve son dört haftadan beri veya daha önce herhangi bir antihipertansif ilaç kullanmayan bireyleri dahil ettik. Kontrol grubu olarak normotansif bireyleri çalışmaya dahil ettik.

Çalışmamızda hipertansif kriz ile başvuran hastalar son organ hasarlarına göre hipertansif öncelikli durum ve hipertansif acil durum olmak üzere iki gruba ayrıldı. Son organ hasarı olan grup hipertansif acil grubu, olmayan grup ise hipertansif öncelikli grup olarak kabul edildi. Her iki grup albuminüri değerlerine göre de MİA, MAA ve NA olarak 3 alt gruba ayrıldı.

Hipertansif kriz acil servislerde sıkça karşılaşılan bir durumdur. Çalışmaya aldığımız hastaların acil servise başvuru semptomları baş ağrısı, göğüs ağrısı, senkop, baş dönmesi, dispne ve burun kanamasıdır.

Çalışmaya alınan hastaların mikroalbuminüri değerleri ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (YDL-K), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (DDL-K) ve ürik asit değerlerini karşılaştırdık. Mikroalbuminürili hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri olan DDL-K düzeyinde artış eğilimi, YDL-K düzeyinde azalma eğilimi bulamamıza rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmaya aldığımız hipertansif kriz ile başvuran hastalar son organ hasarı yönünden incelendiğinde mikroalbuminürili ve makroalbuminürili hastalar arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Her iki grup arasında retinopati yönünden de istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Mikroalbuminürili ve makroalbuminürili hipertansif kriz ile başvuran hastalarda kardiyovasküler ve serebrovasküler olay insidansını normotansif normoalbuminürili bireylere göre daha fazla oranda tespit ettik. Bu da bize albuminürili hastalarda son organ hasarı yönünden dikkatli olunması ve bu hastaların yatırılarak takibinin gerektiğini göstermektedir.

Sonuç olarak acil servise hipertansif kriz ile başvuran tüm hastalar dikkatli bir şekilde incelenmeli özellikle mikroalbuminürili ve makroalbuminüri tespit edilen tüm hastalar mevcut veya ileride gelişebilecek son organ hasarı için hastaneye yatırılarak tedavi edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansif kriz, mikroalbuminüri, makroalbuminüri, son organ hasarı

SUMMARY

Is microalbuminuria predictor of hospital admission for hypertensive crisis in emergency service?

In this study, we investigated whether microalbuminuria is diagnostic in having the patients who face hypertensive crisis stay in the hospital. The patients who are accepted for this study are 52 persons having hypertensive crisis, who are not diabetic and who did not use any antihypertensive medicine in the last 4 weeks or beforehand. We included the normotensive persons to the study as control group.

A patient who applied with hypertensive crisis divided into two groups according to their end organ damage. Hypertensive urgency and hypertensive emergency. These groups were divided into three subgroups to their albuminuria values. 30-300mg/l values of albuminuria called microalbuminuria.

Hypertensive crisis is a situation which is frequently encountered in the emergency services. The symptoms which caused the patients in the study apply to the hospital are headache, chest pain, syncope, dizziness, dyspnea, nose bleeding.

We compared the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and uric acid values of the patients included in the study. Although we did not discover any increase in the level of LDL-C and decrease in the level of HDL-C, which are cardiovascular risk factors in the patients with microalbuminuria, this relationship between the patients with microalbuminuria and macroalbuminuria is found statistically insignificant.

When the patients in the study having hypertensive crisis are examined with respect to the end organ damage, the relationship between the patients with microalbuminuria and macroalbuminuria is found statistically significant. The relationship between these two groups is also statistically significant with respect to retinopathy. We discovered that the cardiovascular and cerebrovascular incidences are more in patients with microalbuminuria and macroalbuminuria hypertensive crisis than in persons with normotensive normoalbuminuria. This shows us that we should be careful in patients with albuminuria with respect to the end organ damage and provide prosecution with hospitalisation.

As a result, all the patients who applied to the emergency service due to hypertensive crisis should be examined carefully and especially, the patients with microalbuminuria and macroalbuminuria should be treated in bed at the hospital due to the existing or probable end organ damage.

Key Words: Hypertensive crisis, microalbuminuria, macroalbuminuria, end organ damage

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerin en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olan hipertansiyon (HT), tek başına bir hastalık olmaktan çok, bir risk faktörü olarak kabul edilen arteryel kan basıncı yüksekliğinin devamlılık halidir (1).

Arteryel kan basıncı (AKB), kanın damar duvarına yaptığı basınç olup, bunun normal değer kabul edilen sınırların üzerine çıkmasına hipertansiyon denir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH)) 18 yaşın üzerindeki erişkinlerde 140/90 mmHg (2), *Yüksek Kan Basıncının Saptanması, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Altıncı Birleşik Ulusal Kurul'un (JNC VI) 1997 yılında yayınlamış olduğu raporunda 140/90 mmHg ve üzeri hipertansiyon olarak kabul etmektedir. Kan basıncı 130-139/85-89 mmHg arasında ise yüksek normal, 130/85 mmHg altında ise normal kabul edilmektedir (3).*

Günümüzde hipertansiyon, dünyanın tüm coğrafi bölgelerini etkileyen ve öncelikle erişkin popülasyonu ilgilendiren bir epidemiyolojik veriler, 30' lu yaşlarda %20-25 olan hipertansiyon prevalansının yaşla birlikte belirgin artış göstererek 60 yaş ve üzerinde %50' lere çıktığını göstermiştir. Dünya nüfusunun 3.5 milyarının erişkin nüfusu (20 yaş üstü) temsil ettiği ve ortalama hipertansiyon prevalansının % 20 olduğu kabul edilirse, tüm dünyada yaklaşık 700 milyon insanın hipertansif olduğunu söylemek mümkündür(4). Ülkemizde yapılmış TEKHARF çalışmasında ise hipertansiyon prevalansı erişkinlerde yaklaşık %30 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yaklaşık 15-18 milyon insanın hipertansiyonu olduğu tahmin edilmektedir (5).

Hipertansiyonun bu kadar yüksek prevalansı yanında dikkat çeken bir diğer sorun, hipertansif bireylerin yalnız yarısının hipertansif olduklarının farkında olmaları ve farkında olanların da yalnız yarısının tedavi aldıkları gerçeğidir. Tedavi alanlarda yeterli kontrol ise en iyi koşullarda % 25-30' ları geçmemektedir. Bu veri, hipertansif hastaların yaklaşık % 70' inin ya hiç tedavi edilmediğini ya da yetersiz tedavi edildiğini göstermesi açısından oldukça önemlidir. Ülkemizde bu konuda yeterli veri olmamakla birlikte tedavi alanlarda en iyi kontrol oranının % 15-20' den daha fazla olmadığı düşünülmektedir (4).

Uzun etkili, daha iyi tolere edilebilen antihipertansif ilaçların kullanımından bu yana hipertansif krizlere daha nadir rastlanılmaktadır. Modern antihipertansiflerin kullanımından önce, hipertansif krizler hipertansif vakaların %7' sini oluştururken (6), günümüzdeki görülme sıklığı %1' dir (7). Hipertansif kriz çeşitli klinik durumlarda oluşabilir. En sık görüleni kronik

ve sıklıkla tedavi edilmemiş evre 3 esansiyel hipertansiyondur (genelde $KB \geq 180/110$ mmHg) (3,8). Hipertansif kriz medikal aciller içinde de önemli bir yere sahiptir. Acil ünitelerine başvuranların %3' ünün, medikal acillerin ise %27' sinin hipertansif krizler olduğu saptanmıştır. Habis hipertansif hastaların uzun dönemli takipleri incelendiğinde 1940' lı yıllarda ortalama yaşam süreleri 10,5 ay, 1 ve 5 yıllık yaşam süreleri sırasıyla %20 ve %1 iken, günümüzde uygun antihipertansif tedavi ile bu hastaların ortalama yaşam süreleri 18 yıl, 10 yıllık yaşam süreleri %69 olarak bildirilmiştir (9).

Hipertansif krizin temel belirleyicisi kan basıncının mutlak değerinden çok kan basıncının yükselme hızıdır. Çocuklarda, hamile kadınlarda, daha önceden normotansif olanlarda, hafif ve orta dereceli hipertansiyonda aniden hipertansif kriz gelişebilir. Hipertansif kriz, kronik hipertansiyonu olan yetişkinlerde tolere edilebilir kan basıncı düzeylerinde de ortaya çıkabilir (10).

Kontrol edilemeyen hipertansiyon kalp, beyin, böbrek gibi son organları etkiler. Artmış arteryel basınç, endotel disfonksiyonu ve hormonal faktörlere bağlı olarak glomerüller geçirgenlikte artış ile karakterize olan renal disfonksiyon, mikroalbuminürinin tesbiti ile erkenden tanınır (11). Mikroalbuminüri (MİA), idrar proteinlerini ölçmek için kullanılan dipstikler ile ölçülemeyen anormal idrar albumin atılımıdır (12). MİA, idrar albumin atılımının 24 saatte 30-300 mg veya dakikada 20-200 mikrogram olmasıdır (11).

Mikroalbuminüri sıklığı populasyonun karakteristik özellikleri, kullanılan metotlara ve eşik düzeyine bağlı olarak %5-40 arasındaki sınırlarda bir çalışmadan diğerine farklılık göstermektedir. Sınırdaki hipertansiyonda mikroalbuminüri insidansı %12-15, hafif ve orta dereceli hipertansiyonda %15-30 ve ağır hipertansiyonda %50'yi geçmektedir (13).

Mikroalbuminüri, klinik olarak yeni başlamış diyabetik nefropatinin takibinde kullanılmıştır. Fakat inflamasyonun özgün olmayan bir göstergesi olabileceği de bilinmektedir. MİA pek çok klinik durumu önceden haber vermede kullanılabilir. MİA' nin sistemik kapiller kaçağın glomerüller komponentini yansıttığı düşünülmekte olup, çok sayıda organ yetmezliğinin temel patolojisini oluşturmaktadır (14).

Mikroalbuminüri yaygın aterosklerozisin bir göstergesidir. MİA, von Willebrand faktör, trombomodülin, fibrinojen, trombin-antitrombin III komplekslerinin artmış düzeyleri, bozulmuş fibrinolitik aktivite ile ilişkilidir. Bu faktörler protrombotik durumu birer göstergesidir. Bu faktörlerin artmış düzeyleri MİA' li hipertansif bireylerde yüksek kardiyovasküler riski göstermektedir. MİA, aterosklerotik olayları tetiklemekte ya da oluşumuna yol açmaktadır (14).

Mikroalbuminürlü hipertansif hastaların kan basıncı düzeyleri daha yüksektir ve normal idrar albumin atılımı olan bireylere göre daha yüksek serum kolesterol, trigliserid ve ürik asit düzeyleri mevcuttur. MİA'lı hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (YDL- K) düzeyi daha düşük, insülin direnci ve karotid arter kalınlığı daha fazladır (15). Albuminürinin varlığı ağır hipertansiyon ve son organ hasarı bulgularıyla ilişkilidir (16).

Biz bu çalışmamızda hipertansif kriz ile acil servise başvuran hastaların mikroalbuminüri değerlerine bakarak bunun hastaneye yatış için bir belirleyici olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipertansiyonun tanımı: Arteriyel kan basıncının normal sayılan sınırların üstüne çıkmasına hipertansiyon denir. HT' un, inme, koroner kalp hastalığı gibi major komplikasyon risklerinde artışı beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanması da mümkündür. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması hipertansiyon olarak tanımlanır (3).

Kan basıncı düzeylerine göre sınıflandırma: JNC-VI raporunda (3) 18 yaş ve üstündeki erişkinlerin kan basınçları optimal, normal, yüksek-normal ve hipertansiyon olarak dört dereceye ayrılmıştır (**Tablo.2.1**). Buna göre optimal kan basıncı 120/80 mmHg ve normal kan basıncı da 135/85 mmHg değerinden düşüktür. Kan basıncı düzeyi 130-139/85-89 mmHg olduğunda yüksek-normal, bunun üzerindeki değerler de hipertansiyon olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon tanısı iki ya da daha fazla muayene sırasında iki ya da daha fazla ölçümün ortalamasına dayandırılmalıdır. Ek olarak, hipertansiyon da kan basıncı düzeylerine göre 3 evreye ayrılmıştır. JNC VI' ya göre 18 yaş üstü erişkinlerde kan basıncı düzeyine ilişkin sınıflama **Tablo.2.1.**'de gösterilmiştir (3). WHO tarafından geliştirilen hipertansiyon sınıflandırması da yararlı bilgiler vermektedir. Bu sınıflama **Tablo.2.2.**' de gösterilmiştir (2). Hipertansiyonun son organ hasarına göre sınıflandırması da **Tablo 2.3'** de gösterilmiştir (2).

Tablo.2.1. JNC VI 'ya göre 18 yaş üstü erişkinlerde kan basıncı düzeyine göre sınıflama

<i>Kan Basıncı Derecesi</i>	Kan Basıncı (mmHg)		
	Sistolik		Diyastolik
<i>Optimal</i>	<120	ve	<80
<i>Normal</i>	<130	ve	<85
<i>Yüksek-Normal</i>	130-139	veya	85-89
Hipertansiyon			
<i>Evre 1</i>	140-159	veya	90-99
<i>Evre 2</i>	160-179	veya	100-109
<i>Evre 3</i>	≥180	veya	≥110
<i>İzole sistolik hipertansiyon</i>	≥140		<90

Tablo2.2 WHO' ne göre Hipertansiyon sınıflaması

<i>Kategori</i>	Kan Basıncı (mmHg)		
	Sistolik kan basıncı		Diyastolik kan basıncı
<i>Normal</i>	<140	ve	<90
<i>Hafif hipertansiyon</i>	140-180	veya	90 - 105
Alt grup: Borderline (Sınırdadır)	140 - 160	veya	90 - 95
Orta derecede ve şiddetli hipertansiyon	> 179	veya	> 104
İzole sistolik hipertansiyon	> 139	veya	< 90
Alt grup: Borderline (Sınırdadır)	140 - 160	veya	< 90

Tablo 2.3 Hipertansiyonun organ hasarına göre sınıflaması**Evre 1**

Hedef organ hasarına ait objektif veri yoktur.

Evre 2

Aşağıdakilerden en az birisi vardır.

- *Sol ventrikül hipertrofisi
- *Retinal arterlerde yaygın ve fokal daralma
- *Proteinüri
- *Plazma kreatinin düzeyinde hafif artma (1.2-2.0 mg/dl)
- *Aterosklerotik plak varlığı (radyolojik yöntemlerle gösterilmiştir)

Evre 3

Organ hasarına bağlı belirti ve bulguların ortaya çıkması

- Kalp** : Anjina pektoris, miyokart enfarktüsü, kalp yetmezliği
- Beyin** : Geçici iskemik atak, inme, hipertansif ansefalopati
- Göz dibi** : Kanama ve eksüda ve/veya papil ödemi
- Böbrek** : Plazma kreatinin düzeyi > 2 mg/dl
- Damarlar** : Disekan anevrizma, semptomatik arteriyel tıkalıcı hastalık

2.2. Esansiyel (primer) hipertansiyon ve fizyopatolojisi

Arteriyel kan basıncının (AKB), normal kabul edilen düzeylerde sürdürülebilmesi için birçok karmaşık fizyolojik mekanizma rol oynar. Hipertansiyon primer ya da sekonder olabilir. Esansiyel hipertansiyon (EHT) , tanımlanabilen sekonder nedenlerin yokluğu olarak tanımlanabilir (17).

Arteriyel kan basıncı, kardiyak output ve sistemik vasküler direncin bir ürünüdür. Kanın viskozitesi, vasküler duvarın bütünlüğü, kan akımının hızı kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolleri mevcuttur. Damar duvarı kalınlığındaki değişiklikler hipertansif hastalarda periferik vasküler direncin artışına neden olur ve sistolik kan basıncını artırır (17).

Esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinden birden fazla mekanizmanın beraberce sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yeterli doku perfüzyonunun sağlanması için kan basıncını düzenleyen pek çok faktör vardır. Bunlar hormonal mediyatörler, vasküler reaktivite, dolaşan kan hacmi, damar çapı, kan viskozitesi, kardiyak output, kan damarlarının elastisitesi, ve nöral stimülasyondur. EHT oluşumuna en fazla genetik yatkınlık katkıda bulunur (17).

GENETİK YATKINLIK: Bugüne kadar hipertansiyondan sorumlu bir gen lokusu tespit edilememiş olmasına rağmen araştırmacılar tarafından EHT' un oluşumunda genetik yatkınlığın rol oynadığını gösteren birçok veri saptanmıştır. İkizlerde ve birinci derecedeki akrabalar arasında, EHT olgularının yüksek sayılarda olduğunu gösteren çalışmalar oldukça çoktur. EHT' a yapısal yatkınlığı olanlarda, intrauterin hayattan itibaren çevresel faktörlerin de etkisiyle HT oluşturmaktadır (18-19). Herediter bozuklukların; muhtemelen renal sodyum atılımında, hücre membranlarındaki sodyum tansport sisteminde ve sempatik sistemde olduğu düşünülmektedir (20).

RENİN-ANJİYOTENSİN SİSTEMİ: Renin-Anjiyotensin Sistemi (RAS), humoral yolla kan basıncı düzenlenmesinde etkilidir. Renal arterlerde basınç düşmeleri jukstaglomerüler aparatustan salgılanan renin miktarını arttırmaktadır. Renin, anjiyotensinojeni etkileyerek anjiyotensin I' i oluşturur. Anjiyotensin I, anjiotensin konverting enzim etkisiyle anjiyotensin II (AII) olarak adlandırılan polipeptide dönüşür. Anjiyotensin II kendisi güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahip olduğu gibi, adrenal kortekse etkisiyle korteksin zona glomeruloza tabakasında gene potent bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II oluşmasına ve aldosteron salgılanmasının artışına neden olur (21).

VASKÜLER HİPERTROFİ: EHT' un ilk devresi olan başlangıç fazında dahi periferik vasküler direncin arttığı bilinmektedir. Bu direncin artışında sadece vasküler düz adelelerin kasılması değil, bunun yanında vasküler hipertrofinin de rolü büyüktür. EHT' un bu

devresindeki olgularda dirençli damarların medialarında %30' a varan hipertrofiler gösterilmiştir (22). Ailevi hipertansiyon hikayesi olan normotansif gençlerde, dirençli damarlarda hipertrofi olmamasına rağmen, bu kişilerde noradrenaline karşı aşırı hassasiyet olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular hipertansiyon oluşmadan önce sempatik aktivitedeki artmayı doğrular niteliktedir (23). Zamanla sempatik aktivite ya da hassasiyetteki artış, yapısal hipertrofiyi ortaya çıkarmaktadır. Anjiotensin II gibi pressör ajanlarla başlayan hipertansiyon, bu pressör ajanların aynı zamanda büyüme faktörü gibi etki göstermesi sonucu, vasküler hipertrofiye neden olduğu gösterilmiştir (24). Yani anjiyotensin II vasküler adele üzerine "growth faktör" olarak etki etmektedir. Daha başka büyüme faktörleri de vasküler hipertrofide rol oynarlar.

HİPERİNSÜLİNEMİ: EHT etiopatogenezinde insülin, en çok suçlanan hormonlardan birisidir. Özellikle vücut üst kısım obes tipinde kişilerde, hipertansiyon prevalansı ve hiperinsülinemi belirgin bir şekilde fazladır (25). Damar düz kas hücreleri ve endotel hücrelerde yaygın olarak insülin reseptörleri vardır. İnsülin etkili bir trofik hormondur. Amiloride bağlı Na^+/H^+ değişimi yoluyla vasküler hipertrofiye neden olurken, aynı zamanda katekolamin artışı yapar ve periferik arterlerde vazokonstriksiyon yaparak HT oluşumuna neden olur. İnsülin aynı zamanda renal etki ile sodyum ve su reabsorbsiyonunu artırarak HT oluşumunda rol oynar (26). Hiperinsülinemi AII, endotelin ve VIP gibi nöro-humoral faktörler endotel ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırır. Ayrıca insülinin çeşitli büyüme faktörlerine etkisi ile ateroskleroza hızlandırarak damar hasarı yapar. Bu faktörler nefropati geliştirmeye genetik meyilli insanlarda damarlarda ve son organda hasarı artırır (27).

HÜCRE TRANSPORT VE BAĞLANMA DEFEKTLERİ: Hipertansif ebeveyni olan normotansif kişilerde dahi hücre içi sodyum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Normotansif beyazlarla normotansif siyahlar karşılaştırıldığında, normotansif siyahların fibroblastlardaki sodyum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur. Bu, siyahlarda HT' un daha fazla olmasını izah eder niteliktedir. Hücre membranında oluşan değişik transport mekanizmalarıyla; hücre içi ve hücre dışı konsantrasyonları çok farklı olan iyonların (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum vs.) elektrokimyasal bir dengesi sağlanmaktadır (28). Sodyum transportunda başlıca üç bozukluk olmaktadır.

a)Stabil transport bozuklukları: Bu bozukluklar EHT' lu hastalarda ve bunların HT' u olmayan birinci derecedeki yakınlarında gösterilmiştir. Stabil transport bozuklukları, Na^+-K^+ pompasında olabildiği gibi, $Na^+-K^+-Cl^-$ un birbiriyle koordineli transport hızlarındaki düzensizlikler şeklinde olabilir.

b)Kompanstatuar transport bozuklukları: Bu tür anormallikler, magnezyum desteğindeki Na⁺-K⁺ pompa çalışma hızındaki artışları kapsar. Hücre içi sodyum artışlarını önlemeye yönelik bir mekanizmadır.

c)Edinsel transport bozuklukları: Bunlar, volüm artışı sonucu oluşan endojen natriüretik hormon ve benzer inhibitör maddelerden ibarettir. Hipotalamik kaynaklı natriüretik hormon, Na⁺-K⁺ ATPase sistemini deprese ederek hipertansiyona zemin hazırlar (29)

ENDOTELİN: Endotelin vasküler yatakta vazokonstriktör bir etki yapmaktadır. Normotansiflere endotelin reseptör blokörü verildiğinde hipotansiyon ve periferik tonusta azalma olmaktadır. Hipertansif hastalarda endotelinin plazma miktarları yüksek olmaktadır (30). Endotelin reseptör blöörlerinin hipertansiyon ve özellikle kalp yetmezliği tedavisinde yararlı olacağı bildirilmektedir (31).

NÖROPEPTİD Y: Nöropeptid Y, sempatik sinirlerde noradrenalin ile beraber depo edilen vazokonstriktif etkili, dolaşımında bulunan bir peptittir. Yüksek-normal HT' lular da nöropeptid Y yüksek bulunmuştur (32).

BARORESEPTÖRLER: Baroreseptör sistem, arteryel sistemdeki basınç değişikliklerini üst merkezlere ileterek yeniden düzenleyici impulsların periferik gönderilmesini sağlar. Basınç değişimlerine hassas reseptörlerin arkus aorta ve karotis sinüsde, ayrıca kalbin her iki ventrikül ve atrium duvarlarında bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca abdominal aorta ve bifurkasyon yöresinde de buldukları düşünülmektedir. Buralardan kalkan afferent impulslar kan basıncı yükselmelerini ponsta bulunan Nucleus Tractus Solitarius'a iletirler. Buradan periferik gönderilen tonus ayarlamaları ile kan basıncı yeniden düzenlenir (21).

ANTİDÜRETİK HORMON: Bu hormon, hipotalamik nükleuslarda sentezlenir ve vazopressin olarak da bilinir. Kuvvetli bir vazokonstriktördür. Renal yolla su geri emilimini artırmaktadır. Volum artışına bağlı HT' a neden olur (23).

KATEKOLAMİNLER: Katekolaminler doğrudan vazokonstriktif etki ile AKB' nı yükseltirler. Katekolaminler, bunun yanında kardiyak outputu artırarak veya dolaylı olarak renin seviyesini yükselterek AKB' nı artırabilirler. Özellikle stres sonucu katekolamin artışı önemlidir. HT' lular da mental stres artışı sonucu, katekolamin artışı çok daha fazla olmaktadır. Bu bilgilere göre stresin kaldırılması, EHT' da tedavinin önemli bir aşamasını oluşturur (33).

NİTRİK OKSİT: Nitrik oksit (NO), vazokonstriktör hormonlara cevaben endotelden üretilen bir vazodilatatördür ve bundan dolayı normal kan basıncının korunmasında hayati öneme sahiptir. Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bozukluk insanların hipertansiyona yatkınlığını belirleyen önemli bir kriterdir. NO kan

basıncını organların perfüzyonunu sağlayan ama zarar vermeyen sınırlarda tutan dengeleyici bir faktördür (34).

ATRIAL NATRİÜRETİK FAKTÖR: Bu faktör sağ atriumun basıncının veya gerginliğinin arttığı durumlarda, sağ atrium duvarındaki hücrelerden salınan peptid yapısında vazodilatatör etkili bir hormondur. Bu faktör renal kan akımını ve glomerüler filtrasyonu artırarak sodyum ve su atılımını hızlandırır. Atrial natriüretik faktör (ANF), özellikle preklampsili olgularda yüksek bulunmuştur (35). Potent diüretik ve vazorelaksan etkileri vardır. Atrial natriüretik peptitler endojen vazokonstriktörleri inhibe etmeleri yanında, aldosteron sentezini de azaltırlar. Bu etkileriyle kan volümü, sodyum seviyesi ve basıncı dengede tutucu özellikler gösterdiğinden hipertansiyon patogenezinde önem taşıdıkları düşünülmektedir. Tedavi görmemiş esansiyel hipertansiyonlularda normotansiflere göre 2-8 katı arasında değişen miktarlarda da yüksek atrial natriüretik peptit seviyeleri görülmüştür (21).

OBESİTE: Obesitenin HT' un oluşumunda önemli risk faktörlerinden birisi olduğu kabul edilmektedir. Özellikle vücut üst ve orta bölge tipi obesitelerde bu durum daha belirgindir. Obesitenin, insülin direnci veya hiperinsülinemi ile yakın ilişkisi vardır. Çocukluk çağında obesitenin önlenmesi, muhtemelen gelecekte EHT riskini çok azaltmaktadır (36).

UYKU APNESİ: Özellikle obeslerde ve ileri yaşlarda oluşan uyku apneleri veya horlamalar esnasında serebral iskemiler oluşmaktadır. Buna cevap olarak oluşan sempatik aktivite artışının EHT' a zemin hazırladığı gösterilmiştir (37).

VAZOAKTİF İNTESTİNAL PEPTİD: Vazoaktif intestinal peptid (VIP) supra kiazmatik nukleusta bulunmakta ve gece ritminin ayarlanmasında önemli rol oynamaktadır. EHT' lu ratların beyinde VIP miktarı yüksek bulunmuştur. VIP yüksek bulunan apneli kişilerde ; renal kan akımı, üre atılımı, elektrolit atılımı artarak organik renal değişiklikler oluşabilmektedir (38).

FİZİKSEL İNAKTİVİTE: EHT ile fiziksel inaktivite arasında çok yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Geniş vaka sayıları ile yapılan araştırmalarda spor ya da düzenli egzersiz yapmayan kişilerde EHT oluşma riski %35 civarında bulunmuştur (39).

ALKOL: Alkol ile HT arasındaki ilişkide farklı görüşler mevcuttur. Bazı otörler belli bir eşik değerinin üzerindeki miktarlarda alkol alımının EHT' a neden olduğunu savunurken, bazıları ise alkol alımının artışına paralel olarak AKB' nin arttığını iddia etmektedirler. Alkolün pressör etkisi, kalp hızını ve sempatik aktiviteyi artırmasındandır. Bu görüşlere karşı olarak günde 63 gr. civarında alkol alanlarda AKB' nin düştüğünü öne süren araştırmacılar da vardır. Düşük miktarlardaki alkolün, kolesterolün hepatik atılımını ve kolesterol

mobilizasyonunu artırmasının yanında, koroner arterlere vazodilatasyon yaparak AKB' nı düşürdüğü iddia edilmektedir (40).

SİGARA: Nikotin, nikotik reseptörlere etki ederek adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salgısına neden olmaktadır. Bu etkiyle vazopressör cevap oluşur (41).

YAŞ: Yaşın artışı EHT' lu olgularda; kardiyak, renal, vasküler fonksiyon ve yapıların hızla bozulmasına zemin hazırlayan önemli bir faktördür. Yaşlanmayla beraber damar düz kas hücrelerinin sodyum, kalsiyum konsantrasyonları artarak HT oluşumuna zemin hazırlamaktadır (42).

SEROTONİN: Serotonin reseptörlerini bloke eden ketanserin, EHT' lu hastalarda kan basıncını düşürmektedir. Ketanserin bu etkisini trombosit agregasyonunu azaltarak yapmaktadır (43).

DİABETES MELLİTUS: Diabetes mellitüslü hastalarda HT sıklığı çok fazladır. Diyabette oluşan nöropati ve nefropati neticesi hiporeninemik hipoaldosteronizm gelişir. Diyabetiklerde gelişen hipoglisemi atakları belirgin HT' u başlatabilir. Diyabetiklerin yaklaşık 2/3' ünde HT oluşur (44).

2.3. Hipertansiyon ve Organ Hasarı:

Tedavi edilmeyen yüksek kan basıncı, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyerek morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Hipertansiyona ilişkin komplikasyonlar doğrudan yüksek kan basıncı değerlerine bağlı olabileceği gibi, hipertansiyonun kolaylaştırdığı ve zemin hazırladığı ateroskleroza da bağlı olabilir. Hipertansiyonun arter duvarında yaptığı temel yapısal değişiklik, özellikle direnç arteryollerinde gözlenen anormal hiperplazi ve hipertrofi yanıtıdır. Hipertansiyona bağlı gelişen hedef organ hasarlarında, küçük damar arteryosklerozunun rolü olduğu aşikardır. Ancak hipertansiyona bağlı gelişen diğer arter lezyonları (hiyalin arteryoskleroz, serebral arteryollerde anevrizma, ateroskleroz veya nodüler arteryoskleroz ve kistik mediyal nekroz) da organ hasarına katkıda bulunmaktadır. Arteryal lezyonlar arter duvarında yırtılma sonucu kanama ile veya arteryal akımın azalması ya da durmasına yol açan trombuslar sonucu iskemi ile yaşamı tehdit eden organ hasarına yol açabilirler. Dolayısıyla tedavi edilmemiş ya da kontrolsüz hipertansiyon başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay veya böbrek yetmezliğine bağlı mortalite artışına neden olur (4).

Hipertansiyon ve Kalp:

Hipertansiyonun kalp üzerindeki etkileri de doğrudan hipertansiyonun artırdığı art yük (afterload) artışının sonucu gelişen sol ventrikül hipertrofisine ya da hipertansiyonun gelişimine katkıda bulunduğu ve hızlandırdığı ateroskleroza bağlıdır (45).

Hipertansiyonun kalp üzerinde yaptığı ilk etkiler fonksiyonel değişikliklerdir. Bunlar ya sistolik fonksiyonlarda artış ya da daha sık olarak diyastolik fonksiyonlarda bozulma şeklinde ortaya çıkar. Diyastolik fonksiyon bozukluğu, sol ventrikül gevşemesinde bir yavaşlama veya sol ventrikül duvar katılığında bir artış olarak kendini gösterir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu asemptomatik, egzersiz sırasında sol ventrikül haciminde gerekli artışın olmaması veya sistolik fonksiyonların normal olduğu diyastolik kalp yetmezliği tablosunda ortaya çıkabilir (45).

Hipertansiyonda en sık gözlenen kardiyak problem ise sol ventrikül hipertrofisi (SVH)' dir. SVH öncelikle artmış art yüke sekonder gelişen kompensatuar bir yanıtken olayın ilerlemesiyle önemli bir kardiyovasküler risk etmeni haline gelmektedir. Elektrokardiyografi ile hipertansif hastaların yalnız % 5-10' unda SVH saptanırken, ekokardiyografi ile SVH' nin tedavi almayan hipertansiflerin neredeyse yarısında var olduğu saptanmıştır. SVH' nin hipertansif hastalarda kardiyovasküler hastalık riski ile doğrudan ilişkisi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. SVH ile iskemik koroner hastalık, karotis ateroskleroza, iskemik serebrovasküler olay, retinal hasar ve böbrek hasarı arasında da anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Hipertansiflerde yüksek olan ani ölüm riskinin de SVH' ne bağlı olarak artan aritmi riski ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (46).

Hipertansif hastalarda, etkin kan basıncı kontrolünün SVH gelişimini önlediği ya da yavaşlattığı gösterilmiştir. Framingham Kalp Çalışmasında, elektrokardiyografik SVH kriterlerinde düzelme olanlarda kardiyovasküler hastalık riskinin belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (4).

Hipertansiyon, kalp yetmezliği gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişen hastaların % 90' ında hipertansiyon vardır ve hipertansiyon KKY riskini normotansiflere kıyasla 3 kat artırmaktadır. Hipertansiyonda sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda ortaya çıkan değişikliklerin uzun dönemde sol ventrikül pompa yetersizliğine ve KKY' ne ilerlemesi neredeyse kaçınılmazdır (47).

Konjestif kalp yetmezliği gelişiminde hem hemodinamik (artmış basınç yükü gibi) hem de nörohormonal mekanizmaların (renin-anjiyotensin sistemi aktivasyonu gibi) rolü olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon tedavisinde bu iki ana mekanizmayı durdurmaya yönelik girişimler KKY gelişimini azaltacaktır. Ancak eldeki veriler henüz antihipertansif tedavinin

KKY gelişimini tam olarak önleyemediğini, yalnız KKY gelişimini birkaç on yıl erteleyebildiğini göstermektedir (48).

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı (KKH) açısından da en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon, büyük arterlerde aterosklerotik daralmaları hızlandırarak, koroner mikro dolaşımdaki direnci yükselterek, endotel fonksiyonlarını bozup vazodilatatör yanıtları baskılayarak ve koroner rezervi azaltarak KKH riskini artırır. Bu mekanizmalar hipertansif hastaların koroner iskemisi, miyokart enfarktüsü ve ani ölümle daha çok karşılaşmalarını kolaylaştırır. Hipertansif hastalarda sessiz iske mi ve ağrısız miyokart enfarktüsü oranları daha yüksektir. Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda prognozun belirlenmesinde de önceden beri mevcut olan hipertansiyonun rolü vardır. Miyokart enfarktüsü sonrası 5 yıllık toplam mortalite, önceden hipertansif olanlarda % 58, normotansiflerde ise % 49' dur (47).

Hipertansiyonun oluşturduğu kardiyovasküler hastalıkları değerlendirirken unutulmaması gereken çok önemli bir konu, hipertansiyonun nadiren diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak bulunduğu durumdur. Hipertansiyon çoğunlukla hem hipertansiyonu hem de aterosklero zu artıran birçok faktörle birlikte dir. Hipertansiyon metabolik olarak dislipidemi, glukoz intoleransı, abdominal obesite, hiperinsülinemi ve hiperürisemi ile birlikte dir. Bu nedenle hipertansiyona bağılı kalp hastalığı riski irdelenirken ve tedavi planı çizilirken risk faktörlerinin tümü göz önünde bulundurulmalıdır (4).

Hipertansiyon ve Beyin:

Hipertansiyon, ister iskemik isterse hemorajik olsun, tüm serebrovasküler olaylar için en önemli risk faktörüdür. Serebrovasküler olayların % 85' inde, beyine kan akımının azalması ya da durması sonucu ortaya çıkan serebral enfarktüs söz konusudur. Geriye kalanlar ise ya intraserebral ya da subaraknoid kanamaya bağılı serebral kanamalardır. Serebral enfarktüslerin büyük bir çoğunluğu intrakraniyal ya da ekstrakraniyal dolaşımdaki büyük ve küçük arterlerin trombotik tıkanmasına (aterotrombotik inme) bağılıdır. Geri kalanlarda ise kalp kökenli bir embolik olay vardır (49).

En sık serebrovasküler olay şekli olan aterotrombotik inme insidansı, evre 2 (sistolik kan basıncı 160 mmHg) veya evre 3 (sistolik kan basıncı 180 mmHg) hipertansiyonu olanlarda yaklaşık 3 kat, evre 1 hipertansiyonu (sistolik kan basıncı 140-159 mmHg) olanlarda ise % 50 daha yüksektir. Bu veriler tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet için de geçerlidir. Yani geçmişte etkilerine karşı daha dayanıklı değillerdir ve yaşlılarda inanıldığı gibi kadınlar kan basıncı değerlerinin yüksek olması önemsiz değildir. Nitekim, yaşlılarda evre 2 ya da 3 izole sistolik kan basıncı varlığı oldukça sık görülen ancak masum olmayan bir durumdur (49).

Epidemiyolojik kanıtlar, iskemik atak, aterotrombotik inme ve intraserebral kanamalarda en önemli düzeltilebilir risk faktörünün hipertansiyon olduğunu göstermektedir. Çok sayıda klinik çalışma ile orta ve ileri yaş gruplarında sistolik ve diyastolik hipertansiyon kontrolünün serebrovasküler olay insidansını belirgin düzeyde azalttığı ortaya konulmuştur (4).

Hipertansiyon ve Böbrek:

İlk kez 1836 yılında Richard Bright böbrek hastalığı ile hipertansiyon ilişkisini tanımlamış ve böbrek hastalığının hipertansiyon nedeni olduğunu ortaya koymuştur. Daha sonraki yıllarda bazı araştırmacılar hipertansiyonun böbrek hastalığına neden olduğunu ileri sürmüşlerdir ve bu tartışma halen devam etmektedir. Ancak kesin olan, böbrek hastalığının kan basıncını yükselttiğidir. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sürecinde olan hastaların yaklaşık % 90'ında hipertansiyon öyküsü vardır. Yüksek kan basıncı değerlerinin böbrek hasarını başlattığı ya da mevcut hasarın artmasına yol açtığı da bilinmektedir. Bu nedenle klinikte hipertansiyon ve böbrek hastalığı birlikte görüldüğünde hangisinin sebep, hangisinin sonuç olduğunu anlamak her zaman mümkün olmamaktadır (45).

Habis hipertansiyon ile böbrek yetmezliği gelişimi arasındaki kuvvetli ilişki geçen yüzyılın başından beri bilinmektedir. Ancak son 10-15 yılda yapılan çalışmalar, kan basıncı yüksekliğinin çok şiddetli olmadığı hallerde bile böbrek hastalığı riski olduğunu ortaya koymuştur (4).

Hipertansif hastalarda ve hatta kan basıncı çok hafif yükselmiş bireylerin çoğunda böbreklerde hem yapısal hem de fonksiyonel bozukluklar belirlenmiştir. Hipertansiyonda patolojik değişikliklere oldukça duyarlı olan renal damarlar, küçük renal arterler (arkuat ve interlobüler arterler) ve arteryollerdir. Preglomerüler kan damarları (afferent arterler) postglomerüler dolaşıma göre (efferent arteryoller) daha fazla etkilenmiştir. Küçük arterlerin ve arteryollerin damarsal patolojileri üç genel kategori altında incelenir (39):

- 1-Hiyalin arteryosklerozis
- 2-Miyointimal hipertrofi ve hiperplazi
- 3-Fibrinoid nekroz

Hiyalin arteryosklerozis, hipertansiyonun tüm formlarında görülmektedir. Hiperplastik vaskülopati ve nekrotizan arteriyolit, habis hipertansiyonun ayırt edici bir özelliğidir (39).

Nefrosklerozis terimi, esansiyel hipertansiyonda artan renal patolojik lezyonları tanımlamada kullanılmıştır. Hipertansiyon vasküler lezyonları primer olarak küçük preglomerüler arterleri etkilediğinden dolayı glomerüller ve postglomerüler yapılarda iskemik

değişiklikler meydana gelir. Hafif hipertansiyonda pek çok glomerül normaldir. Tübüler atrofi ya da interstisyel fibrozisin çok az delilleri mevcuttur. Hipertansiyonun derecesi ya da süresine bağlı olarak aynı yapılarda hipertansif yaralanmanın direkt etkisi belirgin hale gelir. Hipertansiyonun renal tutulumunda global skleozis, tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve tüm yüzeyel interstisyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu meydana gelir (50,51).

Böbrekteki küçük damar hastalıkları en önemli vasküler komplikasyonlar olmasına rağmen daha büyük renal arterlerde de patolojik değişiklik meydana gelmektedir. Hipertansiyona sahip hastalarda erken dönemde majör renal arterlerde de ateromatöz hastalık gelişmektedir. Bu olay gerçekleştiğinde bu durum renal yetersizliğin daha hızlı ilerleyen formu ile oldukça sıkı ilişkilidir. Fizyolojik olarak belirgin ateromatöz renal arter hastalığı hipertansif olayı şiddetlendirmektedir. Kan basıncı çok şiddetli yükselmesi küçük damar lezyonlarını daha belirgin hale getirmektedir (4,51).

Esansiyel hipertansiyonda glomerüller hasar, hem aterosklerozis tarafından preglomerüler damarların daralmasına sekonder iskemi sonucu, hem de glomerüller kapiller üzerine artmış basınç ile direkt hasar sonucu oluşmaktadır. Bu sonuncu mekanizma preglomerüler damarların otoregülasyonunda başarısızlığa neden olur ve glomerüller kapiller hiperperfüzyonuna yol açar. Bu tür yaralanmaların ilerlemesiyle nefrosklerozisin çeşitli aşamalarında proteinüri görülmektedir. Direkt glomerüller kapiller hasar yüksek protein atılımından sorumludur (50).

Esansiyel hipertansiyondaki değişiklikler benign nefrosklerozis (hipertansif nefropati ya da hipertansif nefrosklerozis olarak da bilinmektedir) herhangi bir semptomu olmayan gizli bir hastalıktır. Genellikle 50 yaşından sonra başlar (23,51).

Benign nefrosklerozisin erken dönemlerinde renal fonksiyonlarda azalmaya bağlı herhangi bir bulgu yoktur. Bu hastalığın erken dönemleri artmış kardiyak output, sol ventrikül hipertrofisi, ve glomerüller hiperfiltrasyon ile karakterizedir. Hipertansif nefrosklerozis' de idrar sedimentinin incelenmesinde hiyalin ya da granüler cisimcikler, nadiren de kırmızı kan hücreleri gözlenir. Erken dönemde fark edilen anormalilikler renal kan akımındaki azalmadır. Glomerüller filtrasyon oranındaki (GFO) azalma daha sonra ortaya çıkmaktadır. Renal kan akımındaki azalmaya rağmen normal GFO' nın devamı efferent arteryolde artmış dirence bağlıdır. Bu durum anjiyotensin II' nin aşırı etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (52).

Hipertansif hastalarda fark edilen renal kan akımındaki düşüş, renal vasküler hasarın yaygınlığı, hastalığın derecesi ve süresi ile ilişkilidir. Serum kreatinin yüksekliği, GFO normalin %30'dan daha az olmadıkça meydana gelmez. Bu durum benign nefrosklerozun geç bulgusudur (51).

Nefrosklerozis' de hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının değerleri yüksektir, erkek cinsiyeti hakimdir, serum ürik asid, trigliserit düzeyleri daha yüksektir ve YDL-K düzeyi düşüktür (52).

Hafif hipertansiyonda böbreklerde afferent arteryollerin duvarında fibrozis ve hiyalinizasyon ile karakterize hipertansif nefroskleroz gözlenir. Hipertansif hastalarda böbrek tutulumu genellikle asemptomatiktir ve böbrek yetmezliği gelişinceye kadar da böyle devam edebilir. İlk belirti noktriye yol açan konsantrasyon defektidir. İlk objektif bulgu ise mikroalbuminridir. Mikroalbuminüri, hem intrarenal vazodilatator yanıtında bozulmanın hem de tübülointerstisyel hasarın ilk işareti kabul edilebilir. Bunun yanında mikroalbuminüri hem böbrek hasarının ilerleyici karakterini hem de genel kardiyovasküler morbiditeyi yansıtan bir belirteçtir. Mikroalbuminürik oranlarda protein atılımı kötü kontrollü kan basınçlarında gözlenmektedir (4).

Hipertansiyon, böbrek hastalığı için hem bir sebep hem de bir sonuçtur. Nitekim, sistemik hipertansiyon, böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak kaybına neden olan en önemli faktörlerden biridir. Böbrek hastalığı olanlarda hipertansiyon böbrek fonksiyonlarının hızlı kaybından sorumludur. Kronik böbrek yetmezliği, ya da diyabetik nefropatisi olan hastalarda hipertansiyonun sirkadiyen seyri de bozulmuştur. Normalde beklenen gece kan basıncı değerlerinin düşmesi bu hastalarda gözlenmez. Bu nedenle bu grupların hipertansif yükü daha da fazladır (50).

Hipertansiyon ve Periferik Arterler:

Hipertansiyon ile periferik arteriyel hastalık ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda pozitif bir ilişki saptanmış; özellikle de bu ilişkinin sistolik kan basıncı değerleri ilgili olduğu bulunmuştur. Aort anevrizmalarının büyük çoğunluğu hipertansiflerde gözlenmektedir. Aort diseksiyonu olan bireylerin %80' e yaklaşan bir kısmında da hipertansiyon vardır (49).

Hipertansiyon ve Gz:

Retina, vücuttaki kan damarlarının direkt olarak gözlenebileceği tek bölgedir. Bu nedenle fundoskopik inceleme, hipertansiyona bağlı gelişen arteriyel değişiklikleri incelemek açısından oldukça önemli bir muayene yöntemidir. Sistemik hipertansiyona bağlı gözlenen oküler bulgular, hipertansiyonun süresi ve şiddetine ilişkin önemli bilgiler sağlamaktadır (4).

Sistemik hipertansiyonun daha etkili kontrolü nedeniyle habis hipertansiyon ve ona bağlı olarak ortaya çıkan hipertansif retinopati artık nadir görülmektedir. Nadir de olsa bu durumun eğer tedavi edilmezse kalıcı görme kaybı ile sonlanabileceği unutulmamalıdır. Bunun dışında hipertansiyon varlığının diğer retinal hastalık süreçlerini olumsuz

etkileyebileceği hatırdadır tutulmalıdır. Kan basıncı kontrolü yeterli olmayan diyabetiklerde diyabetik retinopatinin daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir (49).

2.4. Hipertansif Kriz

2.4.1 Tanımlar

Ağır hipertansiyon, çok sık gözlenen klinik bir problemdir ve çok çeşitli durumlarda ortaya çıkar. Ağır hipertansiyonu tanımlamada hipertansif kriz, öncelikli (urgency) ya da acil (emergency) durumlar gibi çok çeşitli terimler kullanılmasına rağmen bunların hepsi kan basıncında akut yükselme ile karakterizedir. Son organ hasarı olan bireylerde kan basıncı hızlı bir şekilde düşürülmelidir (8). JNC VI , hipertansiyonu kan basıncının yükselme derecesine göre sınıflandırmıştır. Evre 1' deki hastalarda sistolik kan basıncı 140 - 159 mmHg ya da diyastolik kan basıncı 90 - 99 mmHg. Evre 2 içerisindeki bireylerde sistolik kan basıncı 160 - 179 mm Hg ya da diyastolik kan basıncı 100 -109 mmHg. Evre 3 içerisinde yer alan bireylerde sistolik kan basıncı ≥ 180 mmHg ya da diastolik kan basıncı ≥ 110 mmHg dir. Evre 3 hipertansiyon hipertansif kriz olarak bilinmektedir (3).

Kan basıncı yüksekliğinin şiddeti çok çeşitli terimler ile ifade edilmiştir. Hipertansif acil (emergency); akut ve ilerleyici hedef organ hasarı (koroner iskemi, inme, intrakraniyal kanama, pulmoner ödem, akut renal yetmezlik) yüzünden kan basıncının genellikle parenteral ilaçlarla hemen düşürülmesi gereken durumları tanımlamaktadır (53).

Hipertansif öncelikli durum (urgency); belirgin kan basıncı artışının gözlemlendiği ancak ciddi semptomların veya hedef organ hasarının gelişmediği (papilödem, ciddi perioperatif hipertansiyon, ciddi yanıklara bağlı gelişen hipertansiyon v.b.) bu nedenle kan basıncının daha yavaş, saatler içinde ve genellikle ağız yolundan verilen ilaçlarla düşürülmesi gerektiği durumları tanımlamaktadır. Burada önemli olan nokta, hipertansif aciller ile öncelikli durumlar arasındaki farklılığın kan basıncı düzeyinden ziyade son organ hasarının varlığına bağlı olmasıdır. Kronik kontrolsüz hipertansiyonu olan bir hasta, normotansif bir hastaya göre, hipertansif krizi daha iyi tolere edebilmektedir (54).

Tablo 2.4.1 Hipertansif Kriz

Hipertansif Acil Durumlar
Hipertansif ansefalopati
Hipertansif sol ventrikül yetmezliği
Hipertansif aort diseksiyonu
Ciddi pre-eklampsi ya da eklampsi
Hipertansif miyokart enfarktüsü ya da kararsız anjina pectoris
Subaraknoidal kanama ya da inme
Feokromositoma krizi
Renal transplantasyon sonrası ciddi hipertansiyon
Ciddi epistaksis
Keyif verici ilaç kullanımı (amfetamin, kokain.LSD v.b)
Hipertansif Öncelikli Durumlar
Habis hipertansiyon
Kronik renal yetmezlik
Pre-eklampsi
Ciddi yanıklar

2.4.2 Hipertansif Kriz Nedenleri

Hipertansif kriz insidansı rölatif olarak nadir olmasına rağmen hipertansiyon yaygın bir hastalıktır ve çok sayıda bireyi etkilemektedir. Pek çok HT esansiyeldir ve hipertansif aciller hipertansiyon oluşturan diğer hastalıklar üzerine eklenebilir. Örneğin renovasküler hastalık, renal parankimal hastalık ve feokromositoma gibi.

Hipertansif kriz herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Konjenital retinal arter hipoplazisi olan yeni doğanlarda, akut glomerulonefritli çocuklarda, eklampsi olan genç hamilelerde, ya da aterosklerotik renal arter stenozu olan yaşlılarda gözlenebilmektedir. Bazı bireylerin kan basıncında belirgin yükselme gözlenmeksizin kronik hipertansif hastaların kan basıncı değerlerinden çok daha düşük kan basıncı düzeylerinde, hipertansif acillerin semptom ve bulguları ortaya çıkabilir (55).

2.4.3 Hipertansif Krizin Fizyopatolojisi

Hipertansif acillerin patofizyolojisi tam olarak anlaşılmasına rağmen vasküler dirençteki aşırı artış olayın ilk adımı olarak görülmektedir. Artmış vazoreaktivite, anjiyotensin II ya da norepinefrin gibi vazoaaktif maddelerin salınımını ile presipite edilir. Ağır

hipertansiyonda renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ciddi hipertansiyon fizyopatolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Pek çok vasküler hasardan ve hipertansif son organ disfonksiyonundan anjiyotensin II' nin kan damarları üzerine olan etkisi sorumludur (56).

Kan basıncının yükselmesinde ilk olarak endotel, nitrik oksid gibi vazodilatatör moleküllerin otokrin/parakrin salınımını artırarak vasküler dirençte kompanzatuvar değişikliğe neden olur. Hipertansiyon devamlılık kazanır ya da şiddetlenirse bu kompanzatuvar endotelial vazodilatatör cevap ortadan kalkarak son organlarda hiperperfüzyona, arteryoller fibrinoid nekroza ve endotel permabilitesinde artışa yol açar. Böylece kan basıncı ve endotel hasarında daha fazla artış meydana gelir. Hemostatik yetmezliğin şiddetlenmesi ile vasküler dirençte ilerleyici bir artış ve endotel disfonksiyonu ortaya çıkar (57).

Ağır hipertansiyonda yüksek periferik dirençle bağlı olarak arteryoller duvar kalınlığında yoğun bir artış mevcuttur. Bu duruma dolaşımdaki yüksek renin düzeyi ve anjiyotensin II aracılık etmektedir. Habis hipertansiyon fazında renin salınımının daha fazla artması ile kalp ve böbrekleri de içeren pek çok bölgede arteryoller fibrinoid nekroz gözlenir.

Kan basıncının hafif ya da orta dereceli yükselmesinde yüksek kan basıncının küçük distal damarlara geçişini önlemek ve doku perfüzyonunun devamını sağlamak için başlangıçtaki fizyolojik cevap arteryoller vazokonstrüksiyondur. Beyin, böbrek ve kalpte kan akımını düzenlenmesini sağlayan mekanizma budur (53).

Kan basıncı yüksekliğinin çok fazla artışı fizyolojik otheregülasyon mekanizmasında başarısızlığa neden olur. Organ kan akımı, perfüzyon basıncının yüksekliği ile karakterizedir. Bunun neticesinde vasküler duvarda hasar meydana gelir. Vasküler endotelin hasarlanması plazma elemanlarının damar duvarı içerisine girmesine yol açar ve bunun sonucunda damar lümeninin daralmasına ve obliterasyonuna neden olur ve habis hipertansiyonun belirleyici tipik histolojik görüntüsü olan arteryollerin fibrinoid nekrozu ortaya çıkar (53).

2.4.4 Klinik Durumlar

Hızlanmış Habis Hipertansiyon : Habis hipertansiyon fazı, genellikle kan basıncının yükselmesine eşlik eden bilateral lineer ya da mum alevi şeklinde kanamalar ve/veya pamuk yığını şeklinde eksudalar ve/veya sert eksudalar ile karakterizedir. Bu tanımların hepsi Keith-Wagener ve Barker grade 3 ve 4 retinopati tanımını içermektedir (10).

Grade 3 ve 4 arasındaki farklılığın herhangi bir önemi yoktur. Papil ödeminin varlığı güvenilir bir işaret değildir. Her iki retinopati kategorisinde eşit derecede kötü prognozun belirtisidir. Bu nedenle bunların her ikisinde habis hipertansiyon olarak düşünölmelidir (53).

Hipertansif nöroretinopati son derece önemli bir bulgudur. Böbrek, kalp, ve santral sinir sistemini içine alan hipertansiyonun oluşturduğu arteriyolitin varlığına işaret eder (8).

Tablo 2.4.4 KEİTH, WAGENER VE BARKER SINIFLAMASI

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Retinal Bulgular	Retinal arteriyollerde hafif daralma ve skleroz	Retinal arteriyollerde orta ve belirgin daralma, Arteriovenöz çaprazda venöz kompresyon	Retinal ödem, pamuk yığını eksudalar, Retinal arteriyollerde skleroz, Sert eksudalar	Grup1-3 içerisindeki tüm bulgular ve optik disk ödem

Habis hipertansiyon sıklıkla uzun süreli kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda görülmesine rağmen antihipertansif tedaviye devam etmeyen bireylerde de gözlenmiştir. Esansiyel HT, habis hipertansiyonun altında yatan en önemli nedenlerden biridir. Ancak özellikle genç hastalarda genellikle altta yatan başka bir patoloji vardır (53).

Habis hipertansiyon hem genç, hem de yaşlı hastalarda gözlenebilir. Habis hipertansiyon için risk faktörleri, hamilelik sırasında HT öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, sigara içimi ve strestir (57).

Habis hipertansiyonlu hastaların bir kısmı asemptomatik kalmakta bir kısmı da hastalığın geç döneminde başvurmaktadır. Habis hipertansiyonlu hastalarda en sık gözlenen komplikasyonlar renal hasar ve retinopatidir. Hastaların bir kısmında da hipertansif kalp yetmezliği, kardiyak iskemi ya da enfarktüs, ya da diğer bilinen hipertansif aciller gelişebilmektedir (53).

Kronik hipertansiyonun sonucunda hipertansiyonun mekanik stresinden vasküler hasarı önlemek için arteriyoller duvarda kalınlaşma ve remodeling ortaya çıkmaktadır. Ancak kan basıncındaki ani artış ya da kritik düzeye yükselmesi sonucu bu koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır ve bunun sonucunda vasküler hasar ortaya çıkar. Artmış transmural basıncın mekanik stresine bağlı olarak arteriyoller damarların fokal segmentleri dilate hale gelir. Dilate segmentteki artmış endotelial permabilite, fibrinojenin ekstravazasyonuna neden olur, mediya da fibrin birikimine ve düz kas hücrelerinin nekrozuna yol açar. Hasarlanmış endotele trombositlerin yapışması ve platelet derive growth faktörünün salınması ile düz kas

hücrelerinden, proliferasyonun gerçekleştiği intima tabakasına doğru migrasyon başlar ve mukopolisakkarit oluşumu gerçekleşir. Bu hücreler kollejen üreterek proliferatif endarterit, muskulomukoid hiperplazi ve damar duvarının fibrotik obliterasyonuna neden olur. Arteryollerin tıkanması hızlanmış glomerüler hasara ve son dönem renal hasara yol açar (10).

Renal iskemi, renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna yol açarak kan basıncının daha fazla yükselmesine ve ilerleyici damarsal hasara yol açar. Anjiyotensin II, direkt vaskülotoksik olabilmektedir. Hasarlanmış damarların lümen içerisindeki pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu fibrin depozisyonuna yol açmaktadır. Sigara içimi ve oral kontraseptif kullanımı damar duvarındaki prostosiklin üretiminin azalması ile habis hipertansiyon oluşmasına yol açmaktadır (10).

Habis hipertansiyonun renal tutulumu, habis nefrosklerozis olarak adlandırılmaktadır. Bu durum, akut renal yetmezlik, hematüri ve proteinüriye neden olmaktadır. Renal biyopsi genellikle habis hipertansiyonun patolojik bulgusu olan arteryel ve kapillerlerin fibrinoid nekrozunu göstermektedir. Ancak histolojik değişiklikler hemolitik üremik sendrom ve ilerleyici sistemik sklerozda da görülenler ile benzer olabilir. Habis hipertansiyon oluşumundaki renovasküler hastalık glomerüler iskemiye yol açar, renin anjiyotensin sistemini aktive eder ve hipertansiyonu daha da artırır (53).

Hipertansif Ansefalopati : Kan basıncındaki değişikliklerde, serebral kan damarları genişleyerek ya da daralarak sabit bir serebral kan akışı olmasını sağlar ve bu otonöregülasyon sürecini sempatik sinir aktivitesi düzenlemektedir (58). HT' u olmayan bireylerde kan akımı 60-120 mmHg' nin üzerinde ortalama kan basıncında akımı sabit tutarken, hipertansif bireylerde akım arteryoller kalınlaşmadan ötürü 110-180 mmHg ortalama basınçta sabit tutulur (58). Ortalama arteryel basınç kritik bir düzeye eriştiğinde (yaklaşık 180 mmHg düzeyinde), önceden kasılmış ve artık bu denli yüksek basınçlara dayanamayan damarlar gerilir ve genişlemeye başlar; bu süreç kas tonüsü daha az alanlarda başlayıp düzensiz bir sosis ip görünümüne yol açar. Daha sonra olay yaygınlaşır ve diffüz vazodilatasyon halini alır. Bu vazodilatasyon, serebral kan akımında bir aksamayla yüksek basınç altında beyinde hiperperfüzyona neden olur ve perivasküler dokulara sıvı sızması sonucunda serebral ödem ve hipertansif ansefalopati gelişir (47).

Normotansif kişilerde ortalama arteryel basınç otonöregülasyon sınırlarının ötesinde yükseldiğinde hiperperfüzyon başlamaktadır. Daha önce normotansif olan hastalardan birdenbire hipertansiyon gelişenlerde, düşük hipertansiyon düzeylerinde ansefalopati gelişebilmektedir. Kronik hipertansiyonu olan hastalarda ansefalopati daha seyrek ancak daha yüksek kan basınçlarında ortaya çıkmaktadır (58).

Hipertansif Sol Kalp Yetmezliği : HT, çok sayıda mekanizma ile kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Bunlar, artmış periferel vasküler direncin kalp üzerine aşırı bir yük oluşturması, sol ventrikül hipertrofisinde olduğu gibi diyastolik disfonksiyon ile sol ventrikül kompliyansında azalma, uzun süreli hipertansiyonda ortaya çıkan akut miyokart enfarktüsü ve kardiyak aritmilerdir. Ciddi HT, art yük de belirgin artışa ve kalp yetmezliğinde dekompanzasyona neden olmaktadır (53).

Hipertansif Akut Miyokart Enfarktüsü ya da Kararsız Anjina : Akut miyokart enfarktüsü (AME), hipertansif krizlerin seyri sırasında ortaya çıkabilir. Artmış renin anjiyotensin sisteminin aktivitesi genellikle AME' nün erken safhasında ortaya çıkar (54). AME 'de aşırı yüksek kan basınçları (>180/110 mmHg) trombolitik tedavi için kesin bir kontrendikasyondur. Hastaların hipertansif acil durumları incelendikten sonra ilk yapılması gereken iskemik miyokardiyumun korunmasıdır. Ciddi hipertansiyon ile beraber olan AME' de öncelikle nitrat tedavisi başlanmalıdır. Kan basıncı aniden düşürülmemeli 24 saat içerisinde göreceli olarak azaltılmalıdır. Sistolik kan basıncı 180 mmHg' nın altına indirildiğinde trombolitik tedaviye başlanmalıdır. Alternatif olarak pirimer perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) uygun hastalarda denenebilir (53).

Hipertansif Aort Diseksiyonu : Hipertansiyon sıklıkla akut aort diseksiyonuna eşlik eder. Aort diseksiyonunun prognoz ve komplikasyonlarını belirleyen en önemli faktörler miyokardın kasılabilirliği, kan basıncı ve kalp hızıdır (53,59).

Aort diseksiyonun' da ilerleyen kan kütlesi aort içinde yalancı bir kanal oluşturur, bu genellikle ilk initma yırtığından distal yöne, daha ender olarak da proksimal yöne doğru genişler. Medyanın katmanları içinde diseksiyon meydana gelir ve adventisya içinden ya da geriye doğru intima içinden yırtılabilir. Yalancı kanal herhangi bir noktadan yeniden gerçel lümen içine açılabilir. Aort yan dallarından herhangi birinde kanlanma bozulabilir ve aort kapağında yetersizlik gelişebilir. Ölüm genellikle perikard boşluğuna ya da aortun sol plevra içine yırtılması sonucu gelişir (54,59).

Diseksiyon aort boyunca herhangi bir yerde başlayabilir, ancak en çok görülen iki bölge aort kapağından sonraki 5 cm' lik mesafe içinde proksimal çıkan aort ve subkalvya arteri çıkışının hemen ilerisinde inen torasik aorttur (23,59).

Hipertansif Akut İnme : İnme iskemik ya da hemorajik nedenlere bağlı olabilir.

İskemik inmenin başlangıcı anidir. Gelişmekte olan inmede, unilateral nörolojik işlev bozukluğu birkaç saat ya da birkaç gün içinde gelişir. İlerleme genellikle basamaklıdır; hastalığın stabil olduğu ara dönemler olabilir ya da sürekli ilerleme görülebilir (4,60).

Tamamlanmış akut inme daha sık görülür. Semptomlar hızla gelişerek tipik olarak birkaç dakika içinde maksimum düzeye ulaşır. Gelişmekte olan inme tamamlanmış inmeye dönüşebilir (9,60).

Gelişmekte olan inmenin ya da geniş çaplı bir tamamlanmış inmenin ilk 48-72 saatinde, serebral ödem, daha ender olarak da enfarktın genişlemsi nedeniyle, defisitler artabilir ve bilinç bulanıklığı oluşabilir. Ağır serebral ödem intrakraniyal yapılarda öldürücü yer değişikliğine neden olabilir (10,60).

Intraserebral kanama, beynin herhangi bir yerinde oluşabilir. Klinik açıdan en tahrip edici olanlar bazal ganglionlar, internal kapsül, talamus, serebellum ve beyin sapında yerleşenlerdir. Hematom, çevredeki beyin dokusunda diseksiyon kompresyon ya da yer değiştirmeye neden olabilir. Kanama ventriküler sistem içine olursa subaraknoid boşlukta kan toplanabilir (60).

İnmenin akut fazında kan basıncındaki yükseklik koruyucu bir rol oynayabilir. Sağlıklı bireylerde serebral kan akımı sıkı bir otoregülatuar mekanizma ile korunmaktadır. İnme sonrası bu otoregülatuar mekanizmalarda kayıp meydana gelmektedir. İskemik bölgenin perfüzyonu kan basıncına bağımlı hale gelir (49,60).

Akut inme sonrası dönemde kan basıncının hızlı düşürülmesinden ve hipotansiyondan kaçınılmalıdır. Genel görüş akut inmede hipertansif hastalar takip edilmeli ve tedavi edilmemelidir. Ancak hipertansif ansefalopati, aort diseksiyonu ve geniş intraserebral kanamalarda antihipertansif tedavi başlanmalıdır (53).

Preeklampsi-Eklampsi : Genellikle gebeliğin 20. haftasından sonra veya hidrops, mol hidatiform gibi trofoblastik hastalıkların erken safhasında ortaya çıkar . Gebelikte kan basıncı yükselmesi ve proteinüri ile karakterizedir. Gebelikte kan basıncı artışı 20. hafta öncesi normotansif olan gebenin kan basıncının sistolik 140 mmHg, diyastolik 90 mmHg olması olarak tanımlanır. Proteinüri ise 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde protein olmasıdır. Preeklampside altta yatan mekanizma anjiyotensin II gibi vazokonstriktör maddelere karşı yanıtta artış olmasıdır. Baş ağrısı, görme bozukluğu, mide ağrısı, serum kreatininde yükselme, trombositin 100 binin altına inmesi, mikroanjiopatik hemolitik anemi, laktik dehidrogenaz (LDH) enzimin' de artma, karaciğer transaminazlarında artış görülebilmektedir. Eklampside preeklampside farklı olarak konvülziyon vardır (54).

Preeklampsinin ve ciddi gestasyonel hipertansiyonun tespit edilmesi hospitalizasyon endikasyonudur. Aktivite kısıtlanması ve intravenöz magnezyum sülfat tedavisi eklampsi sıklığını azaltır. Antihipertansif ilaç seçimi fetüsa olan potansiyel zararı nedeniyle kısıtlıdır. Alfa-metil dopa fetüs üzerine düşük yan etkisi nedeniyle gebelik hipertansiyonu tedavisinde ilk seçenek ilaçtır (54).

Madde ve İlaç Kullanımı : Kokain, fenilsiklidin hidroklorid, liserjik asit dietilamid (LSD) ve amfetamin gibi bazı ilaçlar katekolamin deşarjına sebep olabilmektedir. Trisiklik antidepressanları, diğer sempatomimetikleri alan veya uzun süredir monoaminoksidaz kullanan hastaların tiamin içeren besin almalarında aynı soruna neden olmaktadır. Buna ek olarak feokromositoma, spinal kord hasarı, ciddi kafa travması da katekolamin deşarjına sebep olarak hipertansif krize neden olabilmektedir (49). Beta blokörlerin ani kesilmesi sempatik aktivite artışına benzer bir sendroma yol açar. Bundan da önemlisi koroner arter hastalığı olanlarda anjinaların kötüleşmesine, miyokart enfarktüsüne ve ani ölümlere sebep olabilir (61).

2.5 Mikroalbuminüri

2.5.1 Tanım

İdrara atılan çok çeşitli protein komponentleri, renal fonksiyonları göstermede kullanışlıdır. Normal idrara atılan proteinlerin büyük bir kısmı Tamm-Horsfall proteini olup bu protein renal tübüler hücrelerden kaynaklanmaktadır. Düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri (insülin, Beta2 mikroglobülin, tripsinojen) glomerüler bazal membran boyunca kolaylıkla filtre edilmekte ve tübüler hücreler tarafından geri emilmektedir. Bu proteinlerin idrara atılımındaki artış tübüler hasarı göstermektedir. Ayrıca orta büyüklükteki (40-150 kDa) plazma proteinleri glomerüler ultrafiltrat tarafından idrara atılmaları hemen hemen tamamen engellenmektedir. Bu proteinlerden herhangi birinin idrarda tespit edilmesi glomerüler bariyerdeki değişikliği göstermektedir. Albumin, transferin, immünglobülin G, seruloplazmin, YDK-L partikülleri bu son grup proteinlere örnektir (62).

Albumin idrar içerisine atılan anormal proteinlerin temelini oluşturmaktadır. Proteinüriyi incelemek için kullanılan metod dipstick olup 150-300mg/l arasındaki duyarlılığa sahiptir (62). MİA idrar proteini için kullanılan dipstick metodlarıyla ölçülemeyen anormal idrar albumin atılımı için kullanılan bir terimdir (63). MİA. genellikle 24 saatlik idrarda albumin atılım oranının 30-300 mgr oranında olması veya 20-200 mikrogram/ dak olmasıdır. MİA sıklıkla diyabetik hasta popülasyonunda görülmesine rağmen hipertansif bireylerde ve genel popülasyonda da gözlenmektedir (64).

Hipertansif hastalarda renal hasarı incelemek için kullanılan kan üre azotu, kreatinin ve proteinüri ölçümleri rölatif olarak duyarsızdır. Çünkü sadece mevcut hastalığın varlığını

gösterir. Bu nedenle böbrekler üzerine hipertansiyonun bilinmeyen etkisini incelemek için albuminin kantitatif ölçümü önem kazanmıştır (15)

İnsüline bağımlı diabetes mellitüslü hastalarda MİA, aşikar proteinüri ve renal yetmezliğin bulguları ortaya çıkmadan önceki diyabetik nefropati fazını yansıtmaktadır. İnsüline bağımlı diabetes mellitüs (İBDM) ' lü hastalarda MİA, aşikar proteinüri ve ilerleyici renal yetersizliğin gelişebileceğini gösteren glomerüler hasarın bir habercisidir. MİA, hem İBDM hem de insüline bağımlı olmayan diabetes mellitüs (İBODM)' lü hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bir habercisidir. Hipertansiyonun tedavisi, anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin kullanımı, idrar albumin atılımını azaltır ve bunlar İBDM ve İBODM' lü hastalardaki diyabetik renal hastalığın ilerlemesini durdurmada büyük yararı vardır (65).

Artmış idrar albumin atılımı ileri yaş, uzun süreli hipertansiyon, sigara içimi, kan basıncında aşırı artış, yüksek ürik asid düzeyleri, lipid profilinde bozulma, insülin direnci, endotel disfonksiyonu, artmış renin- anjiyotensin sistem aktivitesi ve tuza duyarlı kan basıncı gibi çok çeşitli metabolik ve metabolik olmayan nedenler ile ilişkilidir. Son zamanlarda MİA' nin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda erken renal hasarın ve kardiyovasküler olayların birer habercisi olabileceği bildirilmiştir (13).

İdrar albumin atılımı gün içerisinde geceye göre, yaklaşık %25 daha fazladır. Çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlı kişilerde %40-100 arasında varyasyon gösterebilir. Gün içerisindeki çeşitlilik yapılan büyük aktivitelere, yüksek kan basıncına ya da atılım hızındaki gerçek döngüsel ritme bağlı olarak ortaya çıkar (66). Obesite, egzersiz, dik postür, aşırı alkol kullanımı ve sigara idrar albumin atılımını artırır. Etnik durumda idrar albumin atılımı üzerinde rol oynayan diğer bir faktördür. Asya toplumlarında Avrupalılara göre daha yüksek oranda idrar albumin atılımı mevcuttur. Bunlara ilaveten idrar albumin atılımı ve kan basıncı siyah ırkta beyaz ırka oranla daha yüksektir. Muhtemelen nefrosklerozise bağlı olarak hem normotansif hemde hipertansiflerde idrar albumin atılımı ile yaş arasında bir korelasyon mevcuttur (62).

Proteinüri genellikle idrarın dipstick kullanılarak incelenmesi ile tespit edilir. Ancak son çalışmalarda altın standart olan 24 saatlik idrarda albumin-kreatinin oranının (AKO) ölçümü ile bu yöntem karşılaştırıldığında yüksek oranda yanlış pozitif ve negatif sonuçlar verdiği gözlenmiştir (67). İdrar albumin atılımının değerlendirilmesinde önemli olan nokta toplanan idrar örneklerinin sayısı ve özelliğidir. 24 saatlik idrar örneğinde AKO' nun hesaplanması en ideal yöntemdir (15).

Esansiyel Hipertansiyonda Mikroalbuminüri : Prevalans ve Kan Basıncı Düzeyiyle İlişkisi

Esansiyel HT' lu hastalarda proteinüri prevalansı %4-16 dır. Hipertansiyonun şiddeti, süresi ve yaş ile MİA oranında artış olmaktadır. Esansiyel HT' lu hastalarda idrar albumin atılımı ve kan basıncı değerleri arasında belirgin bir korelasyon saptanmıştır (68).

Hipertansif bireylerde hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı düzeyleri MİA ile orantılı olarak daha yüksektir. Mikroalbuminürik hipertansif hastalarda kan basıncı düzeyi özellikle de geceleri daha yüksektir (69). Albuminürinin varlığı ağır hipertansiyon ve son organ hasarı bulguları ile ilişkilidir (70).

Esansiyel Hipertansiyonda Mikroalbuminürinin Patogenezi

Esansiyel HT' lu hastalardaki artmış idrar albumin atılımının en az iki mekanizması mevcuttur: Glomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler bazal membranın artmış selektivitesi (15).

Glomerüler hidrostatik basınç afferent ve efferent glomerüler arteryollerin vazokonstruksiyonu-vazodilatasyonu ile düzenlenmektedir. Bu arteryollerin tonüsü farklı mekanizmalar ile düzenlenmektedir ve bunların pressör ve depressör maddelere duyarlılığı çok çeşitlidir. Örneğin efferent arteryol anjiyotensin II' nin pressör etkisine karşı oldukça duyarlıyken, afferent arteryol ise atrial natriüretik peptidin vazodilatatör etkisine oldukça duyarlıdır. Kalsiyum kanal blokörleri tercihen afferent arteryolleri , ACE inhibitörleri ise tercihen efferent arteryolleri dilate eder. Çok çeşitli endokrin, parakrin ve otokrin maddeler ve farmakolojik ajanlar sistemik kan basıncı üzerinde bağımsız bir etkisi olan intraglomerüler hemodinamiği etkileyebilmektedir (71).

Normal olarak sistemik arteryel basıncın artışı yükselmiş hidrostatik basıncın glomerüllere geçmesini engelleyen ve glomerüler hidrostatik basıncın değişmeden devam etmesini sağlayan glomerüler afferent arteryollerin vazokonstruksiyonuna neden olmaktadır. Böylece hipertansiyonun glomerül üzerine olan potansiyel hasarı engellenir. Eğer glomerüler afferent arteryolün otoregülatuar adaptasyonunda bir defekt meydana gelirse, bu durum glomerüler hidrostatik basınç artışına neden olur. Alternatif olarak efferent arteryolde meydana gelen aşırı vazokonstruksiyon intraglomerüler basınçta artışa neden olur (72).

Bu adaptasyon mekanizmalarının bozulması durumunda gelişen ilerleyici renal hastalığın tespiti önemlidir. Renal fonksiyonlar hipertansiyonun tuza duyarlı modellerinde tuza dirençli modellerine göre daha hızlı oranda bozulmaktadır (15).

Çeşitli oranda tuz alımının kan basıncı üzerindeki cevabına göre tuz duyarlı ya da tuza dirençli hipertansif hasta grupları karşılaştırıldığında, tuza dirençli bireylerde yüksek oranda

sodyum klorid alımının renal kan akımını, filtrasyon fraksiyonunu ve intraglomerüler basıncı azalttığı gözlenmiştir. Tuza duyarlı bireylerde renal kan akımı azalmış, filtrasyon fraksiyonu ve intraglomerüler basınç artmıştır. Tuza duyarlı olanlarda tuza dirençli olanlara göre MİA oranı daha fazladır. İntraglomerüler basınç ve idrar albumin atılımı arasında belirgin bir korelasyon mevcuttur. Tuza duyarlı hastalardaki daha fazla idrar albumin atılımının varlığı; ilerleyici yüksek renal hasarın prognostik bir habercisidir (73).

İdrar albumin atılımı sadece renal hemodinamik faktörlere bağlı değildir. Glomerüler bazal membranın seçiciliği de mikroalbuminüri üzerine etkilidir. Mikroalbuminüri glomerüler bazal mebranın anyonik yükünün kaybının bir sonucu olarak da ortaya çıkmaktadır. Bu durum bazal mebranın anyonik proteinleri bağlayan ve nötralize eden ilerlemiş glikalizasyon son ürünlerine sahip olan diyabetik hastalarda gözlenmiş olup bu durum albuminin membranı geçiş oranında artışa neden olur. Albuminüri; glomerüler bazal membranın artmış geçirgenliği, vasküler endotelial büyüme faktörü ve vasküler permabilite faktörü gibi mezengial ya da endotelial hücre faktörleri ile artırılan üretim ile meydana gelmektedir. Vasküler permabilite faktör, diyabetli ve glomerulonefritli hastalarda mikroalbuminüri ve proteinürinin patogeneğinde rol oynar (15).

Mikroalbuminüri ve Serum lipidleri

Esansiyel HT' da MİA ile hiperlipidemi birlikteliği sık gözlenir. İdrar albumin atılımının yüksek düzeyleri belirgin yüksek serum trigliserid, apolipoprotein-b ve düşük oranda YDL-K ile birliktedir (70).

Mikroalbuminüri ile hiperlipidemi arasındaki muhtemel ilişkinin nedeni diyet ile anormal lipid alımı olabilir. Normotansif, diyabetik olmayan obes bireylerde serum kolesterol ve apolipoprotein B düzeyleri arasında belirgin bir ilişki mevcuttur (15).

Proteinüri ve hiperlipidemi arasındaki ilişkinin diğer bir açıklaması da proteinin idrar ile kaybının serum lipoprotein düzeylerinde artışa neden olması olabilir. Bu bulgu büyük miktarlarda proteinin idrar ile kaybının total kolesterol, DDL-K ve apolipoprotein-a düzeyinde artışa yol açmasıyla açıklanabilmektedir. Ayrıca diyabetli hastalarda albuminin küçük miktarlarının idrar ile kaybı serum lipoprotein düzeylerinde belirgin miktarda artışa yol açmaktadır. Bu bulgular mikroalbuminürinin diyabet ve hipertansiyon için genetik yatkınlığa sahip normotansif bireylerde de bulunabileceğini göstermektedir (74).

Mikroalbuminüri ve hiperlipidemi arasındaki ilişkinin diğer bir açıklaması da, hiperlipideminin renal hasara yol açarak idrar albumin atılımını arttırmasıdır. Hiperlipideminin renal hastalığın ilerlemesinde rolü mevcuttur. Kolesterolde zengin diyet özellikle de HT ile birlikte ise albuminüri ve glomeruloskleroza neden olmaktadır.

Glomerüler mezengial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri arasındaki benzerlik ve vasküler düz kas hücrelerinin aterosklerotik olayda önemli rolü mezengial hücrelerde biriken lipidlerin glomeruloskleroza neden olabileceğini ya da olayı hızlandırabileceğini düşündürmektedir. Aterojenik lipoproteinler; glomerüler, endotelyal ve mezengial hücrelerdeki çok çeşitli sitoregülatuar maddeleri aktive ederek glomeruloskleroza neden olmaktadır. DDL-K, monositlerin endotel hücrelerine yapışmasını artırır ve bu durum inflamatuvar glomerüler hastalığın ilerlemesinde önemli bir faktördür (75).

Mikroalbuminüri, İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi

Esansiyel HT' a sahip çok sayıda hastada insülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı tanımlanmıştır. İnsülin direnci veya plazma insülin konsantrasyonu ile hipertansiyonun derecesi arasında direkt bir ilişki vardır. Diyabetli hipertansif hastalarda serum insülin düzeyindeki azalma, sistolik ve diyastolik kan basıncında azalmaya ve sodyum atılımında artışa neden olmaktadır (76).

Hiperinsülinemi, kardiyovasküler ve koroner arter hastalıkları için büyük risk taşımaktadır. Hiperinsülinemili hipertansif hastalarda, idrar albumin atılım miktarı oldukça fazladır. Hipertansif bireylerde idrar albumin atılımının, vücut kitle indeksi, tokluk plazma insülin düzeyi, oral glukoz tolerans testinin (OGTT) 0,30,60,90 ve 120. dakikalarda ölçülen serum insülin düzeyiyle ilişkisi mevcuttur (62).

Diyabeti olmayan bireylerde artmış idrar albumin atılımının varlığı gelecekte İBODM gelişebileceğini haber vermektedir. MİA, İBODM oluşumunu predispoze eden metabolik bozukluğun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (15).

İnsülin direnci ve MİA arasındaki belirgin ilişki kesin değildir. Çünkü MİA ve insülin direnci hipertansiyona genetik predispozisyonu olan diyabetik olmayan normotansif bireylerde de ortaya çıkmaktadır. İnsülin direnci genetik olarak geçmektedir. MİA ve glukoz artmış plazma insülin cevabı genetik olarak tanınabilir ve beraberce hipertansif durumdan ayırt edilebilir. Alternatif olarak insülin direnci, hiperinsülinemi ya da her ikisi mikroalbuminürinin bir sonucu olabilmektedir. Glukoz artmış plazma insülin cevabı ve MİA hipertansiyonun bir sonucu olabilir (76).

İnsülin doğrudan ya da dolaylı olarak çeşitli mekanizmalar ile idrar albumin atılımını arttırabilmektedir. İnsülin; ateroskleroz, renal hasar, kan basıncı ve lipid metabolizması üzerine etkisiyle MİA' ye yol açmaktadır. Aterosklerotik plak yapısı lipid, aşırı kollejen, köpük makrofajları ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. İnsülin intimal ve mediyal proliferasyona, kolesterol ve yağ asitlerinin birikimine, düz kas hücrelerinin

proliferasyonunu stimüle eder ve kollejen birikimine yol açar. İnsülin kolesterol ve trigliserid sentezini ve DDL-K reseptör aktivitesini artırır (77).

Hiperinsülinemi endotel fonksiyonunda değişiklik oluşturarak MİA' ye neden olmaktadır. Esansiyel HT ve MİA' si olan hastalarda endotel disfonksiyonunun bir göstergesi olan von Willebrand faktörün serum düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Benzer sonuçlar tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda da tariflenmiştir. Endotel hücrelerinin permabilitesindeki artış diyabetli ve esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüriye yol açmaktadır (15).

Mikroalbuminüri ve Kardiyovasküler Hastalık

Mikroalbuminüri ile kardiyovasküler komplikasyon, morbid olay, sol ventriküler hipertrofisi, miyokardiyal iskemi ve hipertansif retinopati insidansı artmıştır (15).

İdrar albumin atılımı artmış olan hastalarda aterosklerozun bir göstergesi olan karotid arter kalınlığında artış mevcuttur. Ateroskleroz arteriyel duvarın asemptomatik intimal kalınlaşması olarak çok sayıda arter yataklarında eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda karotid ateroskleroz gösterilmiş ve bu durum karotid arterlerin artmış intima-mediya kalınlaşması olarak tanımlanmıştır. MİA, arteriyel duvar içerisine aterojenik lipoprotein partiküllerinin daha büyük oranda geçmesine kolaylık sağlayabilen artmış damarsal geçirgenlik ve yaygın vasküler hastalığın bir göstergesidir (78).

Ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olay insidansı mikroalbuminüri hastalarda belirgin olarak daha yüksek oranda tespit edilmiştir (15)

İdrar albumin atılımı, kolesterol düzeyi ve diyastolik kan basıncı, kardiyovasküler komplikasyonlar için bağımsız birer risk faktörleridir. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi çeşitli faktörler de kardiyovasküler hastalıkların bir nedeni olmasına rağmen MİA' nin varlığı yeni başlamış mikrovasküler hastalıkların oldukça iyi bir göstergesi ve potansiyel nedensel faktörlerden çok daha iyi bir kardiyovasküler hastalık habercisidir (15).

İdrar albumin atılımı aterosklerotik olayda geç başlamış ise MİA subklinik aterosklerozisin bir belirleyicisidir. Eğer MİA erken atılmaya başlamış ise endotel disfonksiyonu gösterir (79).

MİA ve periferik arter hastalıkları özellikle hipertansif hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin bağımsız birer habercisidir (13).

Mikroalbuminüri ile ilişkili diğer durumlar

MİA, pek çok neden ile ilişkilidir. Yanık, travma, kas iskemisi, ya da pankreatitli hastaların akut dönemleri sırasında idrar albumin atılımında artış mevcuttur. Özellikle septik şok ya da solunumsal komplikasyonlar geliştiğinde daha yüksek oranda tespit edilmiştir. MİA, inflamatuvar barsak hastalıklarının akut atakları sırasında, romatoid artritte yüksek olarak

tespit edilmiştir. Bu bulgular MİA' nin muhtemelen akut faz reaktanı olabileceğini göstermektedir (15).

Sağlıklı böbrekler filtre edilen albuminin %99 dan fazlasını rezorbe edebilmektedir. Glomerüler vasküler permabilitedeki küçük artışlar renal tübüllerdeki filtre edilen albuminde artışa yol açmaktadır. Bu artışın sonucunda sistemik inflamasyonun başlamasından sonra albumin atılımında hızlı bir artış meydana gelir. MİA, C-reaktif protein gibi sistemik inflamasyonun diğer belirteçlerinden 2 gün önce belirlenebilir hale gelir (62).

Mikroalbuminüri üzerine anti-hipertansif ilaçların etkileri

Mikroalbuminüri'nin kardiyovasküler komplikasyonların bir habercisi olması nedeniyle MA üzerine antihipertansif ilaçların etkileri incelenmiştir (13).

Şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncının düşürülmesi MİA' yi azaltır. Farklı sınıflardaki antihipertansif ilaçlar MİA üzerine benzer etkilere sahiptir. Buna rağmen anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri diğer sıklıkla kullanılan antihipertansif ilaçlara göre MİA'yi çok daha etkili bir şekilde azaltmaktadır. Kalsiyum kanal antagonistleri, ACE inhibitörleri, beta-blokör ve alfa-blokörler 12 hafta boyunca verildiğinde MİA üzerinde benzer etkileri vardır. Beta blokör ya da kalsiyum kanal antagonistlerinin tek bir ajan olarak kullanımı MİA azaltılmasında etkilidir (80).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde Mayıs 2001-Mayıs 2003 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışma için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 2003/4 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Çalışma grubu JNC VI kriterlerine göre diyastolik kan basıncı 110 mmHg ve üzerinde olan non-diyabetik hipertansif kriz hastaları arasından seçilmiş olup, hastalar hipertansiyon için önceden hiçbir tedavi almamış ya da son 4 haftadır herhangi bir tedavi almayan olgular arasından seçilmiştir. Kontrol grubundaki hastalar acil kliniğine başvuran herhangi bir ilaç almayan, bilinen sistemik bir hastalığı olmayan normotansif non-diyabetik sağlıklı olgulardan seçilmiştir. Her iki grup için de dışlama kriterleri; 18 yaş altı, neoplastik hastalığı olanlar, renal yetmezliği olanlar (serum kreatinini >1.4 mg/dl), diabetes mellituslu hastalar (Kan glikoz düzeyi > 126 mg/dl, HbA1C >7mg/dl), üriner sistem enfeksiyonu, obesite (30kg/m²) olarak tespit edilmiştir.

Hipertansif kriz ile çalışmaya aldığımız hastalar son organ hasarının varlığına göre hipertansif öncelikli durum ve hipertansif acil durum olmak üzere iki gruba ayrıldı. Son organ hasarı olan grup hipertansif acil grubu, olmayan grup ise hipertansif öncelikli grup olarak kabul edildi. Her iki grup albuminüri değerlerine göre de MİA, MAA ve NA olarak 3 alt gruba ayrıldı. Sabah spot idrar örneğinde tespit edilen 30-300mg/l arasındaki değerler MİA olarak kabul edilirken, 30mg/l' nin altındaki değerler NA, 300mg/l' nin üzerindeki değerler MAA olarak kabul edildi. Aynı şekilde kontrol grubuna da bu ayırım uygulandı. Çalışmaya alınan hastalara çalışma öncesinde bilgi verilerek, katılımları için onay alındı.

Çalışma grubunda 52 hasta mevcut olup bunların 28' i (%53,8) "hipertansif acil", 24' ü (%46,1) "hipertansif öncelikli" durum idi. Kontrol grubu 30 bireyden oluşmaktadır. Çalışma grubu ve kontrol grubundaki tüm bireylerin tam bir hikayesi alınmış, fizik muayeneleri yapılmış ve serum YDL-K, DDL-K ve ürik asit değerleri rutin biyokimyasal yöntemler ile elde edilmiştir.

Çalışma grubumuzda hipertansif acil durumlarda mevcut son organ hasarları: Serebrovasküler olaylar (hipertansif ansefalopati, serebral enfarkt, intraserebral kanama), akut akciğer ödemi, aort disseksiyonu, akut miyokardiyal enfarktüs, kararsız anjina pectoris idi. Klinik olarak ya da tanısal testler (kan biyokimyası, tam idrar tahlili, göz fundus muayenesi,

EKG, bilgisayarlı tomografi, USG) kullanılarak mevcut son organ hasarları teşhis edilmiştir. Son organ hasarı olmayan diğer hipertansif krizler, “hipertansif öncelikli durumlar” olarak tanımlandı.

Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı Amerikan Hipertansiyon Cemiyetinin önerisine göre en az 5 dakika dinlendikten sonra, sağ koldan mercury sfingomanometre ile ölçülmüştür. Manşonun basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, sistolik basıncı, Korotkoff seslerinin kaybolması (faz 5) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmiştir. Arka arkaya en az üç ölçüm yapılarak en düşük değer kaydedilmiştir.

İnme Tanısı

Hipertansif krize bağlı olarak bilinç bulanıklığı, hemipleji, hemiparazi gibi çeşitli nörolojik semptomlar ile acil servise başvuran tüm hastalara kontrastsız beyin aksiyel tomografi çekirildi. Klinik olarak ve beyin aksiyel tomografideki bölgesel hipodansite varlığı değerlendirilerek hastaya serebral enfarkt tanısı konuldu. Hemorajik inmeler ise klinik olarak ve çekilen beyin aksiyel tomografideki hiperdens alanlar değerlendirilerek tanı konuldu.

Akut Miyokart Enfarktüsü Tanısı

Standart 12 derivasyonlu Nihon Kohden EKG cihazı ile hastaların EKG’ leri çekildi. Tipik göğüs ağrısı, kardiyak enzim (CK, CK-MB, Troponin -T) yüksekliği ve EKG’ sinde tipik ST yükselmesi (enfarktüs lokalizasyonuna ait en az ardışık iki derivasyonda ekstremitte derivasyonlarını için 1 mm, göğüs derivasyonları için 2 mm) kriterlerine sahip hastalar AME’ ü olarak kabul edildi.

Kararsız Anjina Pektoris Tanısı

Standart 12 derivasyonlu Nihon Kohden EKG cihazı ile hastaların EKG’ leri çekildi. Hastalar Braunwald sınıflamasına (81) göre kabul edilerek kararsız anjina pektoris tanısı konuldu.

Retinopati

Hipertansif kriz ile gelen tüm hastalara göz dibi muayenesi yapıldı. Hipertansif retinopati varlığı direkt oftalmoskop ile incelendi. Retinal lezyonlar Keith-Wagener-Barker klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı (8).

Ekokardiyografi

Hipertansif akciğer ödemi tablosuyla gelen hastalara durumları stabil hale geldikten sonra sol lateral pozisyonda Vingmed system 5 ekokardiyografi cihazı ile ekokardiyografileri temin edilerek sol ventrikül hipertrofisi tanısı konulmuştur.

Laboratuvar Çalışmaları

Hipertansif kriz ile acil servise başvuran hastalar Acil Dahiliye Gözlem Ünitesinde en az 24 saat gözlem altına alınarak albuminüri için sabah spot idrar örnekleri ve sabah açlık YDL-K, DDL-K, ürik asit, kan şekeri, değerlerinin biyokimyasal analizi için hastaların ön kol venlerinden 5 ml kan örneği plastik enjektörler ile alındı.

Aalbuminüri Ölçümü; 5 ml sabah spot idrar örneklerinin laboratuvara gönderilmesiyle doğrudan ölçülmüştür. MIA, ALBUMIN/MICROALBUMINURIA Code: 981660 kitiyle ILAB 900/1800 cihazında immunopresipitasyon yöntemiyle çalışılmıştır.

YDL-K, DDL-K, Ilab 900/1800 test (USA) otoanalizatöründe, IL test TM HDL Cholesterol 0018255740 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak kalorimetrik yöntemle çalışıldı.

Ürik Asit, Ilab 900/1800 test (USA) otoanalizatöründe, IL test TM Uric Acid 182517-40 (Instrumentation Laboratory, Italy) kiti kullanılarak enzimatik yöntemle çalışıldı.

Kan Şekeri, glikoz oksidaz yöntemiyle ILAB kiti ile ILAB 1800 otoanalizörü ile çalışıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmamızın verileri SPSS (ver.11.0) programına yüklenerek veriler değerlendirildi. Çalışma grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında student' s t testi ve ki kare testi, hipertansif kriz gruplarının MIA, MAA, NA yönünden ilişkisi varyans analizi, tu-key testi, hastalarda albuminüri ile serum YDL-K, DDL-K ve ürik asit arasındaki korelasyon Kruskal-Wallis testi, retinopati yönünden grupların değerlendirilmesinde iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testi kullanılmıştır. Değerlerimiz ortalama (X), standart hata (Se), sayı (n) ve yüzde (%) ile belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya grubunda hipertansif öncelikli durumdaki hastaların ortalama yaşları 57.9 ± 1.89 , hipertansif acil durumdaki hastaların 58.9 ± 1.50 idi. Kontrol grubundakilerin ortalama yaşları 55.80 ± 1.57 olarak bulunmuştu. Yaş yönünden gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışmaya grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin %60.7' si (17 kişi) kadın, %39.2' si (11 kişi) erkek, hipertansif acil durumdaki hastaların 58.3' ü (14 kişi) kadın, %41.6' sı (10 kişi) erkek idi. Kontrol grubundaki 30 bireyin %46.7' si (14 kişi) kadın, %53.3' ü (16 kişi) erkek idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 23.1 ± 2.8 kg/m², hipertansif acil durumdaki hastaların 24.6 ± 2.9 kg/m² idi. Kontrol grubundakilerin VKİ 23.9 ± 2.8 kg/m² idi. VKİ yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin sistolik kan basınçları ortalaması 216.66 ± 4.85 mmHg, hipertansif acil durumdaki hastaların 224 ± 6.59 mmHg idi. Kontrol grubundaki bireylerin 116 ± 2.11 mmHg olarak bulunmuştu. Sistolik kan basıncı yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin diyastolik kan basınçları ortalaması 134.96 ± 2.32 mmHg, hipertansif acil durumdaki hastaların 137.083 ± 2.97 mmHg 135.96 ± 1.86 mmHg idi. Kontrol grubundaki bireylerin 67.33 ± 1.82 mmHg olarak bulunmuştu. Diyastolik kan basınçları yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin YDL-K değerleri 50.67 ± 3.73 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 46.81 ± 2.24 mg/dl idi. Kontrol grubundaki bireylerin YDL-K değerleri 44.37 ± 1.40 mg/dl olarak bulunmuştu. YDL-K yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin DDL-K değerleri 118.86 ± 6.16 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 125 ± 6.84 idi. Kontrol grubundaki

bireylerin DDL-K değerleri 110.67 ± 3.91 mg/dl olarak bulunmuşdu. DDL-K yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin ürik asit değerleri 6.57 ± 0.30 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 6.90 ± 0.33 mg/dl idi. Kontrol grubundaki bireylerin 4.33 ± 0.26 mg/dl olarak bulunmuşdu. Ürik asit yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Olguların Karakteristikleri

	Hipertansif öncelikli grup	Hipertansif acil grubu	Kontrol grubu	P
n (%)	28 (53.8)	24 (46.1)	30 (36.6)	
K/E	17/11	14/10	14/16	
Yaş (yıl) ($x \pm Se$)	57.9 ± 1.89	58.9 ± 1.50	55.8 ± 1.57	
VKİ (kg/m ²)	23.1 ± 2.8	24.6 ± 2.9	23.9 ± 2.8	$P > 0.05$
Sistolik kan P (mmHg) ($x \pm Se$)	216.66 ± 4.85	224 ± 6.59	$116 \pm 2,11$	$p < 0.05^*$
Diastolik kan P (mmHg) ($x \pm Se$)	134.96 ± 2.32	137.083 ± 2.97	67.33 ± 1.82	$p > 0.05$
Total Kolesterol (mg/dl)	194.6 ± 9.3	206.8 ± 13	226 ± 5.9	$p > 0.05$
YDL-K (mg/dl)	$50.67 \pm 3,73$	46.81 ± 2.24	44.37 ± 1.40	$p > 0.05$
DDL-K (mg/dl)	118.86 ± 6.16	125 ± 6.84	110.67 ± 3.91	$p > 0.05$
Ürik asit (mg/dl)	6.57 ± 0.30	6.90 ± 0.33	4.33 ± 0.26	$p < 0.05^*$

*İki hipertansif grup arasında fark yoktur.

Hipertansif kriz ile başvuran hastaların %30.8' inde baş ağrısı, %28.8' inde göğüs ağrısı, %13.5' inde senkop, %11.8' inde baş dönmesi, %3.8' inde dispne, %3.82' sinde burun kanaması semptomları tespit edildi.

Hipertansif öncelikli durum ile hipertansif acil durum grubundaki hastaların MİA değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuşdu ($p<0.05$). Hipertansif öncelikli durum ile başvuran hastaların hiçbirinde makroalbuminüri tespit edilmedi. Hipertansif öncelikli durum ile hipertansif acil durum grubundaki hastaların NA değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hipertansif Kriz gruplarının MİA, MAA, NA yönünden ilişkisi

	Hipertansif öncelikli grup ($X\pm Se$)	Hipertansif acil grubu ($X\pm Se$)	Kontrol grubu ($X\pm Se$)	P
MİA (mg/l)	95.47± 13.26	185.00 ± 14.37	37.6±1.86	$p<0.05^*$
MAA (mg/l)	-	478.22 ± 31.35		-
NAA (mg/l)	22.67± 3.84	17.33± 4.48	10.88±1.20	$p>0.05$

* $p<0.05$ Her üç grup arasında fark anlamlıdır.

MİA, MAA ve NA olan alt grupların YDL-K, DDL-K ve ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 Hastalarda albuminüri ile serum YDL-K, DDL-K ve ürik asit arasındaki korelasyon

	n	YDL-K ($X\pm Se$)	DDL-K ($X\pm Se$)	Ürik asit ($X\pm Se$)	p
MİA	37	49.70±3.01	122.19±5.33	6.44±0.27	$p>0.05$
MAA	9	45.00±2.16	125.33±13.76	6.60±0.40	$p>0.05$
NA	6	51.00±8.33	108.50±8.17	6.38±0.92	$p>0.05$

MİA: mikroalbuminüri, MAA: makroalbuminüri, NA: normoalbuminüri

Hipertansif kriz ile başvuran ve mikroalbuminürisi olan hastalarda MİA ile YDL-K arasında negatif yönlü ($r:-0.07$), MİA ile DDL-K ve ürik asit arasında pozitif yönlü ($r:0.21$, $r:0.20$) bir ilişki olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0.05$).

Hipertansif kriz ile başvuran ve makroalbuminürisi olan hastalarda MAA değerleri ile YDL-K ve ürik asit arasında negatif yönlü ($r:-0.43$, $r:-0.32$), DDL-K ile pozitif yönlü ($r:0.29$) bir ilişki bulunmuştur ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Hipertansif kriz ile başvuran ve normoalbuminürik olan hastalarda NA değerleri ile YDL-K arasında pozitif yönlü ($r:0.61$), NA değerleri ile DDL-K ve ürik asit arasında negatif yönlü ($r:-0.14$, $r:-0.25$) ilişki bulunmuştur ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi ($p>0.05$).

Hastalar retinopati yönünden değerlendirilirken normoalbuminürik 6 hastanın hiçbirinde retinopati saptanmadı. Mikroalbuminürik ve makroalbuminürik bireyler retinopati yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştu ($p<0.05$). Mikroalbuminürik bireylerde %10.8 oranında retinopati görülürken makroalbuminürik bireylerin %66.7' sinde retinopati gözlenmişti. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Retinopati yönünden gruplar

	Var		Yok		Toplam
	n	(%)	n	(%)	
MİA	4	(10.8)	33	(89.2)	37
MAA	6	(66.7)	3	(33.3)	9

$P<0.05$ vs MİA

Son organ hasarı olan 24 hastanın 10' ununda (%41.6) nörolojik semptomlar tespit edildi. Bu hastaların 6' sında (%25.0) intraserebral kanama, 2 hastada (%8.3) serebral enfarkt, 2 hastada (%8.3) hipertansif ansefalopati mevcut idi. Hastaların 7' sinde (%29.1) kararsız anjina pektoris, 2 hastada (%8.3) AME, 4 hastada (%16.6) akut akciğer ödemi, 1 hastada (%4.1) aort diseksiyonu tespit edildi.

Hipertansif kriz nedeniyle başvuran hastaların mikroalbuminüri, makroalbuminüri ve normoalbuminüri varlığına göre son organ hasarları Tablo 4.5' de gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Albuminüri varlığına göre son organ hasarı

	MİA		MAA		NAA	
	n	%	n	%	n	%
AME	1	(2.7)	1	(11.1)	0	(0)
AAÖ	2	(5.4)	1	(11.1)	1	(16.7)
SVH	5	(13.5)	5	(55.5)	0	(0)
KAP	4	(10.8)	1	(11.1)	2	(33.3)
AAD	0	(0)	1	(11.1)	0	(0)

AME:akut miyokart enfarktüsü, AAÖ:akut akciğer ödemi, SVH:serebrovasküler hadise, KAP: kararsız anjina pektoris, AAD: abdominal aort diseksiyonu.

Çalışma grubundaki hastalar yatış periyodu boyunca takip edildiler. Hipertansif öncelikli durum olup beraberinde MİA' si pozitif olan hastalardan 3 hastada kararsız anjina pektoris , 3 hastada SVH, 1 hastada ise AME gelişti. Hipertansif acil durum ile gelip ilgili servislere yatırılan hastalardan MİA si pozitif olan 1 hasta AME, 2 hasta SVH nedeniyle öldüğü; MAA' si pozitif olan hastalardan 1' i AME , 1' i SVH nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Hipertansif kriz, diyastolik kan basıncının 110 mmHg' nin üzerine çıkması olarak tanımlanmaktadır. Akut son organ hasarı "hipertansif acil" durum olarak bilinmekteyken, son organ hasarının olmaması "hipertansif öncelikli" durum olarak tanımlanmaktadır. Hipertansif acil durumlar, kan basıncının parenteral ilaçlar ile birkaç saat içinde düşürülmesini gerektirmektedir. İlk 1-2 saatte ortalama kan basıncı %25 oranında düşürülmelidir. Hipertansif öncelikli durumlarda da acil tıbbi bakım gerekmektedir ancak kan basıncı 24-48 saat içerisinde acil serviste oral yoldan verilen ilaçlar ile düşürülebilir (8).

Hipertansif kriz tıbbi aciller içinde de önemli bir yere sahiptir. Zampaglione ve arkadaşları (9) yaptıkları bir çalışmada acil ünitelerine başvuranların %3' ünün hipertansif kriz nedeniyle başvurduklarını saptamışlardır. Preston ve arkadaşları (82) acil servise başvuran hastaların % 4.9' unda hipertansif kriz tespit etmişlerdir. Bu hastaların % 25' ini hipertansif acil, % 64.1' ini de hipertansif öncelikli durum olarak tespit etmişlerdir.

Cumhuriyet Üniversitesi Acil Dahiliye Gözlem Ünitesine Mayıs 2001-Mayıs 2003 tarihleri arasında yatan 670 hastanın %7.8' i (52 hasta) hipertansif kriz nedeniyle yatırılmıştır.

Acil servise başvuran hipertansif acillerin en sık gözlenen semptomları sırasıyla: göğüs ağrısı (%27), dispne (%22) ve nörolojik defisit (%21) olarak rapor edilmiştir (58). Çalışmamızda hastaların en sık gözlenen semptomları; baş ağrısı (%30.8), göğüs ağrısı (%28.8) ve nörolojik defisit (%19.2) olup bunu sırasıyla baş dönmesi (%11.8), dispne (%5.6) ve burun kanaması (%3.8) takip etmekteydi.

Preston ve arkadaşları (82), hipertansif acillerde sık gözlenen komplikasyonları pulmoner ödem (%21), akut koroner sendrom (% 28), serebrovasküler olaylar (%10), retinopati (%6) olarak tespit etmişlerdir. Santral sinir sistemi komplikasyonları inme, subaraknoid kanama, intraserebral kanama ve ansefalopatidir. Kardiyovasküler komplikasyonlar miyokardiyal enfarktüs, anjina, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem ve aort diseksiyonudur. Aort diseksiyonu en fazla gözden kaçan komplikasyondur (82).

Yaptığımız çalışmada son organ hasarı olan 24 hastamızın %41.6' sında (10 hasta) serebrovasküler komplikasyonlar tespit edildi. Bu hastaların %25' inde (6 hasta) intraserebral kanama, %8.3' ünde (2 hasta) serebral enfarkt, %8.3'ünde (2 hasta) hipertansif ansefalopati mevcut idi. Göğüs ağrısı ve nefes darlığı semptomları ile takip ettiğimiz 14 hastaların %58.4' ünde kardiyovasküler komplikasyonlar tespit edildi. Bu hastaların %29.1' inde (7 hasta)

kararsız anjina pektoris, %8.3' ünde (2 hasta) AME, %16.6' sında (4 hasta) akut akciğer ödemi, %4.1' inde (1 hasta) aort diseksiyonu mevcut idi. Bulduğumuz sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Mikroalbuminüri terimi; Viberti ve arkadaşları (83) tarafından insüline bağımlı diabetes mellitus' lü hastalarda 24 saatte 30 mg' in üzerinde idrar albumin atılımındaki subklinik yükselme olarak tanımlanmıştır. Bu terim esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da kullanılmaktadır. 1974 yılında Parving ve arkadaşları (84) esansiyel hipertansif hastalarda hipertansiyonun ağırlığı ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkiden bahsetmiştir. Yudkin ve arkadaşları (85) ise 1988 yılında ilk olarak diyabetik olmayan bireylerde MİA' yi tanımlamıştır. Bianchi ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada MİA' nin esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda renal ve kardiyak hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olabileceği yönünde bulgular elde etmişlerdir.

Mikroalbuminüri varlığında hiperlipidemi, KAH, periferik vasküler hastalık, AME ve inme sıklığı daha yüksek olarak bulunmuştur (62). MİA' li hastaların daha yüksek KB seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir. 1567 kişiyi kapsayan bir çalışmada MİA' li diyabetik olmayan grupta mikroalbuminürisi olmayan non diyabetik gruba göre sistolik KB' nin 18 mmHg daha yüksek olduğu gösterilmiştir (86). Bizim yaptığımız çalışmada da hipertansif kriz ile acil servise başvuran hastaların mikroalbuminüri prevalansını %71,15 oranında tespit ettik. Kontrol grubu olarak aldığımız normotansif hastalarda ise mikroalbuminüri prevalansını %13,33 oranında tespit ettik. Vakalarımızda literatürle uyumlu olarak tansiyonun şiddeti arttıkça mikroalbuminüri sıklığını daha yüksek oranda tespit ettik.

Esansiyel HT' da MİA ile hiperlipidemi birlikteliği sık gözlenir. İdrar albumin atılımının yüksek düzeyleri yüksek serum trigliserid, apolipoprotein-B ve düşük YDL-K ile birliktedir (70).

San Antonio kalp çalışmasında 316 diyabetik olmayan bireyde yapılan çalışmada MİA' si olanlarda, kan basıncı, trigliserid düzeyleri yüksek, YDL-K düzeyi düşük olarak bulunmuştur. Bu grupta miyokardiyal enfarktüs oranı daha yüksek olarak tesbit edilmiştir (87). Meksiko City Diyabet çalışmasında 1298 diyabetik olmayan bireylerde YDL-K düzeyi düşük, trigliserid, tokluk glukoz ve OGTT sırasında 2 saatlik insülin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (88). Bu çalışmalar göstermiştir ki mikroalbuminüri, yükselmiş, arteriyel basınç, ürik asit, DDL-K, trigliserit ve düşük YDL-K konsantrasyonları ile ilişkilidir.

Bizde hipertansif kriz ile acil servisimize başvuran mikroalbuminüri hastalarda MİA ile YDL-K arasında negatif yönlü, MİA ile DDL-K ve ürik asit arasında pozitif yönlü bir ilişki tespit ettik. Ancak belki de hasta grubunun azlığı nedeniyle ilişki katsayılarını anlamlı

bulamadık. Ayrıca makroalbuminürik hipertansif kriz ile başvuran hastalarda da benzer sonuçlar elde ettik.

Mikroalbuminüri' nin yaygın vasküler hasarın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Hipertansif bireylerde MİA sıklıkla aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkilidir. MİA, von Willebrand faktör, trombomodülin, fibrinojen, trombin-antitrombin III komplekslerinin artmış düzeyleri, bozulmuş fibrinolitik aktivite ile ilişkilidir. Bu faktörler protrombotik durumun birer göstergesidir. Bu faktörlerin artmış düzeyleri MİA' li hipertansif bireylerde yüksek kardiyovasküler riski göstermektedir (14). Diyabetik popülasyonda ve genel popülasyonda MİA, bağımsız olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalıktan önce ortaya çıkmaktadır (79).

11343 diyabetik olmayan MİA' li hipertansif hastada yapılan bir çalışmada MİA prevalansı %30 oranında bulunmuş olup hastaların %31'inde KAH, %24'ünde SVH, %6' sında inme, %7' sinde periferik vasküler hastalık tespit edilmiştir. MİA' si olmayan hastalarda bu oran sırasıyla %22, %14 ve %5 olarak tespit edilmiştir. MİA, KAH, SVH, inme ve periferik vasküler hastalığı olan bireylerde, bu hastalığı olmayan bireylere göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (89). 7 yıllık takiplerden sonra MİA' li hipertansif 54 hastanın 12' sinde kardiyovasküler olaylar gözlenirken, idrar albumin atılımı normal olan 84 hastanın sadece 2' sinde kardiyovasküler olay gözlenmiştir (90). Yapılan çalışmalar idrar albumin atılımı, kolesterol düzeyi ve diyastolik kan basıncının kardiyovasküler olayların bağımsız belirleyicileri olduğunu göstermiştir (15). Çeşitli risk faktörlerine sahip diyabetik olmayan 345 hipertansif hastada yapılan prospektif bir çalışmada 200 mg/24 saat' den daha yüksek MİA' ye sahip olan hastalarda kardiyovasküler olay riskinde belirgin oranda artış tespit edilmiştir (91). Yudkin ve arkadaşları (85) mikroalbuminüri hastaların %74' ünde KAHı tespit etmişlerdir. Haffner ve arkadaşları (92) 316 diyabetik olmayan Meksikalı-Amerikalı' da MİA' si olan hastalarda olmayanlara göre kalp krizi insidansını 3-4 kat daha fazla oranda tespit etmişlerdir.

Son zamanlarda AME' ne bir cevap olarak idrar albumin atılımının arttığı tesbit edilmiştir. AME' nün akut fazında MİA' de belirgin bir artış gösterilmiştir. Gosling ve arkadaşları (93) tarafından AME nedeniyle hastaneye kabul edilen 44 bireyde MİA' de geçici bir artış tespit edilmiştir. Berton ve arkadaşları (94) MİA varlığının AME' li hastalarda mortalitenin kuvvetli bir habercisi olduğunu göstermişlerdir. AME' de kabulden sonraki ilk 3 günde ölçülen idrar albumininde hafif ya da orta dereceli artışın erken mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

AME sonucu ortaya çıkan KKY' inde albuminin idrar ile atılımında artış mevcuttur. Etkilide ve arkadaşları (95) KKY olan AME grubunda KKY olmayan gruba göre MIA düzeyini daha yüksek bulmuşlardır. İdrar albumin atılımı Killip klasifikasyonuna göre sınıf 2-4 olan hasta gruplarında güçlü bir hastane mortalitesi belirleyicidir.

Mikroalbuminüri ile erken son organ hasarı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül kitle indeksi ve karotid arter duvar kalınlığı esansiyel HT' lu hastalarda belirgin olarak artmıştır (96). Albuminürinin varlığı ağır hipertansiyon ve son organ hasarı bulguları ile ilişkilidir. Bu olay yaşlılarda daha sıktır (16). Redon ve arkadaşları (97) mikroalbuminüri hastalarda sol ventrikül kitesinin daha fazla olduğunu ve sol ventrikül hipertrofisinin derecesinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Biesenbach ve arkadaşları (98) etkili bir antihipertansif tedaviye rağmen dirençli MIA' li hipertansif hasta grubunda KAH ve hipertansif retinopati prevalansını daha yüksek oranda bulmuşlardır. Bigazzi ve arkadaşları (99) common carotid arter intima ve media tabakasında kalınlık artışı bildirmişlerdir. Bu olay vasküler remodeling derecesinin daha yüksek olduğunu gösterir.

Yaptığımız çalışmada ise mikroalbuminürik hipertansif kriz ile başvuran hastalarda akut koroner sendromları %13.5 (%2.7 AME, %10.8 kararsız anjina pectoris), akut akciğer ödemi %5,4 oranında tespit ettik idi. Makroalbuminüri olan hastalarda akut koroner sendromu %22,2 (%11.1 AME, %11,1 kararsız anjina pectoris), akut akciğer ödemi %11.1, AAD ise %11,1 oranında tespit ettik. Mevcut bulgular mikroalbuminüri hastalarda diffüz vasküler ve organ hasarı bulgularının varlığını göstermiştir. Sonuç olarak mikroalbuminüri esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler hasar ve son organ hasarının erken bir habercisidir.

Serebrovasküler olaylar ile MIA arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Albumin atılımı ile nörolojik defisitün ağırlığı arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. 90 günlük mortalite hızı MIA' li inmeli bireylerde daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Albumin atılımının ölçülmesi inme sonrası artmış üç aylık mortalitenin önemli bir göstergesidir (100). Mikroalbuminüri iskemik inmenin bir habercisidir. MIA' li hipertansif hastalar normoalbuminürik hipertansif hastalar ile mukayese edildiğinde semptomatik serebral vasküler lezyonların prevalansında artış tespit edilmiştir (101). Cerasola ve arkadaşları (102) MIA' si olan hipertansif hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda SVH tespit etmişlerdir.

Yaptığımız çalışmada hipertansif kriz ile acil servise başvuran mikroalbuminürik hastalarda SVH prevalansını %13,5 oranında tespit ettik. Makroalbuminürik hipertansif kriz ile başvuran hastalarda %55.5 oranında SVH tespit ettik.

Esansiyel HT' lu hastalarda mikroalbuminüri oluşumunun en az iki mekanizması mevcuttur: Glomerüler hidrostatik basınç artışı ve glomerüler bazal membranın artmış selektivitesi (15). Glomerüler afferent arteriyolün otoregülatuar adaptasyonunda ortaya çıkan bir defekt, glomerüler hidrostatik basınçta artışa neden olur. Böylece hipertansiyonun etkisine bağlı olarak renal fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Bunun ilk göstergeside mikroalbuminüridir (72). Ayrıca glomerüler bazal membranın seçiciliğinin bozulması da mikroalbuminüri üzerine etkilidir. Mikroalbuminüri glomerüler bazal mebranın anyonik yükünün kaybının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (15).

Mikroalbuminüri tespitinin en iyi yöntemi 24 saatlik idrar örneklerinin toplanmasıdır. Ancak bu yöntem hastalar için oldukça zahmetli ve hatalı miktarda sıvı toplanmasına bağlı yanlış sonuçlar ortaya çıkarabilir. Son zamanlarda daha pratik ve daha kolay bir yöntem bulunmuştur. Bu da sabah spot idrar örneğinde albuminürinin hesaplanmasıdır. Sabah spot idrarında albuminüri bakılmasının bir avantajı da sabah idrarının gün boyu aktivite ve postürden çok daha az etkilenmesidir (63). Spot idrar örneklerinin sonuçları tanısaldır ve hipertansif hastalarda tanısal sonuçlara sahiptir. Albumin-Kreatinin oranının (AKO) hesaplanmasının MİA' nin tespitinde seçilmesi gereken bir yöntem olmasına rağmen, tek başına sabah spot idrarda MİA ölçülmesi ile AKO' nun ölçülmesi arasında herhangi bir farklılığın bulunmadığı tespit edilmiştir. Proteinürinin döngüsel ritmi AKO' nun yanlışlığına yol açan temel etmendir. İlaveten kreatin ölçümü yanlış pozitif sonuçların oranında bir artışa neden olmaktadır. AKO' nun ölçümü daha fazla laboratuvar çalışması gerektirmektedir. Tek başına MİA ölçümünün günlük klinik çalışmalarda çok daha kullanışlı bir yöntemdir. Spot idrar örneğinde mikroalbumin için önerilen 30-300 mg/l' lik düzeyleri yüksek oranda tanısal değere sahiptir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (67).

Yapılan çalışmalarda MİA' si olan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler olay insidansında artış olduğu tespit edilmiştir. MİA ve pek çok kardiyovasküler risk faktörü arasındaki ilişki nedeniyle MİA gelecekteki kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak kullanılabilir. Bu nedenle idrar albumin atılımının ölçülmesi kardiyovasküler riski göstermede kullanılabilen yararlı bir belirleyicidir.

Mikroalbuminürisi olan hastalarda serebrovasküler olay insidansında da artış mevcuttur. Hipertansif krizin organ hasarı üzerindeki önemli etkisine ilaveten MİA' nin varlığı hastaların mortalite ve morbiditesinde önemli bir belirleyicidir. Mikroalbuminüri ölçümü basit hızlı ve invazif olmayan teknik olup çok çeşitli durumlarda hastalığın ağırlığının ve komplikasyonlarının erken ve duyarlı bir göstergesidir. Eğer MİA mevcut ise ciddi komplikasyon olan hastaların çok yoğun tedavi edilmesi gerekmektedir. MİA ölçümü

hipertansif bireylerde yüksek riskli grubun erken belirlenmesinde faydalıdır. Bu nedenle Acil servise hipertansif kriz ile gelen hastalar mutlaka en az 24 saat yakın gözlem altına alınmalı ve bu hastalarda MİA rutin olarak bakılmalıdır. Eğer hasta "hipertansif acil durum" ise ve MİA' si var ise hasta hospitalize edilip tedavi ve izlemi daha sıkı bir şekilde yapılmalı, prognozu taburcu edildikten sonra da poliklinik kontrolleri ile takip edilmelidir. Eğer hasta "hipertansif öncelikli durum" ve MİA pozitifliği var ise yine bu hastalarda hospitalize edilmelidir. Çünkü bu hastaların "hipertansif acil" duruma dönüşme olasılığı yüksektir. Bizim çalışmamızda MİA pozitif hipertansif öncelikli olan 7 hasta yatış periyodu içinde hipertansif acil durum gelişmiştir (3 SVH, 3 KAP, 1 AME). Literatürdeki bilgilere göre (8,10,17) "hipertansif öncelikli durum" daki hipertansif kriz ile acil servise gelen hastaların hospitalize edilmeden acil servisten oral antihipertansif ilaçlar ile gönderilebileceği yönündedir. Bu hastaların acil dahiliye gözlem ünitesine en az 24 saat yatırılarak MİA ölçümü ile hastaların prognozları ve hospitalizasyon durumları tayin edilebilir. Böylece hipertansif kriz ile gelen hastalardaki oluşabilecek komplikasyon oranı ve hospitalizasyon gerekliliği acil serviste MİA ölçümü ile en alt yüzdeye inmiş olacaktır.

6. SONUÇLAR

1-Çalışmaya grubunda hipertansif öncelikli durumdaki hastaların ortalama yaşları 57.9 ± 1.89 , hipertansif acil durumdaki hastaların 58.9 ± 1.50 idi. Kontrol grubundakilerin ortalama yaşları 55.80 ± 1.57 olarak bulunmuşdu. Yaş yönünden gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

2- Çalışmaya grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin %60.7' si (17 kişi) kadın, %39.2' si (11 kişi) erkek, hipertansif acil durumdaki hastaların 58.3' ü (14 kişi) kadın, %41.6' sı (10 kişi) erkek idi. Kontrol grubundaki 30 bireyin %46.7' si (14 kişi) kadın, %53.3' ü (16 kişi) erkek idi. Cinsiyet yönünden gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$).

3- Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin sistolik kan basınçları ortalaması 216.66 ± 4.85 mmHg, hipertansif acil durumdaki hastaların 224 ± 6.59 mmHg idi. Kontrol grubundaki bireylerin 116 ± 2.11 mmHg olarak bulunmuşdu. Sistolik kan basıncı yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$).

4-Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin diyastolik kan basınçları ortalaması 134.96 ± 2.32 mmHg, hipertansif acil durumdaki hastaların 137.083 ± 2.97 mmHg 135.96 ± 1.86 mmHg idi. Kontrol grubundaki bireylerin 67.33 ± 1.82 mmHg olarak bulunmuşdu. Diyastolik kan basınçları yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$).

5-Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin YDL-K değerleri 50.67 ± 3.73 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 46.81 ± 2.24 mg/dl idi. Kontrol grubundaki bireylerin YDL-K değerleri 44.37 ± 1.40 mg/dl olarak bulunmuşdu. YDL-K yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

6-Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin DDL-K değerleri 118.86 ± 6.16 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 125 ± 6.84 idi. Kontrol grubundaki bireylerin DDL-K değerleri 110.67 ± 3.91 mg/dl olarak bulunmuşdu. DDL-K yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

7-Çalışma grubunda hipertansif öncelikli durumdaki bireylerin ürik asit değerleri 6.57 ± 0.30 mg/dl, hipertansif acil durumdaki hastaların 6.90 ± 0.33 mg/dl idi. Kontrol grubundaki

bireylerin 4.33 ± 0.26 mg/dl olarak bulunmuşdu. Ürik asit yönünden çalışma grubu ile kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak önemliydi ($p < 0.05$).

8-Hipertansif Kriz gruplarının ve kontrol grubunun MİA, MAA, NA yönünden ilişkisini araştırdık. Hipertansif öncelikli durum ile hipertansif acil durum grubundaki hastaların MİA değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuşdu ($p < 0.05$). Hipertansif öncelikli durum ile başvuran hastaların hiçbirinde makroalbuminüri tespit edilmedi. Hipertansif öncelikli durum ile hipertansif acil durum grubundaki hastaların NA değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli değildi ($p > 0.05$).

9-Çalışma grubundaki hastalarda albuminüri ile serum YDL-K, DDL-K ve ürik asit arasındaki ilişki araştırıldı. Hipertansif kriz ile başvuran ve mikroalbuminürisi olan hastalarda MİA ile YDL-K arasında negatif yönlü ($r: -0.07$), MİA ile DDL-K ve ürik asit arasında pozitif yönlü ($r: 0.21$, $r: 0.20$) bir ilişki olmasına rağmen bu ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($p > 0.05$). Hipertansif kriz ile başvuran ve makroalbuminürisi olan hastalarda MAA değerleri ile YDL-K ve ürik asit arasında negatif yönlü ($r: -0.43$, $r: -0.32$), DDL-K ile pozitif yönlü ($r: 0.29$) bir ilişki bulunmuştur ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$). Hipertansif kriz ile başvuran ve normoalbuminürik olan hastalarda NA değerleri ile YDL-K arasında pozitif yönlü ($r: 0.61$), NA değerleri ile DDL-K ve ürik asit arasında negatif yönlü ($r: -0.14$, $r: -0.25$) ilişki bulunmuştur ancak bu ilişki istatistiksel olarak önemsizdi ($p > 0.05$).

10-Çalışma grubundaki hastalar retinopati yönünden değerlendirildi. Normoalbuminürik 6 hastanın hiçbirinde retinopati saptanmadı. Mikroalbuminürik ve makroalbuminürik bireyler retinopati yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştu ($p < 0.05$). Mikroalbuminürik bireylerde %10.8 oranında retinopati görülürken makroalbuminürik bireylerin %66.7' sinde retinopati gözlenmişti.

11-Son organ hasarı olan 24 hastanın 10' ununda (%41.6) nörolojik semptomlar tespit edildi. Bu hastaların 6' sında (%25.0) intraserebral kanama, 2 hastada (%8.3) serebral enfarkt, 2 hastada (%8.3) hipertansif ansefalopati mevcut idi. Hastaların 7' sinde (%29.1) kararsız anjina pectoris, 2 hastada (%8.3) AME, 4 hastada (%16.6) akut akciğer ödemi, 1 hastada (%4.1) aort diseksiyonu tespit edildi.

12- Çalışma grubundaki hastalar yatış periyodu boyunca takip edildiler. Hipertansif öncelikli durum olup beraberinde MİA' si pozitif olan hastalardan 3 hastada KAP, 3 hastada SVH, 1 hastada ise AME gelişti. Hipertansif acil durum ile gelip ilgili servislere yatırılan hastalardan MİA si pozitif olan 1 hasta AME, 2 hasta SVH nedeniyle öldüğü; MAA' si pozitif olan hastalardan 1' i AME , 1' i SVH nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1-Murray CJ, Lope AD. Evidence-based health policy-lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 1996; 274: 740-43.
- 2-1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17(2) : 151-83.
- 3-Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNCVI). *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
- 4-Arıcı M, Çağlar Ş. Hipertansiyon ve oluşturduğu sorunlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2002; 33(1): 4-9.
- 5-Onat A ve Yazıcı M, Eryonucu B. TEK HARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2002;30(11):694-9.
- 6-Gudbrandsson T. Malignant Hypertension. A clinical follow-up study with special reference to renal and cardiovascular function and immunogenic factors. *Acta Med Scand* 1981; 650:1-62.
- 7-Calhoun DA, Oparil S. Hypertensive crises since partial victory. *N Eng J Med* 1995; 332: 1029-30.
- 8-Varon J, Marik P. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. *Chest*. 2000;118:214-27.
- 9-Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M ve ark. Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 1996;27:144-7.
- 10-Nolan CR, Linas SL. Malignant hypertension and other hypertensive crises. In *Diseases of Kidney*, edn 6. Edited by Schrier RW, Gottschalk CW Boston: Little, Brown; 1997 : 1475-1554.
- 11-Horny A, Asmar R. Microalbuminuria and arterial hypertension. *Presse Med* 1999; 28(11): 597-604.
- 12-Boulatov VA, Stenchjem A, Os I. Association between Albumin : Creatinine Ratio and 24 -Hour Ambulatory Blood Pressure in Essential Hypertension. *AJH* 2001; 14 : 338-44.
- 13-Rossa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-54.

- 14-Jager A, Kostense JP, Ruhe GH ve ark . Microalbuminuria and Peripheral Arterial Disease are Independent Predictors of Cardiovascular and All-Cause Mortality, Especially Among Hypertensive Subjects. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1999; 19:617-24.
- 15-Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Amj Kidney Dis* 1999 ; 34 (6) : 1139-41.
- 16-Rambausek M, Fliser D , Ritz E. Albuminuria of hypertensive patients. *Clin Nephrol* 1992; 38 (1): 40-5.
- 17-Sharma S, Kortas C, Prisant LM. Hypertension. *EMJ* 2002; 3(1); 284-7
- 18-Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ, Hopkins PN ve ark.: Are there interactions and relations between genetic and environmental factors predisposing to high blood pressure. *Hypertension*.1991; 18 (3) : 29-37.
- 19- Williams RR, Hunt SC, Hasstedt SJ ve ark. Multigenic human hypertension: Evidence for subtypes and hope for haplotypes. *J Hypertens* 1990; 8 (17): 39-46
- 20-Julius S. Autonomic Nervous System Dysregulation in Human Hypertension *Am J Cardiol*. 1991; 67(10): 3B-7B.
- 21-Kumbasar A. Arteriyel Hipertansiyon. İliçin G, Ünal S, Biberoğlu K (Eds). *Temel İç hastalıkları, Güneş Kitabevi, Ankara, 1996; 267-84.*
- 22-Aalkjaer C, Heagerty AM. Evidence for Increased Media Thickness, Increased Neuronal Amine Uptake, and depressed Excitation-Contrction Coupling in Isolated Resistance Vessels From Essential Hypertensives. *Circ Res*. 1987; 61 (2): 181-6.
- 23- Kaplan, N.M. Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis; Heart Disease. Edited by Eugene Braunwald, 1992; 817-32.
- 24-Heagerty AM, İzzard A.S. Blood Vessels and Human Essential Hypertension. *Int J Cardiol*. 1998; 20:15-20.
- 25-Björntorp P. Classification of Obese Patients and Complications Related the Distribution of Surplus Fat. *Nutrition* 1990; 6 (2): 131-7.
- 26-Ostlund R, Staten JR. The Ratio of Waiset-to-hip Circumference, Plasma İnsulin Level, and Glucose İntolerance as Independent Predictors of the HDL2 Cholesterol Level in Older Adults. *N Engl J Med* 1990; 322 (4): 229-34.
- 27-Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 647-52.
- 28-Weder AB, Black HR, İzzo JL ve ark. *Membrane sodium transport. Hypertension Primer*. Dallas; American Heart Assøciation, 1993:36-7.

- 29-Bova S, Blaustein MP. Effects of an Endogenous Digitalis-like Factor (ELDF) on Heart and Aorta. *Hypertension* 1990; 16: 316.
- 30-Cardillo C, Kilcoyne CM, Quyyumi AA ve ark. Increased contribution of endogenous endothelin to regulation of vascular tone in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1997;22: 189-92.
- 31-Cohn JN. Is there a role for endothelin in the natural history of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 604-6.
- 32-Blanckstein W, Graafsma SJ. Adrenoceptors on blood Cells in Patients with Primary Hypertension: Correlation with Blood Pressure and Related Variables. *J Hypertens.* 1993; 11 (9): 995-1002.
- 33-Kaplan NM. Renin profiles. The unfulfilled promises. *JAMA* 1997; 238: 611-3.
- 34-Cardillo C, Panza JA. Impaired endothelial regulation of vascular tone in patients with systemic arterial hypertension. *Vasc Med* 1998; 3 (2): 138-44.
- 35-Ferrianni E, Buzzigoli, G. Insulin resistance in Essential Hypertension. *N Engl J Med.* 1997; 317-50.
- 36-Muirhead EE. Discovery of the Renomedullary System of Blood Pressure control and its Hormones. *Hypertension* 1990; 15:114-7.
- 37-Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1998; 17: 1595-1607.
- 38-Peters RV, Zoeller RT, Hennessey AC ve ark. The Control of Circadian Rhythms and the Levels of Vasoactive Intestinal Peptide mRNA in the Suprachiasmatic Nucleus are Altered in Spontaneously Hypertensive Rats. *Brain. Res.* 1994; 639(2): 217-27.
- 39-Kaplan, N.M, Lieberman E., Neal WW. *Clinical Hypertension*. Baltimore, Williams and Wilkins. 1998; 47-52.
- 40-Witteaman, JCM, Willett WC. Relation of Moderate Alcohol Consumption and Risk of Systemic Hypertension. *Am J Cardiol.* 1990; 65: 633-6.
- 41-Cruickshank JM, Neil-Dwyer G. Acute Effects of Smoking on Blood Pressure and Cerebral Blood Flow. *J Hum Hypertens.* 1989; 3 (6): 443-9.
- 42-Folkow B. *Pathophysiology of Hypertension: Differences Between Young and Elderly.* *J Hypertens.* 1993; 11(4): 21-4.
- 43-Gleerup G, Persson R. Serotonin-Induced Platelet Aggregation Predicts the Antihypertensive Response to Serotonin Receptor Antagonists. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993; 44 (2): 121-5.
- 44-Shepherd JT. Increased systemic vascular resistance and primary hypertension: the expanding complexity. *J Hypertens.* 1990; 8 : 15-27.

- 45- Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-6
- 46- Vasari RS, Larson MG, Leip EP ve ark. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7
- 47- Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, ve ark. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ* 2001; 323: 75-81.
- 48- Pignone M, Mulrow CD. Using cardiovascular risk profiles to individualise hypertensive treatment. *BMJ* 2001; 322: 1164-6
- 49- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure; prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-73.
- 50-Whelton PK, He J, Perneger TV ve ark. Kidney damage in benign essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 177-83.
- 51-Sica D. Hypertension Complications: Kidney. Crawford M, Dimarca J (Eds). Mosby 2001; Section 3: 5.1-5.8.
- 52-Ruilope LM. The kidney and cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 243-54.
- 53-Beevers DG, Lip GYH. Hypertensive Crises. Crawford M, Dimarca J (Eds). Mosby Section. 2001; 3: 9.1-9.8.
- 54-Yıldız A, Çatakoğlu AB, Başkurt M, Erdine S. Hipertansit Krizlere Güncel Yaklaşım. *T Klin J Cardiol* 2002; 15 : 329-39.
- 55-Bales A. Hypertensive crisis. *Postgrad Med* 1999; 105 (5): 119-26.
- 56-Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet* 2000 ; 356: 411-17.
- 57-Kaplan NM. Hypertensive crisis. *Clinical Hypertension*.(ed) Baltimore, Williams and Wilkins. 1998: 265-80.
- 58-Bisognano J, Orsini AN. Malignant Hypertension. *EMJ*. 2002 : 13(3): 118-21.
- 59-Beers MH, Berkow R.(Eds). *Aort Dissection. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 1999; 17.ed.:1779-81.
- 60-Beers MH, Berkow R.(Eds). *Acute Stroke. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*. 1999; 17.ed.; 1417-27.
- 61-Houston MC ve Hodge R. Beta adrenergic blocker withdrawal syndromes in hypertension and other cardiovascular disease. *Am Heart J* 1998; 116: 514-23.

- 62-Lydakis C, Lip GYH. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Q J Med* 1998; 91: 381-91.
- 63- Bouşatov V, Stenehjem A, Os I. Association between Albumin : Creatinine Ratio and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure in Essential Hypertension. *AJH* 2001; 14: 338-44.
- 64- Diercks GF, Van Boven AJ, Hillege JL. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator. *Can J Cardiol* 2002; 18 (5) : 525-35.
- 65-Messent JW, Elliot TG, Hill RG ve ark. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three-year follow-up study. *Kidney Int* 1992; 41: 836-9
- 66- Eshoj O, Rasmussen B, Larsen ML ve ark. Comparison of overnight, morning and 24 hour urine collections in the assesment of diabetic microalbuminuria. *Diabet Med* 1987; 4: 531-3
- 67-Derhasching U, Kittler H. Microalbumin measurement alone or calculation of the albumin creatinin ratio for screening of hypertension patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ;17(1) :81-5.
- 68-West JNW, Gosling P, Dimmitt SB ve ark. Non-diabetic microalbuminuria in clinical practice and its relationship to posture, exercise, and blood pressure. *Clin Sci* 1991; 81: 373-7
- 69-Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Association between hyperlipidemia and microalbuminuria in essential hypertension. *Kidney Int* , 1999; 71: 10-3.
- 70-Bianchi S. Miroalbuminuria in Essential Hypertension. *Journal of Nephrology* 1997; 10 (4) : 216-8.
- 71-Edwards RM. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 1983; 244: 526-34
- 72-Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG ve ark. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potential adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85-93
- 73-Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L ve ark. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 855-8
- 74-Pontremoli R, Sofia A, Ravera M. Prevalence and Clinical Correlates of Microalbuminuria in Essential Hypertension. *Hypertension*. 1997;30:1135-43.
- 75- Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M ve ark. Microalbuminuria, cardiovascular and renal risk in primary hypertension. *J Am Soc Nephrol*, 2002 ;3 : 169-72.
- 76-Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, ve ark. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-7

- 77-Modan M, Halkin H, Almog S ve ark. Hyperinsulinemia. A link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985; 75: 809-17
- 78-Myykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH ve ark. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. *Stroke* 1997 ; 28(9): 1710-6.
- 79-Jensen JS, Rasmussen BF, Strandgaard S ve ark. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and Risk of Ischemic Heart Disease. *Hypertension*. 2000; 35:898.
- 80- Heeg JE, DeJong PE, van der Hem GK ve ark. Reduction of proteinuria by converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1989; 36: 272-9
- 81-Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 75: 993-7.
- 82-Preston RA, Baltodano NM, Cienki J, Materson BJ. Clinical presentation and management of patients with uncontrolled, severe hypertension: results from a public teaching hospital. *J Hum Hypertens*. 1999;13:249-55.
- 83-Viberti GC, Hill RD, Jarret RD ve ark. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982; I: 1430-2.
- 84-Parving HH, Jensen HA, Mogansen CE ve ark. Increased urinary albumin excretion rate in benign hypertension. *Lancet* 1974; i: 1190-2
- 85-Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non diabetic subjects. Islington Diabetes Survey. *Lancet* 1988 2: 530-3.
- 86-Crillo M. Microalbuminuria in nondiabetic adults: Relation of blood pressure, body mass index, plasma cholesterol levels and smoking: The Gubbio Population Study. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1933-9.
- 87-Haffner S, Stern MP, Gruber MK ve ark. Microalbuminuria. Potential marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Arteriosclerosis* 1990; 727-31.
- 88-Haffner MS, Gonzales C, Valdez RA ve ark. Is microalbuminuria part of the prediabetic state? The Mexico City Diabetes Study. *Diabetologia* 1993; 36: 1002-6.
- 89-Agrawal B, Berger A, Wolf K. Microalbuminuria screening by reagent strips predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 223-8.
- 90-Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D ve ark. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension predicts. *J Hypertens*. 1998; 16: 1325-33.
- 91-Agewall S, Wilkstrand J, Ljungman S ve ark. Does microalbuminuria predict cardiovascular events in non diabetic men with treated hypertension? Risk Factors Intervention Study Group. *Am J Hypertens* 1995 8: 337-42.

- 92- Haffner S, Stern M, Kozlowski GK, ve ark. Microalbuminuria. A marker for increased cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 727-31.
- 93-Gosling P. Microalbuminuria and cardiovascular risk: A word of caution. *J Hum Hypertens* 1998; 12: 211-3.
- 94-Berton G, Citro T, Palmieri R ve ark. Albumin Excretion Rate Increases During Acute Myocardial Infarction and Strongly Predicts Early Mortality. *Circulation* 1997;96: 3338-45.
- 95-Ellekilde G, von Eyben FE, Holm J, Hemmingsen L. Above-normal urinary excretion of albumin and retinol-binding protein in patients with acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1993; 39(11):2350-1.
- 96-Pontremoli R, Nicoletta C, Viazzi F ve ark. Microalbuminuria Is an early Marker of Target Organ Damage in Essential Hypertension. *AJH* 1998 ; 11 :430-8.
- 97-Redon J, Liao Y, Lozano JV ve ark. Factors related to the presence of microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1994; 7: 801-7.
- 98-Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol.* 1994; 41: 211-8.
- 99-Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R ve ark. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hum Hypertens.* 1995; 9: 827-33.
- 100-Turaj W, Slowik A, Wyrwicz PU ve ark. The prognostic significance of microalbuminuria in non-diabetic acute stroke patients. *Med Sci Monit* 2001; 7 (5): 989-94.
- 101- Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M ve ark. Microalbuminuria, cardiovascular and renal risk in primary hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol,* 2002 ; 3: 169-72.
- 102-Cerasola G, Cottone S, Mule G ve ark. Microalbuminuria as a predictor of cardiovascular damage in essential hypertension. *J Hypertens.* 1989; 7 (6): 332-3.