



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DİPPER VE NON DİPPER HİPERTANSİYON
HASTALARINDA ADMA(ASİMETRİK DİMETİL
ARJİNİN) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Adem GÜNGÖR

**İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE**

**DÜZCE
2010**

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde maddi ve manevi desteğini hiç bir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE' ye,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Necip AYTUĞ, Doç. Dr. Zerrin BİCİK, Yrd. Doç. Dr. Hakan CİNEMRE, Doç. Dr. Yusuf AYDIN ve Uzman Dr. Zeki SOYPAÇACI' ya,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsat ve şansını bulduğum Doç. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. Hakan ÖZHAN, Yrd. Doç. Dr. Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Peri ARBAK, Doç. Dr. Öner BALBAY, Doç. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA, Prof. Dr. M. Faruk GEYİK, Doç. Dr. Davut ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIRIM' a

İstatistik çalışmalarında yardımları için değerli hocam, Doç. Dr. Yusuf AYDIN' a,
Asistanlığım süresince benden yardımlarını esirgemeyen ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Yardımlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, biricik kızıma, aile büyüklerime ve kardeşime, tüm kalbimle

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Adem GÜNGÖR

İÇİNDEKİLER

KONULAR	SAYFA
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATERYAL ve METOD.....	25
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	34
ÖZET.....	39
SUMMARY.....	40
KAYNAKLAR.....	42
ÖZGEÇMİŞ.....	50

SİMGE ve KISALTMALAR

ACE	: Anjiotensin konverting enzim
ADMA	: Asimetrik Dimetil Arjinin
AKBİ	: Ambulatuvar Kan Basıncı İzleme
AT-1	: Anjiotensin reseptör antagonisti 1
DHT	: Dipper Hipertansiyon
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
ELISA	: Enzyme İmmunoassay
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprptein
HT	: Hipertansiyon
JNC	: Joint National Committee
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NDHT	: Non-Dipper Hipertansiyon
NO	: Nitrik Oksit
PRA	: Plazma Renin Aktivitesi
PRMT 1	: Protein arjinin metil transferaz tip 1
RAA	: Renin-Anjiotensin-Aldesteron
RAS	: Renin Anjiotensin Sistemi

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SVH : Sol ventrikül hipertrofisi

VKI : Vücut Kitle İndeksi

vWF : Von Willebrand Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1 Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler

Şekil-2 Metilarjinin metabolizması

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1 JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Tablo-2 ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Tablo-3 Primer Hipertansiyon ve Sodyumun Rolü

Tablo-4 Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler

Tablo-5 Yeni tanı konulmuş Hipertansiyon'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007)

Tablo-6 Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısal değerlendirme

Tablo-7 Hipertansif hastada kardiyovasküler riskin derecelendirilmesi

Tablo-8 Dipper ve Non-Dipper grubuna ait demografik ve laboratuvar özellikleri

Tablo-9 Hipertansif hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı

Tablo 10. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin dipper ile non-dipper grupları arası karşılaştırılması

Tablo 11. Gruplar arası ADMA seviyelerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon (HT) yaygın olarak görülen bir kronik hastalık olup inme, kalp krizi, böbrek hastalıkları ve diğer damarsal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi oluşabilecek komplikasyonların insidansında azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlayabilir. KB, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir (1). Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, KB en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir (2). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritim yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına yol açmıştır. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (3).

Diüurnal kan basıncı varyasyon bozukluğundaki mekanizma hala tam olarak netlik kazanmamıştır, muhtemelen geceleri otonomik sistemdeki denge sempatik sinir sistemi lehine kaymaktadır (4). Uyku döneminde kan basıncının %10–20 azalma göstermemesi, non-dipper HT' nin hedef organ hasar riski, özellikle kalp (sol ventrikül hipertrofisi (SVH)), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokardiyal infarkt (Mİ), inme ve böbrek hasarı (albüminüri ve son böbrek yetmezliği) ile ilişkilidir.

Nitrik oksit (NO), kardiyovasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynar ve NO salınımının bozulması kardiyovasküler hastalıklar açısından önemlidir ve asimetrik dimetil arjinin (ADMA), NO sentezinin endojen inhibitörüdür (5).

HT (7), Hiperkolesterolemi (8), Diabetes Mellitus (DM) (9), periferik arter hastalığı (10) ve KKY (11) de hastalarda serum ve plazma ADMA seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. ADMA seviyelerinin artışı brakial arterdeki (8) endotelial NO aracılı vazodilatasyonun

bozulması ve aynı zamanda karotid arter intima-media kalınlığı ve aterosklerozun noninvaziv ölçümü (9) ile ilişkilidir.

Bu çalışmanın amacı hipertansiyon hastalarında yüksek olarak bulunan ve aterojeniteyi gösteren ADMA seviyelerinin Dipper ve Non-Dipper hipertansiyon paterni gösteren hastalar arasında farklı olup olmadığının araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Hipertansiyon Epidemiyolojisi ve Sınıflaması

Hipertansiyon, kan basıncının normal olarak kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi şeklinde tanımlanabilir. Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan HT' ye bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği çeşitli kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (12). Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir esik kan basıncı değerinin olmadığı, kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur (13). Bir milyondan fazla hastanın incelendiği çalışmaların meta analizi sonucunda sistolik 115 mmHg, diyastolik 75 mmHg üzeri kan basıncı değerlerinde iskemik kalp hastalığı ve inme insidansının doğrusal olarak arttığı gösterilmiştir (14). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 kat artırmaktadır (14). Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 1 milyar kişide HT olduğu, yılda yaklaşık 7 milyon kişinin HT' a bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (15). Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre ülkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36,3, kadınlarda ise %49'dur. Yas ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yas üstü erkekte %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (16).

Amerika'da kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kan basıncının kontrol altında olma oranı %34'dür (17). Türk HT prevalans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde HT vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (18).

Hipertansiyon, kan basıncı yükselmesi kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskini arttırdığı için tedavi edilmelidir. Framingham kalp çalışmasında kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığı gösterilmiştir (19). Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla doğrusal bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (14). Kan basıncı yüksekliği ile serebrovasküler ve koroner arter hastalığı (KAH) arasında sürekli bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca kan basıncı yüksekliği doğrudan sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve kalp yetersizliği, periferik vasküler hastalık, karotis ateroskleroza, böbrek hastalığı ile ilişkilidir (20). Son yıllarda özellikle 60 yaş üstü kişilerde HT' ye bağlı risklerin sistolik kan basıncı ile daha çok ilişkili olduğu açığa çıkmıştır (21). Özellikle nabız basıncının 55 mmHg üzerine çıkması kardiyovasküler risk artışı ile beraberdir. Günlük kullanımda HT sınıflaması, risk değerlendirmesi sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerine göre belirlenmeye devam etmelidir. Yüksek risk taşıyan ileri yaştaki sistolik HT hastalarını belirlemek için nabız basıncı kullanılabilir. Bu grup hastalardaki nabız basıncı yüksekliği, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir (22).

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

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

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

Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

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

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

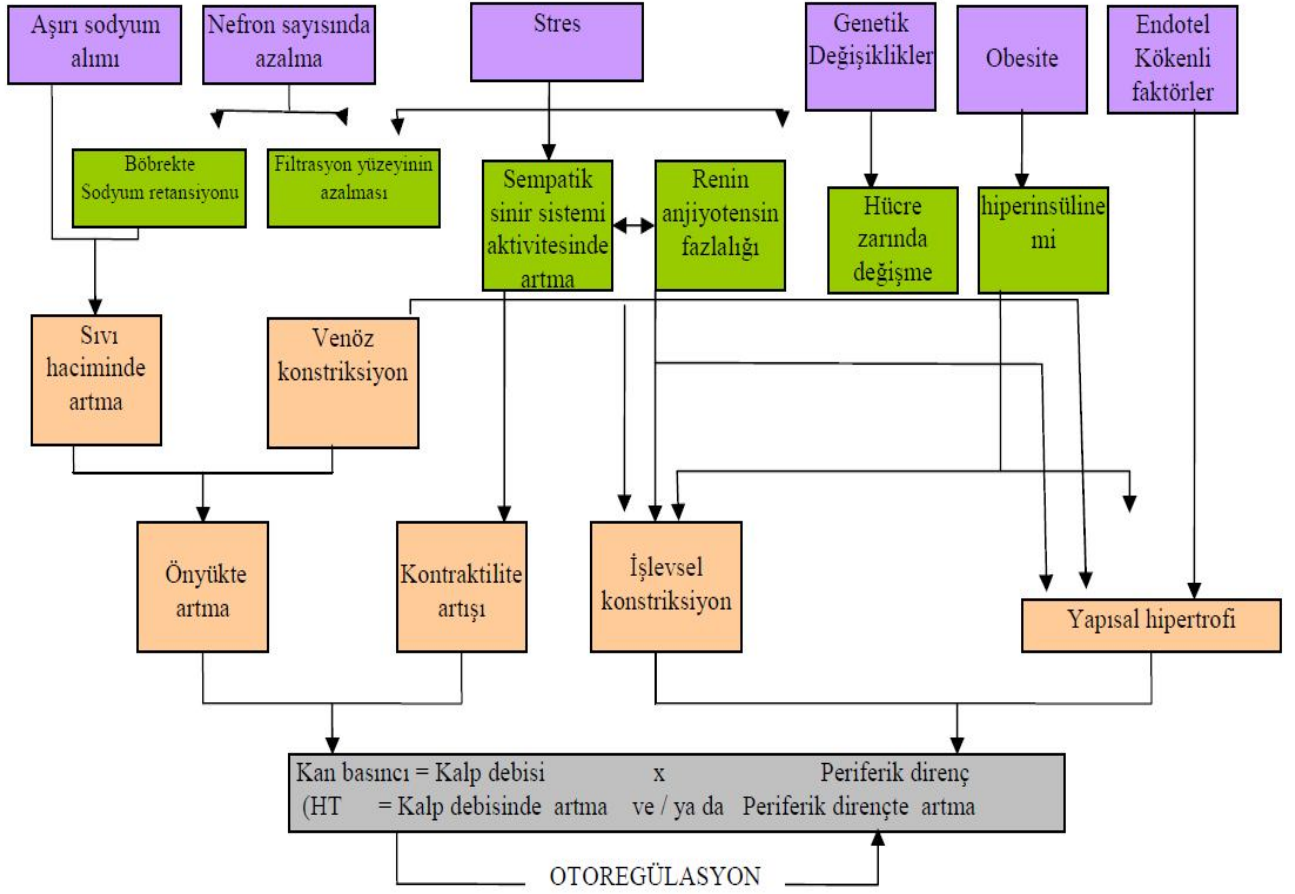
Esansiyel Hipertansiyon Patogenezi

Primer hipertansiyona neden olan tek veya özgül bir sebep tespit edilememiştir. Kalıcı hipertansiyon artmış kardiyak atım ve periferik damarlarda direnç artışı sonucunda ortaya çıkar. Bu iki mekanizmayı etkileyen birçok neden bu duruma yol açabilir. Kardiyak atım ve periferik arterlerde olan direnç arasındaki uyumsuzluğa neden olan faktörler kalıcı yüksek kan

basıncına neden olmaktadır. Bu faktörler kişiye göre hastalığın derecesine göre farklılık göstermektedir (Şekil 1) (23).

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

Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan bazı faktörler



Genetik Yatkınlık

Yapılan çalışmalarda genetik değişikliklerin kalıcı kan basıncı yksekliliğine neden olabileceği düşünülmektedir. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30–60 arasında belirlenmiştir (24). Hipertansiyonun  nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve liddle sendromu olarak sayılabilir (25). Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yksekliliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir.

Fetal Gelişim

Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. Örneğin fetal hayatta beslenme yetersizliğine bağlı düşük doğum ağırlığı nefron sayısındaki azalmaya neden olarak yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir (26).

Renal Sodyum tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon oluşumunda böbrekler ve sodyum metabolizması temel rol oynar. Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında defekt mevcuttur. Bunun muhtemel sebepleri; basınç natrirezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisidir. Sodyuma olan hassasiyet bireyler arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde, beyaz ırkta bu

oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur (27).

Tablo 3. Primer Hipertansiyon ve Sodyumun Rolü

Yaşla birlikte kan basıncı yükselmesi ile tuz alımı arasında doğru orantılı ilişki
Düşük tuz (<50 mmol/gün) tüketen topluluklarda hipertansiyon az veya yok
Genetik olarak yatkın hayvan modellerinde diyetle artan tuz kan basıncını artırmaktadır
Kısa zaman aralığında yüksek miktarda verilen tuz kan basıncını artırmaktadır
Hipertansiyonu olanların çoğunda kan ve doku Na konsantrasyonu yüksektir
100 mmol/gün'ün altında tuz kısıtlaması çoğunlukla kan basıncını düşürür

Vasküler Hipertrofi

Son yıllarda vasküler yapı ve endotel fonksiyonları ile ilgili bilginin artması HT patogenezinde oynadıkları rolün önemini ortaya koymuştur. HT' de kan akımına karşı periferik bir direnç söz konusudur. Bu dirençte birçok faktör rol oynasa da fazla tuz alımı ve böbrekler tarafından fazlaca tuz tutulumu, dolayısıyla vasküler yatakta sıvı artışı ve kardiyak debideki artış başta gelen nedenler arasındadır. Artan periferik vasküler direnç zamanla damar duvar kaslarında fonksiyonel kasılma ile hipertrofi ve küçük damarların lümeninde daralma meydana getirir. Buna hipertrofik remodelling denir. Başlangıçta HT' ye sekonder olarak gelişen bu durum ilerleyen dönemlerde KB yükselmesine katkıda bulunur.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında birincil rol oynar. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Damar duvarında normal vazodilatasyonun bozulması periferik damarlarda direnç artışına neden olmaktadır. Esansiyel HT hastalarında Nitrik Oksit (NO) üretiminde azalma olup, NO normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (28). Endotelinde benzer şekilde damar duvarında sentez edilen bir ajandır. Nitrik oksitin aksine vazokonstrüktör bir etkiye sahiptir. Hipertansiyon patofizyolojisinde ve normotansiflerde vasküler tonüs kontrolünde endotelin'in rolü halen araştırılmakla birlikte endotelin sentezinin veya reseptör düzeyinde etkileşiminin engellenmesi kan basıncında düşmeye neden olmaktadır. Bu bulgular eşliğinde endotelinin HT patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir (29).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Bu hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde artış, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır (30). Artan katekolamin düzeyin direk olarak veya renin salınımını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (31) . Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur.

Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür.

Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır.

Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde renin anjiyotensin II'de olan artış aldosteron salınımında yükselmeye neden olmaktadır. Yükselen aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur. Kan basıncı yükseldiğinde ise böbrek jukstaglomerüler hücrelerinden renin salınımı baskılanmaktadır. RAA sisteminin esansiyel HT' deki rolü komplekstir. Bununla birlikte hipertansiyonu olan popülasyonun %30'unda düşük, %50'si normal, %20'sinde yüksek renin aktivitesi saptanmaktadır (32). Bu değişken Plazma Renin Aktivitesinin (PRA) seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (33).

İnsülin Direnci

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glikozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır (34). İnsülinin sempatik sistem aktivasyonu, vasküler hipertrofi yapıcı etkisi, sodyum emilimini artırması ve myokard hipertrofisi etkileri hipertansiyona neden olmaktadır.

Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler

Obezite: Obezlerde HT daha sık olup, insülin direnci-hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına bağlı olarak kan basıncı yükselir. Framingham kalp çalışmasında vücut kitle indeksi 25–29,9 kg/m² arasında olan kişilerde HT insidansı erkeklerde %46, bayanlarda %75'dir. Vücut ağırlığında ufak artışlar bile HT ve koroner olay insidansında artışa yol açar. Kilo verilmesi kan basıncını düşürür. Bir kg ağırlık

azalması sistolik kan basıncında 1.6 mmHg, diyastolik kan basıncında 1.3 mmHg düşme sağlar.

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

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

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

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

Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Olmalı

Hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile baslar. Kan basıncı hafifçe yükselmiş ise hastanın olağan kan basıncını doğru tanımlayabilmek için ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır. Hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, HT ile ilişkili hedef organ hasarı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, HT tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı tek vizitte de konulabilir. Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kol, kalp hizasında desteklenmelidir. İki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede

ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt extremiteden de kan basıncı ölçülmelidir. İleri yastaki, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonrada kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Aletin basıncı saniyede 2–3 mmHg hızında indirilmelidir.

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

Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncının 24 saatlik takibinde çoğunlukla osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar takip sayesinde daha kısıtlı zamanlara ait kan basıncı ölçümleri elde edilir (gece, gündüz, sabah erken saatler). Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümünde uluslararası standartlara uyan cihaz kullanılmalı, muayenede ölçülen kan basıncı ile ambulatuvar takip cihazının ölçtüğü kan basıncı arasındaki farkın ± 5 mmHg'dan daha büyük olmadığı kontrol edilmelidir. Ölçümler en fazla 30 dakika aralıklarla yapılmalı, cihazın havasının indirilmesi saniyede en fazla 2 mmHg hızla yapılmalıdır. Hastalara, ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takılıyken normal aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları söylenmelidir ve gece uyku kalitesi sorgulanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı izleminde ölçülen değerler muayenede ölçülenden sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg düşük çıkmaktadır.

Tablo 4. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler.

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

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Yararlı Olduğu Durumlar

—Aynı veya farklı muayene ziyaretlerinde yapılan ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması,

—Ofis veya beyaz önlük HT’ undan kuşku edilen durumlar,

—İlaç tedavisine dirençli HT,

—Epizodik HT,

—Özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda, hipotansif ataklardan kuşku edilmesi,

—Antihipertansif ilaçlarla bağlı olduğu düşünülen ısrarlı hipotansiyon semptomları,

—Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı,

—Antihipertansif ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi.

Evde Kan Basıncı Ölçümü

Günlük yaşamda kişinin kan basıncını ölçmesinin ambulatuvar takip kadar olmasa da farklı avantajları vardır. Evde yapılan ölçümlerle birkaç günlük dönemdeki ortalama kan basıncı belirlenir. Evde kan basıncı ölçümü beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehaneye değerlerinden daha iyi öngördürür (35). Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış cihazlarla kullanılmalıdır, bilekten ölçüm yapan tam otomatik cihazlar tercih

edilmemelidir. Ölçümler tercihen sabah ve akşam saatlerinde 5 dakika dinlendikten sonra yapılmalıdır. Evde ölçülen 130–135/85 mmHg yaklaşık olarak muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg'ya karşılık gelmektedir.

Hipertansif Hastalarda Klinik Değerlendirme

Hipertansif bir hastayı değerlendirirken ana hedeflerimiz şunlar olmalıdır.

- a) Kan basıncı düzeylerini belirlemek ve hastanın öyküsünü almak, detaylı fizik muayene yapmak
- b) Hipertansiyon'un olası ikincil nedenlerini saptamak
- c) Hedef organ hasarını ve es zamanlı hastalıkları araştırarak kardiyovasküler riski değerlendirmek.

1-Daha önce bahsedilen ölçüm tekniklerine dikkat edilerek kan basıncı düzeyleri doğru şekilde saptanmalıdır. Hikayede, kan basıncı yüksekliğinin süresi, ilaç-madde alımı (oral kontraseptifler, meyan kökü, sempatomimetik aminler, steroidler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar, kokain, siklosporin, eritropoetin, amfetamin kullanımı), kullanılan veya daha önce kullanılmış antihipertansif ilaçlar ve yan etkileri, kardiyovasküler risk faktörleri (ailede HT, DM, KAH öyküsü, hastanın sigara ve diyet alışkanlığı, egzersiz durumu), hedef organ hasarı (kalp, böbrek, beyin, göz, periferik arterler) ve sekonder HT' ye yönelik sorgulama yapılmalıdır. Tüm sistemleri içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır. Hipertansiyon tanısı konulan bir hastadan istenmesi gereken laboratuvar incelemeleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

2- Klinik şüphe olan hastalar sekonder HT yönünden araştırılmalıdır. Hipertansiyonlu hastaların %92-95'ini primer (esansiyel) HT'li hastalar oluşturur, geri kalanı sekonder sebeplere bağlıdır.

Tablo 5. Yeni tanı konulmuş Hipertansiyon'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2007)

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

Sekonder HT Araştırılması Gereken Durumlar

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

Tablo 6. Sık görülen Sekonder Hipertansiyon nedenleri ve tanısal değerlendirme

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

Hipertansiyon Komplikasyonları

Yüksek kan basıncı, aterosklerozisin hızlanmasına bağlı olarak kardiyovasküler olayların gelişmesine neden olmaktadır. Tedavi edilmeyen hipertansif hastaların %50'si koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği, %33'ü inme ve %10-15'i böbrek yetmezliği nedeni ile ölmektedir. Proteinürisi olan diyabetik hastalarda hipertansiyon ölüm hızında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyon artmış damar içi akım, endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olarak ateroskleroza sebep olur. Gelişen küçük ve büyük damarlardaki skleroz hedef organ hasarları ile sonuçlanmaktadır.

a) Göz Tutulumu

Hipertansiyon, gözde arteriyosklerotik retinopatiye yol açmaktadır. İlk aşamada damar lümeninde daralma (grade 1), duvarda kalınlaşma, arteriyo-venöz şantlarda belirginleşme (grade 2), küçük damarlarda çatlama sonucu kanama ve eksudatif iltihabi hücre infiltrasyonu (grade 3) ve son olarak papil ödem (grade 4) görülmektedir (36).

b) Kardiyak Tutulum

Hipertansiyon, sol ventrikül myokard duvarı üzerinde gerginliğe yol açarak sertleşme ve hipertrofiye neden olmaktadır (37). Koroner arterlerde ateroskleroz gelişmesini hızlandırmaktadır. Myokard beslenmesinde koroner arter aterosklerozuna bağlı olan beslenme bozukluğu iskemiye, myokard enfarktüsüne, ani ölümlere, aritmilere ve kalp yetmezliğine yol açmaktadır.

c) Serebral Tutulum

Hipertansiyon yaşla birlikte olan kognitif fonksiyonlarda azalmayı hızlandırmaktadır (38). Sistolik kan basıncı kafa dışı arterlerde ateroskleroza neden olarak, tekrarlayan iskemik atak ve inme için risk faktörüdür (39). Hipertansiyonun yol açtığı sol ventrikül hipertrofisi ile inme arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir (40).

d) Böbrek Tutulumu

Primer hipertansiyon hastalarında böbrek fonksiyon bozukluğunun bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğu ayırmak oldukça zor bir konudur. Böbrek tarafından su ve tuz tutulumundaki artışın esansiyel hipertansiyona yol açtığı bilinmektedir. Bununla birlikte sıvı hacmindeki artış gözden kaçabilecek kadar küçük olabilir. Yapılan çalışmalarda, yapısal hasar veya fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan intraglomerüler basınç artışı sonucunda mikroalbuminüri, hipertansiyonu olan hastalarda sıklıkla görülen bir bulgudur. Uzun yıllar süren tedavi edilmemiş hastalarda, nefrosklerozise bağlı glomerüler filtrasyon hızında azalma ve son dönem böbrek hastalığı gelişmektedir (41).

Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi

Hipertansiyon tanı ve tedavisi toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle ilişkili olmalıdır. Çünkü hipertansif hastaların yalnızca küçük bir bölümünde tek basına kan basıncı artışı vardır, büyük çoğunlukla beraberinde ek kardiyovasküler risk faktörleride bulunur. Bu risk faktörlerinin beraber bulunması, bileşenlerin tek tek toplamından daha büyük bir kardiyovasküler riske yol açmaktadır (19). Toplam riskin düşük, orta derecede ek risk, yüksek ek risk ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar ve bu nedenle tavsiye edilebilir. Ek risk terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Framingham

verilerine göre 10 yıllık koroner hastalık riski, düşük ek risk için < %15, orta derecede ek risk için %15–20, yüksek ek risk için %20–30, çok yüksek ek risk için > %30'dur (42). Avrupa halkının 10 yıl içindeki kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için SCORE modeli geliştirilmiştir. Bu modelde kardiyovasküler hastalık riski düşük ek risk için < %4, orta ek risk için %4–5, yüksek ek risk için %5–8, çok yüksek ek risk için > %8'dir (43).

Tablo 7. Hipertansif hastada kardiyovasküler riskin derecelendirilmesi

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

Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi ve Kan Basıncının Diürnal Değişkenliği

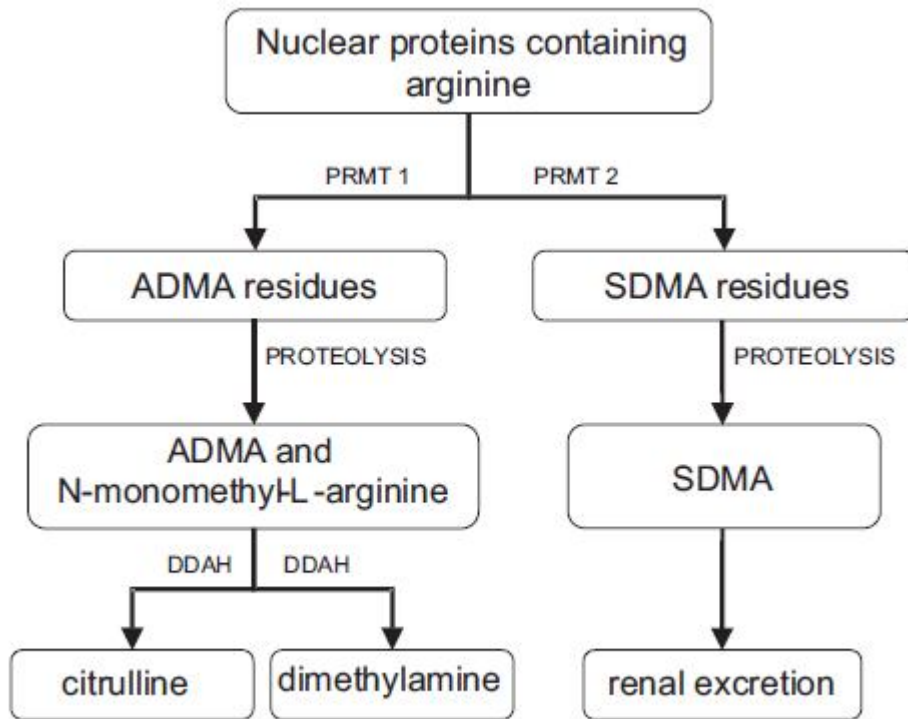
Ambulatuvar kan basıncı izleminin ilk kullanım amacı antihipertansif ilaçların etkinliklerinin ve etki sürelerinin, vadi-tepe oranlarının belirlenmesi gibi özelliklerinin test edilmesi olmuştur. Kan basıncının günlük seyrinin invaziv olmayan bir yöntemle değerlendirilmesi, ambulatuvar kan basıncı izleminin klinik çalışmalarda da kullanımını sağlamıştır. Bu araştırmalar günlük ortalama kan basıncı, gece ortalama kan basıncı, kan basıncının gündüz-gece paterni, kan basıncı değişkenliği, günlük ortalama nabız basıncı gibi verilerin hipertansif hastalarda prognozu belirlemede önemli olduğunu ortaya koymuştur. Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen kan basıncı değerleri, HT ile ilişkili organ hasarıyla ve organ hasarında tedaviyle meydana gelen değişikliklerle muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinden daha fazla ilişkilidir (44) ve kardiyovasküler olayları daha yüksek düzeyde öngördürür (35). Ambulatuvar kan basıncı izleminin en sık kullanıldığı, kullanımının faydalı olduğu düşünülen hastalar, beyaz önlük HT'si şüphesi bulunanlar, noktürnal kan basıncı değişikliklerinin önemli olduğu düşünülen hastalar, yaşlı hipertansifler, dirençli HT'liler, antihipertansif kullanan ve hipotansiyona bağlı olduğu düşünülen semptomları olan hastalardır. Gerek normal kişilerde, gerekse hipertansif hastalarda kan basıncının gece değerlerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (45, 46). Kan basıncı, uykunun ilk birkaç saatinde en düşük seviyelerine düşer, uykudan uyanıklığa geçilecek sabah saatlerinde ise yükselir. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte populasyonun büyük çoğunluğunda %10- 20 arasında (dippers) gerçekleşmektedir, gece kan basıncı düşüşünün < %10 olduğu kişilere ise non-dippers denilmektedir (47). Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara reverse dippers denilmektedir. Eğer gündüz kan basıncı normal ve gece kan basıncı yüksek ise bu grup noktürnal hipertansifler olarak adlandırılır. Gece kan basıncı düşüşünün normalden daha fazla olduğu kişiler (> %20) ise ekstrem dippers olarak

tanımlanmaktadır. Non-dipper kan basıncı oluşmasında uyku kalitesinin kötülüğü, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, parasempatik sistem aktivitesinde azalma, glukortikoid kullanımı, renal hastalık varlığı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. Non-dipper kan basıncına sahip olanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (48, 49). Diğer yandan hipertansif hastalarda ekstrem gece düşüşünün sessiz koroner iskemi ve sessiz serebral infarktüse yol açtığını gösteren yayınlar mevcuttur (50, 51).

Asimetrik Dimetil Arjinin(ADMA)

ADMA insan hücrelerinde metilenmiş nükleer proteinlerinin proteolizisi esnasında üretilir(şekil 2) (6). Nitrik oksit sentaz (NOS)' in en potent endojen inhibitörü ADMA'dır. Artmış ADMA seviyeleri ve azalmış L-arjinin/ADMA oranları sadece aterosklerotik hastalık derecesi (52, 9) ile değil aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve mortalitesi ile ilişkilidir (53, 54). Yakın zamanda patofizyolojik olarak ADMA'nın NO üretimini inhibe ettiği, kardiyak output ve renal perfüzyonu azalttığı gösterilmiştir (55). ADMA kardiyovasküler olay, böbrek hastalıklarının mortalitesi (56), son dönem böbrek yetmezliği (53), koroner arter hastalığı (54,57) ve HT (58) için prediktif değer atfeder. Esansiyel HT'li hastalarda damarsal endotelyal fonksiyon bozulmuştur (59). ADMA'nın esansiyel HT'li hastalarda hedef organ hasarı patogenezinde önemli rolü olabilir.

Şekil 2. Metilarjinin metabolizması



3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya 6 ay içerisinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve daha önceden esansiyel HT tanısı konulup medikal tedavi ile takip edilen 87 hasta dahil edildi. Hastalar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılarak dipper ve non-dipper olmak üzere iki gruba ayrıldı. Dipper grubunda 42 (K=29, E=13) , non-dipper grubunda 46 (K=30, E=15) kişi çalışmada analiz edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilerden ayrıntılı öykü alındı, fizik muayeneleri yapıldı, 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri ile ilgili verileri kaydedildi.

Bilinen Kalp Yetmezliği, sekonder HT'si, yeni geçirilmiş Mİ öyküsü, koroner arter by-pass cerrahisi, kalp kapak hastalığı, kronik renal yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, inme öyküsü, DM'si, aritmi ve anjina pektoris olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Klinik kan basıncı ölçümü cıvalı sfingomanometre ile yapıldı. Kan basıncı ölçümü yapılacak kişi, ölçüm öncesi en az 5 dakika dinlendirildi. Son 1 saat içerisinde kahve- çay, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş iken kan basıncı ölçümü alındı. Kan basıncı ölçülürken kol kalp hizasında desteklendi, oturur pozisyonda ölçüm alındı. Her iki koldan ölçüm yapıldı, yüksek olan değer alındı.

Çalışmaya alınanlara, 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla Rozinn RZ250 ABP recorder SN R 02157/0807, USA marka ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takıldı. Osilometrik ölçüm yapan bu cihazla gündüz 15 dakika, geceleyin ise 30 dakika arayla 24 saat boyunca kan basıncı ölçümü yapılarak kayıt edildi. Ambulatuvar kan basıncı izleme cihazının manşonu klinik kan basıncı ölçümünde iki kol arasındaki kan basıncı farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi.

Uygulama başlangıcında ölçülen klinik kan basıncı ile cihazın ölçtüğü değer arasında 5 mmHg'dan fazla fark olmamasına dikkat edildi. Çalışmaya alınanlara, işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktiviteden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları söylendi. Her kişinin uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık göstereceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her kişi için ayrı ayrı belirlendi.

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

Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, TG, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, Na, K, AST, ALT, ürik asit ve hemogram için kan örnekleri alındı. İdrar albümin/kreatinin ölçümü için spot idrar örneği alındı. Kreatinin klirensi Cockcroft Gault formülü ile hesaplandı.

Kan üre nitrojeni (BUN), HDL, TG, kreatinin (Jaffe yöntemi), Na, K, AST, ALT, ürik asit, idrar albümin/kreatinin oranları kendilerine özgü kitlerle autoanalyzer Architect C8000 (Abbott Diagnostics, Tokyo, JAPAN) cihazı ile çalışıldı. Serum glikoz düzeyi glikoz oksidaz yöntemi ile ölçüldü. LDL kolesterol düzeyi Friedwald formülü ($LDL = TK - [(TG/5) + HDL]$) kullanılarak hesaplandı. Serum hs-CRP seviyeleri ölçümü Immulite yöntemi (Immulite 1000, DPC Diagnostics, Los Angeles, CA, USA.) ile yapıldı ve 0,1 mg/l üzeri değerler sensitiv olarak kabul edildi. ADMA ölçümü için alınan kan örneği laboratuvar testine kadar - 20°C muhafaza edildi ve ELISA (Enzyme İmmunoassay) testi ile ölçüm yapıldı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosunun, boyunun karesine bölünerek ($ağırlık/boy^2 - kg/m^2$) hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre aşırı kilo için $> 25-29,9 kg/m^2$, obezite için $>30 kg/m^2$ olarak kabul edildi. Spot idrarda

albümin/kreatinin oranı 30–300 mg/g arasındaki değerler mikroalbuminüri olarak değerlendirildi.

Kan üre nitrojeni için 6–20 mg/dl, kreatinin için 0,6– 1,2 mg/dl, Na için 135–145 mmol/L, K için 3,6–5,1 mmol/L, AST için 0–40 U/L, ALT için 0-40U/L, TG için 35–150 mg/dl, Total kolesterol için 120- 200 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60-170 mg/dl, Ürik asit için 2,5–7 mg/dl referans aralığı olarak alındı.

İstatistiksel incelemeler

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13,0 paket programı ile yapılmıştır. Sayısal verilerin normal dağılım analizi merkezi limit teoremine göre histogram eğrilerine bakılarak değerlendirildi. Sayısal veriler normal dağılım göstermekteydi. Sayısal verilerin gruplar arasındaki karşılaştırılması independent sample T testi ile yapıldı ve tanımlayıcı parametreler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $P < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, esansiyel HT tanısı almış alınma kriterlerine uygun medikal takip altında olan 87 hasta alındı. Alınma kriterlerine uygun olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansif hasta grubu, ambulator kan basıncı izlemine göre; gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre, gece ortalama sistolik kan basıncı %10–20 arası düşenler dippers; gece kan basıncı düşüşü %10'dan daha az olanlar non-dippers olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Dipper grubunda 42 (13 erkek, 29 kadın), non-dipper grubunda 45 (15 erkek, 30 kadın) kişi bulunmaktaydı. Cinsiyet bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.703$). Dipper grubunun yaş ortalaması 49 ± 11 iken non-dipper grubunda ise 54 ± 9 idi. Non-dipper grubunun yaş ortalaması dipper grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.023$).

Muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Dipper gruptaki 42 hastanın 10'u, non-dipper gruptaki 45 hastanın 3'ü, sigara içicisiydi. Sigara içme alışkanlığı bakımından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.203$).

Vücut kitle indeksi (VKİ); dipper grupta ortalama 30 ± 6 kg/m²; non-dipper grupta 30 ± 5 kg/m² idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.780$).

Trigliserid değerleri, iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ($p=0.509$).

Total kolesterol değeri dipper grupta ortalama 195.73 ± 48.89 mg/dl, non-dipper grupta ise 191.50 ± 46.29 mg/dl idi, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.683$).

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol değeri dipper grupta ortalama 42.77 ± 11.93 mg/dl, non-dipper grupta 42.65 ± 9.33 mg/dl idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.960$).

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol değeri dipper grupta ortalama 119.13±42.46 mg/dl, non-dipper grupta 112.67±38.13 mg/dl idi. Düşük dansiteli lipoprotein değerleri açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık yoktu (p=0.465). İki grup arasında MPV açısından anlamlı farklılık yoktu (p>0.05).

Dipper grubunda beyaz küre sayısı (WBC) 7.30±1.50 10³/uL, non-dipper grupta ise 6.67±1.51 10³/uL idi. İki grup arasında WBC değeri açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0.058).

Kreatinin, kreatinin klirensi, spot idrarda mikroalbüminüri ve albümin kreatinin oranı ile hs-CRP açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (her biri için p>0.05). (tablo 8)
Hastaların temel klinik ve karakteristik özellikleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Dipper ve Non-Dipper grubuna ait demografik ve labaratuvar özellikleri

	Dipper(n=42) (Ortalama± SS)	Non-Dipper(n=45) (Ortalama± SS)	P
Yaş (yıl)	49±11	54±9	0.023
VKI (kg/m ²)	39±6	30±5	0.780
Sistolik KB (mmHg)	142±22	146±17	0.500
Diyastolik KB (mmHg)	88±13	90±8	0.579
WBC(10 ³ /uL)	7.30±1.50	6.67±1.51	0.058
MPV (f/L)	8.07±0.95	8.17±1.03	0.639
Kreatinin (mg/dl)	0.81±0.14	0.86±0.17	0.163
Kreatinin Klirensi (ml/dk)	92.97±15.69	87.87±16.32	0.161
T.Kolesterol(mg/dl)	195.73±48.89	191.50±46.29	0.683
TG(mg/dl)	175.68±97.35	192.88±137.01	0.509
HDL (mg/dl)	42.77±11.93	42.65±9.33	0.960
LDL (mg/dl)	119.13±42.46	112.67±38.13	0.465
Spot İdrar mikroalbümini (mg/dl)	46.09±71.44	37.35±79.69	0.602
Spot İdrar albümin/kreatinin (mg/gr kreatinin)	23.93±25.45	21.90±19.03	0.700
Hs-CRP (mg/L)	4.60±5.20	5.58±5.24	0.491
Cinsiyet (kadın %)	29(% 69)	30(% 67)	0.703
Sigara (içenler %)	10 (% 24)	3 (% 7)	0.203

Dipper grubunda β Blokör kullanan hasta sayısı 6 (% 14), non-dipper grubunda β Blokör kullanan hasta sayısı ise 16 (% 35.5) idi. İki grup arasında non-dipper grubunda β Blokör kullanan hasta sayısı dipper grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.015$). Kullanılan diğer antihipertansif ilaçlar açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Tablo 9’da kullanılan antihipertansiflerin dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 9. Hipertansif hasta grubunun kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı

	Dipper(n=42)	Non-Dipper(n=45)	P
Asetilsalisilikasit (kullanan %)	4 (% 9.5)	7 (% 15.5)	0.352
β Blokör (kullanan %)	6 (% 14)	16 (% 35.5)	0.015
ACE inh. (kullanan %)	10 (% 24)	11 (% 24)	0.852
Kalsiyum kanal blokörü (kullanan %)	8 (% 19)	9 (% 20)	0.830
Statinler (kullanan %)	1 (% 2)	4 (% 9)	0.175

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

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

Gündüz ortalama sistolik ve ortalama diyastolik kan basınçları arasında dipper ve non-dipper grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

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

Gece minimum diyastolik ve maksimum diyastolik kan basıncı, non-dipper grupta dipper gruba göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Tablo 10'da Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen parametrelerin dipper ile non-dipper grupları arası karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 10. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin dipper ile non-dipper grupları arası karşılaştırılması

	Dipper(n=42) (Ortalama± SS)	Non-Dipper(n=45) (Ortalama± SS)	P
Toplam ort. sistolik(mmHg)	126.73±11.9	128.80±12.25	0.429
Toplam ort. diyastolik(mmHg)	76.88±8.65	79.24±10.13	0.247
Gündüz ort. sistolik(mmHg)	130.88±12.1	128.75±12.4	0.422
Gündüz ort. diyastolik (mmHg)	79.23±8.82	79.51±10.14	0.894
Gece ort. sistolik (mmHg)	112.57±11.41	129.18±14.08	<0.001
Gece ort. diyastolik (mmHg)	67.76±9.00	78.47±11.81	<0.001
Gece minimum sistolik(mmHg)	95.90±12.36	109.93±14.38	<0.001
Gece maksimum sistolik(mmHg)	138.50±18.93	157.40±19.68	<0.001
Gece minimum diyastolik(mmHg)	51.88±8.51	59.11±13.86	0.005
Gece maksimum diyastolik(mmHg)	87.07±15.05	98.20±15.21	0.001

Dipper grubunda bakılan ADMA seviyeleri 1.29 ± 0.17 $\mu\text{mol/L}$, non-dipper grubunda ise 1.27 ± 0.13 $\mu\text{mol/L}$ idi. Dipper ve non-dipper grupları arasında ADMA açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.575$). İki grup arasındaki ADMA seviyelerinin karşılaştırılması tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Gruplar arası ADMA seviyelerinin karşılaştırılması

	Dipper(n=42) (Ortalama\pm SS)	Non-Dipper(n=45) (Ortalama\pm SS)	P
ADMA($\mu\text{mol/L}$)	1.29 ± 0.17	1.27 ± 0.13	0.575

Hs-CRP değerleri ile spot idrar mikroalbümin değerleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttu, ancak bu istatistiki olarak anlamlı değildi ($p>0.05$, $r=0.17$).

Serum HDL seviyeleri ile cinsiyet arasında negatif bir ilişki mevcuttu, bu ilişki istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0.01$, $r=-0.27$).

Hs-CRP ile serum HDL ve LDL seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0.05$).

ADMA seviyeleri ile MPV, kreatinin klirensi, HDL, LDL ve hs-CRP seviyeleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

İdrar albumin/kreatinin değerleri ile lipid parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Vücut kitle indeksi ile HDL, hs-CRP ve ADMA seviyeleri ile arasında istatistiki olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

ADMA seviyeleri ile spot idrar mikroalbümin düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu, ancak bu ilişki istatistiki olarak sınırda anlamlı idi ($p=0.05$, $r=0.21$).

5. TARTIŞMA

Litaratürde HT ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yapılmıştır ve HT hastalarında endotel disfonksiyonunun endojen bir göstergesi olan plazma ADMA seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (60, 61, 7). Ancak bildiğimiz kadarıyla yaptığımız taramalar sonucunda literatürde, dipper HT ve non-dipper HT grupları ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmada amacımız; endotel disfonksiyonunun ve dolayısıyla hedef organ hasarının daha fazla olduğu bilinen non-dipper HT (67) grubundaki plazma ADMA seviyelerini dipper HT grubu plazma ADMA seviyeleri ile karşılaştırmaktır. Bu amaçla daha önceden esansiyel HT tanısı almış ve antihipertansif tedavi altındaki 42 dipper HT ve 45 non-dipper HT hastası, klinik olarak plazma ADMA seviyelerini yükseltebilecek durumlar dışlandıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda dipper HT grubunda plazma ADMA seviyeleri $1.29 \pm 0.17 \mu\text{mol/L}$, non-dipper HT grubunda ise $1.27 \pm 0.13 \mu\text{mol/L}$ olarak tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Jan ve arkadaşları 24 genç normotansif, 24 yaşlı normotansif ve 24 yaşlı hipertansif olarak ayırdıkları 3 grupta plazma ADMA seviyelerini karşılaştırmışlardır. Üç grupta primer böbrek hastalığı, aterosklerotik damar hastalığı ve kalp yetmezliği bulunanlar klinik ve labaratuvar bulguları ile dışlanarak çalışmaya dahil edilmemişti. Yine aynı şekilde üç grupta sigara içiciliği yoktu. Antihipertansif tedavi alan hastaların tedavileri kullandıkları ilaçların yarılanma ömürleri dikkate alınarak muayeneden 1 hafta önce kesilmişti. Tüm hastalara standart olarak 100 mmol/gün olacak şekilde sodyum klorür içeren diyet verilmişti. Sonuç olarak; yaşlı normotansif hastalarda bakılan plazma ADMA seviyeleri genç normotansiflere göre ve yaşlı hipertansif hastalarda bakılan plazma ADMA seviyeleri ise hem genç normotansif hem de yaşlı normotansiflere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştu. Bu

çalışmanın bir sonucuda sigara içmeyen sağlıklı yaşlı insan gruplarında da NOS' un endojen inhibitörü olan ADMA nında arttığı gösterilmiştir. Plazma ADMA seviyesi ile yaş artışı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Yaşla birlikte plazma ADMA seviyelerinin artışı metilat arjininden ADMA oluşumunu sağlayan protein arjinin metil transferaz tip 1 (PRMT 1) enziminin yaşla birlikte aktivitesindeki artışa bağlı olabileceğini teorik olarak düşünmüşlerdir. Yine de bu teori ADMA artışını tam olarak açıklamamaktadır. Yapılan bu çalışmanın ana sonuçlarından bir tanesinde azalmış renal perfüzyon ve artmış kan basıncı olanlarda plazma ADMA seviyelerinin artmış olarak bulunuşu yaşla birlikte artan endotel disfonksiyonu sonucu olabileceğine bağlamışlardır (61). Bizim çalışmamızda ise yaş gruplarının ortalaması birbirine yakın olduğu için plazma ADMA seviyeleri ile yaş arasında anlamlı farklılık bulunamadı.

Akira ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada esansiyel HT tanısı almış 21 hastayı, ACE inhibitörü kullanan grup (4 hafta boyunca 4 mg/ gün perindopril alan 7 hasta), anjiotensin 2 tip-1 reseptör (AT 1) antagonisti kullanan grup (4 hafta boyunca 50 mg/ gün losartan alan 7 hasta) ve β -blokör tedavisi kullanan grup (4 hafta boyunca 5 mg/ gün bisoprolol alan 7 hasta) şeklinde randomize olarak üç gruba ayırmışlardır. Bu gruplarda tedavi öncesi ve sonrası kan basıncı, ADMA serum konsantrasyonu ve Von Willebrand Faktör (vWF) seviyeleri ölçülmüştür. Perindopril, losartan ve bisoprolol'un kan basıncını azaltıcı etkileri görülmüştür. Perindopril ve losartanın tedavi sonrası serum ADMA ve plazma vWF seviyelerini azalttığı gösterilmiş fakat bisoprolol' da bu etkinlik gösterilememiştir. Sonuç olarak; serum ADMA seviyelerinde artış gözlenen endotel hasarlı hipertansif hastalarda, Renin Anjiotensin Sistemi (RAS)' nin aktivasyonundaki artışın da serum ADMA seviyelerinin artışına katkıda bulunduğu düşünülmüştür. ACE inhibitörü ve AT-1 reseptör antagonistleri serum ADMA seviyelerini düşürerek endotel hasarının iyileşmesine

katkıda bulunur (68). Bizim çalışmamızda da her iki grupta ACE inhibitörü kullanımı mevcuttu.

Lise ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Tip-1 DM tanısı almış 600 hasta, 408 nefropatisi olan grup ve 192 normoalbuminürik grup olacak şekilde iki gruba ayrılmıştır. Ortalama plazma ADMA seviyeleri diyabetik nefropatili grupta kontrol normoalbuminürik diyabet hastalarına göre yüksek bulunmuştur. ADMA serum seviyelerinin GFR ile korele olduğu görülmüş, özellikle de bozulmuş böbrek fonksiyonlu nefropatik hastalarda arttığı saptanmıştır. Diyabetik nefropatili hastaların retrospektif incelenmesinde GFR seviyesi normal aralıkta iken de ADMA serum seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu bilgilerden elde edilen sonuçla ADMA diyabetik nefropati patogenezinde rol oynayan bir ajan ya da nefropatinin önceden gelişeceğini gösteren bir belirteç olabilir.

Tip 1 DM' lilerde erkek ve kadınlar arasında ADMA plazma seviyeleri arasında fark görülmemiştir, fakat yaşla, sistolik kan basıncı ve kreatinin seviyesinin artışı ile birlikte plazma ADMA seviyelerinde yükselme saptanmıştır (69). Bizim çalışmamızda ise hipertansif hastalarda mikroalbuminüri ve GFR ile plazma ADMA seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Ayrıca Guagnano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir diğer çalışmada; endotel hasarı saptanmış hipertansif microalbuminürik hastalarda plazma ADMA seviyesinde yükselme NO seviyesinde azalma gözlemlenmiştir (70).

Costas ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada; hipertansif hastalarda spot idrarda mikroalbuminüri seviyeleri ve albumün/kreatinin oranı ile plazma ADMA seviyeleri arasındaki ilişkiye bakmışlardır. Plazma ADMA seviyeleri ile mikroalbuminüri ve albumün/kreatinin seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır. Plazma ADMA seviyelerinin spot idrar albumün/ kreatinin oranı için bağımsız öngördürücü olduğu saptanmıştır (71). Biz ise

çalışmamızda tedavi altındaki hipertansif hastalarda plazma ADMA seviyeleri ile spot idrar albumün/ kreatinin oranı arasında anlamlı ilişki bulamadık.

Oğuz ve arkadaşları, metabolik sendrom tanısı almış 85 hiperkolesterolemik hastada yapmış oldukları prospektif, randomize, kontrollü çalışmada hastaları, statin tedavisi alan grup ve kontrol grubu olacak şekilde iki gruba ayırmışlardır. Hayat tarzı değişikliği önerileri her iki gruba uygulanmıştır. Tedavi grubuna 6 hafta boyunca 80 mg/gün fluvastatin tedavisi verilmiş, serum ADMA ve lipit seviyeleri tedavinin başlangıcında ve bitişinde ölçülmüştür. Fluvastatin tedavisi alan grupta tedavi sonrası serum ADMA seviyeleri ile tedavi başlangıcı serum ADMA seviyeleri karşılaştırılmış ve düşme gözlemlenmiş, buna karşı kontrol grubunda 6 hafta sonunda anlamlı serum ADMA seviyesi değişikliği görülmemiştir. Bu bulgular ile hiperkolesterolemili hastalarda statin tedavisinin endotel fonksiyona olumlu katkı yapacağı belirtilmiştir (72).

Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışma, bizim çalışmamızdaki plazma ADMA seviyelerinin anlamlı bulunamamasını açıklayabilir. Çünkü bizim yaptığımız çalışmadaki hem non-dipper hem de dipper hipertansiyonlu hasta grubunda statin kullanımı mevcuttu.

Esansiyel HT, arteriyel endotel fonksiyon direnci ve NO salınımindaki değişiklikler ile ilişkilidir. Kan basıncının non-dipper sirkadyen ritmine sahip olan hastalar kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından dipper sirkadyen ritmi olanlara göre daha fazla risk taşırlar. Bu durum ise non-dipper paterni sahip olanlarda, dipper paterni olanlara göre endotel fonksiyonunda daha fazla bozulma olması ile açıklanmaktadır.

Yukihito ve arkadaşları, esansiyel HT tanısı almış hastalarda sirkadyen kan basıncı ritmi ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılarak tanı almış 20 dipper HT ve 20 non-dipper HT hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların kullandıkları antihipertansif tedavileri 2 hafta öncesinden bırakılmış ve uygun sodyum ve potasyum içerikli diyet verilmiştir. Daha sonra bu iki grup hastada endotel disfonksiyonunun göstergeleri olan, ön kol kan akımı ölçümü yapılmış, intra-arteriyel

asetilkolin ve izosorbit dinitrat infüzyonuna endotel bağımlı vazadilatasyon yanıtına bakılmıştır. Sonuç olarak, non-dipper HT grubunda intra-arteryel asetilkolin infüzyonu sonrası endotel bağımlı vazadilatasyonun dipper HT grubuna göre daha fazla bozulduğu tesbit edilmiştir. Ek olarak NO üretiminin non-dipper HT hastalarında daha az miktarda olduğunu gözlemlemiştirlerdir (73).

Çalışmamızın eksik ve kısıtlayıcı yönleri; çalışmaya dahil edilen hastaların plazma ADMA seviyelerinde düşmeye neden olduğu gösterilen antihipertansif (özellikle ACE inhibitörü (62)) ve kolesterol düşürücü statin tedavileri (63) almaları, aynı şekilde plazma ADMA seviyelerini etkilediği gösterilmiş olan homosistein (64), folik asit (65), vitamin D (66) seviyelerinin bakılmamış olması ve hasta sayısının yeterli düzeyde olmaması sayılabilir. Ayrıca çalışmada kontrol grubu olmaması bir dezavantaj olarak düşünülebilir.

Özetle, bizim sonuçlarımız endotel disfonksiyonunun endojen bir göstergesi olan ve esansiyel HT' li hastalarda yapılmış çalışmalarda yüksek olarak bulunan plazma ADMA seviyelerinin, non-dipper HT ve dipper HT grupları arasında farklı olmadığını gösterdi. Ancak bu konuda, plazma ADMA seviyelerinde değişikliğe neden olabilecek klinik ve laboratuvar verilerin detaylı olarak dışlandıktan sonra daha fazla sayıda hasta içeren büyük çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. ÖZET

Giriş: ADMA, nitrik oksit sentezinin endojen bir inhibitörü olup aynı zamanda endotel disfonksiyonunun bir göstergesidir. HT, hiperkolesterolemi, DM, periferik arter hastalığı ve KKY' de arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, non-dipper HT paternine sahip hastalarda yapılan çalışmalarda endotel disfonksiyonun dolayısıyla hedef organ hasarının dipper HT paterni olan hastalardan daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmalarda endotel fonksiyonun değerlendirilmesinde ADMA dışındaki diğer endojen belirteçler kullanılmıştır. Biz ise çalışmamızda bu iki grup arasında endotel fonksiyonu değişikliklerini ADMA seviyelerine bakarak karşılaştırdık.

Materyal-Metod: Bu çalışmaya 6 ay içerisinde Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve daha önceden esansiyel HT tanısı konulup medikal tedavi ile takip edilen 87 hasta dahil edildi. Hastalar ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılarak dippers ve non-dippers olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların VKİ, SKB ve DKB, trigliserid, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve ADMA ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Grupların yaş, VKİ ve lipid değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.05$). Dipper grubunda bakılan ADMA seviyeleri 1.29 ± 0.17 $\mu\text{mol/L}$, non-dipper grubunda ise 1.27 ± 0.13 $\mu\text{mol/L}$ idi. Dipper ve non-dipper grupları arasında ADMA açısından anlamlı farklılık yoktu ($p=0.575$).

Sonuç: ADMA seviyeleri HT hastalarında bozulmuş endotel fonksiyonuna bağlı olarak yüksek olarak bulunur. Kan basıncının non-dipper paterninde endotel disfonksiyonu dipper paterni olanlara göre daha fazladır. Bizim çalışmamızda iki patern arasında ADMA seviyelerinde farklılık bulunamamıştır. Bu konuda daha büyük çapta çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: ADMA, dipper HT, non-dipper HT, endotel disfonksiyonu

7. SUMMARY

Introduction: ADMA is an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis and also is an indicator of endothelial dysfunction. Increased ADMA levels has been shown in many studies in patients with hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, peripheral arterial disease, and congestive heart failure. Patients who has nondipper blood pressure pattern has been shown to exhibit more endothelial dysfunction than patients who has dipper blood pressure pattern. However , other endogenous markers, but not ADMA, are used to assess endothelial function in these studies. In our study, we used ADMA levels to compare differences in endothelial function between each groups.

Material-method: This study includes 87 patients who admitted to Düzce University, Cardiology outpatient clinic within 6 months and previously has been diagnosed with essential HT and followed with medical therapy. Patients were divided into two groups as non-dippers and dippers, using ambulatory blood pressure measurement. Patients' BMI, SBP and DBP, triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and ADMA levels were measured.

Findings: Age, BMI and lipid values did not differ significantly between groups ($p>0,05$). Mean ADMA level of dipper group was 1.29 ± 0.13 , and that of non-dipper group was $1.27\pm 0.13\mu\text{mol/L}$. ADMA levels did not differ significantly between the non-dipper and dipper groups ($p=0.575$).

Conclusion: ADMA levels was found to be higher in hypertensive patients due to endothelial dysfunction. Endothelial dysfunction was more frequent in patients who had nondipper blood pressure pattern than patients who had dipper blood pressure pattern. In our study, ADMA levels did not differ significantly between two patterns. additional large-scale studies on this topic are warranted.

Key Words: ADMA, dipper-HT, non-dipper-HT, endothelial dysfunction.

8. KAYNAKLAR

1. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet* 1978;1:795-7.
2. Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
3. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S, et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33:29-35.
4. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzeminska-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002; 83:133-142.
5. Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet*. 2001;358:2096-7.
6. Vallance P, Leone AM, Calver A, Collier J, Moncada S: Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20(Suppl 12): 560 -2.
7. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode- Boeger SM, et al: Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33: 652-8.
8. Boeger RH, Bode-Boeger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, et al: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction: Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-7.
9. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, et al: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: A novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-6.

10. Boeger RH, Bode-Boeger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Froelich JC, et al: Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; **95**: 2068-2074.
11. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T: Increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with congestive heart failure. *Life Sci* 1998; **62**: 2425-30.
12. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
13. National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993:153-186.
14. Lewington S, Clarke R, Collin SR, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective studies collaboration Lancet* 2002;360:1903-13.
15. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.
16. Onat A, Sensoy V, Tokgözoğlu L. Türk Eriskinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardiyoloji derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005.
17. Chobanian AV, Bakris GL, Rochella EJ, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
18. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. For the turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens* 2005; **23**:1817-23.
19. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: New insights from the Framingham study. *Am J Hypertens* 2000;13:3-10.

20. Kuller LH, Shemanski L, Psaty DM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
21. Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure working group on systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 1999;17:3-14.
22. Laurent S, Cockcroft J, Wilkinson I, et al. On behalf of the European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart Journal* 2006;27:2588-605.
23. Kaplan NM: *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1998.
24. Iliodau A, Lichenstein P, Morgenstern R, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2002;20:1543-50.
25. Luft FC: Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertension* 1998;16: 1871.
26. Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Disease* 1994;23:171-5.
27. Uzu T, Fuji T, Nishimura M et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:35.
28. Forte RP, Copland M, Smith LM. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
29. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M et al. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;33:753.
30. White M, Fourney A, Mikes E et al. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α_1 agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens*. 1999;12:151.
31. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME et al. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation*. 1986;73:401.

32. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 32. 1973; (Suppl 1):99.
33. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction–volume relationship. *J Hypertens* 1988;6:763-77.
34. Ferranini E, Natali A, Capolda B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-9.
35. Sega R, Fachetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
36. Dahlof B, Stenkula S, Hansson L. Hypertensive retinal vascular changes: Relationship to LV hypertrophy and arteriolar changes before and after treatment. *Blood Pres.* 1992;1:35.
37. Gimelli A, Schneider Eicke J, Neglia D ve ark. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: Two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll.* 1998;31:366.
38. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert L ve ark. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA.* 1999;281:438.
39. Davis BR, Vogt T, Frost PH ve ark. Risk factors for stroke and type of stroke in persons with isolated systolic hypertension. *Stroke.* 1998;29:1333.
40. Kohara K, Zhao B, Jiang Y ve ark. Relation left ventricular hypertrophy and geometry to asymptomatic cerebrovascular damage in essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1999;83:367.
41. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL ve ark. End-stage renal disease in African American and white men. *JAMA.* 1997;277:1293.

42. D'Agostino RBS, Sullivan LM, Wilson P, et al. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
43. Conroy RM, Menotti A, Graham IM, et al. Estimation of ten year risk of total cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003;24: 987-1003.
44. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertension* 1997;15:1493-502.
45. Pickering TG, Blank S, Harshfield GA, et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-6.
46. Mallion JM, Baguet JP, De Gaudermaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.
47. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397-400.
48. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
49. Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood pressure monitoring*. 1997;2:347-52.
50. Pirerdomenico S, Bucci A, Mezzetti A, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiology* 1998;31:1627-34.
51. Korio K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38: 852-7.

52. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032–7.
53. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, Cataliotti A, Bellanuova I, Fermo I, Frolich J, Boger R. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet.* 2001;358: 2113-7.
54. Valkonen VP, Paiva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimaki T, Laakso J, Laaksonen R. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet.* 2001;358:2127-8.
55. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, Hoepfer MM, Haller H, Fliser D. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation.* 2004;109:172-7.
56. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2449-55.
57. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005;97: 53-9.
58. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23:1455-9.
59. Heitzer T, Schlinzing T, Krohn K, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.

60. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M, Kohno K, Tamai O, Wada Y, Yasukawa H, Iwami G, Okuda S, Imaizumi T: Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 242–247.
61. Jan T. Kielstein, MD; Stefanie M. Bode-Böger, MD, MPH; Jürgen C. Frölich, MD; Eberhard Ritz, MD; Hermann Haller, MD; Danilo Fliser, MD. Asymmetric Dimethylarginine, Blood Pressure, and Renal Perfusion in Elderly Subjects. *Circulation*. 2003 Apr 15;107(14):1891-5.
62. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: Relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594-600.
63. Tanaka N, Katayama Y, Katsumata T. Effects of long-term administration of HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, on stroke events and local cerebral blood flow in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 2007; 12: 125-32.
64. Vallance P. The asymmetrical dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in the regulation of nitric oxide production. *Clin Sci* 2001; 100: 159–60.
65. Lentz SR, Rodionov RN, Dayal S. Hyperhomocysteinemia, endothelial dysfunction, and cardiovascular risk: the potential role of ADMA. *Atherosclerosis Supplements* 2003; 4: 61-5.
66. Erdem S, Ünlü A. Asimetrik dimetilarjinin ve klinik önemi. *Selçuk Tıp Derg* 2009;25 (2):107-115.
67. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, González-Elena LJ, Recio-Rodríguez JJ, Castaño-Sánchez Y, Grandes G, Martínez-Salgado C. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit*. 2009 Aug;14(4):145-51.

68. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-Angiotensin System is Involved in the Mechanism of Increased Serum Asymmetric Dimethylarginine in Essential Hypertension. *Jpn Circ J* 2001; 65: 775 –778.
69. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer C, Parving HH. Elevated Plasma Asymmetric Dimethylarginine as a Marker of Cardiovascular Morbidity in Early Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetes. *diabetes care*, volume 27, number 3, march 2004.
70. Guagnano MT, Ferroni P, Santilli F, Paoletti V, Manigrasso MR, Pescara L, Cuccurullo C, Ciabattini G, Davì G. Determinants of platelet activation in hypertensives with microalbuminuria. *Free Radic Biol Med*. 2009 Apr 1;46(7):922-7.
71. Tsioufis C, Dimitriadis K, Andrikou E, Thomopoulos C, Tsiachris D, Stefanadi E, Mihas C, Miliou A, Papademetriou V, Stefanadis C. ADMA, C-Reactive Protein, and Albuminuria in Untreated Essential Hypertension: A Cross-sectional Study. *Am J Kidney Dis*. 2010 Feb 25.
72. Oguz A, Uzunlulu M. Short Term Fluvastatin Treatment Lowers Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in Patients With Metabolic Syndrome. *Int Heart J*. 2008 May;49(3):303-11
73. Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Hara K, Sasaki S, Goto C, Oshima T, Chayama K, Yoshizumi M. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Dec 4;40(11):2039-43.
- .

9.ÖZGEÇMİŞ

1981 yılı Ankara doğumluyum. İlkokulu Ankara' nın Kazan ilçesinde Kayı İlkokulunda, ortaokulu ve lise eğitimimi Kazan Çok Programlı Lisesinde tamamladım. 1998 yılında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimime başladım ve 2004 yılında eğitimimi tamamladım. Düzce Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim dalındaki uzmanlık eğitimime 2005 Kasım ayında başladım. Eğitimim boyunca ulusal çeşitli kongre ve konferanslara katıldım. Bilimsel etkinlik olarak yazarlar içinde ismimin bulunduğu 38 yurtiçi ve 4 yurtdışı bildiri, 1 yurt içi makale, 5 yurt içi olgu, 2 yurt dışı makale ve 3 yurt dışı olgu bulunmaktadır.