



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

***DİPPER VE NONDİPPER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
VOLÜM YÜKÜ KARŞILAŞTIRILMASI***

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Ali ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM

DİYARBAKIR – 2018

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİPPER VE NONDİPPER HİPERTANSİYONLU HASTALARDA
VOLÜM YÜKÜ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali ÇELİK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM

DİYARBAKIR – 2018

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten,engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli Prof.Dr.Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. AliKemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. M.Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Fatma Yılmaz AYDIN, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN teşekkürlerimi sunuyorum...

*Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, yardımlarını büyük bir samimiyet ve içtenlikle esirgemeyen sayın **Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM'** a ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.*

Desteğini her zaman arkamda hissettiğim onlardan çaldığım zamanları mütavazilikle kabullenen özel insanlara; çok kıymetli sevgili eşime ve yaşama sevincim olan kızıma, sevgili annem, babam başta olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürler, hepsine minnettarım.

Sonsuz teşekkürlerimle....

Dr. Mehmet Ali ÇELİK

ÖZET

Dipper ve Nondipper Hipertansiyonda Volüm Yükü karşılaştırması

Giriş ve Amaç; Hipertansiyon en sık görülen kronik hastalıklardan biridir. Kan basıncının sirkadiyen ritminin keşfi ile dipper ve nondipper kavramları tanımlanmış olup bu iki patternin farklılıkları üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Literatürde nondipper hipertansiyonda artmış morbidite ve mortalite nedeniyle bu paternin ortaya çıkmasında hangi mekanizmaların etkili olduğu önem kazanmıştır. Nondipper patternin ortaya çıkmasında gece uyku esnasında beklenenin aksine parasempatik sinir sistemi aktivitesinin sempatik sinir sistemine baskın olamaması ön planda suçlansa da RAAS aktivasyonundaki artışı, otonomik disfoksiyon, diyetle artmış tuz miktarının etkili olduğu düşünülmektedir. Biz de bu fizyopatolojik nedenlerin yanı sıra gruplar arasında volüm yükünün etkisini araştırmak istedik.

Materyal ve Metod; Çalışmamıza 2016 Ocak -2017 Aralık tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniğine başvuran, 18-65 yaş aralığında, yeni tanı almış henüz antihipertansif tedavi almayan 92 hastayı aldık. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri yapıldı ve JNC-8 kılavuzuna göre 24 saatlik ortalama sistolik KB $\geq$ 135 mmHg ve/veya diyastolik KB $\geq$ 85 olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Gece kan basıncının düşüş yüzdesi "Gece KB düşüşü (%) = (Gündüz KB- Gece KB) x 100 / Gündüz KB" formülü ile hesaplandı. Hastalara kan basıncı düşüşüne göre dipper ($\geq$ 10 mmHg) ve non- dipper (<10 mmHg) hipertansiyon tanısı kondu. Takiben hastaların vücut sıvı kompozisyonunun belirlenmesi için biyoimpedans analiz yapıldı. Bu analizle hastaların total vücut suyu (TBW), ekstrasellüler su (ECW), intrasellüler su (ICW), ECW/ICW oranı, rölatif su artışı (OH/ECW) değerlendirildi. Hastaların Vena Kava Inferior (VCI), Sağ Atrium(RA) İnterventriküler Septum kalınlığı (İVSd) ekokardiyografik yöntemlerle ölçüldü. Ayrıca hastaların hipertansif retinopati açısından göz dibi muayenesi yapıldı.

Bulgular ; Çalışmaya %42i erkek (n:39) %58i kadın (n:53) toplam 92 hasta dâhil edildi. Nondipper hasta oranı %52 idi (48/92). Dipper(n:44) ve nondipper(n:48) olarak gruplara ayrılan hastalar karşılaştırıldığında yaş (p:0,941) ve cinsiyette(p:0,104) istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Biyoimpedans analizde her iki grup arasında ECW (p: 0,031) ve ECW/ICW (p:0,001) 'de istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ekokardiyografi sonrası gruplar arasında sağ atrium çapında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p:0,017). Fundus muayenesinde HTRP saptanan ve saptanmayan hastalar karşılaştırıldığında; gece yüksek

sistolik ($p=0.000$) ve diastolik ($p=0.003$) kan basıncı ile hipertansif retinopatinin progresyonu arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Sonuç: Kan basıncı ile direkt ilişkili olan OH ve OH/ECW gruplar arasında farklılık göstermezken ECW ve ECW/ICW istatistiksel olarak farklılık gösteriyordu. Non dipper hipertansif grupta uç organ hasarı daha belirgindi. Bunu yeni tanı almış hipertansif hastalarda manifest olmayan volüm yükünün bulgusu olarak değerlendirdik. Bununla birlikte non dipper hipertansif grupta uç organ hasarı daha belirgindi.

Anahtar kelimeler: Nondipper hipertansiyon, volüm yükü, biyoimpedans analiz



ABSTRACT

Comparison of Volume Loads in Dipper and Nondipper Hypertension

Introduction and objectives : Hypertension is one of the most common chronic diseases. Dipper and nondipper concepts have been defined by the discovery of circadian rhythm in blood pressure, and several studies have been carried out on the differences between these two patterns. In literature, due to increased morbidity and mortality in nondipper hypertension, which mechanisms are important for the emergence of this pattern has become important. In contrast to what is expected during night sleep during the emergence of nondipper pattern, parasympathetic nervous system activity is not predominant in the sympathetic nervous system. It is thought that increase in RAAS activation, autonomic disfunction, increased amount of salt in the diet is also effective in the frontal culpability. We also wanted to investigate whether the volumetric load between the groups, as well as these physiopathological reasons, is influential.

Materials and Methods: We included 92 patients who were admitted to Dicle University Medical Faculty Research and Practice Hospital Internal Medicine and Cardiology polyclinic between January 2017 and December 2016 and who did not take antihypertensive medicines between the ages of 18-65. Ambulatory blood pressure measurements were performed and according to the JNC-8 guideline 24-hour mean systolic BP ≥ 135 mmHg and / or diastolic BP ≥ 85 were considered hypertensive. The percentage of night blood pressure decline was calculated as 'Night BP decline (%) = (Day BP - Night BP) x 100 / Day Bp'. Dipper (≥ 10 mmHg) and non-dipper (<10 mmHg) hypertension were diagnosed according to the disease blood pressure decline. Following that bioimpedance analysis was performed to determine the body fluid composition of the patients. Patients were assessed for total body water (TBW), extracellular water (ECW), intracellular water (ICW), ECW/ICW ratio and relative water increase (OH / ECW). Vena Cava Inferior (VCI), Right Atrium (RA) Interventricular Septum Thickness (IVSd) were measured by echocardiographic methods. In addition, the patient underwent indirect biomicroscopy using a diopter examination + 90 dioptic lens after dilated pupil dilation.

Results ; A total of 92 patients were included in the study, 42% male (n: 39) and 58% female (n: 53). Nondipper patient rate was 52% (48/92). There was no statistically significant difference in age (p: 0,941) and gender (p: 0,104) when comparing the patients who were divided into groups dipper(n:44) and nondipper(n:48) groups. Bioimpedance analysis showed a statistically significant difference in ECW (p: 0.031) and ECW / ICW (p: 0.001) between the two groups. There was a statistically significant difference in right atrium diameter between the two groups in echocardiographic findings (p: 0.017). When patients with and without HTRP were examined on fundus examination, we found that there was a statistically strong correlation between night-time high systolic (p = 0.000) and diastolic (p = 0.003) blood pressure and progression of hypertensive retinopathy.

Conclusion: ECW and ECW / ICW were statistically different while OH and OH / ECW, which are directly related to blood pressure, did not differ between the groups. End organ damage was more prominent in the non dipper hypertensive group. We evaluated this as a finding of non-manifest volumetric load in newly diagnosed hypertensive patients. However, end organ damage was more prominent in the non-dipper hypertensive group.

Key words: Nondipper hypertension, volume load, bioimpedance analysis

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR	x
1. Giriş.....	1
1.1. Genel bilgiler.....	1
1.1.1. Hipertansiyon Tanımı Ve Sınıflama.....	1
1.1.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması.....	5
1.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi.....	8
1.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	10
1.1.4.1. Genetik faktörler	11
1.1.4.2. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu.....	13
1.1.4.3. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)	13
1.1.4.4. Renal sodyum tutulumu.....	14
1.1.4.5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci.....	15
1.1.4.6. Vasküler hipertrofi.....	16
1.1.4.7. Endotel disfonksiyonu.....	16
1.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri	17
1.1.5.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi	17
1.1.5.2. Renal sisteme etkileri	21
1.1.5.3. Nörolojik etkiler	22
1.1.5.4. Göz tutulumu	23
1.1.5.4.1. Oküler kan akımı.....	23
1.1.5.4.2. Otoregülasyon.....	24
1.1.5.4.3. Otoregülasyon Bozulmasına Etki Eden Faktörler.....	24
1.1.5.4.4. Hipertansif Retinopati.....	25
1.1.5.4.5. Hipertansif Retinopati Prevalans ve İnsidans.....	25
1.1.5.4.6. Hipertansif retinopati Etiyolojisi.....	26
1.1.5.4.7. Hipertansif Retinopati Patofizyolojisi.....	26
1.1.5.4.7. 1. Vazokonstriktif Faz.....	26

1.1.5.4.7.2. Sklerotik Faz	27
1.1.5.4.7.3. Eksudatif Faz	27
1.1.5.4.7.4. Komplikasyon Fazı	27
1.1.5.4.8. Hipertansif Retinopati Sınıflandırılması.....	28
1.1.5.5. Periferik arter hastalığı	30
1.1.6. Kan Basıncı Ölçümü Ve Klinik Değerlendirme.....	31
1.1.6.1. Klinik ölçümler	31
1.1.6.2. Evde kan basıncı ölçümü.....	32
1.1.6.3. Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu ve Dipper-Nondipper kan basıncı kavramı.....	33
1.1.6.4. Beyaz Önlük (izole klinik) Hipertansiyonu.....	35
1.1.6.5. İzole Ambulatuvar veya Maskeli Hipertansiyon.....	35
1.1.6.6. Yalancı Hipertansiyon.....	36
1.1.7 Vücut sıvı kompozisyonları.....	36
1.1.7.1. Biyoelektrik empedans anali.....	39
2. MATERIAL VE METOD.....	41
3. BULGULAR.....	43
4.TARTIŞMA.....	46
5.KAYNAKLAR.....	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi.....	3
Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013.....	4
Tablo 3. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011.....	4
Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Nedenle.....	5
Tablo 5. Yeni tanı konulmuş hipertansiyonda labratuar incelemeleri.....	6
Tablo 6. Tanımlanabilir Hipertansiyon Nedenleri e Tarama Testleri.....	7
Tablo 7. Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertaniyon sebepleri.....	12
Tablo 8. Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması.....	18
Tablo 9. Hipertansiyonda Prognozu Etkileyen Faktörler.....	19
Tablo 10. Keith-Wagener –Barker Sınıflaması.....	28
Tablo 11. Scheie Sınıflaması	29
Tablo 12. Arteriyolosleroza göre Scheie Sınıflaması.....	29
Tablo 13. Hipertansiyonun süresine göre ikili sınıflama.....	29
Tablo 14. Hipertansif Retinopati'nin Wong ve Mitchell'e göre sistemik ilişkilerine ve mortaliteye göre sınıflandırılması.....	30
Tablo 15. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm endikasyonları.....	34
Tablo 16. Ofis ve ofis dışındaki kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı koyma esasları.....	35
Tablo 17. Dipper ve momdipper grupların 24 saatlik, gündüz, gece kan basınçlarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 18. Dipper ve Nondipper gruplar arasında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması.....	44
Tablo 19. HTRP saptanan ve saptanmayan hasta gruplarında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 20. HTRP saptanan ve saptanmayan hasta gruplarında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 21. Dipper ve Nondipper gruplar arasında göz dibi bulguların değerlendirilmesi.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kan basıncı kontrolünde yer alan uzun ve kısa vadeli faktörler.....	10
Şekil 2. Evre 2 Hipertansif Retinopati: AV çentiklenme mevcut.....	28
Şekil 3. BIA Ölçüm, şematik görünüm.....	40
Şekil 4. ECW'nin sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi.....	48
Şekil 5. ECW/ICW'nin sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi.....	48
Şekil 6. OH'ın sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi.....	49

KISALTMALAR

CKD	Chronic Kidney Disease
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
BMI	Body Mass Index
VKI	Vücut Kitle İndeksi
SVO	Serebrovasküler Olay
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
CVD	Cardiovascular Disease
SDBH	Son Dönem Böbrek Hastalığı
MAP	Mean Arterial Pressure
BIA	Biyoimpidans analiz
BCM	Body Composition Monitoring
TBW	Total Body Water
ICW	Intracellular Water

ECW	Extracellular Water
RDS	Rölatif Doku Sıvısı
OH:	Overhidrasyon
ECHO	Ekokardiyografi
IVSd	Inter Ventricular Septum Diameter
VCI	Vena Cava İnferior
RA	Sağ atrium
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
LVKİ	Sol ventrikül kitle indexi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
SoVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SoVK	Sol ventrikül kitlesi
ESC/ESH	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti /Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti
NICE	Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
JNC	Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure
AV	Arteriyovenöz
HT	Hipertansiyon
DHT	Dipper hipertansiyon
NDHT	Nondipper hipertansiyon
AKBİ	Ambulatuvar kan basıncı izleme
AKBT	Ayaktan kan basıncı takibi
EKBT	Evde kan basıncı takibi

SAKB	Sistolik kan basıncı;
DKB	Diyastolik kan basıncı
KV	Kardiyovasküler
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Low dansite lipoprotein
HDL	High dansite lipoprotein
GFH	Glomeruler filtrasyon hızı
EKG	Elektrokardiyogram
AME	Akut miyokart enfarktüsü
KY	Kalp yetersizliği
AF	Atriyal fibrilasyon
PAH	Periferik arter hastalıklarında
CHGA	Chromogranin A
ACE	Anjiotensin coverting enzim
SSS	Santral sinir sistemi
DM	Diyabetes mellitus
A-II	Anjiyotensin-II
A-I	Anjiyotensin-I
AT1	Anjiyotensin-II birinci reseptörü
AT2	Anjiyotensin-II ikinci reseptörü
NO	Nitrik oksit
ETA	Endotelin A reseptörü
ETB	Endotelin B reseptörü

AKS	Akut koroner sendrom
HbA1C	Glikolize hemoglobin;
IMK	İntima-media kalınlığı
KABG	Koroner arter baypas greftleme
KB	Kan basıncı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKH	Koroner kalp hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
NDH	Nabız dalga hızı
PKG	Perkütan koroner girişim
tGFH	Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
AASK	African American Study of Kidney Disease
GİB	Göz içi basıncı
HTRP	Hipertansif retinopati

1. GİRİŞ

Hipertansiyon tüm dünyada hekime en sık başvuru ve en sık mortalite sebeplerinden birisidir. Tedavi ile hipertansiyonun komplikasyonlarının görülme sıklığında azalma sağlanarak uzun bir yaşam süresi sağlanabilir (1). Kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler risk artmasına karşın uzun dönem kardiyovasküler risk için bir eşik değeri belirlenmemiştir(2).

2025 yılında tüm Dünyanın %29,2'sinin hipertansif olması ve bunun büyük bir çoğunluğunun gelişmekte olan ülkelere olacağı öngörülmüştür (3). Ülkemizdeki yapılmış hipertansiyon prevalans çalışmasında erişkin yaş grubunun üçte birinde hipertansiyon tespit edilmiştir. Ayrıca ülkemizde kan basıncı yüksekliğinin farkındalığı %40,7, medikal tedavi altında olma oranı %31,1, kan basıncının kontrol altında olma oranı ise tüm hipertansif hastalar içinde %8,1'dir (4).

Normal kişiler üzerinde yapılan incelemede ambulatuvar kan basıncı izleme (AKBİ) verilerine göre, kan basıncı en yüksek değerleri sabah görmekte, gün içinde yavaş bir düşüş izlenmekte ve gece boyunca en düşük düzeylerde devam etmektedir. Kan basıncı, kalp dakika atım sayısı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadiyen ritim ile değişmektedir (5). Bu sirkadiyen ritim karşımıza yeni bir sınıflamayı getirmiştir. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla azalma olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'un altında bir azalma olması nondipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (6).

Bu tanımlamalar beraberinde hipertansiyonun risk faktörlerinin kişiden kişiye farklılık gösterebileceği sorusunu gündeme getirmekte. Bu diüurnal ritmin altındaki mekanizma henüz ortaya konulamamıştır ancak gece parasempatik sistemin baskınlığını sempatik sisteme kaptırması, glukokortikoid ilaç alınması, böbrek hastalılarının varlığı suçlanmakta. Hipertansiyonda böyle bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmasının nedeni nondipper hipertansiyonda kardiyovasküler morbidite ve mortalite sıklığının artmış olduğunun ön görülmesidir (7-8)

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1 Hipertansiyon Tanımı Ve Sınıflama

Hipertansiyon (HT), kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerinde seyretmesi ya da kalp, beyin, böbrek ve göz gibi hedef organlarda hasar riskini artıracak şekilde yükselmesi olarak tanımlanabilir. Hipertansiyon doğrudan sebep olduğu morbidite ve mortaliteye yanında yüksek kan basıncı kardiyovasküler hastalık insidansını da güçlü bir şekilde artırır(1). Kan basıncının ölçümü ilk kez 1733 yılında İngiliz İlahiyat öğrencisi

Stephan Hales tarafından, at femoral arterinin içine cam kanül yerleştirilip elde edilmiştir(9). 1886'da Riva Rocci, günümüzde geneleksen olarak kullanılan civalı manometre ile ölçüm yapmış üst kolda şişirilebilen manşon uygulayıp, brakial arterde akımı durdurmuş ve böylece sistolik kan basıncını (SKB) ölçmüştür (10). Nikolai Korotkoff, 1905'de, şişirilebilen manşon altına brakial arter üzerine gelecek şekilde bir stetoskop yerleştirmiş ve manşon inerken duyulan ilk sese sistolik kan basıncı (SKB), ölçülen son sese ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak tanımlamıştır (11). Hipertansiyon, bir başka deyişle kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör vardır, bu yüzden hipertansiyondan tek bir mekanizma sorumlu tutulamaz. Kan basıncının kontrolü, böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve surrenal bez arasındaki komplike etkileşimlerle sağlanmaktadır(12).

Kan basıncı = kardiyak debi x periferik vasküler rezistans
--

formülü ile ifade edilir (13).

Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde eşik bir kan basıncı değerin olmadığı gibi yükselen kan basıncı değerleriyle kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı görülmüştür (14). Hipertansiyon konusunda hangiparametlerin kullanılacağı da zaman içinde değişiklik göstermiştir. Bu konuda eski dönemlerde yapılan çalışmalarda sadece DKB üzerinde daha fazla durulduğu için diyastolik kan basıncı değerlerinin kardiyovasküler olaylar açısından daha önemli bir gösterge olduğu ön görülyordu (15). Ancak sonraki çalışmalarda kardiyovasküler ölüm riskinin hem diyastolik hem de sistolik kan basıncı ile alakalı olduğu tespit edilmiştir (16). İlk olarak, 1977'de yayınlanan JNC1 raporunda HT için eşik değer DKB için 105 mmHg ve üzeri olarak kabul edilmiştir ve tedaviye başlama sınırı ise DKB 90 mmHg ve üzeri olarak tanımlanmıştır (14). 1980 de yayınlanan JNC2 raporunda DKB 90 mmHg ve üzeri değerler HT olarak kabul edilmiş ve bu değerden sonra tedavi önerilmiştir (15). Bu kılavuzlarda sistolik kan basıncı hakkında öneri bulunmamaktadır. 2003 ESH/ESC kılavuzuna göre ise hastanın sistolik ya da diyastolik kan basınçlarından hangisi yüksekse hasta o kategoriye koyulup tedavi edilmeli ve hipertansiyon tedavisi toplam kardiyovasküler riske göre planlanması gerektiği belirtilmiştir(16). SKB'nın KV risk için daha güçlü bir gösterge olduğu güncel bilgidir (17). JNC-6 raporunda 130-139 mmHg sistolik ve 85-89 mmHg diyastolik kan basıncı değreleri yüksek normal olarak tanımlanmış ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (18). JNC-7 raporunda ise JNC-6'dan farklı olarak 120-139 mmHg sistolik ve 80-89 mmHg diyastolik kan basıncı değreleri prehipertansiyon

olarak değerlendirilmiştir. Prehipertansiyon evresi hastalık evresinden ziyade hipertansiyon geliştirme olasılığı yüksek bireylerin belirlenmesinde önem arz etmektedir (19).Güncel tanımlamalara göre hipertansiyon, SKB'nın 140 mmHg ve/veyaDKB'nın 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olmasıdır (17). Aslında HT'nin olumsuz sonuçları tanımlanan bu sınırların daha da altında görülmeye başlayabilir. Bir milyon bireyi kapsayan birmetaanalizde KV riskin SKB 115-110 mmHg, DKB 75-70 mmHg düzeyinden İtibaren düşen tansiyon değerlerine paralel olarak kardiyovasküler hastalık veiskemik inme riskinin azaldığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada SKB'de her 10mmHg, DKB' da her 5 mmHg artışla KV riskin 2 katına çıktığı saptanmıştır (20).SKB'de her 2 mmHg düşüş, KAH(koroner arter hastalığı) nedenli ölüm riskinde %7, inme nedenli ölüm riskinde ise %10 azalma ile ilişkili bulunmuştur (21).

Artan deneyim ve bilgi birikimine paralel olarak profesyonel kuruluşlarca kılavuzlar hazırlanmakta ve kanıta dayalı tıp temel alınarak hekimlerin uygulamalarında ortak bir payda sağlanmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda güncel üç farklı kılavuzdan söz edilebilir. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kan Basıncı Eğitim Programı tarafından 2014 yılında yayınlanan JNC 8 raporu, diğeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından yayınlanan ESC/ESH 2013 kılavuzu (Tablo 2) ve en son olarak Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından hazırlanan 2011 yılına ait kılavuzdur(Tablo 3). 2011 yılında yayınlanan NICE HT kılavuzu, tanı basamağına ayaktan ve ev kan basıncı ölçümlerini eklemiştir (23).

JNC 8 raporunda herhangi bir sınıflandırma veya bir tanımdan söz edilmemekte, ancak ilaçla tedaviye başlama sınırları bildirilmektedir. Bu durum bize kavramsal tanımlamayı hatırlatsa da JNC 7 raporunda hipertansiyon evrelendirmesi tabloda verildiği gibidir(Tablo 1).

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi (22)

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

Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2013 (23)

evre	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimum	<120	Ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 (Hafif) Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 (Orta) Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 (Şiddetli) Hipertansiyon	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	Ve	<90

Tablo 3. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011 (21)

EVRELERİN TANIMLARI

Evre 1 Hipertansiyon

Klinik kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde (EKBT) ortalama kan basıncının 135/85 mmHg ve üzerinde olması

Evre 2 Hipertansiyon

Klinik kan basıncının 160/100 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT’de gündüz kan basıncı ortalamasının veya EKBT’de ortalama kan basıncının 150/95 mmHg ve üzerinde olması

Şiddetli Hipertansiyon

SKB’nin 180 mmHg veya daha yüksek ya da DKB’nin 110 mmHg veya daha yüksek olmasıdır.

1.1.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflaması

Sistemik hipertansiyon, primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta incelenir. İlki nedeni bilinmeyen esansiyel HT, ikincisi ise altta yatan teşhis edilebilir bir sebebin var olduğu sekonder HT'dir. HT olgularının yaklaşık %90- %95'u primer (esansiyel) hipertansiyondur(24). Sekonder hipertansiyon nadir görülmesine rağmen altta yatan hastalığın tedavisi ile kan basıncının büyük bir kısımda normalleştiği ve daha kolay kontrol edilebildiği gösterilmiştir(25).

Ailede HT öyküsünün yokluğu, hipertansiyonun 2. dekkattan önce veya 4.dekattan sonra ortaya çıkması, farklı farklı sistemlerle ilgili yakınmaların olması, ilaç tedavisine direnç olması, önceden etkili tedaviyle düzenli tansiyonlara sahip olan hipertansiyon hastasında tansiyon değerlerinin rutin seyrinden çıkıp dengesiz hal alması, HT direk evre 3 olarak ortaya çıkması, belirgin hedef organ hasarının gösterilmesi, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir nedeni düşündüren ve destekleyen bulguların ortaya konması, sekonder hipertansiyon tanısını destekleyen belirteçlerdir (24).

Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri (25, 26)

Egzojen maddeler	Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar - Glukokortikoidler - Oral kontraseptif ilaçlar - Eritropoetin - Glisirizininik asit - Siklosporin - Akut alkol alımı, kokain, amfetamin, fenilpropolamin	Nörolojik hastalıklar	- Uyku-Apne Sendromu - Akut serebrovasküler iskemi - Akut stres ve akut porfiri - Guillain-Barré Sendromu - Kuadripleji - Ailesel disotonomi - Artmış kafa içi basıncı - Polinevrit
Renal hastalıklar	- Renovasküler hastalıklar - Renal parankimal hastalıklar - Birincil sodyum tutulumu (Liddle ve Gordon sendromu) - Renin üreten tümörler - Wilms tümörü	Endokrin hastalıklar	- Primer aldosteronizm - Feokromasitoma - Cushing sendromu - Konjenital adrenal hiperplazi - Hipo/hipertiroidi - Hiperparatiroidi - Akromegali
Gebelik	- Gebeliğin indüklediği hipertansiyon	Aort koarktasyonu	

Laboratuvar incelemeleri, ek risk faktörlerinin varlığına yönelik kanıtlar bulma, ikincil hipertansiyonu araştırma ve hedef organ hasarının olup olmadığını ortaya koymayı hedefler(27).

Kan basıncı yüksekliğine yol açabilecek özgün, düzelebilmeye potansiyeli olabilen sekonder hipertansiyonu olan erişkin hastalarda nispeten daha az bir oranda tespit edilebilir. Ancak, hipertansiyonun genel prevalansının yüksek olması sebebiyle, sekonder hipertansiyon tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyebilir.

Eğer başlangıç değerlendirmesi yapılan hastalarda sekonder hipertansiyon düşündürecek bir durum varsa Tablo 6’da özetlenen özgün tanısal işlemlerin yapılması önerilmekte (27).

Tablo 5. Yeni tanı konulmuş hipertansiyonda laboratuvar incelemeleri (22)

Rutin testler
- Hemogloblin ve/veya hematokrit - Plazma açlık glikozu - Serum açlık lipid paneli (total kolesterolü, LDL, HDL, trigliserid) - Serum elektrolitleri (sodyum ve potasyumu) - Serum ürik asidi - Serum böbrek fonksiyon testleri (kreatinini ve GFH) - İdrar analizi: mikroskopik inceleme; dipstick testi ile idrarda protein; mikroalbuminüri incelemesi - 12- derivasyonlu EKG
Öykü, fizik muayene ve rutin labaratuvar testleri bulgularına göre istenecek ek testler
- HbA1c (açlık plazma glukozu >5,6 mmol/L ise (102 mg/dl) veya önceden diyabet tanısı varsa) - Kantitatif proteinüri (dipstick testi pozitif ise), idrar potasyum ve sodyum düzeyi ve oranları - Ev ve 24 saat ayaktan KB izlemi - Ekokardiyogram - Aritmi varlığında Holter izlemi - Efor testi - Karotis ultrasonografisi, - Periferik arter/ abdominal ultrason - Nabız dalga hızı

- Ayak bileği kol indeksi - Fundoskopi
İleri incelemeler
- Dirençli ve komplike hipertansiyon varlığında beyin, kalp, böbrek ve damar hasarı yönünden daha ileri araştırmalar yapılması zorunludur - öykü, fizik muayene veya rutin ek testler düşündürüyorsa ikincil hipertansiyon araştırılmalıdır

Tablo 6. Tanımlanabilir Hipertansiyon Nedenleri ve Tarama Testleri (22, 27)

TANI	TANISAL Başlangıç inceleme	TEST Ek tanısal inceleme
Kronik böbrek hastalığı	İdrar analizi, Serum kreatinin/ kreatinin klirensi, eGFR, , Renal doppler USG	Radyoizotop renografi, Böbrek biyopsisi
Aort koarktasyonu	Anamnez, Alt ekstremita kan basıncının düşük olması, İki scapula arası üfürüm	BT anjiyografi, ekokardiyografi Aortografi
Cushing Sendromu ve diğer glukokortikoid fazlalığı durumları (ilaç alımı dahil)	Anamnez, 24 saatlik idrarda serbest kortizol	Gecelik deksametazon supresyon testi, Yüksek doz deksametazon supresyon testi, Adrenal BT
Primer aldosteronizm ve mineralokortikoid artışı yapan diğer durumlar	Plazma ve idrar potasyumu, plazma renin aktivitesi, 24 saatlik idrarda plazma aldosteron/ renin oranı	Tuz yükleme sonrası plazma ve idrar aldosteronu, Adrenal BT, Renal ven örnek alımı
İlaç nedenli veya ilişkili	Anamnez	ilaç taraması

Feokromositoma	Plazma ve idrarda metanefrin, Plazma ve idrarda katekolamin düzeyleri	Klonidin supresyon testi, Adrenal BT/MR ve sintigrafi
Renovasküler HT	Kaptopril izotop renografi, Renal doppler USG	MR/BT anjiyografi, Renal arteriyografi
Akromegali	Plazma insülin benzeri büyüme hormonu, ILGH-somatomedin C	Glukoz supresyon testi
Uyku-Apne Sendromu	Uykuda oksijen saturasyon ölçümü	Polisomnografi
Tiroit / paratiroid hastalıkları	TSH, sT3, sT4, Serum PTH	Sintigrafi

1.1.3. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon sinsi seyreden tehlikeli bir hastalıktır; genellikle semptom vermez ve ciddi morbidite, mortalite nedenidir (20). Gün geçtikçe önemi artan bir toplum sağlığı sorunudur ve dünyada geri döndürülebilir mortalite nedenleri arasında ilk sıralardadır. Akut miyokart enfarktüsü (AME), iskemik inme, kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarında (PAH) en sık tanımlanan ve reversibil bir risk faktörüdür (28).Dünyadaki erişkinlerin 2005 yılının verilerine göre, yaklaşık %26,4’de hipertansiyon vardır, 2025 yılında ise bu oranın %29,2 ulaşması ön görülmektedir(3).

Hipertansiyon dünyada her yıl 7,6 milyon kişide mortaliteye , 90 milyon kişide ise geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır(29). Ülkemizde ise ölümlerin %25’inden sorumludur (30). Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve Amerika Birleşik Devletlerinde 60-69 yaş arası bireylerin %50’den fazlası, 70 yaş üzeri bireylerin ise %75’inde yüksek kan basıncı tespit edilmekte (22). Bu artan oranın nedeni yaş düzeyinin yükselmesiyle beraber kişilerin zamanla obez hale gelmesindendir. Yaşın bu negatif yöndeki etkisi etkisi

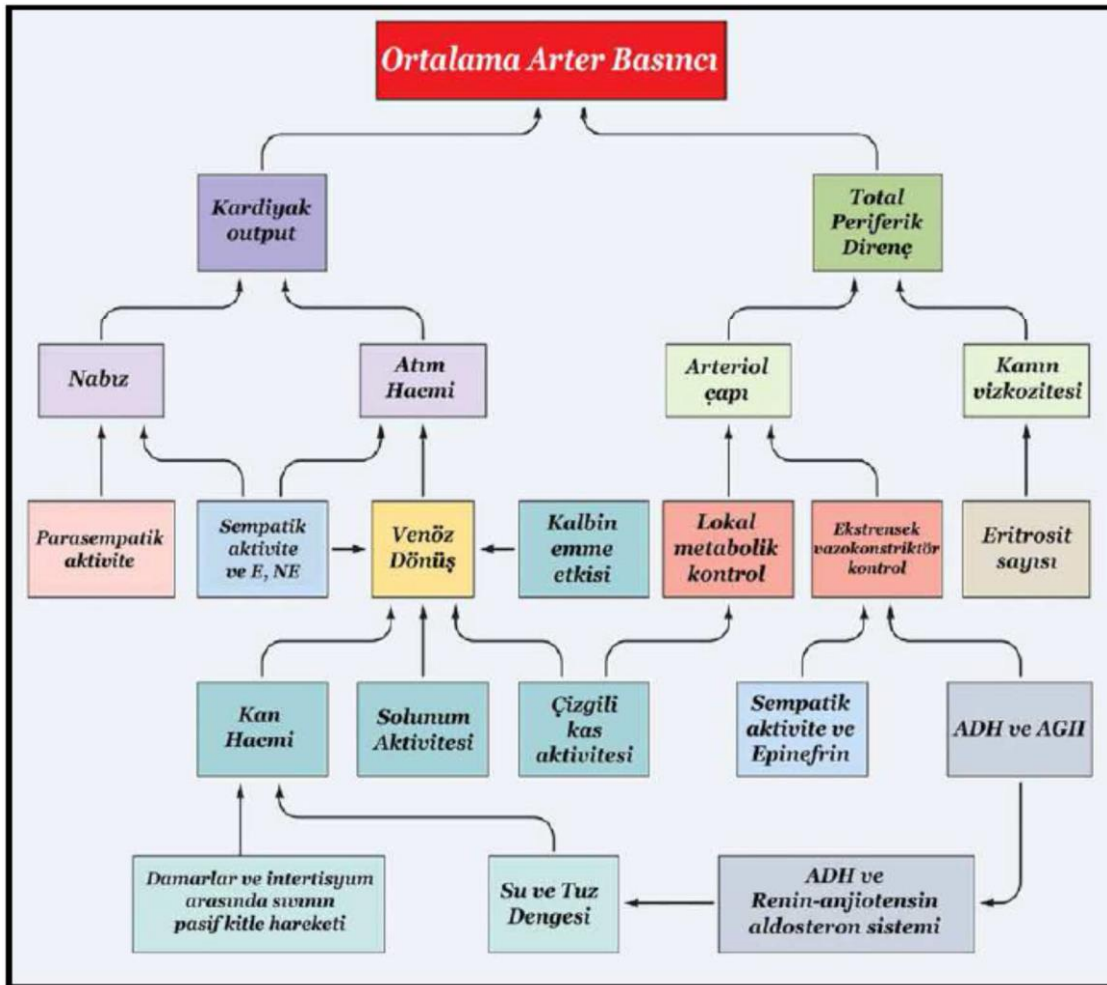
Framingham çalışmasında izlenmiş olup, 20 yıllık izlemde 55-65 yaşındaki normotansif bireylerin yaklaşık olarak %90'ı hipertansif hale gelmiştir(31). Ayrıca yaş ve eşlik eden hipertansiyonun kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı çok sayıda prospektif çalışmayı barındıran bir metaanalizde net bir şekilde gösterilmiştir (15) Türk hipertansiyon Prevalans-İnsidans çalışmalarında dört yıllık insidans hızı % 21.3 olarak bulunmuştur. Türkiye’de 18 yaş üstü HT prevalansı %31,8 (erkeklerde %27,5, kadınlarda %36,1) olarak saptanmıştır. Ülkemizde de HT prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 40-79 yaş grubunda kadınlarda erkeklerden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Toplumda ekonomik olarak etkin kabul edilen orta yaş (35- 64 yaş) grubunda HT prevalansı %42,3 (Erkeklerde %34,8 , Kadınlarda %49) olarak saptanmıştır. Yaşlı nüfusta (≥ 65 yaş) HT prevalansı ise %75,1 (Erkeklerde: %67,2, Kadınlarda: %81.7)’dir. 30 yaşın altında hipertansiyon sıklığı ise %12 olarak saptanmıştır (32).İzole sistolik hipertansiyon (DKB<90 mmHg iken SKB $\geq$ 140mmHg) prevalansı%4.8’dir ve cinsiyet arasında fark görülmemiştir. İzole sistolik HT prevalansı yaşla birlikte artarak 80 yaş üzerinde %28,6’ye çıkmaktadır. İzole diyastolik HT prevalansı ise %7,1 olarak saptanmıştır ve erkeklerde (%7,8) kadınlara (%6,5) göre biraz daha yüksek olduğu görülmüştür.

Ayrıca erişkinlerde prehipertansif evre %63 oranında izlenmiştir. Türkiye’deki hipertansif hastaların %40’ı hastalıklarının bilincinde ancak %31’i antihipertansif ilaç kullanıyor. Antihipertansif ilaç kullanan hastaların %20’si tüm antihipertansif hastaların ise %8’inde hipertansiyon kontrol altındaydı (32). Oysaki ABD’de ise HT açısından farkındalık oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kontrol altındaki kan basıncı oranı ülkemize göre 4 kattan fazla olup %34’tedir (22). Ayrıca, Türkiye Hipertansiyon İnsidans Çalışmasının 2007 verilerine göre ise, tedavi edilme oranı %40’a, kontrol altında olma %13,6’a kadar çıkmıştır (32).Sistolik HT prevalansı ise yaşla birlikte artar ve 50 yaş üzerinde görülen en yaygın HT formu olarak karşımıza çıkar. SKB’daki artış hayat boyu devam ederken, DKB’da 50 yaşına kadar yükselme gözlenir, daha ileri yaşlarda plato çizer veya düşme eğiliminde olur. Bu nedenlerle, kardiyovasküler risk açısından 50 yaş altı bireylerde diyastolik HT, 50 yaş üzeri hastalarda sistolik HT daha önemlidir(33). Sistolik ve diyastolik basınç farkı olarak tanımlanan nabız basıncının kardiyovasküler risk üzerine etkisi 55 yaşın altında düşük değere sahipken daha ileri yaşlarda daha güçlü bir tahmin değeri sağladığı görülmüştür (34-35).

1.1.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Hipertansiyon dünyada milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altına alınamamış kan basıncı kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonlar ile sonuçlanır. Birçok antihipertansif ilaç olmasına rağmen hedef kan basıncına ulaşmış hasta oranı henüz istenen düzeyde değildir (3, 36). Hastaların %80'inden fazlasında hipertansiyon ek hastalıklara eşlik eder. Birlikte gösterdiği hastalıkların başında dislipidemi, insülin direnci, glikoz intoleransı ve obezite vardır. Hipertansiyonda oluşabilecek olumsuz sonuçları arttıran bu ek hastalıklar tedavi seçimleri etkiler(1). Ortalama arter basıncı belirlenmesinde dört önemli faktör vardır. Bunlar kardiyak debi (atım hacmi x nabız), arteriyol direnci (total periferik direnç), damar sistemindeki toplam kan hacmi ve kanın arter, ven sistemindeki rölatif dağılımıdır.

Kan basıncındaki kısa süreli değişimleri kardiyak debi ve damar yatağındaki direnç (özellikle arteriyoller) belirlerken, uzun süreli değişimleri ise böbrek ve endokrin sistem belirler(37). Kan, kalbin oluşturduğu basınç ile dolaşım sisteminde ilerler. Bir damardaki kan akımı, damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ve damar direncine bağlıdır (38). Sistemik dolaşımda, kan akımına karşı oluşan dirence, total periferik direnç denir. Ortalama kan basıncı ise, kardiyak debi (kalp hızı x atım hacmi) ve totalperiferik direncin çarpımı ile elde edilir(38).



Şekil

1. Kan basıncı kontrolünde yer alan uzun ve kısa vadeli faktörler (44).

Kardiyak output ve periferik arter direnci arasındaki uyumsuzluk yüksek kan basıncına neden olmaktadır(40). Periferik direncin belirlenmesinde en önemli faktör damar çapıdır. Damar çapındaki küçük değişikliklerin kan akımı üzerinde büyük etkisi vardır (38). HT hastalarında, total periferik vasküler direnç artarak etkisini bütün damar yataklarında gösterir. Kalp hızı yüksek olmasına karşın kardiyak indeks ve atım volümü normal veya düşüktür (38). Kesin bir nedenin saptanmadığı kan basıncı yüksekliğine, esansiyel, primer veya idiyopatik HT denir. Tanımlanabilir veya kesin bir nedenin olamaması şeklinde bir tanımlama tam olarak doğru değildir.

Esansiyel hipertansiyon etiolojisinde vasküler, endotel, nöro hormonal, renal, metabolik, genetik faktörler ve çevre gibi birçok sebebin etkili olduğu kabul görmektedir (34). Obezite ve insülin direnci, yüksek alkol ve tuz tüketimi, yaşlanma, sedanter yaşam, stres, düşük potasyum ve kalsiyum alımı gibi birçok faktör kan basıncı yükseltebilir (41).

Hipertansiyonun ortaya çıkmasında fetal dönemdeki etkilenmeler, genetik faktörler, sempatik sinir sistemindeki aktivasyon, renal sodyum tutulumu, renin anjiyotensin aldosteron sistemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci, vasküler hipertrofi ve endotel disfonksiyonu önemli sebeplerdir.

1.1.4.1. Genetik faktörler

Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok genin varlığı bilinmektedir. Ancak hipertansiyon aile içi geçişli Mendel veya multifaktöryel kalıtım gibi iki farklı mekanizma ile hipertansiyona neden olmaktadır (37-46). Esansiyel hipertansiyonun büyük bir çoğunluğu birden fazla gendeki mutasyona bağlıdır, başka bir deyişle poligenetiktir. Objektif olarak hipertansiyona neden olduğu kanıtlanmış gen mutasyonu çok fazla değildir. Bilim adamları özellikle Renal tuz atılımını düzenleyen genler, hücre zarında sodyum naklini belirleyen genler, santral sinir sisteminin strese yanıtını düzenleyen genler ve kan basıncına vasküler yatağın yanıtını düzenleyen genlerin kan basıncı yüksekliğine neden olabileceği düşüncesi ile çalışmalarını bu genler üzerine çevirmiştir(45). Anjiyotensinojen geni, Anjiyotensin coverting enzyme (ACE) geni, anjiyotensin II tip 1 resöptör geni, Chromogranin A (CHGA) geni, sempatik sinir sistemini düzenleyen gen mutasyonları, sodyum kanallarındaki mutasyonlar ve α -adducin geni gibi birçok gendeki polimorfizmlerin esansiyel hipertansiyonda rol oynadığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (43-44).

Ailesel hipertansiflerde yapılan çalışmalar kan basıncı değişkenliğinin %40-50'sinde genetik, %10-30'unda çevresel faktörlerin etkili olduğunu saptamıştır (13). Ailesel hipertansiyon hastalarında, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılmasında, kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (13). Monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden daha fazla konkordans elde edilmektedir (35, 36). Bununla birlikte hipertansiyon hastalarının az bir kısmında mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar izlenebilmektedir.

Tablo 7. Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon sebepleri(42).

Kalıtsal Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artar
Adrenal Hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Adrenal Hiperplazi V	17-alfa hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Renal yetmezlik
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter Sendromu	Hiperaldosteronizm
Fabry hastalığı	Renal arterioler stenoz
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
Ailesel feokromasitoma Polikistik	Katekolamin artışı
Böbrek hastalığı	Renin artışı, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

Hipertansif hastalarda genetik etmenler monogenik ya da poligenik olmak üzere iki temel formda incelenebilir. Monogenik formlar daha nadirken temelde sorun kan basıncını düzenleyen genlerindeki nokta mutasyonla oluşan genotip değişiklikleridir. Çok daha sık görülen poligenik formda ise oldukça heterojen birçok sorun grubu aynı hastada toplanabilir(46). Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en sıkı ilişkili genler renin-anjiyotensin aldosteron(RAAS) sistemi ile ilgilidir. Bunlar anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-II tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozukluklarda; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal bozukluk mevcuttur(47).

1.1.4.2. Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Santral sinir sistemindeki aktivasyonu, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde, kalp böbrekler ve periferik damarlar üzerinden kalp debisi ve damar direncinde artışa neden olur. Ayrıca sıvı retansiyonu yaparak kan basıncını arttırır. SSS uyarılmasına bağlı olarak kalp hızında artış periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve sonuç olarak kan basıncı artar. Ayrıca damar düz kas hücresinde hipertrofiye yol açar ve buna bağlı olarak damar serliğine katkıda bulunur(48). SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımındaki düşüş ve renal vasküler dirençteki artış vazokonstriksiyon ile sonuçlanır(48). Sempatik uyarı doğrudan sodyum reabsorbsiyonunu ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımına neden olur(49). Santral sinir sistemi aktivite artışı özellikle genç hipertansif bireylerde görülür. Zamanla azalan SSS aktivasyonu hipertansiyonun uzun süreli varlığındaki etkisini giderek kaybeder. Ancak artmış SSS sinir sistemi aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal etkiler (damar düz kas hücresi hipertrofisi ve buna bağlı kompliance azalması) kan basıncının düşmesine engel olur (50). Özellikle bu hasta grubunda artmış kalp hızı ve kan basıncıyla beraber, bu popülasyonun yaklaşık %30'unda norepinefrin artışı da mevcuttur. Bunlarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır ve bir kısmında beta adrenerejik uyarıma bağlı olarak plazma renin düzeyi de yüksektir.

Santral sinir sistemi aktivitesinin özellikle sabah saatlerinde alfa sempatik aktivitede meydana getirdiği artış, kardiyovasküler mortaliteyi arttırır (51). Ayrıca obezite, Uyku-Apne Sendromu, erken dönem tip 2 diyabetes mellitus (DM) veya prediyabet, KBY ve KY hastalarında, siklosporin gibi medikal ajan kullanımlarında, sempatik aktiviteyi arttırır (52).

1.1.4.3. Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS)

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) hem hipertansif hem denormotansiflerde kan basıncının düzenlenmesinde en etkin mekanizmalardan biridir. Böbrekte jukstaglomerüler aparatın salgıladığı renin karaciğerden salınan anjiyotensinojenin, anjiyotensin-I'e dönüşümünü sağlar. Anjiyotensin-1 ise anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin-II'ye yıkılır. RAAS'nin fizyopatolojik etkileri anjiyotensin-II (A-II) vasıtasıyla ortaya çıkar (53). Bu yol dışında, kalp ve sistemik arterlerde Kimaz adı verilen bir serin proteaz ile alternatif olarak A-I'in A-II'ye dönüşümü söz konusudur (54).

Fizyolojik olarak RAAS kanama veya hiponatremi gibi nedenlerle oluşabilecek hipovolemik hipotansiyonda kan basıncını normal düzeylerde tutmayı hedefleyen bir sistemdir (54). Anjiyotensin-II'nin 2 tip reseptörü vardır. Bunlar AT1 ve AT2'dir. Etkilerinin

büyük bir çoğunluğu AT1 üzerinden gerçekleşir. A-II'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tübüler sodyum gerialımı SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılır. Ayrıca kan basıncı arttığında negatif feedback ile renin salınımı inhibe edilir. AT-II mitojen olup güçlü bir büyüme faktörüdür. Esansiyel hipertansiyonu olanlarda renin inhibisyonu bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenirken hipertansiflerde plazma renin düzeyleri her zaman kan basıncı düzeyiyle orantılı olarak görülmez. Sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 2 mekanizma öne sürülmüştür.

Bunlardan birincisi, nefronların homojen özellikte olmayışlarıdır (53). İskemik nefronlardan salınan renin plazmada yüksek veya normal renin düzeylerine yol açarak A-II'nin fizyopatolojik etkilerinin oluşmasına neden olur. Diğer bir sebep ise hipertansif bireylerin önemli bir oranda modülatör mekanizmalarının yetersiz olmasıdır (55). Anjiyotensin-II oluşumu ACE aktivitesinden bağımsız bir şekilde kan damarlarında dolaşan serin protez kimaz aktivitesi de oluşabilir. RAAS'ı bu aktivitesi kardiyovasküler hastalıklarda daha fazla rol aldığı düşünülmektedir (56).

1.1.4.4. Renal sodyum tutulumu

Böbreklerden sodyum tutulumu ve atılımı arasındaki dengenin bozulmasına neden olan birkaç mekanizma sayılabilir. Bu bozulmaya yol açan sebeplerden birisi doğuştan gelen ve sonradan kazanılmış nedenlere bağlı olarak nefron sayısında ve fonksiyonlarının düşme ve buna bağlı olarak filtrasyon yüzeyinin kaybolmasıdır. Bu intrauterin gelişme geriliğine bağlı olabileceği gibi konjenital oligonefropatiye bağlı da olabilir. Filtrasyon yüzeyinin azalmasına bağlı olarak böbreklerden sodyum atılımı bozulmakta ve kan basıncı kısır bir döngüye girerek yükselip kan basıncını arttırmaktadır (57).

Aynı mekanizma ilerleyici böbrek hastalığıyla seyreden diyabet ve başka birçok endokrin hastalıklar için de söz konusudur. Bir başka mekanizmada da basınç natriürez dengesi kaybolmuştur. Normal kişilerde kan basıncı arttığında, böbreklerden su ve sodyum atılımı artırılarak basınç normal düzeylere düşürülür. Bu mekanizmanın çalışmaması ile kan basıncı dengelenemez hale gelir ve kan basıncı normalin üzerinde seyretmeye devam eder (58). Bir diğer patolojide ise sodyum retansiyonuna yol açan nefron heterojenitesinden bahsedilebilir.

Böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması nedeniyle, renin salınımında artış olur.

Bu fazla renin salgısı normal nefronlarda sodyum atılımına engel olur. Bu durum kan basıncı yükselmesi ile sonuçlanır(59). Ayrıca membrana bağlı sodyum transportu bozukluklarında da kan basıncı yüksek seyreder. Diyetle alınan sodyum miktarı arttırıldığında su tutulumu artar. Bu durumda artan kalp debisi böbrek fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirirerek kan basıncı yüksekliğine neden olur (60). Buna bağlı olarak sodyum alımının azaltılması önemli bir gerekliliktir(61). Hücre içi sodyum artışı hücre içi kalsiyum artışı ile sonuçlanır. Bu da esansiyel hipertansiyon için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışına neden olur (62). 2008 yılı verilerine göre Türkiye' de tuz alımı yeteri kadar önemsenmemekte ve günlük tuz alımı 18 gram seviyelerindeydi (63). Fazla sodyum alımının kan basıncı yüksekliği yapmadan da inme ve sol ventrikül hipertrofisini arttırabilir ve renal fonksiyonları bozabilir (64, 65).

1.1.4.5. Hiperinsülinemi ve insülin direnci

İnsülin direnci, glikozun periferik dokularda, özellikle çizgili kaslarda kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir defektir(66). İnsülin direncikardiyovasküler hastalık gelişiminde önemli bir neden olurken esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sıklıkla mevcuttur. Özellikle obezitenin olduğu hastalarda lipoliz sonucu ortaya çıkan yağ asitleri, insülinin karaciğer tarafından metabolize edilmesini engellediği için bu hastalarda insülin normal seviyelerin çok üstündedir (67).

Prospektif çalışmalarda hiperinsülinemik bireylerde hipertansiyon gelişimi kontrol grubuna göre iki üç kat artış göstermektedir (68). Şöyle ki insülin direnci ve hiperinsülinemi, diyetle alınan tuza kan basıncı duyarlılığının artışı, renal su ve tuz atılımının azalması, hücre içinde kalsiyum ve sodyum miktarının artması, SSS aktivitesinin artması, vazodilatör prostaglandinlerin artması, anjiyotensin-II aldosteron salınımlarının artması ve damar düz kas proliferasyon faktörlerinin artmasını sağlayarak hipertansiyon görülmesinde önemli bir rol oynar. Hiperinsülineminin kan basıncına sebep olduğunun bir diğer göstergesi ise insülin duyarlılaştırıcı ajanlardan metformin ve glitazon gibi oral antidiyabetik ilaçların kullanımıyla insülin düzeyini düşürerek kan basıncı üzerinde azalma etkilerinin olmasıdır. Ancak sekonder hipertansiyonun sebebinden bağımsız olarak hipertansiyonun insülin direncine yol açtığı gösterilememiştir (70, 71).

1.1.4.6. Vasküler hipertrofi

Sodyum alımı fazlalığında ve renal soyum tutulumunda ana patoloji kalp debisinin artışı iken, diğer mekanizmaların büyük bir kısmı, temeldevazokonstriksiyon ve hipertrofi üzerinden kan basıncında yüksekliğine neden olur. Sempatik aktivite artışı, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi faktörler, damar düz kası hücresinde tonus arttırır ve vazokonstriksiyona neden olur. Bu da periferik damar direncinin artması ile sonuçlanır (72). Periferik direnç düz kas hücresinin kontraktilesi, damar duvarının esnekliği, damar şekli ve dışa doğru basıncın etkileşimi ile ortaya konur. Bu faktörlerin sonucunda damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu başlatılır(73). Başlangıçta normal bir yanıt olan proliferasyon, sonradan, bu faktörler normal düzeylere gelseler bile, periferik direnç artışının süregelmesine neden olur. Etiyolojik sebepten bağımsız olarak ortaya çıkan vasküler remodeling nonspesifiktir ve damar duvarlarında oluşan son değişiklik tüm esansiyel HT'li hastalarda aynı şekildedir(74).

1.1.4.7. Endotel disfonksiyonu

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde etkili olandilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal etkili parakrin madde salgılar. Bunların içerisinde en güçlü maddeler nitrik oksit (NO) ve endotelindir. Nitrik oksit yarı ömrü kısa olup, yüksek penetrasyon özelliğine sahiptir. Damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve göçünü engeller aynı zamanda trombosit adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eden güçlü bir gazdır(63). Kan basıncı değişikliklerine cevaben salgılanır, bölgesel ve sistemik olarak etki eder. Vazodilatör bir madde olup vazokonstriktör maddeler ile birlikte kan basıncının dengede tutulmasında rol alır (75). Özellikle hipertansiyon hastalarında ateroskleroz veya bir genetik bozukluk NO seviyesi azalacağı gibi, NO biyoyararlanımının düşmesi ve buna bağlı olarak vazodilatasyonun bozulması erken aterosklerozun göstergesi olarak sayılabilir. Bu da kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (76, 77). Endotelin ise yine endotel hücrelerinden salınan ve düz kas hücrelerine ETA üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona yol açan bir maddedir (78). Aynı zamanda ETB reseptörlerine bağlanarak NO ve prostasiklin üretimini sağlayarak vazodilatasyonda da rol alabilir. Endotelin üretimindeki artış, kan basıncı yükselmesinin yanında küçük damarlardaki hipertrofik değişikliklerle de ilişkilidir (79). Kombine ETA/B reseptör blokörü olan bosentanin hipertansif hastalarda kan basıncını düşürebilmesi endotelinin hipertansiyon gelişimindeki önemini gösterir(80).

Hipertansiyona gidişte tüm mekanizmalar düşünöldüğünde kan basıncı yüksekliğine neden olan tek birçok etiyoöojik neden olmadığından esansiyel hipertansiyon tedavisi tek bir sebebe yönelik olmayıp ampiriktir.

1.1.5. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri

1.1.5.1. Kardiyovasküler sisteme etkisi

Hipertansiyon evresinin artmasına paralel olarak kardiyovasküler riskte de belirgin artış izlenmektedir. HT hastalarının sadece küçük bir kısmında tek başına kan basıncı artışı söz konusudur. Tedavi gereksinimi ve tipinin belirlenmesinde sadece kan basıncı yerine toplam KV riskin ölçölmesi daha makuldür (23). Eş zamanlı bulunduklarında, kan basıncı ve metabolik risk faktörleri, ayrı ayrı bileşenlerine göre toplamı daha büyük bir KV riske yol açmaktadır. Yüksek riskli bireylerde antihipertansif tedaviye başlama kan basıncı düzeyi, hedefleri ve diğer tedavi stratejilerinin, daha düşük riskli bireylere uygulanacak olandan ayrı tutulması gerekmektedir (23). Framingham risk skorlaması kullanılarak 10 yıllık koroner hastalık çıkma riski hesaplanabilir. Buna göre, < %10 düşük riski, %10-20 orta riski, > %20 yüksek riski gösterir (81).

Ancak koroner olaylar ve inme sıklığı toplumlar arasında önemli farklılıklar gösterdiğinden bu skorlama, sadece bazı Avrupa topluluklarında en doğru sonucu verir. Bu nedenle, SCORE projesi ile geniş veritabanına dayalı bir Avrupa modeli ortaya atılmıştır. Yüksek ve düşük riskli ölkeler için SCORE şemaları bulunmaktadır. Bu şemalarla 10 yıl içinde KV hastalık nedeniyle ölüm riski ön görölebilmektedir. SCORE sisteminde hesaplanan riski > %10 olanlar çok yüksek risk, $\geq$ %5 ve $\leq$ %10 olanlar yüksek risk, $\geq$ %1 ve < %5 olanlar orta risk, < %1 olanlar düşük risk grubu olarak sınıflandırılır (82).

Tablo 8. Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması (23)

Diğer risk faktörleri , asemptomatik organ hasarı veya hastalık	Kan Basıncı (mm Hg)			
	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB $\geq$ 180 veya DKB $\geq$ 110
Başka RF yok		Düşük risk	Orta derecede risk	Yüksek risk
1-2 RF	Düşük risk	Orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk
$\geq$ 3 RF	Düşük – orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, KBH evre 3 veya diyabet	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek – çok yüksek risk
Semptomatik KVH, KBH evre $\geq$ 4 veya OH/RF'leri- nin eşlik ettiği diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

Açıklama: **SKB:** sistolik kan basıncı; **DKB:** diyastolik kan basıncı; **KV:** kardiyovasküler; **HT:** hipertansiyon, **KVH:** Kardiyovasküler hastalık, **RF:** Risk faktörü

Medikal tedavi almamış uzun süreli kan basıncı yüksekliği olması durumunda, miyokart yapısında, koroner arter morfolojisinde ve ileti sisteminde çeşitli değişiklikler görülür. Kontrol altına alınmamış. hipertansiyon, ateroskleroz yaparak KAH, akut koroner sendrom (AKS) ve kalp yetmezliğine (KY) neden olabilmektedir (7). KB yüksekliği, bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gibi LVH gelişimi, KAH, başta AF olmak üzere ventriküler taşiaritmi gibi çeşitli ileti sistemi hastalıkları, iskemik inme, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, konjestif KY gibi bulguların gelişmesine neden olabilir. Hipertansiyon miyositlerde ve periferik damarların media tabakasında hipertrofiye neden olarak periferik damarlarda ve koroner arterlerde kollajen depolanmasına ve fibrozis gelişmesine neden olur. Tüm bunlar nörohumoral bazı mekanizmalar üzerinden fizyolojinin dışına çıkan kardiyak hipertrofiye sebep olurlar (83).

Tablo 9. Hipertansiyonda Prognozu Etkileyen Faktörler (23)

Risk Faktörleri	Hedef Organ Hasarı	DM	Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı
SKB veya DKB	EKG’de LVH (Sokolow– Lyons >38 mm veya Cornell >2440 mm/ms) veya Novacode sol ventrikül kitle indeksi (LVKİ) >130 g/m ² (E), >115 g/m ² (K).	Açlık plazma glukozu ≥7.0 mmol/L (126 mg/dL) veya yükleme sonrası plazma glukoz >11.0 mmol/L (198 mg/dL)	Oluşmuş KVH veya böbrekhastalığı Serebrovasküler hastalık:İskemik inme, serebral kanama, geçici iskemik atak
Nabız Basıncı (yaşlılarda)	EKG’de LVH , LVKİ ≥125 g/m ² (E), ≥110 g/m ² (K)]		Kalp Hastalığı: Miyokard enfarktüsü, angina,Koroner revaskülarizasyon,
Yaş (E >55, K>65)	Karotis duvar kalınlaşması (İMK yetmezliği >0.9 mm veya plak)		Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati, KBY [serum kreatinin >133 µmol/L (1.5 mg/dL) (E), >124 µmol/L (1.4 mg/dL) (K)], proteinüri (>300 mg/24 saat)
Sigara	Karotis–femoral NDH >12 m/s		PAH

Dislipidemi: Total kolesterol >5.0 mmol/L (190 mg/dL); veya LDL >3.0 mmol/L (115 mg/dL); veya HDL <1.0 mmol/L (40 mg/dL) (E), <1.2 mmol/L (46 mg/dL) (K) veya Trigliserit (TG) >1.7 mmol/L (150 mg/dL)	ABİ < 0,9		İlerlemiş retinopati: hemorajik veya eksudatif, papilödem
Açlık plazma glukoz 5.5–6.9 mmol/L (100-125 mg/dL)	Plazma kreatininde hafif artış: 115–133 µmol/L (1.3–1.5 mg/dL) (E), 107–124 µmol/L (1.2–1.4 mg/dL) (K)		
Anormal glukoz tolerans test	Düşük tGFHb (<60 L/min/1.73 m ²) veya düşük kreatinin klirens (<60 mL/ min)		
Ailede erken KV hastalık : [yaş <55 (E), <65 (K)]			

BKI: Beden kitle indeksi; EF: Ejeksiyon fraksiyonu; HbA1C: Glikolize hemoglobin; IMK: İntima-media kalınlığı; KABG: Koroner arter baypas greftleme; KB: Kan basıncı; KBY: Kronik böbrek yetmezliği; KKH: Koroner kalp hastalığı; KV: Kardiyovasküler; KVH: Kardiyovasküler hastalık; NDH: Nabız dalga hızı; PKG: Perkütan koroner girişim; SoVH: Sol ventrikül hipertrofisi; SoVK: Sol ventrikül kitlesi. tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı; VYA: vücut yüzey alanı. Konsantrik SoVH' de risk en yüksek düzeydedir: duvar kalınlığı/ yarıçap oranının > 0.42 olması ile birlikte artmış SoVH endeksi.

Sistolik kan basıncı ve DKB' de ki yükselmelerin KAH riskini arttığına işaret eden çok sayıda çalışma yapılmıştır. SKB değerleri arttıkça KAH, inme, mortalite ve morbidite oranları da buna paralel olarak artmıştır (84). Öyle ki başlangıç kan basıncı normal olanlara göre, hipertansif olup sonradan anjina pectoris gelişen hastalarda, beş yıllık mortalite 7 kat artmıştır (85). Framingham çalışmasıyla, SKB ve DKB arttıkça her iki cinsiyette de KAH ve KY sıklığının ciddi oranlarda arttığı gösterilmiştir (86). Yine bu çalışmaya göre KY hastalarının %25'inde temel neden hipertansiyon olarak belirlenmiştir (87).

Yaşla beraber artan SKB ve DKB düzeyi ile sol ventrikül kitle indeksi KV morbiditenin en kuvvetli habercileridir (88). Framingham çalışması verilerine göre, sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m² artış majör kardiyovasküler olay riskini 5'te 2 oranında arttırmaktadır (89). Kan basıncındaki her 10 mmHg'lık artış KY'de %14'lük artışa neden olurken iken yaşlı nüfusta ise bu oran %68'a çıkmaktadır (90).

1.1.5.2. Renal sisteme etkileri

Hipertansif böbrek hasarı, yüksek sistemik kan basıncı etkisiyle başlayan veya ilerleyici bir şekilde devam eden böbrek harabiyeti olarak tanımlanır (91). Bütün vasküler yapılar hipertansiyondan kötü etkilenir. Hipertansiyonun hasara sebep olduğu başlıca organlar kalp beyin, böbrekler ve gözlerdir. Böbrekler hem hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli rol alır, hem de hipertansiyondan en fazla zarar gören organlardır. Hipertansiyon halen DM'den sonra gelen en sık KBY sebebidir (84,92).

Hipertansiyonun oluşturduğu böbrek hasarı erken dönemlerinde genellikle bulgu vermez. Bu durum yıllarca asemptomatik devam edebilir. Klinik bulgular böbrek yetmezliği ortaya çıktıktan sonra aşikâr hale gelir. Ancak erken dönemlerde hipertansiyonun vasküler yapılarda oluşturduğu zarar mikroalbuminüri şeklinde teşhis edilebilir. Mikroalbuminüri ilerleyici böbrek hasarının ve artmış kardiyovasküler mortalitenin önemli bir belirticidir.

Hipertansiyona bağlı olarak gelişen böbrek hasarı, hipertansif nefroskleroz olarak tanımlanır. Bu patolojide vasküler yapılarda glomerüllerde ve tübülointertisyel bölgede hasar vardır. Afferent arteriollerde intimal kalınlaşma ve buna bağlı olarak afferent arteriöl lümeninde daralma meydana gelir. Afferent arteriöl lümenindeki bu daralma kan akımında azalmaya ve neticede iskemiye yol açar. Bu yapısal ve fonksiyonel bozulma sonucunda sistemik basınç ve glomerül içi basınç artarak glomerüloskleroza neden olur(93). Sonuçta glomerüller filtrasyon hızında azalmayla beraber zamanlaglomerüloskleroz ve böbrek yetmezliği gelişir. Glomerüller hasarla birlikte kroniktübülo-intertisyel nefrite benzer bir şekilde, intertisyel fibrozis, tübüler atrofi ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenir.

Atrofiye gitmiş tübüllerde kistik dejenerasyonlar vardır. Hipertansiyona bağlı olan bu değişiklikler aterosklerotik değişikliklerde eklenince klinik daha da şiddetli bir hal alır. AASK (African American Study of Kidney Disease) çalışmasında hafif renal disfonksiyonu olan hipertansif siyah ırklı hastalarda yapılan böbrek biyopsisi ile hipertansif nefroskleroz bulgularının en önemli patolojik bulgu olduğu saptamıştır(94).

Kan basıncının fizyolojik düzeylere düşürülmesi, hedef organ hasarını engelleyebilmektedir. DM ve KBY varlığında ise hipertansif hasar etkisi çok farklıdır. Diyabet ve KBY gibi durumlarda bozulmuş preglomerüler vazodilatasyon ve bozulmuş renal otoregülasyona, sistemik kan basıncının yaratmış olduğu yük eklenince hasar büyük bir oranda renal mikrovasküler yatağa yansır. Bu nedenle, hasar, vasküler yapılardan çok glomerüler düzeyde ortaya çıkar (96). Diyabetik hastalara eklenmiş sistemik arteriyel hipertansiyon, mikroalbuminüriden, aşikâr proteinüriye ve ilerleyici böbrek yetmezliğine birçok bozukluğa neden olabilir (97).

1.1.5.3. Nörolojik etkiler

Beyin kapalı bir kemik çatının içinde yer alır ve kafatası esnekliği yetişkin bir insanda yok gibidir. Bu sebeple kafa içi basınç artışına neden olan her durum, lokal doku basıncını yükselterek doku perfüzyonunun azalmasına sebep olur. Beynin içindeki tüm boşluklar ve subaraknoidal mesafe BOS (beyin omurilik sıvısı) ile doludur. Beyindeki arteriollerde bulunan kapiller endotellerde diğer dokulara nazaran daha sıkı bir şekilde bir birine bağlanmıştır. Bu özellik kan beyin bariyerinin temelini oluşturur (98).

Fizyolojik koşullarda damar çapında yapılan değişimlerle, beyin kan akımı belirli bir düzeyde tutulur (ort. 60-150 mm/Hg) . Bu serebral otoregülasyon olarak bilinir. Kan basıncının belirli bir değerin altına düşmesiyle serebral kan damarlarında vazodilatasyon, tam tersi durumda ise vazokonstriksiyon meydana gelir (99). Kronik hipertansiyon damar duvarlarında kalınlaşmaya ve lümen daralmasına neden olarak otoregülasyon limitleri yükseltir. Bu nedenle kronik hipertansif hastalar yüksek kan basıncını iyi tolere ederler. Ancak bunun önemli bir handikabı vardır; normotansif birine göre kan basıncında meydana gelen küçük düşmelerde bile iskemi söz konusu olur. Bu hastalarda büyük arter tıkanmasına bağlı olarak gelişen iskemilerde kan basıncı düşüşü iskemi alanının daha da genişlemesine sebep olabilir.

Kan basıncının ise ileri derecede arttığı durumlarda, endotel hücrelerinde iskemi ve nekroz gelişebilir. Kan beyin bariyeri bozulması sonucunda doku basıncı yükselir ve doku perfüzyonu azalır (100,101). İnmenin akut ve subakut döneminde hastaneye başvuran

hastaların onda sekizinde ilk başvuru esnasında hipertansiyon saptanır. Bu artış plazma katekolamin düzeyi ve sempatik aktivite artışı ile açıklanabilir (102). Hipertansiyon inme için önemli bir risk faktörüdür. Etkin bir hipertansiyon tedavisi ile inme riskinde yarıya yakın azalma sağlanabilir(103). Ancak antihipertansif tedavi verilirken postural hipotansiyona dikkat edilmelidir. Öyleki bu durum serebral otonöregülasyonu bozuk insanlarda beyin enfarktlarına neden olabilir (99).

1.1.5.4. Göz tutulumu

Hipertansiyona bağlı organ hasarının en önemli göstergesi retinopatidir.

Hipertansiyona bağlı retinopati, retinal mikrosirkülasyonda hipertansiyonun oluşturduğu değişiklikler nedeniyle oluşmaktadır. Kontrolsüz hipertansiyonun oluşturduğu retinopati, aynı zamanda hipertansiyonun ciddiyetini ve prognozunu gösteren önemli bir parametredir (104,105). Retinal arteriyoller beyin ve koroner arterlere benzer anatomi ve fizyolojiye sahip olduğu göz önünde bulundurulduğunda noninvaziv olarak etkilenmiş damar yapısını göstermede önemli bir parametre olarak kullanılabilir (106). En sık bilinen göz komplikasyonu retinopatidir, bunun dışında; retinal ven ve retinal arter tıkanmaları, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif korioidopati gibi tablolar da hipertansiyonlu hastalarda saptanabilir(107).

Hipertansiyona bağlı retinopati ve hipertansiyona bağlı diğer sistemik komplikasyonlar arasında önemli bir birliktelik vardır. Bu nedenle retinal yapının incelenmesi hipertansiyonun tanı ve takibinde önem arz eder. Etkin bir kan basıncı kontrolü sağlanırsa hipertansiyona bağlı retinopati tablosu 6-12 ay içerisinde tamamen gerileyebilmektedir (105). Keith ve Wagener tarafından yapılan hipertansif retinopati sınıflaması, halen geçerlidir (95). Bu sınıflama risk belirleyici olmakla beraber, evre 2 retinopatiden itibaren, damarlarda organik değişiklikler söz konusudur ve "hedef organ hasarı"düşünülmektedir ve tedavi hedefleri buna göre belirlenmelidir (107).Hipertansif hastalarda, hipotansiyon atakları, optik sinirde iskemik lezyonlara neden olabilir. Bu iki zıt durumun optik sinir ve retinada iskemik lezyonlara, oküler kan akımını ve otonöregülasyon mekanizmasını bozarak sebep olduğu düşünülmektedir

1.1.5.4.1. Oküler kan akımı:

Oküler damarlarda kan akımı, perfüzyon basıncının, akıma karşı gelişen direnç oranına eşittir. Ortalama oküler perfüzyon basıncı, oküler vasküler yatağa kan akımını sağlayan basınçtır. Bu da arteriyel kan basıncı ile çıkış noktasındaki venöz basınç arasındaki

fark olarak tanımlanır(120) Pratik hayatta oküler venöz basıncının göz içi basıncına eşit olduğu kabul edilir. Kısacası, oküler perfüzyon basıncı ortalama arteriyel basınç ile göz içi basıncının (GİB) farkı olarak hesaplanır.

$\text{Perfüzyon basıncı} = \text{ort. KB} - \text{GİB}$
--

Hipertansif arteriyel değişiklikler ve otoregülasyon etkisiyle değişen oküler arter çapları akıma karşı gelişen dirençte önemli rol oynar.(108)

1.1.5.4.2. Otoregülasyon:

Otoregülasyon, bir dokunun o andaki ihtiyacını karşılayacak kan akımını kendi kendine düzenleyebilme ve bunu perfüzyon basıncından bağımsız olarak yapabilme yeteneğidir. Retina ve optik sinir başı vasküler yataklarında otoregülasyon yeteneği tanımlanmıştır. Vasküler direnç değişiklikleri ile otoregülasyonun ayarlandığı düşünülmektedir(110,111).

Esansiyel hipertansiyon, ateroskleroz ve diabette ‘endotelial disfonksiyon’ söz konusu olabilir. Bu da endotelin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkilerinde bozulma, vazodilatör mediatörlerin (nitroz oksit gibi)(118) yetersiz salınımını da içeren vasküler endotel fonksiyonlarında bozulma anlamına gelmektedir(112). Endotel kaynaklı Nitroz Oksit’in (NO) anti-inflamatuar, anti-proliferatif, vazodilatör ve anti-trombotik etkileri vardır (113). Retinal kapiller perisitleri, düz kas benzeri hücrelerdir ve damar çapını ayarlayabilme yeteneğindedir. Perisitler kontraktıl aktin flamanlar içerir ve endotelial hücre sitoplazmasıyla direkt temastadır(114,115). İngolf ve ark. hipertansif sıçanların retinal kapillerlerini incelediklerinde, perisit boylarının ve aktin flamanlarının, normotansif sıçanlara göre anlamlı olarak daha büyük olduğunu göstermişlerdir(116).

1.1.5.4.3. Otoregülasyon Bozulmasına Etki Eden Faktörler:

Perfüzyon basıncının artması veya azalması otoregülasyonu devre dışı bırakabilir. Perfüzyon basıncı sistemik tansiyon ile yakın ilişkili olduğu için kritik otoregülasyon seviyesinin üstündeki kan basıncı yüksekliği ve altındaki kan basıncı düşüklükleri otoregülasyonu bozmaktadır (119,109). Arteriyel hipertansiyonda, daha yüksek seviyelerdeki kan basınçları adapte olmak için, kan akımı otoregülasyon kritik aralığı yeniden belirlenir(117). Böylece hastalar yüksek seviyelerdeki kan basınçlarını tolere edebilir, fakat bu kez düşük kan basıncına daha hassas hale gelirler ve normalde güvenli olan bir kan basıncı

bile dokuda iskemi ile sonuçlanabilir(109). Tedavi ile uykuda veya spontan olarak gelişen epizodik hipotansiyon atakları ile otoregülasyonu bozduğu düşünülmekte. Anjiotensin veya antihipertansif ilaçlara bağlı gelişen prekapiller arteriyel tonus değişiklikleri ve vasküler endotel değişiklikleri ile ortaya çıkan nitroz oksid salınımı otoregülasyonun bozulmasına suçlanan diğer durumlardır.

1.1.5.4.4.Hipertansif Retinopati

Hipertansif retinopati, artmış sistemik kan basıncı sonucu gelişen hedef organ hasarı olarak ilk kez 1859 yılında Leibreich tarafından tanımlanmıştır. Marcus Gunn ise aynı yüzyılda retinal mikrovasküler değişikliklerin renal ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkisini göstermiştir (121,122).

Hipertansif retinopati; retinal arteriyoler, venuler, kapiller değişiklikleri, retinal vasküler permeabilite artışını (123) ve ham pamuk manzaralarını içeren hipertansif retinal vasküler lezyonlarla; retinal hemorajiler, ödem, sert eksudalar ve sinir lifi kaybı (124) gibi ekstrasvasküler retinal lezyonları içeren geniş kapsamlı bir kavramdır(108). Optik disk ödemi dışındaki diğer retinal mikrovasküler değişiklikler, hipertansiyon öyküsü olmayan erişkin popülasyonda dahi tanımlanmıştır. 4. dekkat ve üzeri genel yetişkin popülasyonda hipertansif retinopati bulgularının görülme sıklığı %3-14 civarındadır(125). Fakat bu bulguların görülme sıklığı artan sistemik kan basıncı ile artmaktadır(126). Klinik serilerde (127) ve hayvan çalışmalarında(128), kan basıncının kontrolüyle, hipertansif retinopati bulgularının gerilediği gösterilmiştir.

1.1.5.4.5. Hipertansif Retinopati Prevalans ve İnsidans:

Hipertansiyona bağlı retina değişikliklerinin insidansı oldukça değişkendir ve sıklıkla diyabet gibi diğer retina vasküler hastalıkların varlığıyla, değişiklikler iç içe girer. Beaver Dam Göz çalışmasına göre popülasyonda, hipertansif retinopati görülme sıklığı %15 olarak saptanmıştır(129). Hipertansif retinopati bulgularının % 50-70 'ini retinal hemorajiler ve mikroanevrizmalar, %30-40'unu fokal arteriyel daralmalar, %60-80'ini arteriyovenöz çaplarında daralmalar oluşturmaktadır. Yine aynı çalışmaya göre kontrol altına alınamamış hipertansiyon hastalarında, retinopati bulgularının, antihipertansif tedaviye iyi yanıt veren hastalara oranla daha sık görüldüğü gösterilmektedir (129).

Karki ve ark. 302 hipertansif hastanın, % 63.2 'sinde (192 hastada) hipertansiyona bağlı fundus bulguları saptamışlardır. Evre 1 ve 2 hipertansif retinopati görülme insidansı ise % 52.31 olarak bulunmuştur(130). Besarati ve ark. hipertansif hastalarda retinopati görülme

oranını %39.9 olarak saptamışlar. Hastalar hipertansiyonun şiddetine göre ayrıldıklarında şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda retinopati saptanma olasılığını %84.6 olarak bulmuşlardır (131).

1.1.5.4.6. Hipertansif retinopati Etyolojisi

-İrk: Afrika-Karayip kökenlilerde hipertansiyon (HT) ve hipertansif retinopati görülme sıklığı, Avrupalılara göre daha fazla olarak bulunmuştur(132).

-Cinsiyet: Bazı çalışmalarda kadınlarda hipertansif retinopatinin erkeklere göre daha sık olduğu görülmüştür(133).

-Sigara : Malign HT'da sigara içme ile evre 4 hipertansif retinopati ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (133).

-Genetik faktörler: Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninde D (delesyon) aleli olanlarda hedef organ hasar gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir(134) Türklerde gösterilen otozomal dominant geçişli monojenik hipertansiyon tanımlanmış olup, erken dönemde şiddetli hipertansiyon olmasına rağmen hipertansif retinopati gelişmemektedir (135).

-Böbrek tutulumu: Persistan mikroalbuminüri, retinopatiyi de içine alan erken hedef organ tutulumu için güçlü bir gösterge olarak saptanmıştır (136).

-Kardiak tutulum: Konsantrik sol ventriküler hipertrofisi olanlarda, daha ağır hipertansif retinopati formları görülme olasılığı artmıştır (137).

-Tuza duyarlılık: Retinopati görülme sıklığı tuza duyarlı hipertansiyon hastalarında tuza dirençli olanlardan daha siktir(138)

-Tedaviye dirençli hipertansiyon: Tedaviye dirençli hipertansiyonda, retina dahil olmak üzere, hedef organ hasarı görülme sıklığı daha fazladır (139)

1.1.5.4.7. Hipertansif Retinopati Patofizyolojisi:

Hipertansiyonda gelişen retinal mikrovasküler değişiklikleri Tso ve ark.sıralı olmayan birbirleriyle kesişebilen dört ana fazda tanımlamışlardır (140).

1.1.5.4.7. 1. Vazokonstrüktif Faz:

Artmış kan basıncının, otoregülasyon mekanizmasına etki ederek arteriyoler tonusu artırdığı ve jeneralize arteriyoler daralmanın olduğu fazdır. Arteriyollerin hipertansiyona verdikleri ilk yanıttır. Yaygın arteriyoler daralma, arteriyoloslklerozun olmadığı damarlarda (gençlerde) belirgin olarak görülür. Arteriyoloslklerozu olan kişilerde sklerotik olmayan bölgelerde bu daralma oluşur, sklerotik alanlarda ise fokal dilate olmuş segmentler izlenir

(140). Vazokonstrüksiyonun asıl prekapiller arteriyollerde olduğu için ikinci ve üçüncü arteriyol dallarında görülür. Görülme sıklığı optik sinire yaklaştıkça azalır (141). Arteriyoller daralmanın hipertansiyon patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir

1.1.5.4.7.2. Sklerotik Faz:

Devamlı yüksek kan basıncı etkisinde kalan arteriyollerde tunika media kısmında gelişen hiperplazisi ve hyalin dejenerasyon sonucu sklerotik faz karşımıza çıkabilir (140). Klinik olarak jeneralize arteriyoller daralmayla ilgili olarak, arteriyovenöz (AV) çentiklenme, fokal arteriyoller daralma, arteriyoller ışık yansımada değişiklikler, arteriyoller dallanma açısından genişleme olarak karşımıza çıkar (142,143).

1.1.5.4.7.3. Eksudatif Faz:

Kan basıncı yükselmesine bağlı otoregülasyon bozulduğu zaman arteriyollerde meydana gelen fokal dilatasyon segmentleri morfolojik olarak incelendiğinde endotelial hücre kaybı tespit edilmiştir. Endotelial hücre tabakasında devamsızlık ve endotelial ayrılma sonucu kan retina bariyeri bozulduğundan damar geçirgenliği artar (141). Arteriyol duvarında fibrinoid nekroz gelişmesiyle, arteriyol lümeni daralır, kan akımı kötü etkileneceğinden iskemik değişiklikler görülür (141,143-144). Bu evrede yüzeyel sinir liflerinin bulunduğu tabakasında mum alevi morfolojisinde hemorajiler; daha derin tabakalarda ise noktasal hemorajiler izlenir.

Kan retina bariyeri bozulmasıyla, plazma lipoproteinleri, fosfolipidler, kolesterol ve trigliseridlerin damar dışına sızması neticesinde sert eksudalar ortaya çıkar. Aksoplazmik transport mekanizmasının aksamasıyla sinir lifi tabakasında iskeminin göstereci olan atılmış pamuk manzaraları (cotton wool spots) karşımıza çıkar (141,143-144) Bu evre Keith – Wegener ve Barker sınıflamasına göre 3. evredir(145). Optik disk ödeminin eşlik ediyorsa artık dördüncü evreden bahsedilir.

1.1.5.4.7.4. Komplikasyon Fazı:

Uzun süren hipertansiyon ve eşlik eden arteriyolosklerotik değişiklikler sonucu görülen arteriyoller tromboz, santral retinal arter veya dal tıkanıklıkları, santral retinal ven veya dal tıkanıklıkları, makroanevrizmalar, kistoid makuler ödem gibi komplikasyonlar bu fazda değerlendirilir(69).

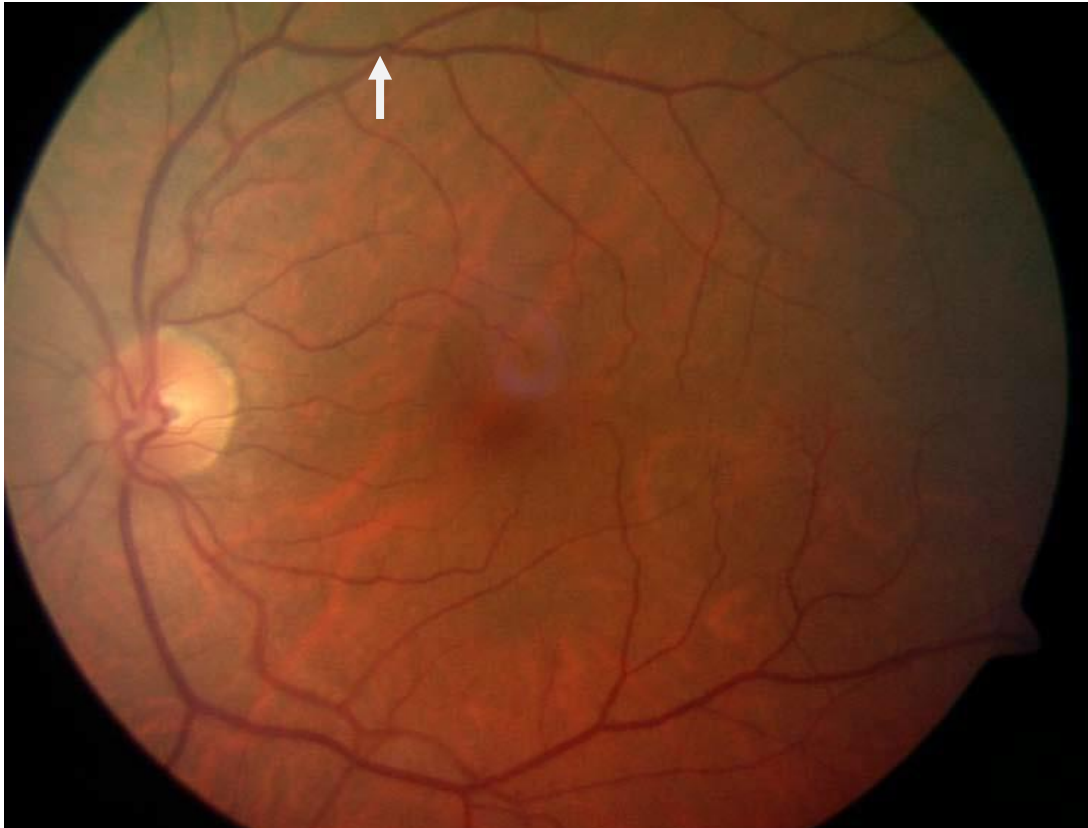
1.1.5.4.7.5. Hipertansif Retinopati Sınıflandırılması:

İlk kez Keith ve ark. 1939 yılında, tedavi almayan sistemik arteriyel hipertansif hastalarda retinal lezyonlar tanımlanarak sınıflandırılmıştır (145). (Tablo 10)

Tablo 10. Keith-Wagener –Barker Sınıflaması:

<u>Evre 1:</u> Arteriyollerde hafif ile orta düzeyde daralma veya skleroz
<u>Evre 2:</u> Arteriyollerde orta ile ileri düzeyde daralama Arteriyollerde lokal ve /veya yaygın daralama Işık yansımada artma Arteriyovenöz çaprazlaşma alanında değişiklikler
<u>Evre 3:</u> Arteriyovenöz çaprazlaşma alanında değişiklikler (gunn arazi) Retina arteriyollerinde daralma ve fokal kasılmalar Retina ödemi Ham pamuk yamaları (Cotton wool spotlar) Kanama alanları
<u>Evre 4:</u> Evre 3 bulgularına ek olarak papil ödemi

Şekil 2. Evre 2 Hipertansif Retinopati: AV çentiklenme mevcut



Scheie Sınıflaması: 1953 yılında Scheie hipertansiyon (Tablo11) ve arteriyosklerozu ayırarak 5 evrede sınıflandırmıştır (146).

Tablo 11. Scheie Sınıflaması

DERECE 0	Değişiklik yok
DERECE 1	Zorlukla saptanabilen arteriyol daralması
DERECE2	Fokal düzensizliklerle birlikte aşık arteriyol daralması
DERECE 3	Derece 2 bulguları + retinal kanama ve /veya eksudalar
DERECE 4	Derece 3 bulguları + papil ödemi

Scheie tarafından arteriyosklerotik değişiklikler göz önüne alınarak yapılan sınıflama aşağıdaki gibidir.(146)

Tablo 12. Arteriyosklerozu göre Scheie Sınıflaması

DERECE 0	Normal
DERECE 1	Zorlukla saptanabilen ışık yansıması değişiklikleri
DERECE2	Aşık olarak artmış ışık yansıması değişiklikleri
DERECE 3	Arteriyollerde bakır tel görünümü (AV bası bulguları)
DERECE 4	Arteriyollerde gümüş tel görünümü (oldukça ciddi AV bası bulguları)

Son zamanlara kadar Keith ve ark. yaptığı sınıflama hipertansif retinopati sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılmakta idi.Bu sınıflama kullanıldığında evre 1 ve 2'yi ayırmada zorluk görülmesi (147) kardiyovasküler hastalık ve inme riskini hesap etmede güçlük olması nedeniyle günümüzde yeni ikili(154) ve üçlü(149) sınıflama önerileri ortaya konmuştur.

Tablo 13. Hipertansiyonun süresine göre ikili sınıflama

Kronik hipertansiyona ait bulgular (150,151):	Jeneralize arteriyoller daralmalar, AV çentiklenme
Akut hipertansiyona ait bulgular (152):	Fokal arteriyoller daralmalar, retinal kanamalar, ham pamuk manzaraları, optik disk ödemi

Tablo 14. Hipertansif Retinopati'nin Wong ve Mitchell'e göre sistemik ilişkilerine ve mortaliteye göre sınıflandırılması (153)

Evre	Tanımı	Sistemik ilişkisi
Hafif Hipertansif Retinopati:	Aşağıdaki bulguların bir ya da daha fazlasının olması: *Jeneralize arteriyoller daralma *Fokal arteriyoller daralma *AV çentiklenme *Arteriyoller duvar opasitesi (gümüş tel manzarası)	Klinik inme, subklinik inme, koroner kalp hastalığı ve mortalite ile ılımlı risk
Orta Dereceli Hipertansif Retinopati:	1 ya da daha fazla retinal bulgu olması. *Kanama (blot, noktasal, alev şeklinde) *Mikroanevrizma *Ham pamuk manzarası *Sert eksuda	Klinik inme, subklinik inme, kardiovasküler mortalite ile kuvvetli ilişki
Ağır Hipertansif Retinopati:	Orta dereceli retinopati bulgularına ek olarak optik diskte şişme	Mortalite ile kuvvetli ilişki

1.1.5.5. Periferik arter hastalığı

Periferik arter hastalığı (PAH) gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemi olup morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir (155). Hipertansiyon vasküler hastalıkların tümü için önemli bir risk faktörüdür ve periferik arter hastalığı için bu risk 2 ila 3 katına çıkar (155). Hipertansiyon evresi belirti veren veya belirtsiz PAH gelişimi için önemli bir hazırlayıcı faktörüdür (156, 157). Hipertansiyon hastalarının 2/3'ü ile 1/2'si arasında PAH bulunur (158, 159). Kan basıncı kontrolünün PAH gelişme sıklığında bir azalma sağladığı gösterilemediği gibi antihpertansif ilaçların hiçbir sınıfı PAH açısından kesin bir yarar vermez bu yüzden tedavi, komorbid hastalıklara (KAH, DM, vs) göre şekillendirilmelidir(160).

1.1.6. Kan Basıncı Ölçümü Ve Klinik Değerlendirme

Hipertansiyonun tedavi edilebilmesi için öncelikle doğru tanı koymak gerekir. Günümüzde farklı koşullarda birçok ölçüm yapmadan sürekli değişen bir değere karşı tanı koymak mümkün değildir. Kan basıncı ölçümü genellikle farkında olunmadan yalnız yapılmaktadır. Klinik ölçümlerde bazen doktorun odasından ayrılmak bile hipertansiyonu kontrol altında tutmada önemli bir katkı sağlayabilir(95, 161, 162). Doğru tanı ve tedavi için muayene dışı birçok ölçüm yapılması lazımdır. Bu bağlamda her hastanın normal yaşam alanları olan evde ve işte kendi kan basıncı izlemine yapabilmesi sağlanmalıdır (163).

1.1.6.1. Klinik ölçümler

Ölçümler için genellikle sfıgmomanometrik aletler ile yapılmalıdır. Doğru bir sonuç elde edilebilmesi için manşonun boyutları hastaya uygun olmalı, genişliği koltukaltı ve antekübital boşluk arasında kalan mesafenin yaklaşık üçte ikisini kaplamalı ve manşon içerisindeki şişen kese bölümü kol çevresinin en az %80'ini sarmalıdır. Çok kısa hava kesesi kullanıldığında hatalı yüksek ölçümler ve çok geniş kullanıldığında ise düşük ölçümler söz konusu olabilmektedir (164, 165). Normal erişkinlerde kullanılan tansiyon aletlerinde manşonun kesesi 12 cm eninde ve 35 cm boyunda olmalıdır. Obezlerde ve kol yapısı kaslı kişilerde kese genişliği 20 cm, uzunluğu 40 cm civarında olması makuldur (95).

Ölçüm öncesi en az yarım saatlik süre içinde hastanın sigara, çay veya kafein içeren kola, kahve gibi içecekler içmemiş, adrenerjik sistemi uyaran ilaçlar almamış ve tercihen yemek yememiş olması gerekir. Ölçümler için, hasta sessiz bir odada olmalı ve en az 5 dakika istirahat etmiş olmalıdır. Oda sıcaklığı normal düzeyde olmalı, eğer oturularak ölçüm yapılacak ise hasta sırtını yaslayarak oturmalı, tansiyon ölçülecek kol çıplak olmalıdır. Ölçüm sırasında hasta ile konuşmamalı, hasta bacak bacak üstüne atmamalıdır. Manşon, kol kalp düzeyinde duracak şekilde sarılmalıdır ve hastanın kolu desteklenmiş olmalıdır. Manşon alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olmalı ve kolu sarmalıdır. Stetoskop manşonun altına sıkıştırılması sık rastlanan bir hata olup mutlak suretle bundan kaçınılmalı. Stetoskop dirsek çukurunda, brakial arter üzerinde serbest durmalı ve hafifçe bastırılmalıdır. Ölçüm için manşonun kesesi brakial arter üzerine yerleştirilir, oskültatuar arayı önlemek amacıyla kese radyal nabzın kaybolduğu düzeyin 20-30 mmHg üstüne kadar şişirilir ve sonra kontrol valvi açılarak saniyede 2-4 mmHg hızla basınç azalması sağlanır. Daha hızlı ve yavaş azaltmak hatalı ölçümlere neden olabilir. Oskültasyon yöntemi ile ölçüm yapıldığında, manşonun

basıncı azaltılmaya başladıktan sonra sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) okunan değer, SKB'dir. Sesin artık işitilmez olduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) DKB olarak değerlendirilir. DKB çok düşük ise, seslerin hafiflemeye başladığı düzey (Korotkoff faz 4) DKB olarak kaydedilir. Oskültasyon ile sesin kaybolması sesin hafiflemesinden daha duyarlı sonuçlar elde edilmesine neden olur. Anemi ve gebelik gibi hiperkinetik durumlarda hastalarda ses kaybolmayabilir ve bu durum steteskobun fazla bastırılmasıyla oluşabilir. Eğer aritmi var ise sitolik ve diyastolik kan basıncı değerini bulabilmek için hem oskültasyon hemde osilometrik cihazlarla ek ölçüm yapmak gerekir (95, 166, 167).

Manşonun uzun süre şişik vaziyette kalması venöz dönüşü azalatacağı için sesler güç duyulur. Venöz göllenmeyi önlemek amacıyla ölçümler arasında en az bir dakika beklenmiş olunmalıdır. Sesler buna rağmen zor duyuluyorsa hastanın kolu baş seviyesinin üstüne kaldırılır, eli 5-10 kez açıp kapattırılarak venlerin boşalması sağlanır ve ölçümler tekrarlanır. Ölçümler, arasında 1-2 dakika beklenmeli ve ilk vizitte en az iki defa ölçüm yapılarak bunların ortalaması alınmalıdır (95). Ölçümler daima her iki koldan yapılmalı, yüksek olan koldaki kan basıncı hastanın kan basıncı olarak değerlendirilmelidir ve sonraki izlemeler aynı koldan yapılmalıdır. Ölçümün hangi koldan yapıldığı, SKB ve DKB kaydedilmelidir. Hekim ölçtüğü değer hakkında hastasını bilgilendirmeli ve bulunan değerlere göre periyodik ölçümlerin frekansı hakkında bilgi verilmelidir(95).

1.1.6.2. Evde kan basıncı ölçümü

Muayenehanede veya hastanelerde ölçülen KB'lerin hem akut hemde kronik heyecan faktöründen etkilenildiği akılda tutulmalıdır. Bunlar beyaz önlük etkisine yol açarak kan basıncı değişkenliğini arttırmırlar. İki önemli teknik olan ev ölçümleri ve AKBİ bu problemleri en aza çeker. Yapılan çalışmalarla evde bakılan KB takiplerinin hastane veya muayenehanelerde bakılan KB takiplerine göre daha düşük olduğu ve 24 saatlik yapılan kan basıncı takibine daha çok uyumlu olduğunu ortaya konmuştur. Evde yapılan KB ölçümü ile muayenehaneye göre daha fazla ölçüm yapılabilir. Böylece beyaz önlük etkisi ortadan kalkar ve hem tekrarlanabilme hem de hedef organ hasarını gösterme açısından daha değerlidir.

PAMELA çalışmasında, klinikte alınan 140/90 mmHg'lık kan basıncının, ev ölçümlerinde sistolik 121-132 mmhg ve diyastolik 75-81 mm Hg değerlerine denk geldiği ortaya konmuştur (168). Bu yüzden ev ölçümlerinde tedavide hedef 140/90 mmHg değil, 135/85 mmHg olarak kabul alınmalıdır. Yüksek riskli hastalarda ise bu hedef 130/80 mmHg'nin altı olmalıdır. Evde kan basıncı ölçümü yapması önerilen hastalara öncelikle kan basıncında oluşan dalgalanmalardan endişe duymamaları, birçok ölçüm 110/70 altında ve

140/90 üzerinde olursa sağlık görevlilerini bilgilendirmeleri ve yine tanı amacıyla ölçüm yapılıyorsa günün farklı zamanlarında, tedaviyi izlemek için ölçüm yapılıyorsa günün aynı saatlerinde ölçüm yapmaları önerilmelidir.

NICE 2011 hipertansiyon kılavuzunda evde ölçülen kan basıncı takibi ile ilgili olarak ardışık iki ölçümden sonra günde iki kez ölçüm yapılması ve ideal olarak 7 günlük kan basıncı takibi yapıldıktan sonra ve bunların ortalamasının alınması ve çıkan sonuca göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (31, 168, 169).

1.1.6.3. Ambulatuvar kan basıncı monitarizasyonu ve Dipper-Nondipper kan basıncı kavramı

Hipertansiyondan şüphe edilen her hastaya, tanıyı doğrulamak veya dışlamak amacıyla AKBİ önerilmelidir ve kontrolsüz hipertansiyonu olan her hastada KB kontrolü sağlanana kadar AKBİ tyinelenmelidir (170). Ayaktan kan basıncı takibi (AKBİ), klinik ve evde kan basıncı ölçümlerine oranla, prognozu ve hedef organ hasarını belirlemede daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (171). Ayaktan kan basıncı izleminin en önemli yararı da prognoz açısından oldukça önem arz eden noktrnel KB lm yapabilmektedir (172, 173). Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişki halindedir. Ancak, gece kan basıncı lmnn Prognoz zerindeki etkisinin gündüzden çok daha fazla olduğu saptanmıştır(23).

Ayaktan kan basıncı izlemi, bir ya da birkaç günlük dönemde, otomatik kan basıncı ölçümü yapma yöntemidir. Uygulanma sırasında hastanın günlük yaşamına devam edebilir. Tekrarlayan klinik ve ev ölçümleri, günlük yaşam koşullarındaki kan basıncı değerlerini gösterse da, bu ölçümler ambulatuvar ölçümler kadar detaylı veri veremezler. AKBİ ile hasta uyanıkken kan basıncı 135/85 mmHg, uyurken 120/75 mmHg seviyesinin altında olmalıdır (168, 174). Ayaktan kan basıncı izleminin faydalı olduğu durumları şöyle sıralanabilir; ofis ölçümleri yüksek ama hedef organ hasarı olmayan beyaz önlük hipertansiyonu düşünülen hastada ekartasyon amaçlı, yaşlı hastalarda tedaviye karar vermek, noktrnel hipertansiyonu belirlemek amaçlı, tedaviye direncin varlığını ortaya koymak, tedavinin 24 saat süresince yeterli etkinlikte olup olmadığını belirlemek, gebelik sırasında hipertansiyon varlığını teşhis etmek, epizodik hipertansiyonun varlığını araştırmaktır(170). Hastanın günlük aktivitelerinden etkilenmesi, yanlış okunma olasılığı, hastanın uyku kalitesinin kötü etkilenmesi, saatlik kan basıncı ölçümlerinin sınırlı temsili değerleri, referans ambulatuvar kan basıncı değerlerinin tartışmaya açık olması ve yüksek maliyet uygulamanın önemli kısıtlayıcılarıdır (175).

Tablo 15. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm endikasyonları (23, 175).

Hedef organ hasarının olmadığı ve beyaz gömlek hipertansiyonu şüphesi duyulan hastalar
Aşikâr ilaç direnci olan dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
Antihipertansif ilaç tedavisi ile hipotansif belirtilerin olması
Epizodik hipertansiyon
Otonomik disfonksiyon
Noktürnal hipertansiyon
Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi ve yüksek ofis kan basıncının değerlendirilmesi

Normal ve hipertansif olgularda yapılan kan basıncı izlemlerinde nüfusun büyük bir kısmında: kan basıncının, uyku sırasında gün içindeki ortalama kan basıncı değerlerinden %10'dan fazla düşüş görmekteyiz(23).

Gece kan basıncındaki düşme oranı bireyden bireye farklılık göstermekte ve bu oran popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında olmaktadır. Gece düşüşü %10 ve daha fazla olan gruba "dipper", %10'dan az olan gruba ise "nondipper" denilmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu popülasyona “aşırı dipper (extreme dipper)” olarak tanımlanırken, gece kan basıncı değerlerinin gündüzden yüksek olduğu grup ise “ters dipper (reverse dipper)” olarak tanımlanır (33, 176).

Kardiyovasküler açıdan sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncından daha kuvvetli bir risk faktörüdür. Sistolik ve diyastolik kan basıncı riskleri yaşla alakalıdır, öyle ki Framingham Kalp Çalışması'nda diyastolik kan basıncının 50 yaş ve altında koroner arter hastalığını daha iyi gördüğünü, 50-59 yaş aralığında risk açısından sistolik ve diyastolik kan basıncının birbirine neredeyse eşit olduğu, 60 yaşından sonra ise sistolik kan basıncının daha kuvvetli bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (33).

Dublin prognoz çalışmasından da yaş ortalaması 60 olan popülasyonun 24 saatlik sistolik kan basıncı takibi, prognozu tayin etmede diyastolik kan basıncına oranla daha anlamlı bulunmuştur. Prognoza ilişkin en güçlü öngördürücü gece ölçülen sistolik kan basınç değerleridir. Gece ölçülen kan basıncı değerlerindeki her 10 mmHg'lik artışta mortalite riski yaklaşık beşte bir oranında artmaktadır (177).

Neticede kan basıncı değişkenliği, hipertansiyondaki hedef organ hasarının ve yüksek kardiyovasküler riskin önemli bir belirleyicisi olup, prognozu düzeltmek adına 24 saat süreyle antihipertansif tedavi ile kan basıncının kontrol altında tutulması hedeflenmelidir(178).

Ayrıca AKBİ geniş kullanım alanının yanı sıra yeni antihipertansif ilaçların değerlendirilmesinde en kullanışlı tetkiktir(179).

Tablo 16. Ofis ve ofis dışındaki kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanısı koyma esasları (23).

Kategori	Sistolik KB (mm Hg)		Diastolik KB(mm Hg)
Ofis KB	≥ 140	Ve / veya	≥ 90
Ayaktan KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥ 135	Ve / veya	≥ 85
Gece (veya uykuda)	≥ 120	Ve / veya	≥ 70
24 saat	≥130	Ve / veya	≥ 80
Ev KB	≥ 135	Ve / veya	≥ 85

1.1.6.4. Beyaz Önlük (izole klinik) Hipertansiyonu

Bazı hastalarda kan basıncı gün boyunca veya 24 saatlik ölçümlerde normal olup, yalnızca muayene sırasında yüksek saptanmaktadır, bu klinik antiteye "Beyaz Önlük Hipertansiyonu"veya "izole klinik hipertansiyonu" adı verilir (180). Bu durum genel popülasyonun %10'unda görülmektedir. Klinik ve ambulator kan basıncı yüksek olan kişilerle karşılaştırıldığında izole klinik hipertansiyonu olan kişilerin kardiyovasküler hastalık geliştirme oranı daha azdır (180). 24 saatlik ortalama ambulator kan basıncı < 125/80 mmHg iken, klinik kan basıncı farklı ölçümlerinde>140/90 mmHg olması halinde veya tekrarlayan ev ölçümlerinde <135/85 mmHg olması durumunda hastaya izole klinik hipertansiyon teşhisi konulmaktadır. Bu klinik durumda metabolik risk faktörleri ve hedef organ hasarının araştırılması, organ hasarı ve yüksek kardiyovasküler risk profili çizen hastalarda ise ilaç tedavisi başlanabilir. İlaç tedavisi başlanmayan bireylerin yakından izlenmelidir. Bazı bireylerde de izole klinik hipertansiyonun tam tersi bir durum söz konusu olup, klinik kan basıncı ölçümleri normal seyretmektedir ve bu bireylerde hedef organ hasarı prevalansı daha yüksektir (181, 182).

1.1.6.5 İzole Ambulator veya Maskeli Hipertansiyon

Bu durum klinikte konvansiyonel ölçümlerde normotansif ancak AKBİ ve ev ölçümlerinde hipertansif olan hastaların tanımlanmasında kullanılan bir tabirdir. Maskeli hipertansiyonun erişkinlerde görülme sıklığı izole klinik hipertansiyonla eşdeğer olup %10 düzeyindedir.

Maskeli hipertansiyon bulunan erişkinlerde sol ventrikül kütlesi ve karotis arter aterosklerozu gibi hedef organ tutulumu artmıştır. Hedef organ tutulumunun artmasıyla paralel olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite de artış gözlenmektedir (3, 38, 183, 184).

1.1.6.6 Yalancı Hipertansiyon

Özellikle yaşlı hastalarda görülen bu durum kalsifikasyon veya arterioskleroz nedeniyle brakial arterin tansiyon aletinin manşonunun basısına dirençli göstermesi sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda ölçülen basınçlar arteriel basınçtan daha yüksektir (185). Bu hastaları ayırt etmek için için çeşitli girişimsel olmayan yöntemler araştırılmıştır. Bu yöntemlerden en eskilerden birisi ise Osler yöntemidir. Bu manevrada radyal nabız palpasyonla hissedilemeyen seviyeye kadar manşon şişirilir, damar sertliği olan hastalarda tansiyon basıncı tipik olarak 200 mmHg' nin üzerindedir. Kolay ve girişimsel olmayan bir yol olmasına rağmen gözlemciler arasındaki tutarsızlık söz konusu olur ve bu oldukça sıktır (186). Osler manevrası dışında brakial arter basıncı alt ekstremitte basıncından yüksek ise damar sertliğinden şüphelenmelidir ve kesin tanı intraarteriel basınç ölçümü ile konulabilir (185).

1.1.7 Vücut Sıvı Kompozisyonları

Total vücut sıvısı iki esas kompartman arasında dağılmıştır. Hücre dışı, ekstraselüler ve hücre içi, intraselüler kompartman. Hücre dışı sıvı da ayrıca hücreler arası ve kan plazması olmak üzere iki kısma ayrılır Transselüler sıvı denen bir küçük kompartman daha vardır. Bu kompartmana sinovial, peritoneal, perikardial, göz içi ve beyin omurilik sıvıları da dahildir. Bazı hallerde bileşimi plazma ve hücreler arası sıvılarından farklılık gösterse de genellikle bu sıvılar özelleşmiş, hücre dışı sıvılar olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvı toplamı 1-2 lt kadardır. 70 kg ağırlığındaki normal yetişkin bir insanda toplam vücut sıvısı vücut ağırlığının %60'ı kadar veya 42 litredir. Bu oran yaşa, cinsiyete veya şişmanlığın derecesine göre değişebilir. Şahıs yaşlanırken vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bunun nedeni kısmen yaşlanma ile vücutta yağ dokusu yüzdesi artarken vücut su yüzdesinin azalmasıdır. Kadınlar erkeklere göre normalde daha fazla yağ içerdiklerinden vücut ağırlığının yüzdesi olarak ifade edildiğinde erkeklere göre daha az su oranına sahiptirler.

Böylece ortalama vücut sıvı kompartmanlarını tartıştığımız zaman yaşa, cinsiyete ve obesiteye göre değişiklikler olacağını bilmemiz gerekir.

HÜCRE İÇİ (İNTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Vücuttaki 42 litre sıvının takriben 28 litresi 75 trilyon hücrenin içinde bulunur ve hücre içi sıvısı olarak isimlendirilir. Böylece ortalama bir insanda hücre içi sıvı toplam vücut ağırlığının % 40' ını oluşturur. Her hücrenin içerdiği sıvı değişik maddelerin karışımından oluşur fakat bu maddelerin konsantrasyonu bir hücreden diğer hücreye oldukça benzerlik gösterir. Gerçekten de ilkel tek hücreli canlılardan insana kadar farklı hayvanlarda bu hücre sıvılarının bileşimi belirgin benzerlik gösterir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerdeki hücre içi sıvısı birlikte tek bir sıvı kompartmanı gibi düşünülmektedir.

HÜCRE DIŞI (EKSTRASELLÜLER) SIVI KOMPARTMANI

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden hücre dışı sıvısı denir. Bu sıvılar toplam vücut ağırlığının %20' sini oluşturup 70 kg' lık normal bir yetişkinde takriben 14 litredir. Hücre dışı sıvısı iki önemli bölümden oluşur. Bunlardan hücrelerarası sıvı, hücre dışı sıvının dörtte üçünü oluştururken, diğeri bu kompartmanın dörtte birine eşdeğer veya takriben 3 litre olan plazmadır. Kanın hücre içermeyen kısmı olan plazma, kapiller membranın porları aracılığı ile hücrelerarası sıvı ile devamlı iletişim halindedir. Bu porlar proteinler dışında hücreler arası sıvıdaki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücre dışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır, bunun sonucu olarak plazma ve interstiyel sıvının bileşimi proteinler dışında aynıdır. Proteinler plazmada daha yüksek konsantrasyonda bulunur.

KAN HACMİ

Kan, hem hücre dışı (plazma sıvısı) hem de hücre içi sıvısı (eritrosit içi sıvısı) içerir. Ancak kan ayrı bir sıvı kompartmanı olarak dikkate alınır çünkü kendine has bir bölümde dolaşım sistemi içinde bulunur. Kalp ve dolaşım sistemi dinamiğinin kontrolünde kan hacmi özel bir öneme sahiptir. Normal bir yetişkinin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık %8'i kadar veya 5 litredir. Ortalama olarak kanın yüzde %60 kadarı plazma ve yüzde 40'ı eritrosittir, fakat bu değerler yaş, cinsiyet ve diğer faktörlere bağlı olarak şahıslar arasında büyük değişimler gösterir.

HÜCRE DİŞİ VE HÜCRE İÇİ SIVILARIN BİLEŞİMLERİ

Hücrelerarası sıvı ve plazmanın iyonik bileşimi aynıdır. Plazma ve hücrelerarası sıvı, birbirinden sadece geçirgenliği yüksek olan bir membran ile ayrıldığı için iyonik birleşimleri birbirine benzerdir. Bu iki kompartman arasındaki en önemli fark kapilleri plazma protein yoğunluğunun fazla olmasıdır, dokuların çoğunda hücrelerarası boşluğa az miktarda protein

sızar. Donnan etkisi nedeniyle pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıya göre plazmada hafifçe (% 2 kadar) yüksektir. Bu etki şu şekilde gerçekleşir: plazma proteinleri ne negatif yüke sahiptir ve sodyum, potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir, bundan dolayı fazla miktarda katyon plazma proteinleri ile birlikte plazmada tutulur. Diğer taraftan negatif yüklü iyonlar (anyonlar)ın yoğunluğu hücrelerarası sıvıda, plazmaya oranla hafifçe fazla olma eğilimindedir, çünkü plazma proteinlerinin negatif yükü, negatif yüklü anyonları iter. Ancak pratik açıdan plazma ve hücreler arası sıvıların iyon konsantrasyonu eşit olarak kabul edilir.

Hücre dışı sıvının suyu geçiren fakat elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan seçici bir hücre zarı ile ayrılmıştır. Hücre zarı vücuttaki farklı hücrelerin içinde benzer bir sıvı bileşimini muhafaza eder. Hücre dışı sıvının aksine hücre içi sıvısı az miktarda sodyum ve klorür iyonu içerir, hemen hemen hiç kalsiyum içermez. Bunun yerine hücre dışı sıvısında miktarları az olan potasyum ve fosfat iyonları fazla miktarda bulunur ayrıca oldukça çok miktarda magnezyum ve sülfat iyonu içerir. Hücreler hemen hemen plazmadakinin 4 misline yakın bol miktarda proteinde içerirler.

ÖZEL VÜCUT SIVI KOMPARTMANLARININ HACİMLERİNİN BELİRLENMESİ TOTAL VÜCUT SIVISININ ÖLÇÜLMESİ

Radyoaktif su veya ağır su toplam vücut sıvısının hacim ölçümünde kullanılabilir. Bu su şekilleri kana enjekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyu ile karışır ve dilüsyon prensibi toplam vücut suyunun hesaplanmasında kullanılabilir. Total vücut suyunun ölçümünde kullanılan bir başka madde, yağda çok iyi eriyebilen ve hücre zarını kolayca geçebilen ve hücre içi ve hücreler arası kompartmanlarda eşit olarak dağılabilen antipirindir.

HÜCRE DIŞI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Hücre dışı sıvının hacminin ölçümü plazma ve hücreler arası mesafede dağılan fakat hücre zarını geçemeyen birçok maddeden herhangi birinin kullanımı ile yapılabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klorür, radyoaktif iodotalamat, tiyosülfat iyonu ve insülin bunlar arasındadır. Bu maddelerden herhangi biri kana enjekte edilir ve genellikle 30-60 dakika içinde hemen tamamen hücre dışı sıvılarda dağılır. Ancak radyoaktif sodyum gibi bu maddelerden bazıları az miktarda hücre içine diffüze olabilir. Bu nedenle hücre dışı sıvı hacmi yerine sıklıkla sodyum alanı veya inülin alanından bahsedilir.

HÜCRE İÇİ HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücre içi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak aşağıdaki şekildeki gibi hesaplanabilir.

$$\text{Hücre İçi Hacim} = \text{Total Vücut Sıvısı} - \text{Hücre Dışı Hacim}$$

PLAZMA HACMİNİN ÖLÇÜMÜ

Plazma hacmini ölçmek için damara injekte edildikten sonra kapiller duvara penetre olmayan ve damar sistemi içinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde genellikle kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş albumindir. (125-I – Albumin) Aynı zamanda evans mavisi (T-1824) gibi plazma proteinlerine bağlanan boyalar plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

HÜCRELER ARASI SIVI HACMİNİN ÖLÇÜLMESİ

Hücreler arası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez.

$\text{Hücrelerarası sıvı} = \text{hücre dışı sıvı hacmi} - \text{plazma hacmi}$
--

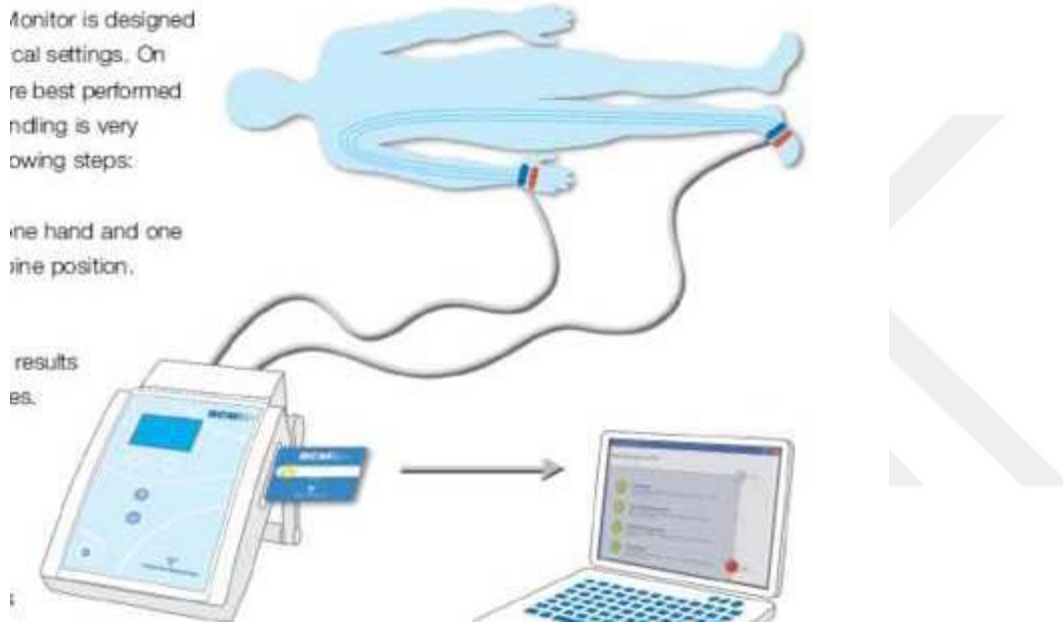
1.1.7.1. BİYOELEKTRİK EMPEDANS ANALİZİ (BIA)

BIA, vücuda yayılan küçük bir akıma karşı gösterilen empedansın ölçümü esasına dayanır. Empedans ölçümü önceden tanımlanan eşitliklerde vücut suyunun hesaplanmasında kullanılır. Pratikte, uyarıcı akım el ve ayaklarda önceden belirlenen bölgelere distal elektrotlar yoluyla girer, voltajdaki azalma proksimal ayak bölgesindeki elektrotlar aracılığıyla ölçülür. BIA; güvenli, hızlı, non-invaziv, uygulanması kolay bir tekniktir, antropometri de gözlenen hatalardan daha az hataya sahiptir. Bu teknikte kullanılan akım çoğunlukla 800 μA seviyesindedir. 1MHz' ten yüksek frekanslarda, akım hücre membranlarından geçerek hemen hemen tüm vücuttaki su havuzuna ulaşabilir. Daha düşük frekanslarda ise bu geçiş ekstrasellüler sıvılarla sınırlıdır. Ticari olarak satılan çoğu makine 50kHz frekansında çalışmaktadır. Çoklu frekansa sahip BIA kullanımı ekstrasellüler ve total vücut suyu ayırımının yapılmasını sağlar.

BİYOELEKTRİK İMPEDANS ANALİZİ (BIA) ÖLÇÜMÜ NASIL YAPILIR?

Yağsız doku kitlesi ve yağın elektriksel geçirgenlik farkına dayalı bir analiz yöntemidir. BIA ile ölçülen elektriksel ve biyolojik parametreler kişiden kişiye değişiklik gösterir. BIA cihazının elektrik akımı 50kHz frekansa sahip 800 μA 'lık bir akımdır. Kaynak ve dedektör olarak isimlendirilen iki elektrodu vardır. Cihaz vücutta ohm kanununa göre farklı noktalar arasında gerilim oluşturur. Uygulama sırasında elektrotlar el ve ayak bileğine yerleştirilir. Elektrik akımı vücuttaki iletken materyaller aracılığıyla iki elektrot arasında akar. Akımı fiziksel olarak taşıyan vücut bileşenleri sodyum, potasyum gibi iyonlardır. Bu iletken materyaller kan ve idrarda yüksek, kaslarda orta, kemik, yağ ve havada düşük oranda bulunur. Elektrik akımı esas olarak taşıyıcılığı yüksek olan materyaller içinden geçer. Vücudun ön kol gibi bölümlerinde yüksek bir rezistans vardır. Gövde gibi vücudun geniş bölgelerinde ise

rezistans daha düşüktür. BİA, duyarlı elektrotlar arasındaki yol üzerinde ortaya çıkan voltajı ölçer. Bu voltaj el bileğinden ayak bileğine kadar olan yolda yükün ünitesi başına harcanan enerjiyi gösterir. Akımın geçtiği yol; kişiler arasındaki vücut tipi, elektrolitler ve sıvı dağılımındaki farklılıklar nedeniyle değişiklikler gösterir. BİA cihazı ile vücut yağ yüzdesi (%), yağ ağırlığı, yağsız doku oranı ve ağırlığı, toplam vücut ağırlığının % olarak sıvı seviyesi, toplam vücut su miktarı, bazal metabolik oran (tahmini), ortalama enerji gereksinimi(tahmini), beden kitle endeksi, akım geçişine karşı vücut direnci (impedans) saptanır.



Şekil 3. BIA Ölçüm, şematik görünüm

BİA ile değerlendirilecek kişinin; Testten en az 4-5 saat öncesinde hiçbir şey yememiş ve içmemiş olması, testten 12 saat öncesinde hiçbir egzersiz yapmamış olması, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek ve yiyecekleri tüketmemesi, test sonuçlarının doğru olarak değerlendirilmesi açısından önemlidir. Test, hamileliğin ilk dönemindeki bayanlara ve kalp pili taşıyan kişilere tavsiye edilmemektedir. Ascit, periferik ödem, travma, yanık, sepsis ve diyaliz sırasında ayrıca vücut sıvı dağılımının değiştiği durumlarda BİA analizi geçerli sayılamaz. BİA cihazı, ölçüm kolaylığı, taşınabilirliği, maliyetinin nispeten düşük olması ve güvenilirliği nedeniyle vücut bileşenlerinin belirlenmesine yönelik diğer kompleks yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir.

2. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Ocak 2016- Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları ve Kardiyoloji polikliniğine başvuran 92 hipertansiyon hastası dâhil edildi. Hastaların ambulator kan basıncı ölçümleri kardiyoloji polikliniğinde takılan taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz (PHYSIOQUANT EnviteC-Wismar GmbH) ile vücut sıvı konfigürasyonları ise İç hastalıkları polikliniğinde 5-1000 kHz arasında 50 farklı frekansla ölçüm yapabilen Fresenius BCM (Body Composition Monitoring) cihazı ile tespit edildi. Çalışma için etik kurul izni ve hastalardan bilgilendirilmiş olur formu alındı.

Çalışmaya hariç tutma kriterleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir.

HARİÇ TUTMA KRİTERLERİ

- 1- Sekonder hipertansiyon
- 2- Diüretik ilaç kullanımı
- 3- 18 yaş altı ve 65 yaş üzeri
- 4- Hemodinamisi stabil olmayan hastalar
- 5- Sağ kalp yetmezliği
- 6- Çalışmaya katılmak istemeyenler
- 7- Herhangi bir malign hastalığı olanlar

Hastaların demografik özellikleri hastaların kendilerinden alındı. Tüm hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçları, en az 15 dakika dinlendikten sonra sağ koldan havalı manometre kullanılarak ölçüldü. Hastaların kan basıncı ölçümü, sol kol üst kısmına uygun pozisyonda ve uygun büyüklükte manşon yerleştirilerek, 24 saatlik kan basıncı değişimi taşınabilir dijital kaydedici bir cihaz ile yapıldı (PHYSIOQUANT EnviteC-Wismar GmbH). Cihaz ayarı gündüz 20 dakikada bir ölçecek şekilde, gece ise saat 23: 00 ile 08: 00 arası 30 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. Cihazın otomatik olarak hava inmesi 3 mmHg/sn hıza ayarlandı. Hastalara günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları ve ölçüm yapıldığı esnada hareketsiz durmaları gerektiği anlatıldı. Ayrıca hastalardan gün içerisindeki olağan dışı durumları gece uyku süresinin ne kadar olduğunun kaydetmesi ve ilaç kullanmaması istendi. Ölçümler yapıldıktan sonra JNC-8 kılavuzuna göre 24 saatlik ortalama sistolik KB $\geq$ 135 mmHg ve/veya diyastolik KB $\geq$ 85 olan hastalar hipertansif kabul edildi. Elde edilen sonuçlar

kardiyoloji bilgi yönetim sistemi ile dökümanite edildi. Hastaların gece 24.00 ile sabah 06.00 arasındaki ortalama kan basıncı değerleri alınarak, gündüz ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalaması ile karşılaştırıldı. Gece kan basıncının düşüş yüzdesi "Gece KB düşüşü (%) = (Gündüz KB- Gece KB) x 100 / Gündüz KB" formülü ile hesaplandı. Hastalara kan basıncı düşüşüne göre dipper (≥ 10 mmHg) ve nondipper (≤ 10 mmHg) hipertansiyon tanısı kondu. Hastaların total sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ile gündüz-gece kan basıncındaki düşme değerleri alındı.

Hastaların volüm yükünün tespiti için 5-1000 kHz arasında 50 farklı frekansla ölçüm yapabilen Fresenius BCM (Body Composition Monitoring) cihazı kullanıldı. Hastalar sırtüstü yatar pozisyonda iken ölçüm yapıldı. Hastaların üzerinde iletici bozacak metal ve elektronik cihazların olmaması sağlandı. Vakaların testten en az 4-5 saat önce ağır bir yemek yemediği, testten 12 saat öncesinde egzersiz yapmamış olduğu, testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek tüketmediği tespit edilerek işlem yapıldı.

Ekokardiyografik ölçümler, sol lateral dekübit pozisyonda interventriküler septum diyastolik kalınlığı ve sağ atrium çapı, sırtüstü pozisyonda vena cava inferior çapı kardiyoloji polikliniğinde bulunan HP HD 211 (Philips Hollanda) Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile transtorasik ve epigastrik yaklaşımla değerlendirildi. Parasternal uzun eksen görüntüsünden Mmode ve 2-D ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı. Ölçümler cm cinsinden hesaplandı.

Bütün hastaların 12 derivasyonlu Standart EKG'leri çekildi. EKG kayıtlarında Sokolow-Lyon Kriterleri ($V1-V2S + V5-V6R > 35$ mm) ve Cornell Kriterleri ($V3S + aVLR > 24$ mm E, 20 mm K) kullanılarak sol ventrikül hipertrofisi olup olmadığı manuel olarak ölçüldü. Kalp ritmi ve iskemi varlığı değerlendirildi.

Her olguya göz polikliniğimizde ayrıntılı göz muayenesi yapıldı. Retinal sinir lifi tabakasında incelmeye yol açacak sistemik/oküler hastalığı olanlar, geçirilmiş ven tıkanıklıkları, makroanevrizma, yaşa bağlı maküla dejeneransı gibi maküla hastalığı olanlar ve geçirilmiş göz cerrahisi hikayesi olanlar çalışma dışında bırakıldı. %2.5 lik fenilefrin ve %0.5 tropikamid damla ile pupilla dilatasyonu sağlandı. Göz dibi muayenesi + 90 dioptri lens kullanılarak indirekt biomikroskop ile aynı hekim tarafından yapıldı.

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 11 programı kullanılarak yapıldı. Volüm yüküne göre belirlenen grupların bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında student t testi uygulandı. Parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Pearson's correlation test, bağımlı değişkenlerin belirlenmesinde chi-square testi kullanıldı. Veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyinde kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya %42'si erkek (n:39) %58'i kadın (n:53) toplam 92 hasta dâhil edildi. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü sonrası hastalar dipper(n:44) ve nondipper(n:48) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Nondipper hasta oranı yaklaşık olarak %52 idi. Grupların gündüz, gece, 24 saatlik kan basıncı değerleri tablo 17'de verildi.

Tablo 17. Dipper ve momdipper grupların 24 saatlik, gündüz, gece kan basınçlarının karşılaştırılması

		Dipper(n:44)	Nondipper(n:48)	p değeri
24 saatlik ort.	sistolik	143,25 $\pm$ 11,66	145,81 $\pm$ 10,10	0,281
	diastolik	92,42 $\pm$ 10,26	92,52 $\pm$ 9,29	-0,089
Gündüz fazı ort.	sistolik	147,05 $\pm$ 11,72	146,96 $\pm$ 11,03	0,971
	diastolik	95,27 $\pm$ 10,5	93,90 $\pm$ 9,55	0,512
Gece fazı ort.	sistolik	128,02 $\pm$ 12,33	141,33 $\pm$ 11,38	0,000
	diastolik	80,66 $\pm$ 10,52	87,25 $\pm$ 9,24	0,002

Dipper ve Non dipper gruplar arasındaki kan basıncı farkı 24 saatlik, gündüz ve gece değerleri ile değerlendirildiğinde gece sistolik ($p=0,000$) ve gece diastolik ($p= 0,002$) kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı.

Demografik bulgular, biyoempedans analiz sonuçları ve ekokardiyografik bulgular her iki grupta tablo18'de gösterildiği gibi karşılaştırıldı.

Tablo 18. Dipper ve Nondipper gruplar arasında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması

	Dipper grup (n:44)	Nondipper grup (n:48)	P değeri
YAŞ (yıl)	50,57±11,792	50,75±11,82	0,941
CİNSİYET (ERKEK/KADIN)	0,76	0,72	0,104
OH (lt)	0,34± 0,91	0,36± 1,19	0,600
OH/ECW (%)	1,49± 5,15	2,00±6,22	0,668
RDS > %7	n:4	n:11	
TBW (lt)	37,81 ± 5,64	38,69 ±5,11	0,436
İCW (lt)	20,65 ±3,37	20,53 ±3,03	0,857
ECW (lt)	17,16±2,52	18,29±2,45	0,031
ECW/ICW	0,84 ±0,07	0,89±0,092	0,001
SAĞ ATRİUM (cm)	3,21±0,55	3,45 ±0,40	0,017
VCI (cm)	1,52 ±0,26	1,47 ±0,26	0,458
İVS (cm)	1,2 ±0,19	1,13 ±0,21	0,481

Dipper ve nondipper gruplar arasında yaş (p= 0,941) ve cinsiyet (p= 0,104) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. BIA parametrelerine bakıldığında OH (p=0,600), OH/ECW (p=0,668) TBW (p= 0,436) ve ICW’de (p= 0,857) istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ECW (**p=0,031**), ECW/ICW oranında (**p=0,001**) fark vardı. Kardiovasküler sonuçlar açısından sadece RA(sağ atrium) çapında (**p=0,017**) nondipper lehine istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Chazot ve ark çalışmasında (187) volüm yükü, RDS’nin %7 üzerinde olması tanımlanmıştır. Bu çalışma referans alındığında dipper grupta 4, non dipper grupta 11 hastada volüm yükü olduğunu gördük.

Tüm hastaların volüm yükü parametreleri ile 24 saatlik, gece ve gündüz kan basınçları arasındaki ilişkiye bakıldığında OH, OH/ECW ile kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülüyorken aynı ilişki ECW değerinde görülüyordu, volüm yükü oluşmadan meydana gelen ECW artışı kan basıncı değişkenliğine neden olmamaktadır. Bununla birlikte ECW/ICW oranı ile 24 saatlik, gündüz ve gece fazı sistolik kan basınçları arasında ilişki belirgindir(sırası ile r=0,333 p=0,001; r=0,298 p=0,004; r=0,410 p=0,000).

Tablo 19. Volüm yükü parametrelerinin ambulatuvar kan basıncı değerleri ile ilişkisi

		24 saatlik		Gündüz fazı		Gece fazı	
		Ort. SKB (mm-hg)	Ort. DKB (mm-hg)	Ort. SKB(mm- hg)	Ort. DKB (mm-hg)	Ort. SKB (mm-hg)	Ort. DKB (mm-hg)
OH(lt)	r değeri	0,284	0,231	0,270	0,211	0,274	0,312
	p değeri	0,006	0,027	0,009	0,043	0,008	0,003
OH/ECW (%)	r değeri	0,295	0,225	0,284	0,205	0,278	0,302
	p değeri	0,004	0,031	0,006	0,050	0,007	0,003
ECW(lt)	r değeri	0,097	0,110	0,060	0,089	0,184	0,192
	p değeri	0,357	0,298	0,569	0,401	0,078	0,067
ECW/İCW (%)	r değeri	0,333	0,001	0,298	0,004	0,410	0,039
	p değeri	0,001	-0,057	0,004	-0,076	0,000	0,709

Hastalar göz dibi bakılarına göre hipertansif retinopati(HTRP) saptananlar ve saptanmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 20’da gösterildiği gibiydi.

Tablo 20. HTRP saptanan ve saptanmayan hasta gruplarında demografik özelliklerin, ECHO bulgularının ve BIA sonuçlarının karşılaştırılması.

	HTRP pozitif grup	HTRP negatif grup	P değeri
YAŞ (yıl)	54,03 ±11,13	48,78±11,74	0,039
GECE SKB (mm-hg)	141,52±11,86	131,31±13,12	0,000
GECE DKB (mm-hg)	88,73±11,3	81,51±8,90	0,001
OH(lt)	0,65±1,34	0,26± 0,89	0,095
OH/ECW (lt)	23,10±7,11	1,01±4,64	0,092
TBW (lt)	38,33 ±5,19	38,24 ±5,49	0,938
İCW (lt)	20,12 ±3,03	20,84±3,26	0,297
ECW (lt)	18,31±2,49	17,43±2,51	0,111
ECW/ICW	0,92±0,09	0,84±0,07	0,000
IVS (cm)	1,23 ±0,2	1,046±0,17	0,000
VCI (cm)	1,55±0,40	1,456±0,28	0,198
SAG ATRİUM (cm)	3,34 ±0,55	3,327±0,46	0,909

İki grup arasında yaş istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösteren demografik bulgu idi ($p=0,039$).Göz dibi bakısında HTRP bulgusu saptanan hastaların daha ileri yaşta olduğu görüldü. HTRP gelişimi ile gece sistolik ($p=0,000$) ve diyastolik kan basınçları ($p=0,001$) arasında güçlü bir ilişki saptandı. Hastalarda HTRP gelişimi ve İVS kalınlık artışı güçlü bir birliktelik gösteren bir diğer bulguydu($p=0,000$). Ekokardiyografik parametreler içinde İVS dışında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteren başka bulguya rastlamadık. İki grup arasında vücut sıvı konfigürasyonunu yansıtan veriler içinde ECW/ICW($p=0,000$) dışında istatistiksel olarak anlamlı bir veri saptamadık.

Göz dibi bulgularına bakıldığında nondipper grupta hipertansif retinopatiye ait tutulum daha belirgindi. Hipertansif retinopati pozitifliği dipper patternde %33,3, non dipper patternde %66,7 idi. ($p=0,037$)

Tablo 21. Dipper ve Nondipper gruplar arasında göz dibi bulgularının değerlendirilmesi

	Dipper (n:44)	Nondipper (n:48)	P değeri
HTRP + (n:33)	%33,3 (n:11)	%66.7 (n:22)	0,037
HTRP – (n:59)	%55.9 (n:33)	%44.1 (n:26)	

4.TARTIŞMA

Hipertansiyon prevalansı nüfusun giderek yaşlanması, obezite sıklığındaki artış gibi nedenlerle giderek artmaktadır. Bu yüzden hipertansiyon tüm dünyada hastayı hekime getiren en önemli hastalıklardan birisidir. Bununla birlikte kan basıncı kontrol altına alınamadığında hastalar kardiyovasküler, serebrovasküler ve renovasküler birçok komplikasyon ile karşımıza çıkabilmektedir.(188) Bu komplikasyonlar klinik pratikte sık karşılaşılan problemler olmaktadır. (189)

Kan basıncı kontrolü birçok sistem ve organın kompleks ilişkileri neticesinde ortaya çıkar. Bu kompleks yapı içinde vasküler endotel, böbrekler, böbrek üstü bezi, santral ve periferik sinir sistemi sayılabilir. (190) Yüksek prevalans ve geniş komplikasyonlara sahip bu hastalığın tanı ve tedavisinde bir çok bilinmeyeninin olması da muhtemeldir.

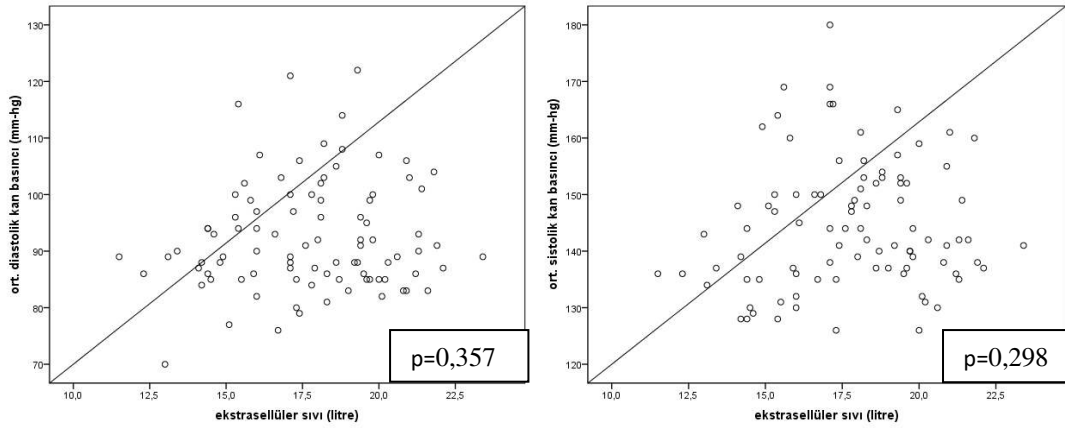
Kan basıncındaki sirkadiyen ritim ilk olarak Millar-Craig ve ark tarafından devamlı intraarteriel kan basıncı monitorizasyonu ile gösterilmiştir. Bu çalışma ile kan basıncının sabah erken saatlerde en yüksek seviyede olduğu daha sonra gün boyunca tedrici olarak düştüğü ve en düşük değerlerine gece uykusu saatlerinde ulaştığı gösterilmiştir. (191) Bu bulgu daha sonra birçok çalışmada gösterilmiştir (192-193). Kan basıncındaki bu doğal ritim, nöro hormonal regülasyonun yanı sıra fiziksel aktivite ve alınan sodyum miktarı gibi ekstrinsik faktörlerle de ilişkili olabilir. Bunların yanı sıra James ve ark. kan basıncının diürenal ritim üzerinde duygusal durumun (194) Pickering ve ark. ise alkol ve sigara kullanımının etkili olduğunu göstermişlerdir (195) Kan basıncı değişkenliğinin tanımlandığı bu çalışmalardan sonra kan basıncının sabahın erken saatlerinde yükselmesine neden olan fizyolojik özellikler ve uyku esnasındaki önemli kan basıncı azalmaları ile ilgili çalışmalar değer kazanmıştır(192).

Ambulatuvar KB monitorizasyonu ile kan basıncının sirkadiyen ritmi ve gece KB düşüşündeki anormalliklerin tespiti olanaklı hale getirmiştir. Hipertansif hastalarda Dipper/Nondipper oranı değişken olabilmektedir(196). Ülkemizde Ersoylu ve ark yaptığı bir çalışmada Nondipper oranı % 43,6 olarak tespit edilmişken (197) Seo ve ark (198) yaptıkları çalışmada bu oran %33 (56/150) Boggia ve ark.(199) 7458 hastayı içeren metaanalizinde %23,5 olarak görülmektedir. Nondipper oranı bizim çalışmamızda biraz daha yüksekti (%52) Ersoylu ve ark ile çalışmamız baz alınırsa ülkemizde nondipper oranı daha yüksek gibi görünmektedir.

Çalışmamızın en önemli hedefi, volüm yükünün dipper ve non dipper hipertansif pattern ile ilişkisini görmektir. Nondipper pattern gelişiminin olası sebepleri tam olarak anlaşılmamakla beraber sempatik sinir sisteminde aktivite artışı(200,201) ile parasempatik sinir sistemindeki aktivite azalması (200,202) olabilir. Bununla birlikte baroreseptör duyarlılığında bozulma(203), basınç natriürezine neden olan artmış tuz duyarlılığının bozulması (204,205) diğer olası sebeplerdir. Ancak son yıllarda nondipper hipertansif pattern gelişmesinde artmış RAAS aktivitesine daha fazla vurgu yapılmaktadır(206,207). Artmış RAAS aktivitesinin nihai sonucu olarak artan aldosteronun volüm yüküne sebep olması da kuvvetle muhtemeldir. Literatürde volüm yükü ve nondipper pattern arasındaki ilişkiyi gören çok az çalışma olduğu görülmektedir. Mulec ve arkadaşlarının 51Cr-EDTA kullanarak aynı hipotezle yaptıkları ve hastaları yüksek ve düşük ECW'li olmak üzere iki gruba ayırdıkları çalışmada yüksek ECW'li hastalarda non dipper patternin daha fazla görüldüğü bilinmektedir(208) Çalışmamızda dipper ve non dipper hastaları grupların volüm yükünü

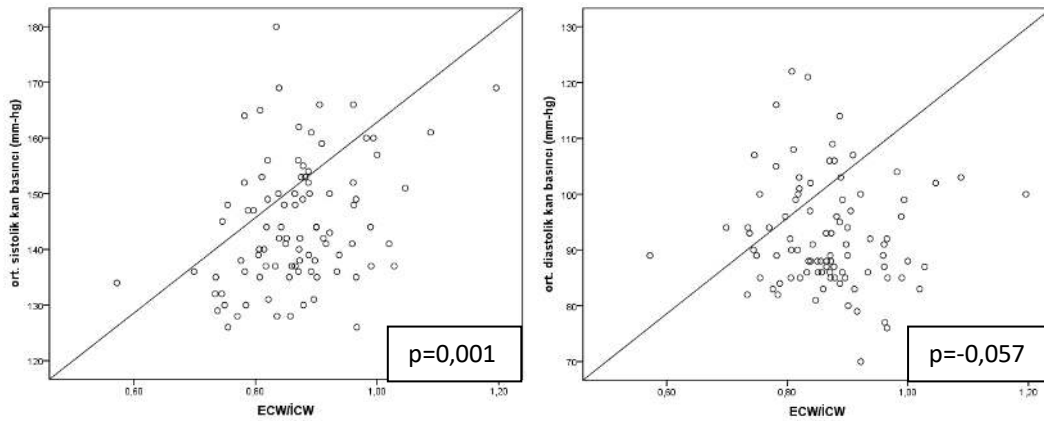
tespit etmede daha pratik kullanımı olan(209) BCM ile hastaların volüm statüsüne baktık. Gruplar arasında Mulec ve ark çalışması ile paralel olarak ECW ($p=0.031$) ve ECW/ICW oranında ($p=0.001$) istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bununla birlikte ECW ile yüksek kan basıncı arasında korelasyon görülüyordu.

Şekil 4. ECW'nin sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi



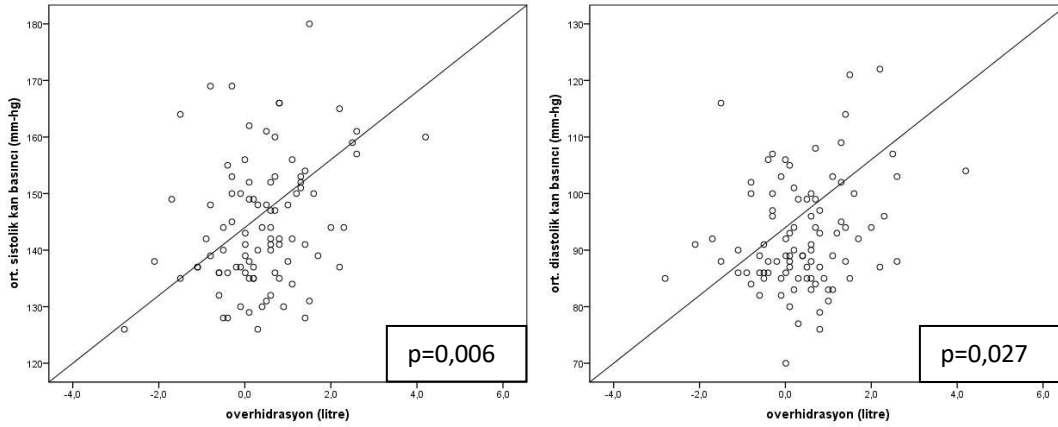
Bu ilişki ECW/ICW ile değerlendirildiğinde sistolik kan basıncı ile anlamlı ilişki görülmektedir.

Şekil 5. ECW/ICW'nin sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi



Bu bulguları yeni tanı almış hipertansif hastalarda dipper ve non dipper pattern varlığında artmış ECW'nin kan basıncı gelişmesine etki etmediği ECW/ICW oranı arttıkça sistolik kan basıncında artışla sonuçlandığı şeklinde yorumladık. Bununla beraber kan basıncı ile kuvvetli korelasyon gösteren OH ($p=0.600$) ve OH/ECW($p=0.668$) değerleri gruplar arasında fark göstermiyordu.

Şekil 6. OH'ın sistolik ve diastolik kan basıncı ile ilişkisi



Sonuç olarak gruplar arasındaki non dipper pattern lehine daha fazla olan ECW ve ECW/ICW oranı varken OH ve OH/ECW'nin fark göstermemesini manifest olmayan volüm yükü olarak yorumladık.

Ambulatuvar kan basıncının ölçümü, dipper ve nondipper hipertansiyonun sistemik etkilerini görmede de fayda sağlamış ve bu iki paternin morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda hedef organ hasarının gelişmesinde nondipper pattern daha ilişkili görülmüştür. Gece devam eden, düşüş göstermeyen kan basıncı bunun nedeni gibi görünmektedir. (192). Yapılan diğer çalışmalarda Kurpesa ve ark. (210) ile Kario ve ark. (211) nondipper hipertansiyonlu hastalarda serebrovasküler riskin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu paternin kardiyovasküler sonuçları üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların en önemlilerinden biri olan Chen ve ark çalışmasında nondipper hipertansiflerde arteriyel stiffnesin daha fazla olduğu görülmektedir(212) Nondipper patern ayrıca sol atrium pasif ve aktif boşalma volüm ve fraksiyonların da (213) artışa neden olmakta, daha geniş atrium (214,215) interventriküler septum kalınlığı ve aort kökü genişliği (214) ile ilişkili görünmektedir. Cuspidi ve ark(216) non dipper pattern de ivs kalınlığının yanısıra artmış sol ventrikül kitlesi, posterior duvar kalınlığı ve kitle indexini göstermişlerdir. Bizde volüm yükünün dipper ve nondipper pattern üzerinde etkisini görmek amacıyla baktığımız sağ atrium çapında anlamlı artış gördük ($p=0.017$). Bu sonucun artmış ECW'nin ($p=0.031$) ve ECW/ICW ($p=0.001$) ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Nondipper HT'nun neden olduğu kardiyovasküler sonuçların morbidite ve mortalite üzerinde etkisinin olması muhtemeldir. Öyle ki Verdecchia ve ark. hipertansif bireylerin mortalite ve morbiditeleri üzerine yaptıkları çalışmada nondipper paterndeki hipertansif hastalarda kardiyovasküler olayların sıklığını anlamlı derecede daha fazla olduğunu saptamışlar(217).

Nondipper patternin önemli bir sonucu gözün vasküler yapısındadır. Rao ve ark. (218) yaptığı çalışmada RVO'lu (retinal ven oklüzyonu) hastalarda RVO'lu olmayanlara göre nondipper patern görülme sıklığının yaklaşık 2 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Tokunaga ve ark.(219) ise primer glokomlu olgularda görme alanındaki bozulma ile noktürnal kan basıncı değişikliği arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında; nondipper patternli hastalarda dipper olanlara göre görme alanı kaybının daha hızlı progresyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bauduceau ve ark(220) diyabetik hasta popülasyonunda non dipper hipertansif hastalarda göz dibinde daha ileri evre mikrovasküler komplikasyonlar görmüşlerdir. Poulsen ve ark (221) diyabetik hastalarda retinopatisi olmayan hastalara göre retinopatisi olan hastalarda gece diastolik kan basıncı daha yüksek olarak görmüşlerdir. Biz de çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ancak Poulsen ve ark farklı olarak gece hem yüksek sistolik ($p=0.000$) hem de diastolik ($p=0.003$) kan basıncı ile hipertansif retinopatinin progresyonu arasında istatistiksel olarak güçlü bir ilişki olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın iki önemli sonucu vardı. Yeni tanı almış non dipper hipertansif grupta uç organ hasarı daha belirgindi. Bunun gece devam eden yüksek kan basıncı nedeniyle olduğu kanaatindeyiz. İkinci önemli sonuç kan basıncı ile direkt ilişkili olan OH ve OH/ECW gruplar arasında farklılık göstermezken ECW ve ECW/ICW istatistiksel olarak farklılık gösteriyordu. Bunu yeni tanı almış hipertansif hastalarda manifest olmayan volüm yükünün bulgusu olarak değerlendirdik. Bu durum hastalarda tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir kanaatindeyiz. Bununla birlikte volüm yükü ile kan basıncı patternleri arasındaki ilişkinin araştırılacağı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571-1576.
2. National High Blood pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. Arch Intern Med 1993; 153-186
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet 2005; 365: 217–223
4. Altun B, Arıcı M, et al. for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the patent study) in 2003. J Hypertension 2005; 23: 1817-1823.
5. Millar-craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian of blood-pressure. Lancet 1978;1: 795-977.
6. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet 1988; 2: 397-400.
7. 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: 320-328.
8. Cervera R, Khamashia MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. SLE: Clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients. Medicine 1993; 72: 113-124
9. Kotchen TA. Historical trends and milestones in hypertension research: a model of the process of translational research. Hypertension 2011; 58: 522-38
10. Booth J: A short history of blood pressure measurement. Proc R Soc Med 1977; 70: 793-799
11. Comroe JH. Exploring the Heart: Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure, New York: Norton, 1983.
12. Harrap SB. Genetics. Oparil S, Weber MA, (eds). Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
13. Eugene B, Libby P, Douglas PZ. Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th Edition Eugene Braunwald. Elsevier Health Sciences, 2001.
14. Report of the Joint National Committee on Detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. A cooperative study. JAMA 1977; 237: 255-261.

15. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta- analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
16. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
17. 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 (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
18. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
19. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2571.
20. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 287: 1003-1010.
21. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults Issue date: August 2011.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *JAMA*. 2003; 289: 2560-2572.
23. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–2219.
24. Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am Fam Physician* 2003; 67: 67-74.
25. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. prospective study bon the prevalence of secondary hipertension among hipertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.

26. Edouard J. Battagay, Gregory YH, George LB. Hipertansiyon Temelleri Ve Uygulama. Kozan Ö (Çev.). s. 15-22 I. Baskı İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık, 2009.
27. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: High Blood Press Cardiovasc Prev 2014: 25.
28. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Hoorn SV, Murray JL. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet 2002; 360: 1347–1360.
29. Lawes CM, Vander Hoom S, Rodgers A. International Society of hypertension. Global burden of blood-pressure related disease, 2001. Lancet 2008; 371: 1513-1518.
30. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N. T.C Sağlık Bakanlığı Hastalık Yüğü Çalışması, Ankara Türkiye 2006, T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü, ISBN: 975-590-198-1. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 701 HM Yayın No: SB-HM-2007/11, Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti 1. Basım 2007.
31. Kannel WB, Wolf PA. Framingham Study insights on the hazards of elevated blood pressure. JAMA 2008; 300: 2545-2547.
32. Arici M, Altun B, Erdem Y, Derici Ü, Nergizoğlu G, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Paten T study) in 2003. J Hypertens 2005; 23: 1817-1823.
33. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging The Framingham Heart Study. Circulation 2001; 103: 1245-1249.
34. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension 1989; 13: 392–400.
35. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, Gasowski J, Thijs L, Liu L, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. Arch Intern Med 2000; 160: 1085–1089.
36. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1983-1992.

37. Guyton AC, Hall JE. The circulation. Guyton AC, Hall JE (eds). Textbook of medical physiology. 10 th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 144-261.
38. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. Heart. 2003; 89: 1104–1109.
39. Korkmaz A, Topal T et al. Blood pressure and regulation. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(18):1-16
40. Kaplan NM. Clinical Hypertension. 7th ed. Baltimore, Willams & Wilkins, 1998
41. Carretero OA, Oparil S. Clinical Cardiology: New Frontiers Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. Circulation 2000; 101: 329-335.
42. He J, Whelton PK. Epidemiology and prevention of hypertension. Med Clin Nam 1997; 81: 1077–1097.
43. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular genetics of Hypertension. Cell 2001;104: 545-556.
44. When G, Mahata SG, Cadman P. Both rare and common polymorphisms contribute functional variation at CHGA, a regulator of catecholamine physiology. Am J HumGenet 2004; 74: 197-207.
45. Tokgozoğlu SL, Alikasifoğlu M, Atalar E et al. ACE gene polymorphism and risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. Coronary Artery Disease 1997; 8: 137-41.
46. Manunta P, Vecchio DL, Amar K, Bianchi G. Genetic determinants and renal mechanisms in essential hypertension. J Human Hypertension 1996; 10: 649-656.
47. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA). diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. Steroids 1995; 60: 48-51.
48. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. Physiol Rev 1997; 77: 76-97.
49. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. Klinik Gelişim 2005; 18: 25-32.
50. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. Ann NY Acad Sci 1978; 304: 38-58.

51. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003; 41: 237.
52. Braunwald's Heart Disease International 8.th edition, 2008; 40: 1027-1047
53. Googfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996; 334: 1649-54.
54. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Kaplan's Clinical Hypertension*; 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010: 73-74.
55. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC. Effects of gender and genotype on the fenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000; 57: 1404.
56. Urata H, Boehm KD, Philip A. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin-II forming chimase in the heart. *J Clin Invest* 1993; 91: 1269-1268.
57. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 171-175.
58. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 633-639.
59. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992; 20: 267-279.
60. Barba G, Cappuccio FP, Russo L. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996; 27: 1160-1164.
61. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 2001; 37: 429-432
62. Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. Current medica diagnosis and treatment. Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (ed). 44th edition, McGraw Hill, 2005; 404-429.
63. Erdem Y, Arici M, Altun B, Turgan C, Sindel S, Erbay B, et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. *Blood Press* 2010; 19: 313-318.

64. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995; 26: 783-789.
65. Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996; 312: 1287-1289
66. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-135.
67. Kaplan NM The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514
68. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992; 20: 38-45
69. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997; 29: 700-705.
70. Chen S, Noguchi Y, Izumida T. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996; 14: 1325-1330.
71. Natali A, Galvan Q, Arzilli F. Renovascular hypertension and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 556-563.
72. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.
73. Folkow B. Structural factor in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990; 16: 89-101.
74. Lever AF, Harrap SB. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 1992; 10: 101-120.
75. Higashi Y, Oshima T, Ozono R. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999; 12: 8-15.

76. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55: 221-232.
77. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med* 1999; 107: 479-487.
78. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-363.
79. Ergul S, Parish DC, Puett D. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28: 652-655.
80. Krum H, Viskoper RJ, Lacourciere Y. The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. Bosentan Hypertension Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 784-790.
81. Kannel W, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
82. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-100.
83. Ronald GV. Systemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis. International Edition, 9th Edition. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2008: 935-953.
84. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-1477.
85. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP. Blood pressure and survival after myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Cardiol* 1980; 45: 326-330.
86. Levy D, Wilson PW, Anderson K. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham study. *Am Heart J* 1990; 119: 712-717.
87. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality—results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992; 81: 291-298.
88. Devereux RB, Wachtell K, Gerdts E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et Al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356.

89. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
90. Yamasaki N, Kitaoka H, Matsumura Y. Heart failure in the elderly. *Int Med* 2003; 42: 3.
91. Chi-yuan H. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence based perspective. *Curr Op Nephrol Hyper* 2002; 11: 267-272.
92. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL. Blood pressure and stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-18.
93. Tarif N, Bakris GL. Renal components of the hypertensive syndrome. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 271-277.
94. Fogo A, Breyer JA, Smith MC. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot study Investigators. *Kidney Int* 1997; 51: 244-252.
95. Wagener HP, Clay GE, Gipner JF. Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1947; 43: 57-73.
96. Jenette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's pathology of the kidney* (5th ed) Philadelphia: Lippincott-Raven 1998; 2: 943-1002.
97. Sezer S, K  lah E,   zdemir FN. Hipertansiyonun renal komplikasyonlar ve b  brek hastal  ğının progresyonundaki rol  . *Journal of the Turkish Society of Nephrology* 2003; 12: 67-73.
98. Kırbaşı D, Altunhalka A. Akut iskemik inmede kan basıncı d  zenlenmesi. Kumra E (Ed), *Akut İskemik İnme*. İstanbul: Akal Ofset Baskı, 2003: 240-260.
99. Demirkaya Ş. Vural O. Serebral kan akımı ve serebral metabolizma. Balkan S. Balkan (ed). *Serebrovask  ler Hastalıklar*. 2. Baskı, İstanbul: G  neş Kitabevi, 2005: 15-27.
100. Johansson BB. Cerebral vascular bed in hypertension and consequences for the brain. *Hypertension* 1984; 6: 81-86.

101. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 1-22.
102. Kanji S, Corman C, Douen AG, Blood pressure management in acute stroke: comparison of current guidelines with prescribing patterns. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 125-131.
103. Lüders S. Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current issues and options. *Drugs* 2007; 67: 955-963.
104. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 92-98.
105. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). *BMJ* 2004; 328: 634-640.
106. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1646-1654.
107. Büyüköztürk K. Ulusal Hipertansiyon Tedavi ve Takip Kılavuzu. İstanbul: Türk Kardiyoloji Derneği 1999.
108. Hayreh SS. Hypertensive Retinopathy. *Ophthalmology Clinics of North America* 1998; 11: 535-58.
109. Hayreh SS. Duke-elder lecture. Systemic arterial blood pressure and the eye. *Eye* 1996; 10 (Pt 1): 5-28.
110. Hayreh SS. Factors influencing blood flow in the optic nerve head. *J Glaucoma* 1997; 6: 412-25.
111. Anderson DR. Introductory comments on blood flow autoregulation in the optic nerve head and vascular risk factors in glaucoma. *Surv Ophthalmol* 1999; 43 Suppl 1: S5-9.

112. MacKenzie ET, McGeorge AP, Graham DI, Fitch W, Edvinsson L, Harper AM. Breakthrough of cerebral autoregulation and the sympathetic nervous system. *Acta Neurol Scand Suppl* 1977; 64: 48-9.
113. Bayraktutan U. Reactive Oxygen Species, Nitric Oxide and Hypertensive Endothelial Dysfunction. *Current Hypertension Reviews* 2005; 1: 201-15.
114. Wallow IH, Burnside B. Actin filaments in retinal pericytes and endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980; 19: 1433-41
115. Matsusaka T. [Ultrastructural differences between the choriocapillaries and retinal capillaries on the human eye]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1969; 73: 1603-5.
116. Wallow IH, Bindley CD, Reboussin DM, Gange SJ, Fisher MR. Systemic hypertension produces pericyte changes in retinal capillaries. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 420-30.
117. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. V. Hypertensive optic neuropathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 74-87.
118. Luescher T. The Endothelium and Cardiovascular Disease Complex Relationship. *N Engl J Med* 1994; 330: 1081-3.
119. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 474-82.
120. Gherghel D, Orgul S, Gugleta K, Gekkieva M, Flammer J. Relationship between ocular perfusion pressure and retrobulbar blood flow in patients with glaucoma with progressive damage. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 597-605.
121. Gunn MR. On Ophthalmoscopic Evidence of General Arterial Disease. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1898; 18: 356-81.
122. Gunn MR. Ophthalmoscopic Evidence of (1) arterial changes associated with chronic renal disease and (2) of increased arterial tension *Trans Ophthalmol Soc UK* 1892; 12: 124-5.

123. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. IV. Focal intraretinal periarteriolar transudates. *Ophthalmology* 1986; 93: 60-73.
124. Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Cotton-wool spots (inner retinal ischemic spots) in malignant arterial hypertension. *Ophthalmologica* 1989; 198: 197-215.
125. Klein R, Klein BE, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature: the Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997; 95: 329-48; discussion 48-50.
126. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye: changing perspectives. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 667-75.
127. Bock KD. Regression of retinal vascular changes by antihypertensive therapy. *Hypertension* 1984; 6: III158-62.
128. Morishita R, Higaki J, Nakamura F, Tomita N, Yu H, Nagano M, Mikami H, Ogihara T. Regression of hypertension-induced vascular hypertrophy by an ACE inhibitor and calcium antagonist in the spontaneously hypertensive rat. *Blood Press Suppl* 1992; 3: 41-7.
129. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 92-8.
130. Karki KJ. Incidence of ophthalmoscopic fundus changes in hypertensive patients. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2003; 1: 27-31.
131. Besharati MR, Rastegar A, Shoja MR, Maybodi ME. Prevalence of retinopathy in hypertensive patients. *Saudi Med J* 2006; 27: 1725-8.
132. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SM. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995; 25: 1322-5.

133. Poulter NR. Independent effects of smoking on risk of hypertension: small, if present. *J Hypertens* 2002; 20: 171-2.
134. Nakano Y, Oshima T, Hiraga H, Matsuura H, Kajiyama G, Kambe M. DD genotype of the angiotensin I-converting enzyme gene is a risk factor for early onset of essential hypertension in Japanese patients. *J Lab Clin Med* 1998; 131: 502-6.
135. Hattenbach LO, Toka HR, Toka O, Schuster H, Luft FC. Absence of hypertensive retinopathy in a Turkish kindred with autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1363-5.
136. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirotta A, Ruello N, Tomolillo C, Castello C, Grillo G, Sacchi G, Deferrari G. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. *Hypertension* 1997; 30: 1135-43.
137. Shigematsu Y, Hamada M, Ohtsuka T, Hashida H, Ikeda S, Kuwahara T, Hara Y, Kodama K, Hiwada K. Left ventricular geometry as an independent predictor for extracardiac target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1171-7.
138. Bihorac A, Tezcan H, Ozener C, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000; 13: 864-72.
139. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Michev I, Salerno M, Fusi V, Severgnini B, Meani S, Magrini F, Zanchetti A. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2063-70.
140. Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ. Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 59-80.

141. Garner A, Ashton N, Tripathi R, Kohner EM, Bulpitt CJ, Dollery CT. Pathogenesis of hypertensive retinopathy. An experimental study in the monkey. *Br J Ophthalmol* 1975; 59: 3-44.
142. Stokoe NL, Turner RW. Normal retinal vascular pattern. Arteriovenous ratio as a measure of arterial calibre. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 21-40.
143. Tso MO, Jampol LM. Pathophysiology of hypertensive retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 89: 1132-45.
144. Ashton N, Peltier S, Garner A. Experimental hypertensive retinopathy in the monkey. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1969; 88: 167-86.
145. Keith NM HW, NW Barker. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939; 197: 332-43.
146. Sheie H. Evolution of Ophthalmoscopic changes of hypertension and arteriolar sclerosis. *Arch Ophthalmol* 1953; 49: 117-38.
147. Dimmitt SB, West JN, Eames SM, Gibson JM, Gosling P, Littler WA. Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. *Lancet* 1989; 1: 1103-6.
148. Pache M, Kube T, Wolf S, Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002; 16: 405-10.
149. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1974; 268: 336-45.
150. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ, Pinsky JL, Klein R. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure:
151. Leung H, Wang JJ, Rochtchina E, Wong TY, Klein R, Mitchell P. Impact of current and past blood pressure on retinal arteriolar diameter in an older population. *J Hypertens* 2004; 22: 1543-9.

152. Wong TY, Hubbard LD, Klein R, Marino EK, Kronmal R, Sharrett AR, Siscovick DS, Burke G, Tielsch JM. Retinal microvascular abnormalities and blood pressure in older people: the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1007-13.
153. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2310-7.
154. Pache M, Kube T, Wolf S, Kutschbach P. Do angiographic data support a detailed classification of hypertensive fundus changes? *J Hum Hypertens* 2002; 16: 405-10.
155. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris, Fowkes FGR. On behalf of the TASC II working group. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: S1-75.
156. Dieter RS, Chu WW, Pacanowski JP, McBride PE, Tanke TE. The significance of lower extremity peripheral arterial disease. *Clin Cardiol* 2002; 25: 3-10.
157. Murabito JM, D'Agostino RB, Silberhatz H, Wilson WF. Intermittent claudication: a risk profile from the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 44-49.
158. Cheng SW, Ting AC, Lau H, Wong J. Epidemiology of atherosclerotic peripheral arterial occlusive disease in Hong Kong. *World J Surg* 1999; 23: 202-206.
159. Makin A, Lip GYH, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: a forgotten association? *J Hum Hypertens* 2001; 15: 447-454.
160. Holden E. The sphygmography: its Physiological and pathological indications. Philadelphia: Post anulus: Lindsay and Blakiston 1874.
161. Keenan A, Haven A, Neal BC. Long term monitoring in patients receiving treatment to low blood pressure: Analysis of data from placebo controlled randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338: 1492.
162. Mitka M. Many physician practices fall short on accurate blood pressure measurement. *JAMA* 2008; 299: 2842-2843.

163. Ogedegbe G, Pickering TG, Clemow L. The misdiagnosis of hypertension: the role of patient anxiety. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2459-2465
164. Aylett M, Marples G, Jones K. Evaluation of normal and large sphygmomanometer cuffs using the Omron 705CP. *J Hum Hypertens* 2001; 15: 131-134.
165. Bakx C, Oeriemans G, van den Hogen H. The influence of cuff size on blood pressure measurement. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 439-445.
166. Lip GYH, Zarifis J, Beevers DG. Blood pressure monitoring in atrial fibrillation using electronic devices. *Arch Intern Med* 2001; 161: 294.
167. Bos WJW, van Goudoever J, van Montfrans GA. influence of short-term blood pressure variability on blood pressure determinations. *Hypertension* 1992; 19: 606-609.
168. Mancia G, Sega R, Bravi C. Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 12: 1377-1390.
169. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G. Call to action on use and reimbursement for home blood from the American heart association, American society of hypertension and preventive cardiovascular nurses association hypertension. 2008; 52: 10-29.
170. O'Brien E. Ambulatory blood pressure measurement: the case for implementation in primary care. *Hypertension* 2008; 51: 1435-1441.
171. Barry P McGrath. Ambulatory blood pressure monitoring. *Med J* 2002; 176: 588-592.
172. Boggia J, Li Y, Thijs L. Prognostic, accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219-1229.
173. Fagard RH, Celis H, Thijs L. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;

51: 55-61.

174. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Ito S, Satoh H, Hisamichi S. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the ohasama study. *Hypertension* 1998; 32: 255-259.

175. Parati G, De Leeuw P, Illyes M. Blood pressure measurement in research. *Blood Press Monit* 2002; 7: 83-87.

176. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Circadian blood pressure variation: relationship between dipper status and measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2007; 25: 1233- 1239.

177. Dolan E, Shanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin Outcome Study. *Hypertension* 2005; 46: 156-161.

178. Parati G, Rizzoni D. Assessing the prognostic relevance of blood pressure variability: discrepant information from different incidence. *J Hypertens* 2005; 23: 483-486.

179. Mancia G, Parati G. Office compared with ambulatory blood pressure in assessing response to antihypertensive treatment: A meta-analysis. *J Hypertens* 2004; 22: 435-445.

180. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Lareng JH, How common is white coat hypertension *JAMA* 1988; 259: 225-228.

181. Wing LM, Brown MA, Beilin LJ, Ryan P, Reid CM. ANBP2 Management Committee and investigators. Second Australian National Blood Pressure Study. Reverse white coat hypertension in older hypertensives. *J Hypertens* 2002; 20: 639-644.

182. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24 hour ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *J Hypertens* 2004; 22: 1691-1697.

183. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
184. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
185. Meserli FH, Ventura HO, Amodeo C et al. Osler's maneuver and pseudohypertension. *Journal of clinical epidemiology*. 1991;44: 513-518.
186. Hla KM, Samsa GP, Stoneking HT, Feussner JR et al. Observer variability of Osler's maneuver in detection of pseudohypertension. *Journal of Clinical epidemiology* 1991;44: 513-518.
187. Charles Chazot, Peter Wabel, Paul Chamney, Ulrich Moissl, Sebastian Wieskotten and Volker Wizemann. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 2404–2410
188. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223
189. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Systemic Hypertension: mechanisms and diagnosis. Kaplan NM (eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005:
190. Sandeep Chopra, Chris Baby, Jubbin Jagan Jacob. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* / 2011 / Vol 15 / Supplement 4. 281-288
191. Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*. 1978;1:795-97.
192. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397- 400.

193. Fariello R, Boni E, Crippa M, Damiani G, Corda L, Valenti L, et al. Ambulatorydetermined 24-hour blood pressure in mild hypertensives and in normotensives. *Angiology* 1996; 47: 957-962.
194. James GD, Pickering TG. The influence of behavioral factors on the daily variation of blood pressure. *Am J Hypertens.* 1993;6(pt 2):170S-73S.
195. Pickering TG, James GD. Determinants and consequences of the diurnal rhythm of blood pressure. *Am J Hypertens.* 1993;6(pt 2):166S-69S.
196. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 42-44.
197. Ersoylu Z.D, Tuğcu A, Yıldırım Türk Ö, Aytekin V, Aytekin S. Dipper ve nondipper hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmi sıklığının karşılaştırılması. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36: 310-317 (suppl 8) : p42-4.
198. Seo HS, Kang TS, Park S, Choi EY, Ko YG, Choi D, Ha J, Rim SJ, Chung N (2006) Non-dippers are associated with adverse cardiac remodeling and dysfunction (R1). *Int J Cardiol* 112:171–177
199. José Boggia, Yan Li, Lutgarde Thijs, Tine W Hansen, Masahiro Kikuya, Kristina Björklund-Bodegård, Tom Richart, Takayoshi Ohkubo, Tatiana Kuznetsova, Christian Torp-Pedersen, Lars Lind, Hans Ibsen, Yutaka Imai, Jiguang Wang, Edgardo Sandoya, Eoin O'Brien, Jan A Staessen. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–29
200. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995;26.808-14.

201. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: The role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002;15:111-8
202. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001;88:181-6.
203. Vaile JC, Stallard TJ, al-Ani M, Jordan PJ, Townend JN, Littler WA. Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers. *J Hypertens* 1996; 14: 1427–32.
204. Staessen JA, Birkenhager W, Bulpitt CJ, et al. The relationship between blood pressure and sodium and potassium excretion during the day and at night. *J Hypertens* 1993; 11: 443–47.
205. Sachdeva A, Weder AB. Nocturnal sodium excretion, blood pressure dipping, and sodium sensitivity. *Hypertension* 2006; 48: 527–33.
206. White WB (2007) Importance of blood pressure control over a 24-hour period. *J Manag Care Pharm* 13(8 Suppl B):34–39
207. El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, Hamet P, Pausova Z, Gaudet D, Gossard F, Kotchen TA (2001) Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. *Hypertension* 37:845–850
208. H. Mulec , G. Blohmé, K. Kuilenberg , G. Nyberg , S. Bjiirck. Latent overhydration and nocturnal hypertension, in diabetic Nephropathy. *Diabetologia* (1995) 38:216-220
209. Essig M, Escoubet B, de Zuttere D et al (2008) Cardiovascular remodeling and extracellular fluid excess in early stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 23:239–248

210. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, et al. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002;83:133–42.
211. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130–5
212. Yan Chen, Ju-Hua Liu, Zhe Zhen, Yuan Zuo, Qingshan Lin, Mingya Liu, Chunting Zhao, Min Wu, Gaozhen Cao, Run Wang, Hung-Fat Tse, Kai-Hang Yiu Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension OPEN ACCESS. Downloaded from <http://jim.bmj.com/> on November 8, 2017 - Published by group.bmj.com
213. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol* 2004;96:419-24.
214. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
215. Ijiri H, Kohno I, Yin D, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 2000;64:499-504.
216. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
217. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C, Zampi I, Battistelli M, Bartoccini C, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation*. 1993;88(3):986-92.

218. Vishal N. Rao, MD, J. Nikas Ulrich MD, Anthony J. Viera MD, Anna Parlin MD, Sharon Fekrat MD, Sai H. Chavala MD. Ambulatory Blood Pressure Patterns In Patients With Retinal Vein Occlusion. *Retina, The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases* 2016 Volume:36 Number:12.2306-2310

219. Tokunaga T, Kashiwagi K, Tsumura T, Taguchi K, Tsukahara S. Association between nocturnal blood pressure reduction and progression of visual field defect in patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2004; 48: 380-5.

220. Bauduceau B, Mayaudon H, Dupuy O, Palou M, Czerniak E, Bredin C, Belmejdoub G. The impact of dipper and non-dipper characteristics in the fluctuation of arterial blood pressure. A study of a population of 484 diabetic patients. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000 Aug;93(8):969-73.

221. P. L. Poulsen, T. Bek, E. Ebbeløj, K. W. Hansen, C. E. Mogensen. 24-h ambulatory blood pressure and retinopathy in normoalbuminuric IDDM patients. *Diabetologia* (1998) 41: 105—110