

TC.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİPPER VE NONDİPPER HİPERTANSİYON HASTALARINDA
KRONOTERAPİ, 24 SAATLİK İDRARDA SODYUM VE SERUM
ÜROTENSİN 2 DÜZEYİ BAKILMASI

DR. FATMA AKDAĞ KAHVECİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. MUHİTTİN ERTİLAV

MAYIS - 2017

ÖNSÖZ

Tez araştırmamı destekleyen, yapımı ve yazımı sırasında katkı, yardımlarını ve hoşgörüsünü esirgemeyen ve tezin her aşamasında fikir ve görüşlerinden yararlandığım, meslek hayatımda ufkumu genişleten ve bana yol gösteren sevgili hocam Doç. Dr. Muhittin ERTİLAV'a gerçekten çok şey borçluyum ve desteği için sonsuz teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince en iyi şekilde yetişebilmem için bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, hekimlik sanatının ve iç hastalıklarının temel ilkelerini öğrendiğim, asistanları olmaktan onur ve mutluluk duyduğum başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Haluk ŞAVLI olmak üzere çok değerli anabilim dalı hocalarımız (alfabetik sırayla) Yrd. Doç. Dr. Esranur ADEMOĞLU DİLEKÇİ, Doç. Dr. Hikmet TEKÇE, Doç. Dr. Gülali AKTAŞ, Yrd. Doç. Dr. Müjgan GÜRLER, Doç. Dr. Ümmügül ÜYETÜRK ve Uz. Dr. Güray CAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık döneminin heyecanını, stresini ve güzelliklerini birlikte yaşadığımız tüm asistan arkadaşlarıma, 4 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca gerek rotasyon görevleri gerekse dolaylı yollarla eğitimime katkı yapan diğer anabilim dallarındaki öğretim üyelerine ve tüm meslektaşlarıma; bu tezin yapım aşamasında desteklerini benden esirgemeyen biyokimya anabilim dalında görevli hocamız Doç. Dr. Buket TEKÇE'ye, kardiyoloji anabilim dalından Dr. İbrahim DÖNMEZ'e çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca benden desteğini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan annem ve babama, ablama, abime, kardeşime, canımdan çok sevdiğim eşime hep yanımda oldukları için sonsuz teşekkürler.

Fatma AKDAĞ KAHVECİOĞLU, 2017

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	ii
Özet.....	v
Abstract.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflaması.....	4
2.1.2.1. Dipper ve Nondipper Hipertansiyon.....	6
2.1.3. Hipertansiyonun Klinik Önemi.....	6
2.1.4. Hipertansiyonun Patogenezi.....	7
2.1.4.1. Genetik Faktörler.....	8
2.1.4.2. Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme.....	8
2.1.4.3. Renal Sodyum Tutulumu.....	9
2.1.4.4. Vasküler Hipertrofi.....	10
2.1.4.5. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu.....	10
2.1.4.6. Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi.....	10
2.1.4.7. Hipertansiyona Katkıda Bulunan Diğer Olası Faktörler.....	11
2.1.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları.....	13
2.1.5.1. Hipertansiyonun Kardiyak Etkileri.....	13
2.1.5.2. Hipertansiyonun Renal Etkileri.....	14
2.1.5.3. Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri.....	15
2.1.5.4. Hipertansiyonun Göze Etkileri.....	15
2.1.6. Hipertansiyon Tedavisi.....	16

2.2. Tuz ve Hipertansiyon.....	19
2.3. Ürotensin-II.....	20
2.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi.....	21
2.3.2.Renal Sisteme Etkisi.....	22
2.3.3.Pulmoner Hipertansiyona Etkisi.....	23
2.3.4.Diğer Etkileri.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1.Çalışmanın Amacı.....	26
3.2.Çalışma Tasarımı ve Ölçümler.....	26
3.3.Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması.....	26
3.4.İstatistiksel İncelemeler.....	27
4.BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	35
6.SONUÇ.....	41
7.KAYNAKLAR.....	42
8.TABLolar DİZİNİ.....	50
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	51
10. SİMGELER VE KISALTMALAR.....	52

ÖZET

Dipper ve Nondipper Hipertansiyon Hastalarında Kronoterapi, 24 Saatlik İdrarda Sodyum ve Serum Ürotensin II Düzeyi Bakılması

Amaç: Bu çalışmanın amacı dipper ve nondipper hipertansiyon ayrımı yapılmış hastalarda kronoterapi, 24 saatlik idrarda sodyum ve serum ürotensin II arasındaki farklılıkların araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya alınma kriterlerine sahip olan 32 nondipper ve 29 dipper hipertansiyon hastasının 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi, serum ürotensin II düzeyleri ve rutin biyokimyasal laboratuvar testleri çalışıldı. Sonuçlar arasındaki istatistiksel ilişki analiz edildi.

Bulgular: İncelediğimiz hasta grubunda nondipper hastaların daha yaşlı ve ağırlıklı olarak kadın hasta popülasyonunda görüldüğü tespit edildi. Dipper hastalarda nondipper hastalara göre aile hikayesinin anlamlı ölçüde farklı olduğunu saptadık. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da nondipper hastaların tedaviye uyumunun daha kötü olduğunu gözlemledik. Nondipper ve dipper hastalarda sol ventrikül kitle indeksi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmasa da; grup ayrımı gözetmeksizin 61 hasta incelendiğinde kullanılan ilaç miktarı arttıkça sol ventrikül kitle indeksinin artmış olduğunu tespit ettik. Dolayısıyla nondipper-dipper hipertansiyon ayrımında sol ventrikül kitle indeksinin yararlı olmadığını gözlemlemekle birlikte bu ayırmda serum ürotensin II düzeyinin kullanılabileceğini tespit ettik.

Sonuç: Hipertansiyonun prognozu ve tedavinin etkinliği açısından nondipper-dipper hipertansiyon ayrımı önemlidir. Bu nedenle nondipper hastalarının daha yaşlı ve kadın ağırlıklı bir popülasyondan oluştuğunun altını çizmek istiyoruz. Her ne kadar sol ventrikül kitle indeksi hipertansiyonun seyrinde ve sonuçlarında önem arz etsede dipper-nondipper hipertansiyon ayrımında faydalı olmadığını saptadık. Kullanılan tedavinin etkinliğinin, hipertansiyonun prognozunun ve de nondipper-dipper hipertansiyon ayrımının tespitinde serum ürotensin II düzeylerinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, nondipper, dipper, serum ürotensin II

ABSTRACT

Chronotherapy in Dipper and Nondipper Hypertension Patients, Researching Sodium in 24 Hours Urine and Serum Urotensin II Levels

Aim: The aim of this study is chronotherapy in patients with differentiated dipper and nondipper hypertension, researching the differences between sodium in 24 hours urine and serum urotensin II.

Materials and Methods: 31 nondipper and 29 dipper hypertension patients who have study admission criteria, sodium levels in 24 hours urine, serum urotensin II levels and routine biochemical laboratory tests of were studied. The statistical relationship between the results was analyzed.

Results: In the patient group we examined, nondipper patients were found older and predominantly seen in the female patient population. We determined that the dipper patients differed significantly in family history from nondipper patients. Although it is not statistical significance, we observed accordance of treatment who nondipper patients was worse. Although there was no statistically significant difference between left ventricular mass index of nondipper and dipper patients; when 61 patients without group distinction were examined, we found that the left ventricular mass index increased as the amount of drugs used increased. Therefore, with the observation that left ventricular mass index is not useful in distinguishing nondipper and dipper hypertension patients, we have found that serum urotensin II levels can be used at this distinction.

Conclusion: It is important to distinguish nondipper and dipper hypertension in terms of the prognosis of hypertension and the efficacy of the treatment. For this reason, we want to underline that nondipper patients are older and predominantly seen in the female patient population. Although left ventricular mass index is important in the course and outcome of hypertension, we determined that is was not useful in distinguishing dipper-nondipper hypertension. We think that serum urotensin II levels will be useful in determining the efficacy of the treatment used, the prognosis of hypertension and the differentiation of nondipper-dipper hypertension.

Keywords: Hypertension, nondipper, dipper, serum urotensin II

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hipertansiyon (HT) oldukça yaygın, morbidite ve mortalitesi yüksek olan önemli bir sağlık problemidir. Genetik faktörlerle birlikte modern yaşam tarzı ile ortaya çıkan fiziksel aktivite azlığı, obezite ve fizyolojik ihtiyacın oldukça üzerinde sodyum içeren diyet alışkanlığının giderek artmasıyla HT dünya genelinde pandemik hale gelmiştir (1-4). Hipertansiyon prevalansı otuz beş yaş ve üstü Amerika Birleşik Devletleri (ABD) vatandaşları ve Avrupa Birliği ülke vatandaşlarında sırasıyla %29 ve %44'e, ülkemizde ise 18 yaş üstü kişilerde %31.8'e yükselmiştir (5, 6).

Kan basıncı (KB), uykunun ilk saatlerinde en düşük seviyelerine iner ve sabah saatlerinde tekrar yükselmeye başlar. Gece sistolik kan basıncında olan düşme oranı %10'dan fazla ise dipper, az ise nondipper hipertansiyon olarak isimlendirilmektedir.

Dipper hipertansiyon ve nondipper hipertansiyon tanımıyla beraber hipertansiyonun risk faktörleri arasında kişisel değişkenlerin yeri daha çok araştırılmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada, KB'de gece uyku sırasında düşme olduğu ve diurnal değişkenlik olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon hastalarında bu sınıflamanın amacı iki grup arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin nondipper aleyhine farklı saptandığını göstermektir.

Hipertansiyon, damar duvarında oluşan inflamatuvar sürecin sonucunda, ateroskleroz gelişimine neden olarak kalp, beyin, böbrek, göz gibi fazla sayıda organın bozulmasına neden olmaktadır. İnmelerin %62'sine, iskemik kalp hastalığının %49'una kontrolsüz HT neden olmaktadır (2). Hipertansiyon kronik böbrek yetmezliğine de neden olan önemli bir etken olup ABD'de %27'lik, ülkemizde ise %26.6'lık oranla son dönem böbrek yetmezliği sebepleri arasında ikinci sırayı almaktadır (7, 8). Neden olduğu aterosklerotik hedef organ hastalıklarından ötürü dünya çapında mortalitenin ilk sıradaki nedeni olduğu bildirilen HT'nin her yıl 7.6 milyon erken ölüme sebep olduğu bilinmektedir (2, 9,

10). Kontrolsüz KB yükselmesi ile ortaya çıkan vasküler harabiyete bağlı mortalitenin azalması için HT oluşumunun önlenmesi, oluşmuş HT'nin en erken dönemde tanı alması ve tedavisi toplum sağlığı için ilk hedeftir.

Genetik, deneysel, epidemiyolojik, girişimsel ve tedavi alanındaki çalışmaların sonuçları, diyetle sodyum alımı arttıkça KB'nin yükseldiğini, böbreğin sodyum uzaklaştırma miktarının azaldığını ve fizyolojik ihtiyaçtan fazla sodyum alımının HT gelişiminde ana rol oynayan faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur (3). Artmış sodyum tüketimi ile HT, HT ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde, sodyum kısıtlamasının ateroskleroz gelişimi ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltması olağan bir beklenti olmakla birlikte çelişkili durumlar da bildirilmiştir (11-14). Diyet sodyum alımının ciddi kısıtlanmasının, sempatik aktivite artışı, plazma renin aktivitesi ve anjiyotensin II düzeylerini yükseltmekte ve kardiyovasküler mortalite artışına neden olabileceği öne sürülmüştür (13-15).

Ülkemizde, ortalama günlük sodyum tüketimi 18 gr olup, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporu ve HT kılavuzları, yetişkinlerde diyetle sodyum tüketiminin en fazla 2-2.3 gr/gün ile sınırlanmasını önermektedir (4, 16, 17). Ülkemizin en önemli toplum sağlığı sorunlarından biri olan HT'de esas amaç, HT oluşumunun en aza indirilmesi, geri dönüşümsüz aterosklerotik organ hasarlarının oluşmadığı erken evrede yakalanması, KB'nin kontrol altında tutulması ve en önemlisi toplam sistemik-renal vasküler morbidite ve mortalitenin minimuma indirilmesidir.

Biz çalışmamızda, dipper ve nondipper HT hastalarında kronoterapi, 24 saatlik idrarda sodyum atılımının iki grup HT arasındaki farkı, gruplar arasında kardiyovasküler açıdan sol ventrikül kitle indeksindeki farklılıklar ve serum ürotensin II düzeyindeki değişimi inceledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Hipertansiyon

Hipertansiyon, günümüzde en önemli halk sağlığı sorunlarından biri olarak kabul görmektedir. Dünyadaki ölümlerin, ana nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önemli nedenlerinden birisidir. Hipertansiyonun etkisi; ilerleyen yıllarda,dünya nüfusunun yaş ortalamasının artması ile yükselecektir (18). Hipertansiyon; çoklu genetik etkenlerin, patofizyolojik süreçlerin ve çevresel faktörlerin geniş bir dizi hedef organ hasarına neden olmak üzere etkileşime girdiği karmaşık bir hastalıktır. Hipertansiyon yetişkin popülasyonu etkilemektedir (19). Epidemiyolojik çalışmalar otuzlu yaşlarda %20-25 olan HT oranının yaşla beraber belirgin yükseliş göstererek, 60 yaş ve üzerinde %50'lere ulaştığını göstermektedir (4). Çalışmalarda, ülkemizde HT sıklığının yetişkin erkeklerde %36.3, yetişkin kadınlarda %49.1 olduğu saptanmıştır (20). Hem erkeklerde hem de kadınlarda HT; hafif derecede olsa bile, KVH, kardiyovasküler mortalite ve morbidite insidansında artışa neden olmaktadır.

2.1.1.Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Günümüzde, SKB'nın 140 mmHg veya üstünde, DKB'nın da 90 mmHg veya üstünde saptanması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanması HT olarak kabul edilmektedir (21). HT'nin epidemiyolojisi incelendiğinde erişkin yaş popülasyonunda dünyada ve ülkemizde oldukça fazla saptandığını görmekteyiz. 2007 yılında yapılan bir araştırmada Amerika Birleşik Devletleri'nde 63.3 milyon hipertansif kişi saptanmış olup HT prevalansı %31.1 olarak hesaplanmıştır (22).

1993 yılında Hipertansiyon ve Ateroskleroz Derneği'nin yayınladığı Türkiye Hipertansiyon Haritası adlı kitapta, ülkemizde sistolik kan basıncı (SKB) yüksekliği sıklığı, kadınlarda %20, erkeklerde %17 tespit edilirken, diastolik kan basıncı (DKB) yüksekliği sırasıyla %32 ve %33 saptanmıştır. Aynı makalede

56-65 yaş grubunda kadın ve erkeklerde HT oranı sırasıyla %61 ve %53'tür. Daha sonra yapılan 'TEKHARF' araştırmasına göre, HT prevalansı %31.8 olarak bulunurken, bu araştırmanın 2001-2002 kohortunda ise HT prevalansı erişkin erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49.1 olarak saptanmış, bu verilere dayanarak ortalama 5 milyon erkek ve 7 milyon kadında HT olduğu tahmin edilmiştir (20). Aynı çalışmada HT olan erkek hastaların %38.5'inin, kadınların %54.6'sının ilaç tedavisi aldıkları bildirilmiş olup, KB kontrol altına alınanların ise erkeklerde %34.6 iken, kadınlarda %24.2 düzeyinde kaldığı bildirilmiştir.

HT ile ilgili yapılan bir diğer araştırma ise 'PATENT' çalışması olup bu araştırmada HT prevalansı %31.8 saptanmıştır (6). PATENT çalışmasında HT sıklığı kadınlarda %36.1 iken, erkeklerde %27.7 bulunmuştur. Bu çalışmada HT'lilerin sadece %40.7'sinin hastalıklarının farkında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada HT'li hastaların sadece %31.1'inin antihipertansif ilaç kullandığı, ilaç kullananların ise sadece %20.7'sinde KB'nin kontrol altında olduğu bulunmuştur (6).

2.1.2. Hipertansiyonun Sınıflaması

Hem JNC 8 hem de ESC / ESH kılavuzlarına göre 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır (Tablo 2.1.1. ve 2.1.2.).

Tablo 2.1.1. JNC-8 Hipertansiyon Evrelemesi

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
İdeal	<120	ve	<80
Pre-hipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	>160	ve/veya	>100

Tablo 2.1.2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelermesi (2014)

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
İdeal	< 120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	> 180	ve/veya	> 110
İzole sistolik hipertansiyon	> 140	ve	<90

Hipertansiyonun tanısı öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Bunun için; hasta sandalyede otururken ayakları yere basar vaziyette en az 5 dakika dinlenmeli, kolu kalp hizasında desteklenmeli ve tansiyon ölçümü en az 10 dakika ara ile 2 kez yapılmalıdır. Tansiyon ölçüm değerinin her seferinde 140/90 mm Hg ve üzerinde saptanması ile HT tanısı konulur (20). Ancak, ne kadar doğru ölçüm yapılırsa yapılsın; hipertansiyon tanısı için hastane veya ofiste yapılan tansiyon ölçümleri yeterli değildir. Hastanın heyecanlanması (beyaz önlük HT'si) yanlış ve yüksek saptanmasına neden olabileceği gibi, sonucun normal çıkması da hipertansiyon tanısını dışlayamaz.

Sessiz, taşınması kolay ve hafif KB takip cihazlarının geliştirilmesiyle ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) başlandı. Ambulatuvar ölçümle saptanan KB değerlerinin, ofiste konvansiyonel yöntemle saptanan KB değerleri ile kıyaslandığında HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi saptamada çok daha değerli olduğu düşünülmektedir (23). Ambulatuvar kan basıncı takibinin çok sık kullanıldığı ve yararlı olduğu birçok durum saptanmıştır (Tablo 2.1.3.) ve bu takip cihazlarının kullanılması ile, yeni bir HT tanımlaması ortaya çıkmıştır. Bu kavram "dipper" hipertansiyon (DHT) ve "nondipper" hipertansiyondur.(NDHT)

Tablo 2.1.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Faydalı Olduğu Durumlar

Beyaz önlük hipertansiyonu
İlaç direnci
Tedavi altında hipotansif semptomlar
Sınırdaki hipertansiyon
Epizodik hipertansiyon (noktürnal HT gibi)
Otonomik fonksiyon bozukluğu
"Dipper" – "Nondipper" HT tanımlaması
Yaşlılarda HT
Gebelikte HT

2.1.2.1.Dipper ve Nondipper Hipertansiyon

Sağlıklı popülasyon çalışmaları, yetişkinlerde KB'nin noktürnal düşüş gösterdiğini saptamıştır. Gece KB'de meydana gelen düşme miktarı kişiden kişiye değişkenlik göstermekle beraber popülasyonun büyük bir kısmında %10-20 arasında değişmektedir. Bu oranın hipertansif bireylerde de aynı olduğu çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur. Hipertansif bireylerde, gece tansiyon düşüşü olan bireylere "dipper hipertansiyon", düşüşün $<10\%$ olduğu bireylere ise 'nondipper hipertansiyon' denilmektedir. Öte yandan, gece KB gündüzden daha yüksek saptanan bir grup mevcut olup, bu hastalar "reverse dipper hipertansiyon", eğer gece KB düşüşü $\geq 20\%$ ise bu grupta "ekstrem dipper hipertansiyon" olarak adlandırılmaktadır.

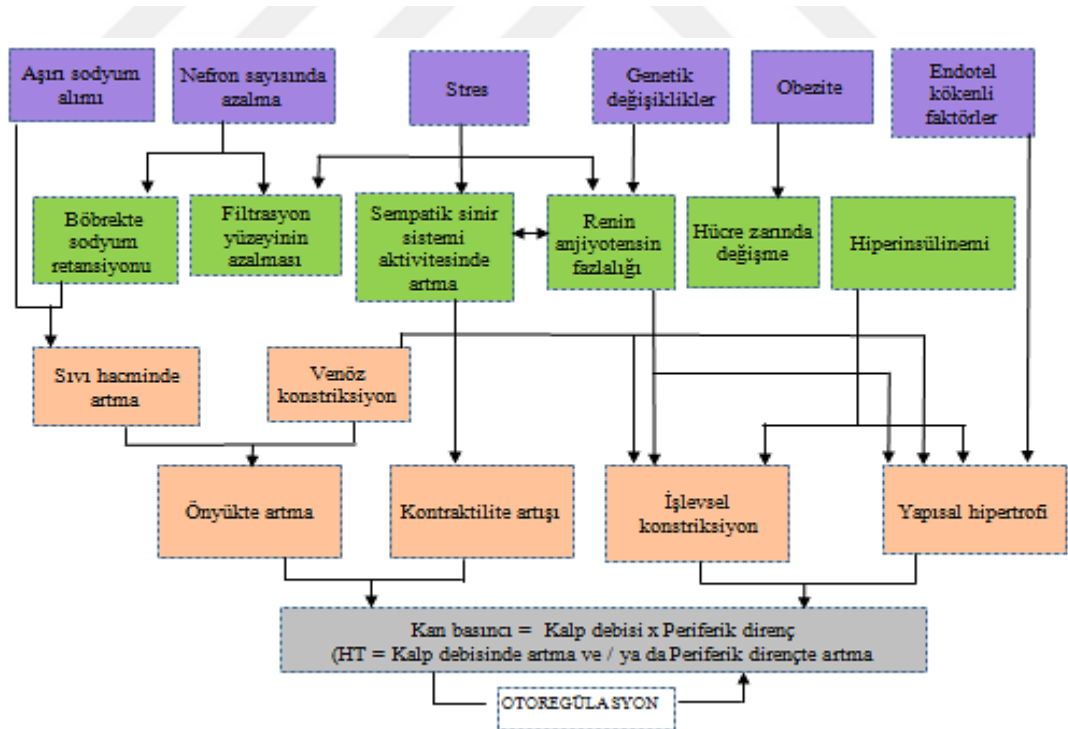
2.1.3.Hipertansiyonun Klinik Önemi

Kontrolsüz HT dünyadaki mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. (10). HT şiddeti ve süresi ile kardiyovasküler hastalık ve inme arasında doğru orantılı bağlantı mevcuttur. Framingham Kalp Çalışması, yüksek KB'nin inme, kalp yetmezliği, kalp krizi ve böbrek yetmezliği için en önemli risk faktörü olduğunu saptamıştır (24). Bir milyondan fazla bireyi kapsayan araştırmalarda, iskemik kalp

hastalığı ve inmenin neden olduğu ölümlerin kan basıncının 115/75 mmHg üzerine çıkması ile birlikte arttığı ve KB'deki her 20 mmHg artışla kardiyovasküler mortalitede iki kat artış saptanmıştır (25). Toplumun genelinde DKB'nin 2 mmHg indirilmesinin inmeyi %15, iskemik kalp hastalığını %6 azaltabileceği, ortalama KB'nin 2 mmHg indirilmesinin ise inmenin neden olduğu mortaliteyi %6, iskemik kalp hastalığının neden olduğu mortaliteyi %4 ve toplam mortaliteyi de %3 azaltacağı saptanmıştır (26).

2.1.4.Hipertansiyonun Patogenezi

Kan basıncı, kalbin kan pompalaması ile arteryel sisteme ulaşan kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı ifade etmektedir. Hipertansiyon, kan basıncı regülasyon bozukluğudur ve birçok sebepten dolayı oluşmaktadır. Kan Basıncı: Kardiyak debi (Kalp hızı x atım hacmi) x Total Periferik Damar Direnci formülüyle tarif edilmektedir (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. Kan basıncı kontrolünde yer alan faktörler

Kan basıncı kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki kompleks bir ilişkiyle sağlanır. Adrenal ve hipofiz bezleri de bu ilişkiye katkıda bulunur. Hipertansiyon oluşumunda genetik faktörler, fetal gelişim dönemindeki etkilenim, böbrek sodyum tutulumu ve atılımında anormallikler, vasküler hipertrofi, endotel disfonksiyonu, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi, hiperinsülinemi insülin rezistansı, obezite, uyku apnesi, fiziksel inaktivite, alkol tüketimi, sigara gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4.1.Genetik Faktörler

Hipertansiyon etyopatogenezinde genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan araştırmalarda genetik katkı %30-60 arasında saptanmıştır (27). İki grup genetik bozukluk mevcuttur; tek gen mutasyonları ve poligenik formlar. Tek gen mutasyonlarına glukokortikoid yanıtı aldosteronizm, Liddle sendromu ve aşırı mineralokortikoid fazlalığı sendromu örnek olarak verilebilir. Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yüksekliğinin erken ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken saptanmasıdır. Poligenik formdaki genetik defektler, esansiyel hipertansif hastalarda daha sık görülür, en sık görülen poligenik defektler; anjiotensinojen, epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanal, sodyum lityum karşılıklı taşınması ile ilgili gen defektleridir.

2.1.4.2. Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme

Düşük doğum ağırlığı fetal beslenme yetmezliğinin sonuçlarından birisidir ve yaşamın ileriki dönemlerinde oluşabilecek kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir. Beklenen doğum ağırlığından 1 kg daha düşük doğum ağırlıklı olan çocukların erişkin dönemde sistolik kan basınçları 2-4 mmHg daha yüksek saptanmıştır. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında düşüklük, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya ve sonuçta glomerüler ve sistemik HT'ye neden olmaktadır. Brenner ve

arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımında azalmaya neden olarak HT'ye neden olabileceği ifade etmişlerdir (28).

2.1.4.3. Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel Hipertansiyonun gelişiminde böbrekler ve sodyum metabolizması ana rol oynamaktadır. Epidemiyolojik araştırmalarda günlük sodyum alımı ile HT prevelansı arasında bağlantı olduğu saptanmıştır (29). Sodyum atılımındaki azalmanın kan basıncındaki azalma ile paralellik gösterdiği DASH çalışmasında sunulmuştur (30). Esansiyel HT'de sodyumun ilişkisini gösteren durumlar; değişik toplumlarda yaşla kan basıncı artışının tuz alımı ile doğrudan ilintisinin olması, düşük sodyum (50 mmol/gün) tüketen insanlarda HT'nin çok az veya hiç saptanmaması, genetik predispozisyonu bulunan hayvanlara sodyum verildiğinde kan basıncının yükselmesi, çoğu hipertansif hastaların kan hücrelerinde ve vasküler dokusunda yüksek sodyum konsantrasyonunun görülmesi, sodyum kısıtlaması (60-90 mmol/gün) ile çoğu bireylerde kan basıncını düşürücü etkisi saptanmıştır (30).

Esansiyel hipertansiyonlu bireylerde sodyum atılımında hasar olup, bunun muhtemel sebepleri; basınç natriürezinin yeniden düzenlenmesi, artan sodyum yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına gerek duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum transportunda anormallikler, natriüretik hormonun etkisidir. Sodyum metabolizmasındaki hasarlar, kan basıncı ile ilintisinin yanında HT'nin uzun dönemde neden olduğu komplikasyonlarla ilintilidir. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde kan basıncında azalma olanlar tuza duyarlı, yanıt alınamayanlar tuza duyarsız olarak isimlendirilir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üzerinde, beyaz ırkta bu oran %50-60 civarındadır. Tuza duyarlı olan toplulukta endotel hasarı, HT'ye bağlı morbidite ve mortalite yüksek saptanmıştır (31). Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin (1 alelinin) tuza duyarlılık ile ilintisi saptanmıştır (32).

2.1.4.4.Vasküler Hipertrofi

Son zamanlarda vasküler yapının ve endotel fonksiyonları ile ilişkili verilerin artması HT patogenezindeki rolünün önemini göstermiştir. Hipertansiyonun ana mekanizması akıma karşı periferik direnç artışıdır. Yüksek kan basıncı sürdükçe, küçük rezistans damarlarda media tabakasında hipertrofi oluşur, küçük damarlarda lümende daralmaya sebep olur, buna hipertrofik remodelling denmektedir. Bu safhada media tabakasının kesit alanı genişlemiştir. Bu evrede endotelin vazokonstriktör maddelere olan yanıtı artmıştır. Başlangıçta HT'ye bağlı olarak oluşan hipertrofik remodelling zaman geçtikçe kan basıncı artışına neden olur.

2.1.4.5.Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu, esansiyel HT'si olan genç ve yüksek normal kan basıncı olan bireylerde saptanmıştır. Kalp hızı, kalp debisi ve plazma norepinefrin düzeyleri bu bireylerde yükselmiştir, fakat plazma katekolominleri ile kan basıncı arasında ilişki saptanmamıştır. Bu hastalar emosyonel ve fiziksel strese yüksek kan basıncı ile cevap verir. Ayrıca bu hastaların bir bölümünde renin seviyesi yüksek saptanmıştır.

Baroreseptör duyarsızlığının adrenerjik hiperaktivitenin gelişmesinde rol alabileceği düşünülmüş. Sempatik aktivite yükselişi ile periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında artma, jukstaglomerüler aparattan renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma sonucunda kan basıncında yükselmeye neden olur.

2.1.4.6.Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) kan hacmini ve basıncını ayarlayan en önemli mekanizmalardandır. Karaciğerden salgılanan anjiotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından Anjiotensin-1'e (AT1) dönüştürülür. Anjiotensin-1, Anjiotensin dönüştürücü enzim tarafından Anjiotensin-2'ye (AT2) çevrilir. Anjiotensin-2, böbrek üstü bezi korteksinden

aldosteron salınımını uyarır. Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyaranlara cevap olarak oluşur. Anjiyotensinin etkilerinin çoğu Anjiyotensin-1 reseptörleri üzerinden olur.

Anjiyotensin-1 reseptörlerinin aktivasyonu vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, nitrik oksit (NO) üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması renal vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olurlar. Anjiotensin-2, aldosteron salgılamasını artırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Anjiyotensin-2 reseptörlerinin ise rolü tam net olmasa da, vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin esansiyel HT'deki rolü karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Bu değişken PRA seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı saptanmıştır (33). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek anjiotensin-2 açığa çıkmasına neden olur, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstrüksiyona ve sodyum emiliminde artışa sebep olur.

2.1.4.7.Hipertansiyona Katkıda Bulunan Diğer Olası Faktörler

- **Obezite:** Obez kişilerde HT daha fazla görülmektedir. İnsülin direnci/hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı olarak kan basıncı artar. Framingham kalp araştırmasında vücut kitle indeksi 25-29,9 kg/m² arasında olan bireylerde HT insidansı erkeklerde %46, bayanlarda %75'tir. Vücut ağırlığında minimal artışlar dahi HT ve koroner olay insidansında artmaya neden olur. Kilo verilmesi kan basıncını azaltır. Bir kilogram ağırlık kaybı sistolik kan basıncında 1.6 mmHg; diastolik kan basıncında 1.3 mmHg azalmaya neden olur.

- **Uyku apnesi:** Obez kişilerde HT'ye katkı sağlayan etmenlerden biriside obstruktif apnedir. Uyku apnesi sonucu oluşan sempatik aktivite artışı ve hipoksemiye ikincil endotelin salınımı sonucunda kan basıncı artabilir.
- **Fiziksel inaktivite:** Sedanter yaşam tarzı kan basıncı artışına katkı sağlar. Düzenli aerobik egzersiz, endotel bağımlı vazodilatasyonu düzelterek kan basıncının azaltılmasına destek olur.
- **Alkol tüketimi:** Aşırı alkol kullanımı kan basıncını artırır ve arteriyel stiffnesi yükseltir. Aşırı alkol kullanımı kardiyak outputu ve kalp hızını yükseltir, sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olur.
- **Sigara:** Sigara kullanımı, nikotin etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını artırarak kan basıncını artırır. Ek olarak, kan basıncı artırıcı etkisinden bağımsız olarak hızlı ve aşırı bir şekilde radyal arter kompliyansını azaltmaktadır.
- **Endotel disfonksiyonu:** Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak vasküler tonusun düzenlenmesinde ana etkidir. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede hasar olduğu saptanmıştır. Esansiyel HT hastalarında NO üretiminde düşme mevcuttur (34). Ayrıca NO normal saptansa dahi, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon cevabında hasar mevcuttur. Endotelinler peptid yapıdadır ve en önemli izoformu Endotelin-1 'dir. Endotelin-1 düz kas hücrelerinde bulunan Endotelin-A reseptörlerini uyarak vazokonstriktör etki gösterir. Endotelin-1 ayrıca endotel hücrelerinde bulunan Endotelin-B reseptörlerini uyarır ve prostasiklin, NO salınımına neden olarak vazodilatör etki gösterir. İnsan HT patofizyolojisinde ve normotansiflerde vasküler tonüs kontrolünde endotelinin rolü halen araştırılmaktadır.

2.1.5.Hipertansiyonun Komplikasyonları

Yüksek kan basıncı ilk sırada kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer organ ve sistemi etkileyerek morbidite ve mortalitenin yükselmesine neden olmaktadır. Hipertansiyonun neden olduğu hedef organ hasarları direkt olarak KB değerlerinin artmasına bağlı olabileceği gibi kolaylaştırdığı ateroskleroza bağlı da olabilmektedir.

Tedavi edilmemiş HT aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), kalp yetmezliği (KY), inme, böbrek yetmezliğine bağlı ölümlerin artmasına neden olmaktadır. Bir milyondan fazla kişinin yer aldığı gözlemsel araştırmalar neticesinde sistolik kan basıncının ≥ 115 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥ 75 mmHg olması durumunda iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm oranının arttığı saptanmıştır. Ayrıca, KB değerleri ile iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm arasında progresif ve doğrudan bir ilişki olduğu da saptanmıştır (35).

2.1.5.1.Hipertansiyonun Kardiyak Etkileri

Hipertansiyonun kalp üzerindeki etkilerinin ya doğrudan yükselen ard yük sonucu oluşan sol ventrikül (V) hipertrofisine ya da hastalığın neden olduğu ateroskleroza bağlı olduğu düşünülmektedir. HT'nin kalbi etkilemesi sonucu solV kitlesinde artış, diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluklarına bağlı kalp yetmezliği, ileti sistemi hastalıkları ve aritmiler oluşabilmektedir. Hipertansif kalp hastalığı ilk olarak genellikle asemptomatik iken ileri evrelerde angina pectoris, dispne ve aritmi gibi klinik tablolara neden olmaktadır.

Hipertansif kalp hastalığının esas nedeni sol ventrikül hipertrofisidir. Hipertansiyonda solV kütlesinde çoğunlukla konsantrik artış olur ve ekokardiyografi ile tanı konulabilir (36). Hipertansiyonda kalbin sistolik yükünün artmasına bağlı olarak Anjiyotensin II (A-II) aktivitesinin artışı ile norepinefrin ve insülin büyüme faktörleri uyarılarak kardiyak protein sentezi fazlalaşır. Ayrıca, hücre dışı matrikste de artma olur. SolV hipertrofisi ilk olarak kompensatuvar bir cevapken sürecin ilerlemesiyle önemli bir KV risk haline dönüşür. Öyle ki, solV kitlesinde her 39 g/m^2 'lik artmanın KV olay riskini %40 kadar yükselttiği saptanmıştır (37).

Hipertansiyon, hem diyastolik hem de sistolik KY oluşumu için en önemli risk faktörlerinden birisidir. HT, miyosit hipertrofisine neden olarak sarkomerlerin kitlesini artırır. Böylece kasılma yavaşlayıp uzarken gevşeme gecikir. Bu sırada A-II aldosteronu uyararak miyokartta fibrozisi artırır ve kollagen depolanmasına neden olur. Bunun sonucunda solV'nin relaksasyonu bozulur. Miyosit kaybı devam ederse atım hacminin devam edebilmesi için RAAS ve sempatik sinir sistemi gibi kompensatuvar mekanizmalar devreye girer. Ancak, zaman geçtikçe bu mekanizmalar hem solV'ye zarar vermeye başlar hem de sistolik fonksiyonu bozar, su ve sodyum tutulumunu artırıp periferik vazokonstriksiyona sebep olurlar. Sonuç olarak semptomatik KY evresine girilir.

Hipertansiyon iskemik kalp hastalığı içinde önemli bir nedendir. HT, büyük arterlerde aterosklerotik darlıkları artırarak, koroner mikro dolaşımdaki direnci yükselterek, endotelin fonksiyonunu bozup vazodilatör yanıtını düşürerek ve koroner rezervi azaltarak iskemik kalp hastalığına neden olur. Bu mekanizmalar hipertansif hastaların angina pectoris, akut miyokart infarktüsü (AMİ) ve ani kardiyak ölümle daha kolay karşılaşmasını sağlar. Framingham çalışmasında hipertansiyonu olup angina gelişen hastalarda beş yıllık ölüm oranının normotansiflere göre yedi kat yüksek saptanmış (38). Ayrıca, HT aortada anevrizma ve diseksiyon oluşumu için önemli bir etmendir.

2.1.5.2.Hipertansiyonun Renal Etkileri

Hipertansif hastalarda böbreklerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmektedir. HT'de böbrek tutulumu çoğunlukla asemptomatiktir ve ilk objektif bulgu mikroalbuminüridir (39). HT'ye bağlı oluşan böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş vardır. Geleneksel görüşe göre HT sebebiyle preglomerüler arteriyol ve arterlerde daralmaya bağlı olarak glomerüler kan akımı düşmekte ve bunun sonucunda glomerüler iske mi böbrek yetmezliğine neden olmaktadır. Alternatif görüşte ise sistemik basınç yükselmesinin glomerüler hiperperfüzyona neden olduğu, yapısal hasarlanma neticesinde de renal fonksiyonların kaybı ileri sürülmektedir (40). HT'de renal tutulumun oluşmasını ve ilerlemesini kolaylaştıran nedenler yaş, erkek cinsiyet,

ırk, sistolik KB, hiperlipidemi, aile öyküsü ve proteinürinin olmasıdır. Bunların arasında, özellikle sistolik HT son dönem böbrek yetmezliği oluşması için güçlü bir etmendir (41).

2.1.5.3.Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri

Hipertansiyon hem iskemik, hem de hemorajik inme için en önemli etkenlerden biridir (42, 43). En sık serebrovasküler olay şekli olan aterotrombotik inme oranı evre 2 ve evre 3 hipertansiyonlu hastalarda yaklaşık üç kat artmışken evre 1 hipertansiyonu olan hastalarda ise %50 daha fazla görülmektedir. Üstelik bu veriler tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet için de geçerli olmaktadır. Bunun yanında, çok sayıdaki klinik araştırma da HT'nin kontrolünün inme riskini aşırı düzeyde azalttığı saptanmıştır. On dört araştırmayı içeren bir meta analizde, antihipertansif tedavi alan olgularda diyastolik kan basıncında 5-6 mmHg'lik düşmenin inme riskini %35-40 oranında azalttığı saptanmıştır (44). Benzer biçimde, özellikle yaşlılarda sistolik kan basıncında 12 mmHg'lik azalmanın inme riskini %36 oranında düşürdüğü görülmüştür (45).

2.1.5.4.Hipertansiyonun Göze Etkileri

HT ile ilgili en yaygın göz hastalığı “hipertansif retinopati” olarak isimlendirilen retinal vasküler yataktaki farklılıklardır. HT, retinal arteriyel ve venöz damarlarda tıkanıklık, retinal emboli, retina mikroanevrizması gibi hastalıkların riskini yükseltmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hipertansif retinopati semptomlarından bazılarının (retinal kanama, mikroanevrizma vb.) yüksek kan basıncı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak inme riskini ve inmeden bağımsız olarak mortaliteyi yükseltebileceği saptanmıştır (46).

2.1.6.Hipertansiyon Tedavisi

Evresi ne olursa olsun HT tanısı konulan veya kan basıncı düzeyi ESC-ESH'ye göre yüksek normal veya JNC 7'ye göre prehipertansiyon olan tüm olgulara yaşam tarzı değişikliği verilmelidir. Yaşam tarzı değişikliği, olgularda spor yapma ve sodyum alımının kısıtlamasını içerirken, fazla kilolularda ve obezlerde ek olarak kilo vermeyi içermelidir. Bunun yanında ek olarak nikotin kullanımını bırakmak, alkol kullanımını azaltmak ve meyve sebze tüketim miktarını artırmak verilmesi gereken diğer yaşam tarzı değişikliklerindendir. Yaşam tarzı değişikliği mevzusunda özellikle günlük maksimum 6 g sodyum tüketimini içeren sodyum kısıtlaması çok önemlidir. Çünkü 9 g sodyum klorür tüketilmesi 1 litre su tutulmasına sebep olur. Nihayetinde hücre dışı volüm artar ve kan basıncı kontrolü sağlanmasında güçlüğe neden olur.

Hipertansiyon tedavisinde antihipertansif tedaviye başlama amacı sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi ve toplam kardiyovasküler risk düzeyi olmak üzere iki ölçüte dayanmalıdır (47) (Şekil 2.2.). Hipertansiyon tedavisinde verilecek olan ilk ilaç grubunun belirlenmesi tartışmalı bir konudur. Aynı zamanda, artık olguların çoğunda, kan basıncını kontrol altında tutmak için kombinasyon tedavisinin kullanılması gerektiğine ilişkin kesin kanıtlar vardır (48).

Diğer risk faktörleri OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1.derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2.derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3.derece HT SKB ≥ 180 veya DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	KB girişi yok	KB girişi yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse, ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
3 veya daha fazla risk faktörü, MS veya OH	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi düşünün	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi
Diyabet	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi			
Yerleşik KV veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + Derhal ilaç tedavisi

Şekil 2.2. Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri

Genel olarak, ilaç tedavisi kararı verirken ya da ilaç tedavisinden uzak dururken; 1) bireyin, hem kan basıncını düşürücü etki hem de yan etki bakımından, belirli bir bileşik sınıfla ilgili olumlu veya olumsuz deneyimi; 2) hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilgili olarak, ilaçların kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri; 3) bazı ilaçlarla tedavinin diğer ilaçlarla olan tedaviye göre daha yararlı olabileceği subklinik organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabet olması; 4) özel bir antihipertansif ilaç sınıfının kullanımını sınırlayabilecek diğer hastalıkların olması; 5) hastadaki diğer durumlar için kullanılan ilaçlarla etkileşim ihtimali; 6) hasta veya sağlık hizmetini sunan açısından ilaçların maliyeti gibi noktalara özen gösterilmelidir. Fakat maliyetle ilgili konular, hiçbir zaman etkinlik, tolerabilite ve hastanın yararından önceye geçmemelidir.

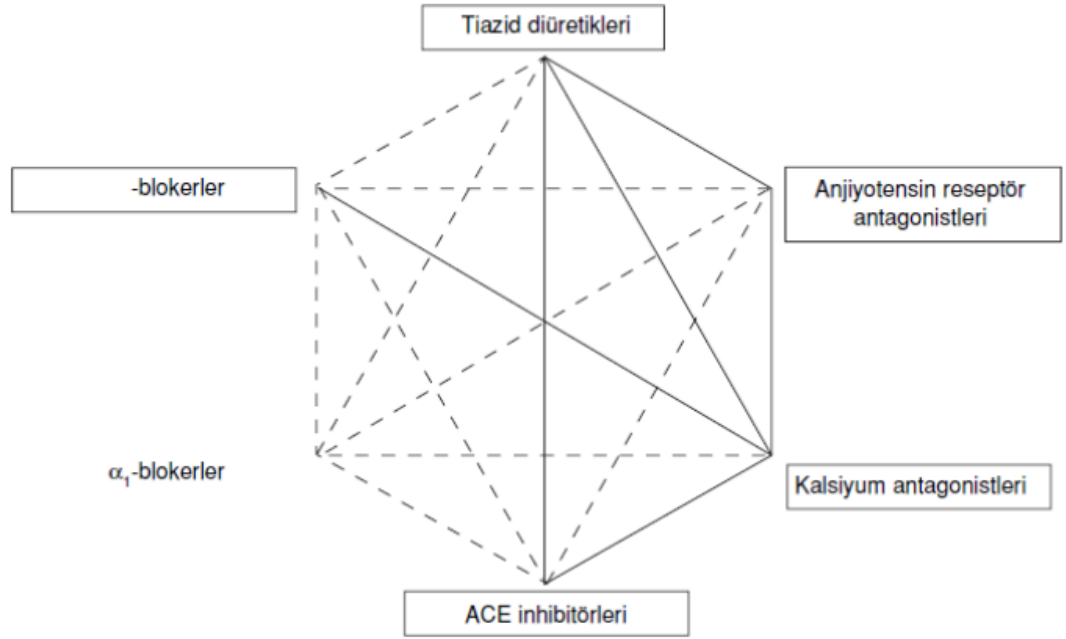
Hekimler uzun etki süresi olan ve kan basıncını günde bir kez kullanımıyla 24 saat boyunca etkili bir şekilde düşürdüğü ispatlanmış olan ilaçları seçmelidir. Tedavinin basitleştirilmesi tedaviye uyumu kolaylaştırırken (49), 24 saat boyunca etkili kan basıncı kontrolünün, ofiste kan basıncı kontrolüne ek olarak, prognostik önemi mevcuttur (50). Uzun etki süreli ilaçlar ayrıca,

antihipertansif etkinin 24 saat boyunca daha homojen olmasına neden olmakta, böylece kan basıncındaki değışkenliğı minimuma indirmektedir (51).

Hipertansiyon tedavisinde genel olarak kullanılmakta olan ilaç grupları anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEİ), anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB), kalsiyum kanal blokerleri (KKB), tiazid diüretikleri, beta blokerler (BB) ve alfa blokerleri içermektedir. Bazı özel durumlarda bazı ilaç gruplarının kullanılması ilk planda önerilmektedir (47). Örnek olarak tiazid diüretikleri, izole sistolik hipertansiyonda, kalp yetersizliğinde ilk tercih olurken, beta blokerler; angina pectoris, miyokard infarktüsü sonrası, kalp yetersizliği olanlarda, taşiaritmilerde seçilmelidir. ACE inhibitörleri ve ARB'ler ise, kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü sonrası, diyabetik nefropati, diyabete bağı olmayan nefropati, sol ventrikül hipertrofisi, karotis aterosklerozu, proteinüri/mikroalbuminüri, atriyal fibrilasyon ve metabolik sendromda ilk tercih olarak seçilmelidir.

Alfa blokerlerin antihipertansif tedavideki genel yararları ya da zararları ispatlanmamıştır (52). Merkezi etkili ilaçlar ve aldosteron antagonistleri için de bu geçerlidir. Aynı zamanda, bütün bu ilaçlar kardiyovasküler korunmanın ispatlandığı çalışmalarda eklenen ilaçlar olarak sık kullanılmıştır ve dolayısıyla, kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır.

Yüksek riskli hipertansiflerle yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir araştırmada, kan basıncını <140/90 mmHg düzeyine indirmek için her 10 hastadan yaklaşık dokuzuna, iki veya daha fazla antihipertansif ilaç verilmesi gerekmiştir (53). Kombinasyon tedavisine diyabetlilerde, böbrek hastalarında veya yüksek riskli hastalarda ve genel olarak, daha düşük kan basıncı hedefinin istendiğı her durumda, daha da sık gerek duyulduğu saptanmıştır (54). Kombinasyonun genellikle etki mekanizması ve yan etkileri farklı olan ilaç grupları arasında yapılması akılcı bir seçimdir. Antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar şekil 3'te gösterilmiştir (47).



Şekil 2.3. Antihipertansif İlaç Sınıfları Arasındaki Olası Kombinasyonlar. Tercih edilen kombinasyonlar kalın çizgilerle gösterilmiştir.

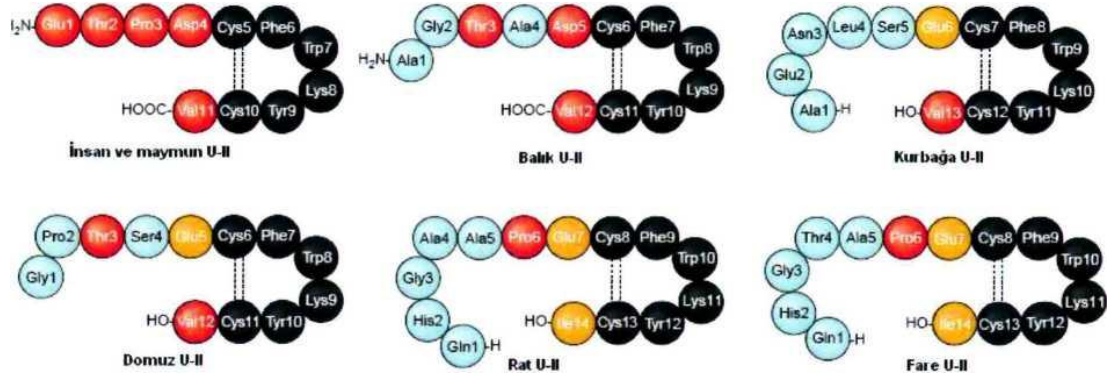
2.2.Tuz ve Hipertansiyon

Sodyum alımı ile HT arasındaki ilişki birçok araştırmada gösterilmiştir. Bu ilişki sodyum tüketimi arttıkça kan basıncının yükselmesi biçimindedir. Artmış sodyum alımı, ekstraselüler sıvı (ESS) volümü ve preload artışına neden olarak HT'yi tetiklemektedir. Artmış sodyum tüketimi aynı zamanda vasküler reaktiviteyi (55) ve böbrek fonksiyonlarını (56) da etkileyerek kan basıncını artırmaktadır. Aynı zamanda artmış sodyum tüketimi, hem kan basıncını direkt olarak artırarak hem de birçok antihipertansif ajanın kan basıncı düşürücü etkisini azaltarak HT kontrolünü zorlaştırmaktadır (57, 58). Sodyum kısıtlanmasıyla da artmış olan kan basıncı düzeyleri düşmekte ve inme gibi HT sekellerinde azalma olmaktadır. Sodyum alımını değerlendirmek için en uygun yol 24 saatlik idrarda sodyum atılımına bakmaktır. Mevcut kılavuzlar günlük sodyum alımının günde 100 mEq'nun (2.4 gr sodyum veya 6 gr sodyum klorid) altında olmasını önermektedir.

2008 yılında yapılan SALTürk çalışmasında (Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması), Türkiye’de günlük sodyum alımının diğer ülkelere göre daha fazla olduğu saptanmıştır (59). Türk toplumunda hem günlük ortalama sodyum alımı hem de Türk toplumunun kan basıncı değerleri diğer ülkelere kıyasla daha yüksektir (59). Sağlıklı erişkinler için önerilen ortalama günlük sodyum miktarı yaklaşık 6 gram iken Türkiye’deki günlük sodyum alımı ortalaması yaklaşık 18 gramdır (59). Bu durum tedavi yetersizliğinde önemli noktalardan bir tanesinin de egzersiz, kilo verme ve sodyum tüketiminin azaltılması gibi yaşam tarzı değişikliklerinin yeterince anlatılmaması veya hastalar tarafından yeterince uygulanmadığını göstermektedir.

2.3.Ürotensin-II

Ürotensin-II (U-II) şu ana kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptittir. Kuvvetli vazokonstriktör olduğu bilinen endotelin-1’den daha kuvvetli bir vazokonstriktördür. U-II ilk kez balıkların spinal kordlarından izole edilmiştir ve somatostatin ile benzer peptik sekansına sahiptir. Biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan C-terminal siklik hegzapeptid yapısı (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) insanlarda, domuzlarda, maymunda ve ratlarda bulunmaktadır. N terminal ucu, uzunluk ve sekans olarak memelilerde farklı özellikler gösterir (Şekil 2.4.). İnsan U-II peptiti büyük bir öncül molekül olan pre-pro U-II molekülünden üretilir. Bu molekülün mRNA’sı vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, ince bağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. U-II reseptörü vasküler endotel, myokard, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, tiroide, böbrek korteksinde bulunmaktadır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur (60-62).



Şekil 2.4. Ürotensin-II Hormonunun Yapısı

Plazma U-II düzeyleri konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, KAH, diyabet, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar ile doğru orantı göstermektedir. Aynı zamanda kronik böbrek yetmezliği, siroz ve portal hipertansiyonda da plazma U-II düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (60-62). Farklı etkilerinin varlığı saptanmasına rağmen, bu peptidin rolü halen kesin olarak bilinmemektedir.

2.3.1.Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Ürotensin-II, endotelin-1'e göre arterler üzerinde 50 kat, venler üzerinde de 10 kat daha fazla vazokonstrüktör etkisi vardır (60). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen yanıtın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki reseptör sayısına bağlıdır. İn vitro çalışmalarda U-II, arteriyel kontraksiyon üzerine büyük etki gösterirken venöz tonüs üzerine hemen hiç etkili değildir. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine, boyutuna göre değişmekte olup insan ve hayvanlarda farklı özellikler gösterebilmektedir (61, 62).

U-II'nin kalpte koroner vazokonstrüksiyon, refleks taşikardi, fibrozis ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye neden olduğu ispatlanmıştır (63). Hipertansif ve normotansif olgular üstünde yapılan küçük pilot bir araştırmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon saptanmış. Yapılan farklı bir araştırmada normotansif olgulara göre hipertansiflerde

plazma U-II düzeyleri yüksek olarak bulunmuş (63, 64). Aterosklerotik karotid arterlerde ve aortada U-II'nin ekspresyonu artmıştır (63). U-II'nin artmış ekspresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II'nin koroner vazokonstriksiyona ve miyokardiyal iskemiye neden olduğu saptanmıştır (63-65). U-II, kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülen çok sayıda molekülden biridir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyomiyositlerde U-II'nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı saptanmıştır (65, 66). Bunun yanı sıra diyastolik kalp yetmezliğinde U-II seviyeleri yüksek olarak saptanmış. Burada dikkati çeken bir nokta U-II'nin normal sağlıklı insanlarda cilt damarlarında vazokonstriksiyon, kalp yetmezliği olan hastalarda ise vazodilatasyona neden olduğudur; bu da muhtemelen kalp yetmezliği olan hastalarda endotel disfonksiyonu da bulunduğundan U-II'nin vazokonstriksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır (61, 65, 67).

2.3.2. Renal Sisteme Etkisi

İzole edilen balıklarda U-II sodyum transportu, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkili bulunmuştur. U-II'nin tübüloglomerüler geri besleme ve glomerüler filtrasyon hızının refleks kontrolü ile glomerüler filtrasyon hızının regülasyonunda rol oynayabilmektedir (62, 68). Böbrekte U-II vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptir. İdrar U-II seviyeleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptanmamıştır, ancak esansiyel hipertansyonu olanlarda ve glomerüler hastalıkla birlikte hipertansyonu olanlarda idrar U-II düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra glomerüler bozukluğu olup normotansif olanlarda U-II seviyesi normal bulunmuştur (69). İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek saptanmıştır (61, 69). Yine Tip 2 Diabetes Mellitus'lu (DM) hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri renal fonksiyonları bozuk olanlarda normal olanlara göre daha yüksek saptanmış, diabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ekspresyonunda dramatik artışlar saptanmış (70, 71).

2.3.3.Pulmoner Hipertansiyona Etkisi

Pulmoner hipertansiyonun progresyonunda ve başlangıcında endotel disfonksiyonu olması sebebiyle U-II'nin vazokonstriktif etkisine bağlı olarak patogeneizde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Pulmoner hipertansiyonlu ratlarda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immünreaktivite artmıştır (72). Pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi olan hipoksik ratlarda sağ ventrikül U-II reseptörlerinde artış saptanmış. Bugün itibariyle U-II'nin pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri hususunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Ancak endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyonda etkili olarak kullanılmaktadır. Bu konuda U-II reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır (73, 74).

2.3.4.Diğer Etkileri

Bunun dışında beyin, spinal kord ve motor nöronlarda U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivite saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Diyabet hastalarında plazma ürotensin II seviyelerinin yüksekliği kan glukoz seviyesinden bağımsızdır. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atılmış olarak bulunmuştur. Ayrıca TSH ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve pankreastan insülin salınımını artırdığı, tespit edilen diğer bulgulardır (61, 75-77).

Özetle U-II vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptittir. Ancak görülmektedir ki temel olarak etkileri kardiyak, renal ve vasküler sistem üzerinedir. Vasküler sistem üzerindeki etkilerindeki değişkenlik tam olarak açıklanamasa bile endoteldeki disfonksiyondan kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ancak henüz çalışmaların yeterli düzeyde olmayışı ve molekülünde klinik çalışmalarda kullanımı kısmen yeni olması nedeniyle patofizyolojik etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Şekil 2.5.'te özet olarak ürotensin peptidinin insanda tespit edilen klinik etkileri özetlenmiştir.



Şekil 2.5. Ürotensin II'nin insanlardaki etkileri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine 01.06.2015 ile 01.01.2016 tarihleri arasında başvuran; ambulatuvar kan basıncı ile tansiyon takibi yapılmış 18-70 yaş arası hipertansiyon hastaları alındı. Hastalar iki grupta değerlendirildi.

1. Grup: Nondipper hipertansiyonu olan hastalar

2. Grup: Dipper tansiyonu olan hastalar

Hedef organ hasarı açısından EKO yapılmış olan, kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve diyabeti olmayan, onam formu imzalayan 61 hasta çalışmaya dâhil edildi. Aşağıdaki tabloda çalışmadan dışlanma kriterleri belirtildi.

Tablo 2.4. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Sekonder hipertansiyon yapan hastalıklar (feokromostoma, renal parankimal hastalıklar, aort koarktasyonu, renovasküler hipertansiyon, preeklampsi gibi)
- Tespit edilmiş koroner arter hastalığı
- Kronik böbrek yetmezliği (MDRD<50 ml/dk)
- Diabetes mellitus
- Sistolik kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu<%50)
- Kardiyomyopatiler
- Karaciğer yetmezliği
- Serebrovasküler hastalık
- Önemli kalp kapak hastalığı

3.1.Çalışmanın Amacı

Ambulatuvar kan basıncı izlemi esnasında meydana gelen değişime göre gece kan basıncında %10 ve daha fazla düşme olması dipper, %10'dan daha az düşme olması ya da düşme olmaması nondipper hipertansiyon olarak kabul edildi (78, 79). Çalışmaya dâhil edilen, dipper ve nondipper hipertansiyon gruplarına ayrılan hastalarda, serum ürotensin II düzeyleri arasındaki farklılığın, 24 saatlik idrarda sodyum atılımındaki farklılığın ve sol ventrikül kitle indeksiindeki farklılığın değerlendirilmesi planlandı.

3.2.Çalışma Tasarımı ve Ölçümler

Hastalar dâhiliye ve nefroloji polikliniğinde değerlendirildi. Çalışma kriterlerine uyan ve onam formu imzalayan hastaların öncelikle demografik verileri alındı. Boy, kilo ve tansiyonları ölçüldü. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. 24 saatlik kan basıncı kayıtları ile birlikte sekiz saatlik açlık sonrası sabah venöz kan örneği alındı. Plazma glukoz, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri ölçüldü. Tam kan sayımı yapıldı. 24 saatlik idrarda sodyum bakıldı. Ekokardiyografik ölçümleri yapılmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. SolV kitlesi (SolVK) Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerileri doğrultusunda küp formülü ile solV kitle indeksi (SolVKİ) $(g/m^2) = 0.8 \times (1.04 [(İVS + SVSSÇ + AD)^3 - SVDSÇ^3] + 0.6) / \text{vücut yüzey alanı}$. SolVKİ'nin normal değerleri erkeklerde $<115 g/m^2$, kadınlarda ise $<95 g/m^2$ olarak kabul edilmektedir.

3.3.Kan ve İdrar Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Hastadan alınan kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Oda sıcaklığında en az 30 dk. en fazla 2 saat bekletildikten sonra 3000 xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri ependorf tüplerine konuldu ve biyokimyasal parametreler çalışılincaya kadar $-80 ^\circ C$ 'de saklandı.

Serum Ürotensin II düzeyleri Human Urotensin II ELISA Kiti kullanılarak ölçüldü (Catalog Number:CSB E12057H, Lot no:U27222411; Cusabio Biotech Co., Ltd, Wuhan, Çin). Test sonuçları 20,10,5,2.5,1.25,0.625,0.312 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm dalga boyunda yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0.312-20 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği < %8, günler arası tekrarlanabilirliği <%10 analitik duyarlılığı < 0.078 ng/ml dir. Sonuçlar standart grafik yardımıyla ng/ml olarak verildi.

ELİSA ölçümlerinde mikropalak yıkayıcı olarak Mindray MW-12A (Shenzhen Çin) kullanıldı. ELİSA okuyucusu olarak Biotek Elx800 (Vermont ABD) kullanıldı.

Hastaların sabah güne başlarken ilk idrarını yaptıktan sonra gün içindeki 24 saat boyunca tüm idrarlarını içi boş şişeye biriktirip ertesi gün uyandıktan sonraki ilk idrarı da şişeye aldıktan sonra 24 saatlik idrarda sodyum düzeyi bakıldı. Biriktirilen idrar örneğinden Architect c8000 (Abbott IL, ABD) cihazında indirekt iyon selektif elektrod (ISE) metodu ile sodyum ölçümü gerçekleştirildi. 24 saatlik idrardaki sodyum değeri, (24 saatlik idrar hacmi) x (Cihazda ölçülen idrar sodyum değeri) / 1000 formülü kullanılarak hesaplandı.

3.4.İstatistiksel İncelemeler

Araştırmada istatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) kullanılarak ile yapılacaktır. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılmayanlar ortanca (minimum-maksimum aralık), oranlar ise n (%) olarak ifade edilecektir. Oranların karşılaştırılması Ki-kare veya Fisher kesin ki-kare testi, normal dağılmayan iki bağımsız grubun karşılaştırılması Mann-Whitney U testi, normal dağılıyorsa bağımsız gruplar t testi ile yapılacaktır. Sol ventrikül kitle indeksi ile diğer laboratuvar parametrelerinin ilişkisi spearman korelasyon analizi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alınacaktır.

4.BULGULAR

Çalışmada 32 nondipper (%52.5), 29 dipper (%47.5) olmak üzere toplam 61 hastanın sonuçları değerlendirildi. Nondipper hastaların ortalama yaşları 53.7 ± 10.4 yıl, dipper hastaların ise 47.8 ± 12.9 yıl olarak hesaplandı. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.054$).

Nondipper hastaların 22'si kadın (%68.8) 10'u erkek (%31.3) , dipper hastaların 11'i kadın (%37.9) 18'i erkek (%62.1) olarak saptandı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0.016$). Nondipper hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalama 30.7 ± 4.1 kg/m², dipper hastaların VKİ ortalama 29.7 ± 6.0 kg/m² olarak hesaplandı. Her iki grup arasında VKİ açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.43$).

Nondipper hastaların HT süreleri ortanca 5 (min.1-max.31) yıl, dipper hastaların HT süreleri ortanca 3 (min.1-max.28) yıl saptandı . Her iki grup HT süreleri açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.13$) . Nondipper hastaların HT ilaçlarını 18'i sabah (%56.3) 2'si akşam (%6.3) 11'i sabah-akşam (%34.4) 1'i sabah-öğlen-akşam (%3.1) , dipper hastaların HT ilaçlarını 15'i sabah (%51.7) 10'u sabah-akşam (%34.5) 4'ü sabah-öğlen-akşam (%13.8) kullandıkları öğrenildi . Her iki grup arasında HT ilaçlarını kullandıkları öğün açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.26$). Nondipper hastaların 9'u (%28.1) tedaviye uyum sağlarken 23 'ü (%71.9) tedaviye uyum sağlamıyordu. Dipper hastaların ise 13'ü (%44.8) tedaviye uyum sağlarken 16'sı (%55.2) tedaviye uyum sağlamıyordu. Her iki grup arasında tedaviye uyum açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.17$).

Nondipper hastaların aile öyküsü incelendiğinde 14'ünde (%43.8) aile öyküsü yoktu. 14'ünde (%43.8) annede, 2'sinde (%6.3) babada, 2'sinde (%6.3) hem anne hem babada aile öyküsü mevcuttu. Dipper hastaların ise 8'inde (%27.6) aile öyküsü yoktu. 8'inde (%27.6) annede, 5'inde (%17.2) babada, 8'inde (%27.6) hem annede hem babada aile öyküsü mevcuttu. Her iki grup arasında aile öyküsü açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.045$).

Nondipper hastaların açlık kan şekeri (AKŞ) ortanca değeri 93 (min.70-max.100) mg/dl , dipper hastaların AKŞ ortanca değeri 94 (min.76-max.101) mg/dl saptandı. Her iki grup arasında AKŞ ortanca değeri açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.29$). Nondipper hastaların kreatinin klirensi MDRD formülü ile hesaplanmış olup ortalama 89 ± 20.7 ml/dk, dipper hastaların kreatinin klirensi ortalama 99.1 ± 17.8 ml/dk hesaplandı. Her iki grup arasında kreatinin klirensi açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.066$). Nondipper hastalarında ALT ortanca değeri 17 İ/L (min.10-max.40) , dipper hastalarında ALT ortanca değeri 20 İ/L (min.8-max.42) saptandı. Her iki grup arasında ALT değeri açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.5$).

Çalışmaya alınan olguların klinik ve laboratuvar bulgularının özellikleri tablo 4.1. de sunulmuştur.

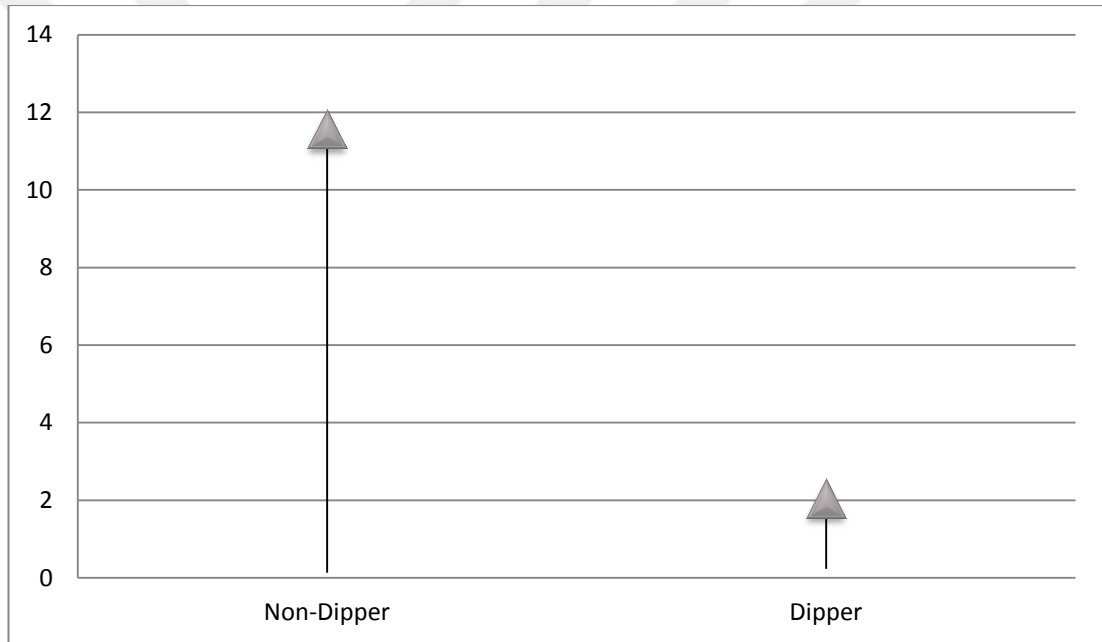
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların klinik ve labaratuvar bulguları

		Nondipper	Dipper	P
Hasta Sayısı		32 (%52.5)	29 (%47.5)	
Yaş (yıl)		53.7 ± 10.4	47.8 ± 12.9	0.054
Cinsiyet	Erkek	22 (%68.8)	11 (%37.9)	0.016
	Kadın	10 (%31.3)	18 (%62.1)	
Vücut Kitle İndeksi (boy/m²)		30.7 ± 4.1	29.7 ± 6.0	0.43
HT Süre (yıl)		5 (1-31)	3 (1-28)	0.13
HT Saat	Sabah	18 (%56.3)	15 (%51.7)	0.26
	Akşam	2 (%6.3)	0	
	Sabah-Akşam	11 (%34.4)	10 (%34.5)	
	Sabah-Öğle-Akşam	1 (%3.1)	4 (%13.8)	
Tuzsuz Diyet	Uyum Sağlıyor	9 (%28.1)	13 (%44.8)	0.17
	Uyum Sağlamıyor	23 (%71.9)	16 (%55.2)	
Aile Öyküsü	Yok	14 (%43.8)	8 (%27.6)	0.045
	Anne	14 (%43.8)	8 (%27.6)	
	Baba	2 (%6.3)	5 (%17.2)	
	Anne-Baba	2 (%6.3)	8 (%27.6)	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)		93 (min.70-max.100)	94 (min.76-max.101)	0.29
Kreatinin Klirensi (MDRD) (ml/dk)		89.8 ± 20.7	99.1 ± 17.8	0.066
ALT (İ/L)		17 (min.10-max.40)	20 (min.8-max.42)	0.5

Nondipper hastalarında U-II ortalama değeri 0.47 ng/ml (min.0.13-max.11.56), dipper hastalarında U-II ortalama değeri 0.34 ng/ml (min.0.23-max.2.03) saptandı. Her iki grup arasında U-II açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.01$). (Tablo 4.2. ve Şekil 4.1.)

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan olguların serum urotensin-II düzeyi

	Nondipper	Dipper	p
Urotensin-II (ng/ml)	0.47 (min.0.13-max.11.56)	0.34 (min.0.23-max.2.03)	0.01



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan olguların serum urotensin-II düzeyi

Nondipper hastalarında 24 saatlik idrar volümü ortalama değeri 1310 ml (min.800-max.4000), dipper hastalarında 24 saatlik idrar volümü ortalama değeri 2100 ml (min.800-max.4700) saptandı. Her iki grup arasında 24 saatlik idrar volümü açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.11$). Nondipper hastalarında 24 saatlik idrar sodyumu ortalama değeri 179 mmol/gün (min.81-max.440), dipper hastalarında 24 saatlik idrar sodyumu ortalama değeri 213 mmol/gün

(min.43-max.400) saptandı. Her iki grup arasında 24 saatlik idrar sodyumunu açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.33) (Tablo 4.3.).

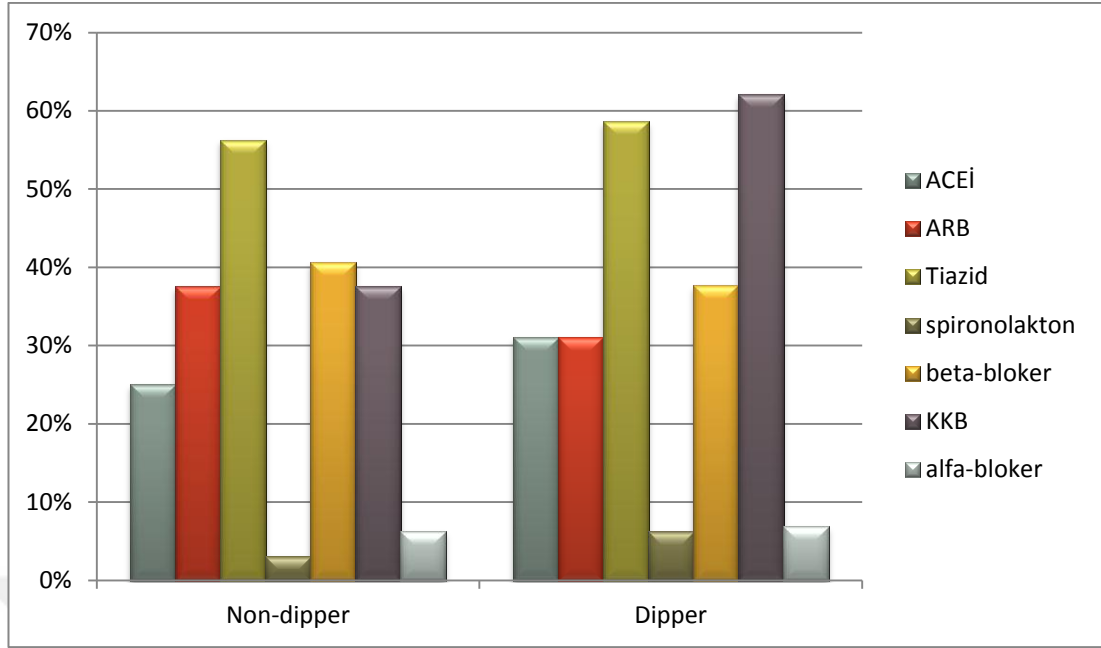
Tablo 4.3. Çalışmaya alınan olguların 24 saatlik idrar volumu ve sodyumunu

	Nondipper	Dipper	p
İdrar sodyum (mmol/gün)	179 (min.81-max.440)	213 (min.43-max.400)	0.33
İdrar Volum (ml)	1310 (min.800- max.4000)	2100 (min.800- max.4700)	0.11

Nondipper hastalarından 8'inde (%25) ACEİ, 12'sinde (%37.5) ARB, 18'inde (%56.3) tiazid, 1'inde (%3.1) spironolakton, 13'ünde (%40.6) beta bloker, 12'sinde (%37.5) kalsiyum kanal blokeri, 2'sinde (%6.3) alfa bloker kullandığı, dipper hastalarından 9'unda (%31) ACEİ, 9'unda (%31) ARB, 17'sinde (%58.6) tiazid, 2'sinde (%6.2) spironolakton, 10'unda (%37.7) beta bloker, 18'inde (%62.1) kalsiyum kanal blokeri, 2'sinde (% 6.9) alfa bloker kullandığı saptandı. (Tablo 4.4. ve şekil 4.2.)

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları hipertansiyon ilaçları

Hipertansiyon ilaçları	Nondipper hasta sayısı n (%)	Dipper hasta sayısı n (%)	p
ACEİ	8 (%25)	9 (%31)	0.6
ARB	12 (%37.5)	9 (%31)	0.6
Tiazid	18 (%56.3)	17 (%58.6)	0.85
Spironolakton	1 (%3.1)	2 (%6.2)	0.5
Beta-Bloker	13 (%40.6)	10 (%37.7)	0.62
Kalsiyum kanal blokeri	12 (%37.5)	18 (%62.1)	0.055
Alfa-Bloker	2 (%6.3)	2 (%6.9)	0.92

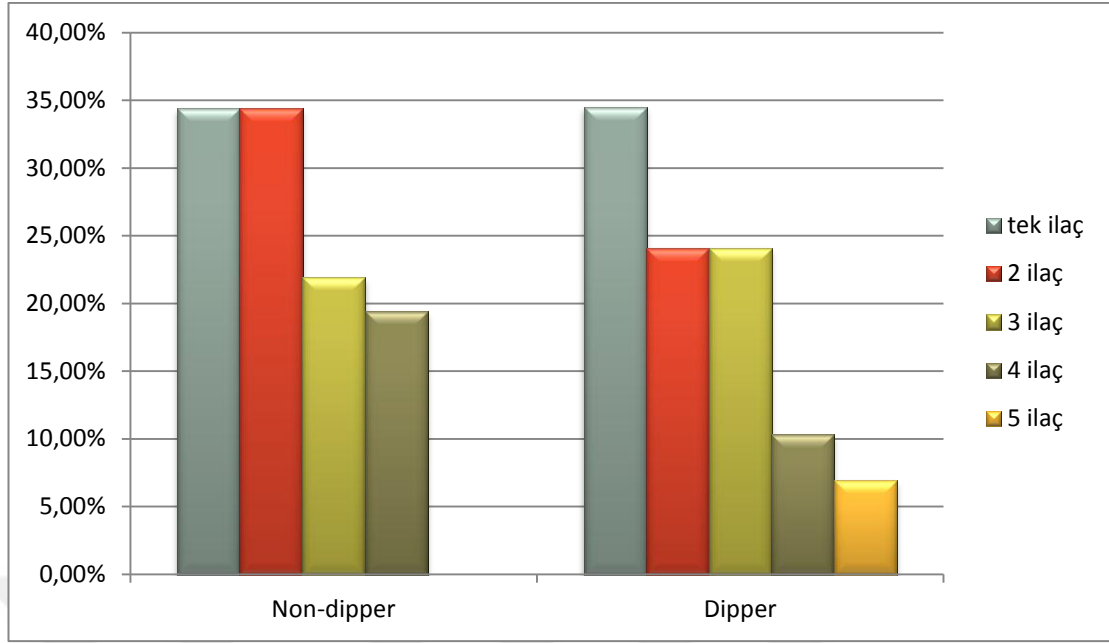


Şekil 4.2. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları hipertansiyon ilaçları

Nondipper hastaların 11'inde (%34.4) tek ilaç, 11'inde (%34.4) ikili ilaç, 7'sinde (%21.9) üç ilaç, 3'ünde (%9.4) dört ilaç kullanımı mevcuttu. Dipper hastalarının 10'unda (%34.5) tek ilaç, 7'sinde (%24.1) iki ilaç, 7'sinde (% 24.1) üç ilaç, 3'ünde (%10.3) dört ilaç, 2'sinde (%6.9) beş ilaç kullanımı mevcuttu (Tablo 4.5. ve şekil 4.3.).

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları ilaç sayısı

Kullanılan ilaç sayısı	Nondipper hasta sayısı n (%)	Dipper hasta sayısı n (%)	P
Tek ilaç	11 (%34.4)	10 (%34.5)	0.59
İki ilaç	11 (%34.4)	7 (%24.1)	
Üç ilaç	7 (%21.9)	7 (%24.1)	
Dört ilaç	3 (%19.4)	3 (%10.3)	
Beş ilaç	0 (%0)	2 (%6.9)	



Şekil 4.3. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları ilaç sayısı

Nondipper hastalarında hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (solVKİ) ortalanca değeri 83 g/m² (min.62-max.152), dipper hastalarında ise ortalanca değeri 87 g/m² (min.59-max.183) saptandı. Her iki grup arasında solVKİ açısından olan fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.58) (Tablo 4.5.).

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül kitle indeksleri

	Nondipper	Dipper	P
Sol ventrikül kitle indeksi (g/m²)	83 (min.62-max.152)	87 (min.59-max.183)	0.58

61 hastanın solVKİ ile kullandıkları ilaç sayısı incelendiğinde aralarında korelasyon olduğu görüldü (p:0.0, r:0.27).

Tablo 4.7. SolVKİ ile hastaların kullandıkları ilaç sayıları arasındaki korelasyon

	P değeri	R değeri
İlaç sayısı	0.03	0.27

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, tüm dünyada doktora en sık başvurma nedenlerinden birisidir. Doğrudan hipertansiyona bağlanacak morbidite ve mortaliteye ek olarak kan basıncı yüksekliği kardiyovasküler hastalıkların olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (80, 81). Hipertansiyon tedavisinin temel amacı arteriyel tansiyonu düşürmekle beraber hedef organ hasarını engelleyerek hastalığın komplikasyonlarının önlenmesi, dolayısıyla morbidite ve mortalite oranlarının azaltılmasıdır. Bu yaklaşım günümüzdeki modern antihipertansif tedavinin temelini oluşturmaktadır (82). Hipertansiyon tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi, prognozunun öngörülmesi için birçok klinik ve laboratuvar yanı sıra nondipper ve dipper HT ayrımının yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle nondipper ve dipper HT ayrımında faydalı olabileceğini düşündüğümüz bazı klinik ve laboratuvar sonuçlarına ulaştık.

Hipertansiyon ile ilgili çalışmalarda, etiyoloji, sınıflandırma ve tedaviye yönelik pek çok soruya yanıt bulunmuş olunmasına karşın, yakın KB değerlerine sahip farklı kişilerin risk dereceleri arasında, diğer faktörlerden bağımsız olarak, kişisel farklılıkların rolünün ne olduğu sorusuna henüz yanıt bulunamamıştır (4). O'Brien ve ark.nın (83) yaptıkları dipper HT ve nondipper HT tanımlamasıyla birlikte hipertansiyonun risk faktörleri arasında kişisel değişkenlerin yeri daha çok sorgulanmaya başlanmıştır. Birçok çalışmada, KB'de gece uyku sırasında azalma olduğu ve diurnal değişkenlik gösterdiği saptanmıştır (84, 85). Verdecchia ve ark. (86) hipertansiyonlu hastalar içinde nondipper hipertansiyon sıklığının %10-40 arasında olduğunu bildirdiler. Bir çalışmada 253 hipertansiyon hastasına ambulator kan basıncı ölçümü yapılmış ve 161 hastanın dipper, 92 hastanın nondipper olduğu saptanmış (85). Bizim incelediğimiz esansiyel hipertansiyon popülasyonunda ise 32 vaka (%52.5) nondipper ve 29 vaka (%47.5) dipper hipertansiyon olarak tespit edildi. Çalışmamızla karşılaştırıldığında yurt dışındaki incelemelerde, nondipper hipertansiyon sıklığının daha düşük olduğunu saptadık. Bu tespit ise bize, ülkemizdeki esansiyel hipertansiyon popülasyonuna verdiğimiz tedavinin tekrar gözden geçirmemiz gerektiğini düşündürmüştür. Üstelik ülkemizde hipertansiyonu olan hastalar içinde dipper HT ve nondipper HT sıklığını belirlemek amacıyla yapılmış özgün bir çalışma bulunmamaktadır.

Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre ülkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36.3, kadınlarda ise %49'dur. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üstü erkekte %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (87). Bizim çalışmamızda nondipper HT vakaları kadınlarda anlamlı yüksek saptanmıştır. Nondipper hastaların ortalama yaşlarının 53.7 ± 10.4 yıl, dipper hastaların ise 47.8 ± 12.9 olarak hesaplandı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamsız görünse de ($p=0.054$) nondipper hipertansiyon vakalarının daha yaşlı hastalarda görüldüğünü söyleyebiliriz. Dolayısıyla bir HT vakasını değerlendirirken yaşlı ve kadın olması aklımıza nondipper HT getirmelidir.

Hipertansiyonlu hastalarda dipper HT ve nondipper HT'nin beden kitle indeksi ile ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda iki grup arasında vücut kitle indeksi açısından fark bulunmazken (86, 88, 89), çalışmamızda da hasta grupları arasında VKİ açısından fark bulunmadı. Nondipper hastaların ortalama HT sürelerini 5 (min.1-max.31) yıl, dipper hastaların HT süreleri ortalama 3 (min.1-max.28) yıl olarak saptadık. Her iki grup arasında HT süreleri açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu. Yine de kabaca baktığımızda nondipper HT hastalarının VKİ daha yukarıda ve HT sürelerinin daha fazla olduğu da dikkati çekmektedir.

Nondipper ve kardiyovasküler komplikasyonlar arasında güçlü bir ilişki var olsa da, bir sonraki adım, nondipper HT, dipper HT'ye çevrildiğinde bu komplikasyonların azaldığını göstermektedir. 215 hastada yapılan bir çalışmada 80 mg telmisartanın gece kullanımıyla nondipperin dippera dönüştüğü saptanmış (90). 148 hastanın katıldığı benzer bir çalışmada valsartan (160mg/gün) monoterapisinin sabah ya da gece yatmadan önce alındığı karşılaştırılmış. Gece yatmadan önce alınan tedaviyle %75 hasta 3 ay sonra dippera dönüşmüş ve proteinüri azaldığı saptanmış (91). The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) çalışmasında, gece uygulanan ramipril KB'yi kontrol ederek KVH riskini azalttığı gösterilmiştir (92). Valsartan ve amlodipinin bir kombinasyonu için genel kan basıncı kontrolü sağlamada kronoterapi etkisi de incelenmiştir. 203 hipertansif hastanın katıldığı randomize çalışmada Valsartan ve Amlodipin kombinasyonunun gece ve gündüz verilmesi karşılaştırılmış. Her ikisi de, diğer kombinasyonları ile karşılaştırıldığında kırk sekiz saat sonra ortalama sistolik ve diastolik kan basıncını önemli ölçüde azalttığı saptanmış (92). MAPEC (Monitorización Ambulatoria para Predicción de

Eventos Cardiovasculares; Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Prediction of Cardiovascular Events) sabah ve gece dozları karşılaştırıldığında ve gece dozunun; 2156 bireyde 5,6 yıllık bir izlem sonrasında genel olarak daha iyi kan basıncı kontrolü sağladığı sonucuna varmıştır (93). Gece birden fazla ilaç alımının sabah ilaç alımı ile kıyaslandığında, toplam kardiyovasküler olayların anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi. Gece ilaç alanlarda nondipper prevelansının azaldığı saptanmış (93). Bizim çalışmamızda nondipper ve dipper HT hastalarının kullandıkları ilaç sayısı ve ilacı kullandıkları zaman dilimi(sabah-akşam) arasında istatistiksel fark saptanmamış olsa da nondipper HT hastalarının antihipertansif tedavisini gece almaları hem komplikasyonları azalttığı, hem de nondipper HT'nin dipper HT'ye dönüşmesini sağladığı çalışmalarla saptanmıştır.

Çalışmamızda tam anlamıyla kronoterapi uygulanmasa da dipper ve nondipper HT hastalarının tek ilaç kullanıyorsa genelde sabah kullandıkları, eğer iki veya daha fazla ilaç kullanıyorsa en az bir ilacı akşam kullandıkları saptandı.

Nondipper-dipper HT ayrımında anamnezin katkısı açısından aile hikâyesi ve tedaviye uyum da çalışmamızda ikincil bir gözlem olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede istatistiksel anlamı olmasa da nondipper HT hastalarının tedaviye daha az uyum gösterdikleri kanaatine ulaştık. Belki de örneklem sayımız daha fazla olabilseydi tedaviye uyumsuzluk açısından istatistiksel anlamlı sonuçlara ulaşabileceğimiz de olasıdır. Ayrıca pozitif aile hikâyesinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde dipper HT desteklediğini göstermiş olduk.

Kan basıncı artışında etkili bir diğer faktör fizyolojik gereksinimin üzerinde sodyum tüketimi ve sodyum duyarlılığıdır (3, 94, 95). Genetik, deneysel, epidemiyolojik, girişimsel ve tedavi alanındaki çalışmaların sonuçları diyetle tuz alımı arttıkça KB'nin yükseldiği, HT prevelansının arttığını ortaya koymuştur (3, 29, 96-98). Genel olarak, insanoğlunun genetik programı işlenmemiş besin tüketimi ve düşük sodyum alımına göre düzenlenmiş olup modern yaşamın getirdiği yüksek sodyum içeren diyet alışkanlıkları ile uyumsuzluk göstermektedir (99). Günlük enerji ihtiyacımızı karşılayacak nitelikte ve işlenmemiş gıdalardan oluşan diyet en fazla 0.6 gr sodyum içerir (100). Diyetle alınan fizyolojik ihtiyacın ötesindeki sodyumun böbrekle atılamaması durumunda izoozmolaritenin sağlanabilmesi için su tutulumu

ve su tüketimi de artar. Böylelikle, vücudumuzdaki total sodyumun 100 mmol (2,3gr) artması 700 cc suyun tutulmasına yol açar. Vasküler dolum volümü kapasitesinin aşılması ile KB yükselir. KB artışı, glomerül içi basınç artışı, basınç natriüresi mekanizmaları ile sodyum atılımını bir miktar arttırır ve sodyum toksitesine karşı savunma oluştururken, diğer taraftan ortaya çıkan HT'ye bağlı gelişen endotelial disfonksiyon-ateroskleroz süreci hedef organ hasarları ve artmış mortaliteyi beraberinde getirir (2, 101). İşlenmemiş gıdalardan oluşan bir diyet genellikle 1.2 gr altında sodyum içermekte ve günlük sodyum alımının 2.3 gramı (100 mmol) aştığı durumlarda, böbrekle atılımının alımını karşılayamaması nedeni ile KB'yi yükseltici etkisi dâhil sodyum toksisitesi bulguları ortaya çıkar (4, 102).

Ülkemizdeki sodyum tüketimi ve kan basıncı ile ilişkisi ilk kez Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneğince desteklenen, Türk Toplumunda Tuz Tüketimi ve Kan Basıncı Çalışması ile (SALTürk) araştırılmıştır (103). Halkımızın sodyum tüketimin dünya genelinde en üst sıralarda olduğu ve Çin, Hindistan ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi aşırı tuz tüketen toplumlara benzer olduğu görülmektedir (29, 97). Uluslararası Makro ve Mikro-besinler ve Kan Basıncı Çalışması “International study of macro and micro-nutrients and blood pressure” (INTERMAP) çalışması ve Norfolk Kohortunun Kanseri İçine Avrupa Prospektif İncelemesi “The norfolk cohort of the european prospective investigation into cancer” (EPIC-Norfolk) çalışmasında toplumların KB seviyelerinin tespitinde diyetle artmış tuz alımının önemini ortaya koymuştur (105, 106).

Çalışmamızda diyet sodyum alımı ile kan basıncı ilişkisini belirlemede günlük sodyum alımının iyi bir göstergesi olarak kabul edilen yirmi dört saatlik idrarla sodyum atılımını kullandık. Çalışmamızda dipper ve nondipper grubu verileri incelendiğinde günlük sodyum tüketiminin dipper grubunda 213 mmol, nondipper HT grubunda ise 179 mmol olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her iki grup arasında sodyum atılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamış olup bunun nedeni olarak ön planda nondipper hastalarının tuz tüketimine daha fazla dikkat etmiş olabileceklerini düşündük. Ama yanı sıra tuz ekspresyonunda günlük tuz alımındaki değişkenliklerin de etkili olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ek olarak nondipper ya da dipper HT olsun ya da olmasın bizim HT hasta popülasyonundaki tuz diyetine

uyumsuzluk bulgularının SALTürk çalışmasındaki bulgularla paralel olduğunu tekrar gözlemlemiş olduk.

Hipertansiyonun önde gelen komplikasyonlarından biri de kardiyovasküler hasarlanmadır. Bilindiği gibi HT'ye bağlı kalpteki en sık görülen yapısal bozukluk sol ventrikül hipertrofisidir. Hipertansif erişkinlerde sol ventrikül hipertrofisi görülme sıklığı normotansiflere göre 5 kat daha fazladır. Sempatik aktivasyon artışı veya parasempatik aktivasyonun azalması olarak ifade edilen otonom disfonksiyon nondipper kan basıncı profili ile hemen daima ilişkilidir (104, 105). Nondipper hipertansiyonlu hastaların bu kompansatuvar işleyişten gece boyunca yoksun kalmaları sonucu, sol ventrikül daha uzun süre basınç yüküne maruz kaldığından, bu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik işlev bozukluğuna daha sık rastlanmaktadır (106, 107). İnsan vücudunda kompansatuvar bir mekanizma olarak, KB'nin gece düşmesi, kalbin basınç yükünü (afterload) azaltmaktadır. Sonuç olarak, nondipper hipertansiyonu olan hastalarda görülen artan sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sıklığı, tanı konan ve klinik takibi yapılan hastalarda KB değerlerinin sadece klinik olarak değil, ambulator kan basıncı izlemi ile de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Gece KB'de beklenen ölçüde azalma olmayan hastalarda kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski ayrıca değerlendirilmelidir (108). Bunun yanı sıra tersinden bakıldığında sol ventrikül hipertrofisinin tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde de önemli bir parametre olduğu dünyada yaygın olarak kabul edilir. Çalışmamıza dâhil edilen hastalarda, her ne kadar nondipper ve dipper HT hastaları arasında sol ventrikül kitle indeksi açısından anlamlı fark saptanmasa da bunun nedeni olarak hasta sayısındaki yetersizlik ön planda düşünüldü. Buna karşın ilaç sayısı ile sol ventrikül kitle indeksi arasında anlamlı bir korelasyonun olduğu da tarafımızdan tespit edilmiştir.

İnsanda Ürotensin II bugüne kadar tanımlanan en güçlü vazokonstriktör peptit olup, kan düzeylerinin nondipper hipertansiyonu olan hastalarda arttığı bildirilmiştir (109). Daha önce yapılan çalışmalarda Ürotensin II'nin aterosklerotik plak gelişimini, makrofaj köpük hücre oluşumunu ve damar düz kas hücre çoğalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Ürotensin II'nin, koroner arter, karotid arter ve aortadaki aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonu artmıştır (63, 110-112).

Yaptığımız çalışmanın ana hedefi olan iki grup arasında Ürotensin II düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Ürotensin II düzeyi nondipper hipertansiyon grubu lehine yüksek saptandı. Nondipper HT tanısı için her ne kadar ambulator KB ölçümü kullanılsa da ileride Ürotensin II düzeyi ölçümü ile nondipper HT tanısı konulabilir. Ürotensin II düzeyi sayesinde hem nondipper HT tanısı ve hem de HT seyri-komplikasyonları hakkında bilgi sahibi olunabilir. Ayaktan kan basıncı takibini pratik olarak yapamayacağımız bir hipertansiyon hastasında Ürotensin II düzeyi yüksekse, kabaca o güne kadar hipertansiyon kontrolünün iyi olmadığı, prognostik olarak iyi seyretmeyeceği ve tedavinin daha yakından takip edilmesi gerektiği yorumunu yapabiliriz düşüncesindeyiz.

6. SONUÇ

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde ilk sırada yer almaktadır. 2000 yılında dünyada erişkin nüfusun %26,4'ünün hipertansif olduğu ve bu oranın 2025 yılında %29,2'ye çıkacağı düşünülmektedir.

Ülkemizde yapılmış hipertansiyon prevelans çalışmasına göre erişkin her 3 kişiden birinde hipertansiyon vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tüm hipertansiflerde %8'dir.

Dolayısıyla ülkemizdeki HT istatistikleri de pekte iç açıcı değildir. HT ve komplikasyonlarının etkin tedavisinde nondipper ve dipper HT ayrımının yapılmasının klinik anlamda önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu amaçla bir HT hastasını değerlendirirken yaşın, cinsiyetin, hastalık süresinin, aile hikâyesinin, vücut kitle indeksinin ve tedaviye uyumun dikkatle göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İleri yaşta, kadın olan, tuz tüketimine dikkat etmeyen ve tedaviye uyumu kötü olan bir hastayla karşılaştığımızda bu hastada nondipper HT olma olasılığının yüksek olduğunu bundan sonraki tedavinin daha sıkı ve etkili hale getirilmesi gerektiğinin altını çizmek istiyoruz.

Çalışmamızda dipper ve nondipper hipertansiyonu olan hastalarda serum Ürotensin II düzeylerinin değişimini, hem bir mediatör hem de prognostik bir gösterge olarak değerini araştırdık. Nondipper hipertansiyonu olan hastalarda serum Ürotensin II düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık. Ulaştığımız bu sonucun ışığında serum ürotensin II düzeyleri yüksek olan hipertansif hastaların olasılıkla nondipper özellikte olduklarını prognoz kabaca daha kötü seyredeceğini göstermektedir.

Yapılan önceki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, Ürotensin II molekülünün hipertansiyon patofizyolojisindeki rolü yadsınamazdır. Tüm bu sonuçlara rağmen Ürotensin II molekülü için halen elimizdeki veriler yetersiz olup daha fazla çalışmaya ve daha fazla cevaba ihtiyacımız vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
2. Organization WH, Group ISoHW. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of hypertension*. 2003;21(11):1983-92.
3. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *New England Journal of Medicine*. 1997;336(16):1117-24.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama*. 2003;289(18):2363-9.
6. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10):1817-23.
7. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB. Excess mortality among blacks and whites in the United States. *New England journal of medicine*. 1996;335(21):1552-8.
8. Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2008. Türk Nefroloji Derneği. Hemodiyaliz. Serdengeçti K SG, Altıparmak MR, , (Editörler). SN, editors2009.
9. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *The Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
10. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *The Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.
11. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *The Lancet*. 2001;357(9259):848-51.
12. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Bmj*. 2007;334(7599):885.
13. Alderman MH, Madhavan S, Cohen H, Sealey JE, Laragh JH. Low urinary sodium is associated with greater risk of myocardial infarction among treated hypertensive men. *Hypertension*. 1995;25(6):1144-52.

14. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *The Lancet*. 1998;351(9105):781-5.
15. Nakandakare ER, Charf AM, Santos FC, Nunes VS, Ortega K, Lottenberg AM, et al. Dietary salt restriction increases plasma lipoprotein and inflammatory marker concentrations in hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 2008;200(2):410-6.
16. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public health nutrition*. 2004;7(1a):245-50.
17. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *Jama*. 2002;288(15):1882-8.
18. Wiklund I, Halling K, Rydén-Bergsten T, Fletcher A, Group HS. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Blood pressure*. 1997;6(6):357-64.
19. Crawford Kardioloji 1.Baskı 2.Cilt, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, 2006:11-16. Michael H Crawford JPD, editor2006.
20. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyoil Dern Arş*. 2001;29(1):8-19.
21. Jackson JL. Complications from cardiac catheterization: analysis of a military database. *Military medicine*. 2000;165(4):298.
22. Goldman L, Ausiello DS. *Cecil Textbook of Medicine*, 22nd edition, Philadelphia, 2004; 346-63. Goldman L AD, editor2004.
23. Committee G. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension*. *Journal of hypertension*. 2003;21(6):1011-53.
24. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, d'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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(9349):1903-13.
26. Mohan S, Campbell NR. Salt and high blood pressure. *Clinical Science*. 2009;117(1):1-11.
27. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, Forsberg L, Svensson R, de Faire U, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of hypertension*. 2002;20(8):1543-50.
28. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American journal of kidney diseases*. 1994;23(2):171-5.
29. Group ICR. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *Bmj*. 1988;297:319-28.

30. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of internal medicine*. 2001;135(12):1019-28.
31. Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg SE, Weinberger M. Salt sensitivity, pulse pressure, and death in normal and hypertensive humans. *Hypertension*. 2001;37(2):429-32.
32. Poch E, González D, Giner V, Bragulat E, Coca A, de la Sierra A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension*. 2001;38(5):1204-9.
33. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*. 1988;6(10):763-78.
34. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *The Lancet*. 1997;349(9055):837-42.
35. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
36. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102(4):470-9.
37. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Ambrosio G, Pede S, Porcellati C. Prognostic value of midwall shortening fraction and its relation with left ventricular mass in systemic hypertension. *The American journal of cardiology*. 2001;87(4):479-82.
38. Kannel WB, Sorlie P, Castelli WP, McGee D. Blood pressure and survival after myocardial infarction: the Framingham Study. *The American journal of cardiology*. 1980;45(2):326-30.
39. Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. *Kidney international*. 1997;51(1):244-52.
40. Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogates in essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1999;21(5-6):609-14.
41. Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, Baty JD, Sambhi MP, Rutan G, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995;25(4):587-94.
42. MacMahon S, Peto R, Collins R, Godwin J, Cutler J, Sorlie P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *The Lancet*. 1990;335(8692):765-74.
43. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA, Group MRFS. Three important subgroups of hypertensive persons at greater risk of intracerebral hemorrhage. *Hypertension*. 1998;31(6):1223-9.
44. Collins R, Peto R, MacMahon S, Godwin J, Qizilbash N, Hebert P, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet*. 1990;335(8693):827-38.
45. Group SCR. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *Jama*. 1991;265(24):3255-64.

46. Ong Y-T, Wong TY, Klein R, Klein BE, Mitchell P, Sharrett AR, et al. Hypertensive retinopathy and risk of stroke. *Hypertension*. 2013;62(4):706-11.
47. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. 2007;28(12):1462-536.
48. Ruilope LM, Rosei EA, Bakris GL, Mancia G, Poulter NR, Taddei S, et al. Angiotensin receptor blockers: therapeutic targets and cardiovascular protection. *Blood pressure*. 2005;14(4):196-209.
49. Waeber B, Burnier M, Brunner H. Compliance with antihypertensive therapy. *Clinical and experimental hypertension*. 1999;21(5-6):973-85.
50. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2407-15.
51. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *Journal of hypertension*. 1998;16(11):1685-91.
52. Lasagna L. Diuretics vs α -blockers for treatment of hypertension: lessons from ALLHAT. *JAMA*. 2000;283(15):2013-4.
53. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2005;366(9489):895-906.
54. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *The Lancet*. 1998;351(9118):1755-62.
55. Campese VM, Tawadrous M, Bigazzi R, Bianchi S, Mann AS, Oparil S, et al. Salt intake and plasma atrial natriuretic peptide and nitric oxide in hypertension. *Hypertension*. 1996;28(3):335-40.
56. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, Stinga F, Iacone R, Strazzullo P. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension*. 1996;27(5):1160-4.
57. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3(3).
58. Weinberger MH, Cohen SJ, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Dietary sodium restriction as adjunctive treatment of hypertension. *JAMA*. 1988;259(17):2561-5.
59. 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 pressure*. 2010;19(5):313-8.
60. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *British journal of pharmacology*. 2000;131(3):441-6.
61. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its role in disease. *Cardiovascular drugs and therapy*. 2005;19(1):65-75.

62. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;109(10):1212-4.
63. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2004;176(1):117-23.
64. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circulation research*. 2003;93(3):246-53.
65. Russell FD, Molenaar P. Investigation of signaling pathways that mediate the inotropic effect of urotensin-II in human heart. *Cardiovascular research*. 2004;63(4):673-81.
66. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N, et al. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *Journal of hypertension*. 2001;19(12):2185-90.
67. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P, et al. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285(4):H1576-H81.
68. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2002;50(7):885-9.
69. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *The Lancet*. 2001;358(9284):810-1.
70. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides*. 2004;25(10):1809-14.
71. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *American journal of kidney diseases*. 2004;44(5):826-31.
72. MacLean M, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas S, Ohlstein E, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *British journal of pharmacology*. 2000;130(2):201-4.
73. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109(2):159-65.
74. Qi J, Du J, Tang X, Li J, Wei B, Tang C. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart and vessels*. 2004;19(2):81-8.
75. Silvestre R, Rodriguez-Gallardo J, Egido E, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin II--a study on the perfused rat pancreas. *Hormone and metabolic research= Hormon-und Stoffwechselforschung= Hormones et métabolisme*. 2001;33(6):379.
76. Wenyi Z, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Tanizawa Y, Matsutani A, et al. Role of urotensin II gene in genetic susceptibility to Type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia*. 2003;46(7):972-6.

77. Gartlon J, Parker F, Harrison DC, Douglas SA, Ashmeade TE, Riley GJ, et al. Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology*. 2001;155(4):426-33.
78. Buyon JP, Winchester RJ, Slade SG, Arnett F, Copel J, Friedman D, et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-ss-a/ro and anti-ss-b/la antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 1993;36(9):1263-73.
79. Fessler BJ, Boumpas DT. Severe major organ involvement in systemic lupus erythematosus. Diagnosis and management. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1995;21(1):81-98.
80. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*. 1996;275(20):1571-6.
81. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-15.
82. Perlman JA, Wolf PH, Ray R, Lieberknecht G. Cardiovascular risk factors, premature heart disease, and all-cause mortality in a cohort of northern California women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(6):1568-74.
83. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and nondippers. *The Lancet*. 1988;332(8607):397.
84. Fariello R, Boni E, Crippa M, Damiani G, Corda L, Valenti L, et al. Ambulatory-determined 24-hour blood pressure in mild hypertensives and in normotensives. *Angiology*. 1996;47(10):957-62.
85. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 2002;89(10):1193-6
86. O'Brien E, Staessen J. Normotension and hypertension as defined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Blood pressure*. 1995;4(5):266-82.
87. Organization WH. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life: World Health Organization; 2002.
88. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81(2):528-36.
89. Rizzo V, Di Maio F, Campbell SV, Tallarico D, Petretto F, Lorigo A, et al. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *American heart journal*. 2000;139(3):529-36.
90. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50(4):715-22.
91. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Covelo M, Mojon A, et al. Treatment of nondipper hypertension with bedtime administration of valsartan. *J Hypertens*. 2005;23(10):1913-22.
92. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiology international*. 2010;27(6):1287-303.
93. Flack JM, Nasser SA. Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7(777):e87.

94. Jaitovich A, Bertorello AM. Salt, Na⁺, K⁺-ATPase and hypertension. *Life sciences*. 2010;86(3):73-8.
95. Periyasamy SM, Liu J, Tanta F, Kabak B, Wakefield B, Malhotra D, et al. Salt loading induces redistribution of the plasmalemmal Na/K-ATPase in proximal tubule cells. *Kidney international*. 2005;67(5):1868-77.
96. He F, MacGregor G. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *Journal of human hypertension*. 2009;23(6):363-84.
97. Zhou B, Stamler J, Dennis B, Moag-Stahlberg A, Okuda N, Robertson C, et al. Nutrient intakes of middle-aged men and women in China, Japan, United Kingdom, and United States in the late 1990s: the INTERMAP study. *Journal of human hypertension*. 2003;17(9):623-30.
98. Khaw K-T, Bingham S, Welch A, Luben R, O'Brien E, Wareham N, et al. Blood pressure and urinary sodium in men and women: the Norfolk Cohort of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC-Norfolk). *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(5):1397-403.
99. Karppanen H, Karppanen P, Mervaala E. Why and how to implement sodium, potassium, calcium, and magnesium changes in food items and diets? *Journal of human hypertension*. 2005;19:S10-S9.
100. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, Macgregor GA. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiological reviews*. 2005;85(2):679-715.
101. Guyton AC. Blood pressure control--special role of the kidneys and body fluids. *Science*. 1991;252(5014):1813-6.
102. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
103. Arıcı M, Altun B, Erdem Y. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması. *Journal of Hypertension*. 2005;23(10):1817-23.
104. Karas M, Lacourcière Y, LeBlanc A-R, Nadeau R, Dubé B, Florescu M, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *Journal of hypertension*. 2005;23(6):1251-60.
105. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subjects evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension*. 1995;26(5):808-14.
106. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *American heart journal*. 1992;123(5):1307-11.
107. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *American journal of hypertension*. 1992;5(3):180-6.
108. Akasaki Y, Ohishi M. [Dipper, nondipper pattern]. *Nihon rinsho Japanese journal of clinical medicine*. 2014;72(8):1400-3.
109. Erbay AR, Meric M, Alacam H, Zengin H, Akin F, Okuyucu A, et al. Serum urotensin II levels in patients with nondipper hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2013;35(7):506-11.

110. Ames RS, Sarau HM, Chambers JK, Willette RN, Aiyar NV, Romanic AM, et al. Human urotensin-II is a potent vasoconstrictor and agonist for the orphan receptor GPR14. *Nature*. 1999;401(6750):282-6.
111. Tölle M, van der Giet M. Cardioresvascular effects of urotensin II and the relevance of the UT receptor. *Peptides*. 2008;29(5):743-63.
112. Maguire JJ, Davenport AP. Is urotensin-II the new endothelin? *British journal of pharmacology*. 2002;137(5):579-88.



8.TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.1. JNC-8 Hipertansiyon evrelemesi

Tablo 2.1.2. ESC/ESH Hipertansiyon evrelemesi (2014)

Tablo 2.1.3. Ambulatuvar kan basıncı takibinin faydalı olduğu durumlar

Tablo 2.4. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Tablo 4.2. Çalışmaya alınan olguların serum urotensin-II düzeyi

Tablo 4.3. Çalışmaya alınan olguların 24 saatlik idrar volumu ve sodyumu

Tablo 4.4. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları hipertansiyon ilaçları

Tablo 4.5. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları ilaç sayısı

Tablo 4.6. Çalışmaya alınan olguların sol ventrikül kitle indeksleri

Tablo 4.7. LVKİ ile hastaların kullandıkları ilaç sayıları arasındaki korelasyon

9.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Kan basıncı kontrolünde yer alan faktörler

Şekil 2.2. Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri

Şekil 2.3. Antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar

Şekil 2.4. Ürotensin-II hormonunun yapısı

Şekil 2.5. Ürotensin II'nin insanlardaki etkileri

Şekil 4.1. Çalışmaya alınan olguların serum urotensin-II düzeyi

Şekil 4.2. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları hipertansiyon ilaçları

Şekil 4.3. Çalışmaya alınan olguların kullandıkları ilaç sayısı

10. SİMGELER VE KISALTMALAR

HT:	Hipertansiyon
ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
KB:	Kan Basıncı
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
KVH:	Kardiyovasküler Hastalıklar
SKB:	Sistolik Kan Basıncı
DKB:	Diastolik Kan Basıncı
AKBT:	Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi
DHT:	Dipper Hipertansiyon
NDHT:	Nondipper Hipertansiyon
RAAS:	Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
AT1:	Anjiotensin-1
AT2:	Anjiotensin-2
NO:	Nitrik Oksit
PRA:	Plazma Renin Aktivitesi
ASKH:	Aterosklerotik Kalp Hastalığı
KY:	Kalp Yetmezliği
AMİ:	Akut Myokart İnfarktüsü
ACEİ:	Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörleri
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokerleri
KKB:	Kalsiyum Kanal Blokerleri
BB:	Beta Blokerler
U-II:	Ürotensin-II
DM:	Diabetes Mellitus
ALT:	Alanin Aminotransferaz

SolVK: Sol Ventrikül Kitlesi
SolVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
AKŞ: Açlık Kan Şekeri

