

İLİRİANA ALLOQİ TAHİRBEGOLLİ İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST. DOKTORA TEZİ İSTANBUL-2018



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DİYABETİK HİPERTANSİF HASTALARDA STRES
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DOKTORA TEZİ
İLIRIANA ALLOQİ TAHİRBEGOLLI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ YAĞIZ ÜRESİN**

**TİBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TİBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
PROGRAMI**

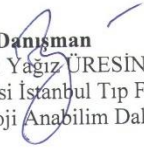
İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI**DOKTORA TEZİ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Programında Doktora öğrencisi Iliriana ALLOQI TAHIRBEGOLLI tarafından Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN'in danışmanlığında hazırlanan "Diyabetik Hipertansif Hastalarda Stres Yanıtının Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 04/09/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.


Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı


Jüri-Danışman

Prof. Dr. Ali Yağız ÜRESİN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Aydın BARLAS
Antinbaş Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



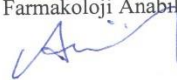
Jüri

Prof. Dr. Bekir Faruk ERDEN
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



Jüri

Prof. Dr. Ali Osman GÜROL
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

ILIRIANA ALLOQI TAHIRBEGOLLI



İTHAF

“Harika bir rüyayı gerçekleştirmek için, ilk gereksinim hayal etmek için büyük bir kapasitedir, ikincisi sebatır – rüyaya olan inancın devamlılığı.”

Dr. Hans Selye

Bu tezimi, benim yetişmemde emeği olan tüm öğretmenlerime, her zaman beni destekleyen ve yanımda olan ebeveynlerime ve aileme, birlikte hayal etmeyi devam ettiğim eşime ve rüyaları gerçekleştirmeye devam etme nedenimiz olan çocuklarıma ithaf ediyorum. Aslında bana “aşkın ısrarcı olma sanatı olduğunu” öğreten eşimdir.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimi sürecinde bilgisini, yardımını ve hoşgörüsünü eksik etmeyen, tez yazma sürecinde moral ve motivasyon desteğini eksik etmeyen, öğrencisi olmakla gurur duyduğum değerli Hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali Yağız Üresin'e,

Her zaman profesyonel yaklaşımı, özverili ve net hedeflerle dolu, iyi ve güçlü karakteri, zarif açıklamaları ve davranışları ile örnek olan ve yetişmemde büyük katkısı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Ayşe Pınar Yamantürk Çelik'e,

Benimle çok önemli akademik bilgilerini paylaştıkları ve doktora süreci boyunca yardımcı oldukları için İTF Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı'nın öğretim üyeleri, Sayın Hocam Prof. Dr. Nurhan Enginar, Sayın Hocam Prof. Dr. Aykan Canberk, Sayın Hocam Prof. Dr. Lütfiye Eroğlu ve Uzman Farmakolog Dr. Selçuk Şen'e,

Tez araştırmamın laboratuvar incelemelerin titizlikle yürütülmesinde katkısı olan başta Sayın Hocam Prof. Dr. Beyhan Ömer'e ve İTF Klinik Biyokimya Merkez Laboratuvarı çalışanlarına,

Doktora eğitimim boyunca yanımda olan ve tavsiyeleriyle beni yönlendiren Uzman Farmakolog Dr. Zeynep Güneş Özunal'a,

Tez araştırma sürecinde yaptıkları yardımlarından dolayı İTF Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı asistanları Dr. Betül Sayın ve Dr. Mert Kaşkal'a,

Tez araştırmasında verdiği önemli katkılarından dolayı İTF Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı'nda görevli hemşire Semra Tezcan Hanıma,

Doktora eğitimim boyunca farklı alanlarda bana destek veren, yardım eden ve bana güzel ve çok değerli hatıraları yaşatan değerli İTF Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı personeli: Elif Şimşek Hanım, Tuncay Aşkın Bey, Ziya Kalaycı Bey, Cafer Gökçek Bey'e,

Tez araştırmamın istatistiksel analizinin yapılmasında ve tezin yazılmasında yardımlarından dolayı Dr. Bernard Tahirbegolli'ye,
Akademik yönde yetişmemde koşulsuz ve devamlı olarak yardımları bulunan, büyük fedakarlıkları olan değerli aileme,
En yorgun zamanlarımda, pes etmeye hazır olduğum, devam edemeyeceğimi söylediğim zamanlarda, sadece bir bakışı veya çağrısı ile kendimi toparlayıp devam etme gücümün gelmesinde neden olan çocuklarım ve sevgili eşime,
Doktora öğrenimime sağladığı burs desteği ile katkıda bulunan Türkiye Cumhuriyeti Yurtdışı Türkler ve Akraba Toplulukları Başkanlığı'na,
Katılımlarıyla tez araştırmasının gerçekteşmesinde katkısı olan Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan tüm gönüllülerine,
Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ILIRIANA ALLOQI TAHIRBEGOLLI

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23939

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN	İİİ
İTHAF	İV
TEŞEKKÜR	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ	X
ŞEKİLLER LİSTESİ	Xİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	XV
ÖZET.....	XVİİ
ABSTRACT	XVİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Dünyada ve Türkiye’de Hipertansiyon	5
2.1.2. Hipertansiyon Tedavi kılavuzları.....	6
2.2. Diyabet.....	8
2.2.1. Dünyada ve Türkiye’de Diyabet.....	9
2.2.2. Diyabet Tedavi kılavuzları	9
2.3. Stres.....	10
2.3.1. Kortizol	12
2.3.2. Stres ve hipertansiyon	14
2.3.3. Stres ve diyabet.....	15
2.4. Kognitif fonksiyon	16
2.4.1. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus’ta kognitif fonksiyon.....	16
2.4.2. Kognitif fonksiyon ve Aldosteron	17
2.5. Fiziksel Aktivite.....	17
2.5.1. Fiziksel aktivite ve hipertansiyon	18

2.5.2. Fiziksel aktivite ve diyabet	19
2.5.3. Fiziksel aktivite değerlendirme yöntemleri	19
2.6. Yaşam Kalitesi	20
2.6.1. Yaşam kalitesi ve hipertansiyon	21
2.6.2. Yaşam kalitesi ve diyabet.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Örneklem.....	23
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:	25
3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:	25
3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	25
3.5. Çalışma Protokolü.....	26
3.6. Stres Testi	30
3.7. Kanda Aldosteron Seviyelerinin Değerlendirilmesi.....	31
3.8. Tükürük Kortizol Değerlendirilmesi	31
3.9. Sosyodemografik Veriler	32
3.10. Boy Ölçümü	32
3.11. Vücut Ağırlığı.....	32
3.12. Beden Kitle İndeksi Hesaplaması	32
3.13. Kan Basıncı Ölçümü ve Nabız Dakika Sayımı.....	33
3.14. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi.....	33
3.15. Fizisel Aktivite Değerlendirilmesi.....	34
3.16. Kognitif Fonksiyon Değerlendirilmesi	34
3.17. İstatistiksel Analiz.....	35
3.18. Etik Kurul Onayı	35
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	72
KAYNAKLAR	80
FORMLAR	97

ETİK KURUL KARARI	109
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	110
ÖZGEÇMİŞ.....	111



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Ofis ölçümlerinde elde edilmiş olan kan basıncı seviyelerine göre kan basıncı tanımlaması [11].....	3
Tablo 2-2: Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflandırılması [11]	4
Tablo 2-3: Çeşitli koşullarda antihipertansif ilaç seçimi [11]	7
Tablo 2-4: Diyabet ve glikoz metabolizmasının bozukluklarında tanı kriterleri [11].....	8
Tablo 4-1: Çalışmaya katılan gönüllülerin bazı sosyodemografik bilgileri.....	36
Tablo 4-2: Çalışmaya katılan gönüllülerin kan basıncı ve nabız sayımı değerleri	37
Tablo 4-3: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre bazı laboratuvar değerleri.....	38
Tablo 4-4: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmesi.....	49
Tablo 4-5: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan tükürük kortizol ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri	50
Tablo 4-6: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan sistolik kan basıncı ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri.....	51
Tablo 4-7: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan diyastolik kan basıncı ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri.....	52
Tablo 4-8: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan nabız sayımlarının ortalama ve Standart Sapma değerleri	53
Tablo 4-9: Gönüllülerin kullanmakta oldukları ilaç grupları	54
Tablo 4-10: Gönüllülerin toplam ilaç kullanımları ve kombinasyonları	55
Tablo 4-11: Antihipertansif ilaçlara göre grupların ilaç alma durumu.....	57

Tablo 4-12: Tüm hastalar için antihipertansif ilaçların kombinasyonları.....	58
Tablo 4-13: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı antihipertansif ilaç gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiş tekrarlanan tükürük kortizol değerleri.....	60
Tablo 4-14: Antidislipidemik ilaçlara göre çalışma gruplarının ilaç kullanma durumu.....	66
Tablo 4-15: Gruplara göre hastaların kullandıkları ilaç (etken madde) sayısı....	66
Tablo 4-16: Gruplara göre hastaların aldıkları antihipertansif ilaç sayısı	67
Tablo 4-17: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre fiziksel aktivite düzeyleri (METs/dk).....	67
Tablo 4-18: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre aldosterone değerleri	68
Tablo 4-19: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre MMST puanları.....	68
Tablo 4-20: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre MMST kognitif fonksiyon puanları.....	69
Tablo 4-21: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre SF-36 alt ölçeklerin puan değerleri	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Dünyanın değişik ülkelerinde 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde hipertansiyon prevalansları (Kearney ve ark. 2005 yılında yayımladıkları çalışmalarının tablo 2’den uyarlanmıştır [16]).....	6
Şekil 2-2:Tip 2 Diabetes Mellitus tedavi algoritması [11]......	10
Şekil 3-1: Hasta toplama ve çalışma esnasında testlere gelen hastaların süreci .	24
Şekil 3-2: Çalışma protoolü şeması.....	29
Şekil 4-1: Gruplara göre glukoz değerlerinin referans değer aralığı (70-100 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	39
Şekil 4-2: Gruplara göre ALT değerlerinin referans değer aralığı (5-45 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	39
Şekil 4-3: Gruplara göre AST değerlerinin referans değer aralığı (5 - 42 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	40
Şekil 4-4: Gruplara göre CK (kreatin kina) değerlerinin referans değer aralığı (30-200 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	40
Şekil 4-5: Gruplara göre sodyum değerlerinin referans değer aralığı (135-146 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	41
Şekil 4-6: Gruplara göre potasyum değerlerinin referans değer aralığı (3.5-5.1 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	41
Şekil 4-7: Gruplara göre klor değerlerinin referans değer aralığı (95-107 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	42
Şekil 4-8: Gruplara göre kalsiyum değerlerinin referans değer aralığı (8.5-10.5 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	42
Şekil 4-9: Gruplara göre LDH değerlerinin referans değer aralığı (135-250 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	43
Şekil 4-10: Gruplara göre GGT değerlerinin referans değer aralığı (5-85 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	43

Şekil 4-11: Gruplara göre HDL değerlerinin referans değer aralığı (40> mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	44
Şekil 4-12: Gruplara göre LDL değerlerinin referans değer aralığı (100-130 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	44
Şekil 4-13: Gruplara göre total kolesterol değerlerinin referans değer aralığı (130-200 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	45
Şekil 4-14: Gruplara göre VLDL değerlerinin referans değer aralığı (< 30 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.....	45
Şekil 4-15: Gruplara göre trigliserit değerlerinin referans değer aralığı (<150 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	46
Şekil 4-16: Gruplara göre ürik asit değerlerinin referans değer aralığı (2.5-7.5 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.	46
Şekil 4-17: Grupların tükürük kortizol değerlerin ölçümler arasındaki (ng/dl) değişimi.	50
Şekil 4-18: Grupların sistolik kan basıncı (mmHg) değerlerin ölçümler arasındaki değişimi.	51
Şekil 4-19: Grupların diyastolik kan basıncı (mmHg) değerlerin ölçümler arasında değişimi.	52
Şekil 4-20: Grupların nabız sayımı değerlerin ölçümler arasında değişimi.	53
Şekil 4-21: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı antihipertansif ilaç gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	59
Şekil 4-22: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı ACE-i antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	61
Şekil 4-23: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı KKB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	62
Şekil 4-24: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı diüretik antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	63

Şekil 4-25: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı BB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	64
Şekil 4-26: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı ARB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.	65
Tüm gruplara bakıldığında MMST değerleri normal olanlarda aldosteron değerlerinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Şekil 4-27).	70
Şekil 4-28: Gönüllülerin MMST normal ve hafif gerileme puanlarına göre ayrı ayrı aldosteron değerleri.	70



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BKİ/BMI – Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)

HT - Hipertansiyon

DM - Diabetes Mellitus

T2DM – Tip 2 Diabetes Mellitus

T1DM – Tip 1 Diabetes Mellitus

HT+DM – Hipertansiyon + Diabetes Mellitus

ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör

ACSM - Amerikan College of Sports Medicine Birliği

BB –Beta Bloker

KB – Kan basıncı

KKB – Kanal Kalsyum Bloker

ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri

AC – Antikoagulantlar

CRF - Kortikotropin Salgılatıcı Faktör

ST - Statinler

OAD - Oral Antidiyabetik

OGTT - Oral Glikoz Tolerans Testi

PPI - Proton Pomp İnhibitorleri

SF-36 - Short form (kısa form) 36

IPAQ - Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği

WHO/DSÖ - Dünya Sağlık Örgütü

YK - Yaşam Kalitesi

Mİ – Miyokard İnfarktüsü

İÜ – İstanbul Üniversitesi

İTF – İstanbul Tıp Fakültesi

IDF - Uluslararası Diyabet Federasyonu

LC - Lokus Seruleus

MMST – (Mini Mental State Examination – MMSE) Mini mental durum
değerlendirmesi testi

PF - Fiziksel Fonksiyon

SF - Sosyal Fonksiyon

SECPT - Socialy Evaluative Cold Pressor Task

RP - Fiziksel Sorunlara Bağlı Rol Kısıtlılıkları

RE - Emosyonel Sorunlara Bağlı Rol Kısıtlılıkları

MH - Mental Sağlık

V - Dirilik

BP - Vücut Ağrısı

GH - Sağlığın Genel Algılanması

SD – Standard Deviasyon

MET-Metabolik Eşitlik (Metabolik Eşdeğer) (Metabolic Equivalent)

TSST - Trier Social Stress Test

ÖZET

Alloqi Tahirbegolli, I. (2018). Diyabetik Hipertansif Hastalarda Stres Yanıtının Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Bu çalışmada Hipertansiyon + Diabetes Mellitus (HT+DM) ve sadece Hipertansiyonu (HT) olan hastaların kognitif stres yanıtında tükürük kortizol değişiminin incelenmesi ve aralarındaki farklılıkların saptanması amaçlanmaktadır.

Araştırma İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde, HT+DM ve HT tanısı ile takip edilen toplam 62 hastayla stres testi olarak aritmetik problem çözdürerek gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arası farklılıklar t-testi veya Mann Whitney U testi, Ki-kare veya GLM Repeated Measures testi ile değerlendirilmiştir.

HT+DM ile HT grupları arasında kan basıncı (KB) değerleri açısından farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). HT+DM grubu HT grubuna göre açlık glikoz değerlerinin daha yüksek, LDL ve total kolesterol değerlerinin ise istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Tekrarlanan ANOVA testi ile incelendiğinde tükürük kortizol değeri [$F(1,842, 60) = 8,771, p<0,0001$], sistolik kan basıncı [$F(2,185, 60) = 12,080, p<0,0001$], diyastolik kan basıncı [$F(2,793, 60) = 6,043, p=0,001$], nabız dakika sayısı [$F(2,033, 60) = 13,259, p<0,0001$] değerlerinin temel (zaman) etkisi istatistiksel olarak anlamlı değişirken, grup X zaman faktör etkileşimi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanamamıştır ($p>0,05$). Sonuç olarak kullanılan aritmetik problem çözme ödevinin HT+DM ve HT hastalarında laboratuvar ortamında akut stres testi olarak kullanılabilir olduğu görülmüştür. HT+DM ve HT gruplarında akut stres sonrası tükürük kortizolü ve KB değerleri anlamlı olarak yükselirken, grup X zaman faktörü açısından anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. Kullanılan antihipertansif ilaç gruplarının kognitif stres sonucu tükürük kortizol reaktivitesini etkilediği yönünde bulgulara ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Tükürük Kortizolü, Stres, Aldosteron.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:22939

ABSTRACT

Alloqi Tahirbegolli, I. (2018). Evaluation Of Stress Response In Diabetic Hypertensive Patients. Istanbul University, Institute of Health Science, Medical Pharmacology Department, Clinical Pharmacology Division. Doctoral Thesis. Istanbul.

In this research, we aimed to examine salivary cortisol changes in the cognitive stress response of patients with Hypertension + Diabetes Mellitus (HT+DM) and Hypertension (HT) and to determine the differences between them.

The research was conducted by solving an arithmetic task as a stress test in 62 patients with HT+DM and HT that are being treated in the outpatient clinic of Medical Pharmacology and Clinical Pharmacology Department in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty Hospital.

There was no statistically significant difference among HT+DM and HT groups on blood pressure (BP) values ($p>.05$). The HT+DM group finds to have higher fasting glucose and lower LDL and total cholesterol values compared to HT group ($p<.05$). When measured by repeated ANOVA, salivary cortisol level [$F(1.842, 60) = 8.771, p<.0001$], systolic blood pressure [$F(2.185, 60) = 12.080, p<.0001$], diastolic blood pressure [$F(2.793, 60) = 6.043, p=.001$] and the heart rate [$F(2.073, 60) = 13.259, p<.0001$] were statistically significant for the main effect (time), while the effect of the group*time interaction factor was statistically not significant ($p>.05$).

In conclusion, the arithmetic problem-solving task used in the HT+DM and HT patients was found to be useful as an acute stress test in the laboratory environment. In the HT+DM and HT groups, salivary cortisol and BP values increased significantly after acute stress, but no statistically significant difference was found in terms of group*time interaction factor. Cognitive stress related salivary cortisol reactivity was found to be affected by different antihypertensive drugs.

Key Words: Hypertension, Diabetes Mellitus, Salivary Cortisol, Stress, Aldosterone.

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University.

Project No: 22939.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüz hayat dinamiğinde dışarıdan gelen uyarıcılar vücutta değişik seviyede stres ve stres yanıtı oluşturmaktadır. Stresin yaşam kalitesini etkilediği ve bazı sağlık riskleri taşıdığı bilinmektedir. Psikolojik strese daha yüksek kan basıncı reaktivitesi ile cevap veren genç erişkinlerin orta yaşlara geldiklerinde hipertansiyon gelişmesi açısından riskli durumda oldukları bilinmektedir [1].

Değişik hastalıklarda ve tedavilerde stres yanıtı da değişmektedir ve farklı tedavi yöntemleri ve ilaç tercihleri yapılmaktadır.

Hipertansiyon (HT) tedavi yaklaşımlarında stres yanıtının nasıl olduğu tam olarak hala bilinmemektedir.

Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) hastalarında hipotalamo-pituiter-adrenal aktivitesinin diyabet komplikasyonları olanlarda daha yüksek olduğu ve komplikasyonların kortizol salınımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir [2]. Akut stres yanıtını farklı örneklem grupları ve değişik yaklaşımlar ile değerlendiren çalışmalar mevcuttur [3-5].

Düzenli yapılan egzersizin sağlığı korumada ve stres yanıtının düzeltilmesinde önemli bir rolünün olduğu gösterilmiştir [6]. Tükürük kortizolünün stres yanıtının değerlendirilmesinde biyomarker olarak kullanılabileceği Hellhammer ve ark. yaptıkları bir çalışmada saptanmıştır [7].

Çalışmalar yaşlılarda diyabetin zayıflamış kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğunu söylemektedir.

Peavy ve ark. çalışmalarında hayat boyu devam eden stresin normal kognitif fonksiyonu olan ve olmayanlarda farklı etkilerinin olduğunu ve kortizolün neurotoksik etkilerinin yaşlılarda zayıflamış kognitif fonksiyonu olumlu etkileyebileceğini söylemektedir [8].

Hipertansif hastalardaki plazma aldosteron değerlerinin yüksekliğinin azalmış kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu literatürde saptanmıştır [9].

Yüksek plazma LDL ve total kolesterol değerlerin de gerilemiş kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu diğer bir çalışmada görülmüştür [10].

Literatürde kullanılan ilaç gruplarına göre diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalar ile sadece hipertansiyonu olan hastalar arasındaki stres yanıtını değerlendiren bilimsel çalışmalar eksiktir.

Bu çalışmada hipertansiyon ve diyabet tedavisi görmekte olan hastalar ile sadece hipertansiyon tedavisi görmekte olan hastaların kognitif stres yanıtını değerlendirmek üzere tükürük kortizol değişiminin incelenmesi ve aralarındaki farklılıkların saptanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

Tekrarlanan ofis (klinik) ölçümlerinde arteriel kan basıncının 140/90 mmHg den daha yüksek olması hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmaktadır[11].

Hipertansiyon dünyada en yaygın görülen ve morbidite, mortalite ve yaşam kalitesini etkileyen ciddi bir kronik hastalıktır [12]. Pratikte hekimler HT tedavisinin optimal hedeflerini yakalamak için KB değerlerini dikkate almaktadır [13].

Aşağıdaki tabloda Türkiye’de 2018 yılında yayınlanmış olan kılavuzda hipertansiyon sınıflandırılması gösterilmektedir.

Tablo 2-1: Ofis ölçümlerinde elde edilmiş olan kan basıncı seviyelerine göre kan basıncı tanımlaması [11].

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Artmış kan basıncı	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	ve/veya	≥100
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110

Sistemik arteriyel hipertansiyonun sebepleri primer ve sekonder olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır [11].

Primer hipertansiyon, tüm HT vakalarının %80-90’ını oluşturmakta ve ortaya çıkmasında birçok patofizyolojik mekanizma suçlanmaktadır. “Başta genetik yatkınlık, daha sonra artmış sempatik aktivite, sodyum tutulumunu

arttıran hormonların artmış üretimi ve vazokonstriksiyon, uzun süreli-yüksek miktarda sodyum tüketimi, düşük miktarda potasyum ve kalsiyum alımı, renin salınım fazlalığına bağlı olarak artan anjiotensin II ve aldosteron seviyeleri, prostasiklin, nitrik oksit ve natriuretik peptidlerin azalmış üretimi, vasküler tonusu arttıran kallikrein-kinin sisteminin aktive olması, damarlarda direnç artışı, DM, insülin direnci, obezite, vasküler büyüme faktörleri, kalbi etkileyen adrenerjik reseptörlerin artışı gibi değişik patolojik durumlar primer hipertansiyonun ortaya çıkmasında suçlanan mekanizmalardan bazılarıdır [11].

Sekonder hipertansiyon HT'nin bir nedene bağlı ortaya çıkması olarak tanımlanabilmektedir. Sekonder hipertansiyon tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %10-20'sini oluşturmaktadır. Nedenin saptanarak ilaç ya da cerrahi yolla tedavi edilmesi ile hipertansiyonun düzelebilmesi etyolojiyi ortaya koyma çabalarına özel bir önem kazandırmaktadır [11].

Aşağıdaki Tabloda (tablo 2-2) primer ve sekonder hipertansiyonun nedenleri özetlenmiştir.

Tablo 2-2: Hipertansiyonun nedene yönelik sınıflandırılması [11]

Primer Hipertansiyon	Sekonder Hipertansiyon
Nedenleri:	A. Endokrin nedenler
• Genetik yatkınlık	1. Oral kontraseptifler
• Aşırı tuz tüketimi	2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon
• Obezite-İnsülin direnci	a. Cushing sendromu
• Sempatik sinir sistemi fazla çalışması	b. Primer hiperaldosteronizm
• Renin-anjiotensin sisteminin rolü	c. Konjenital adrenal hiperplazi (17 α
• Tuz atılımında renal bozukluk	hidroksilaz
• İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı	ve 11 α hidroksilaz eksikliği)
• Düşük doğum ağırlığı	3. Feokromositoma
• Stresli kişilik yapısı	4. Akromegali
Artıran faktörler:	5. Hipotiroidi, hipertiroidi
Aşırı alkol alımı	6. Hiperparatiroidi

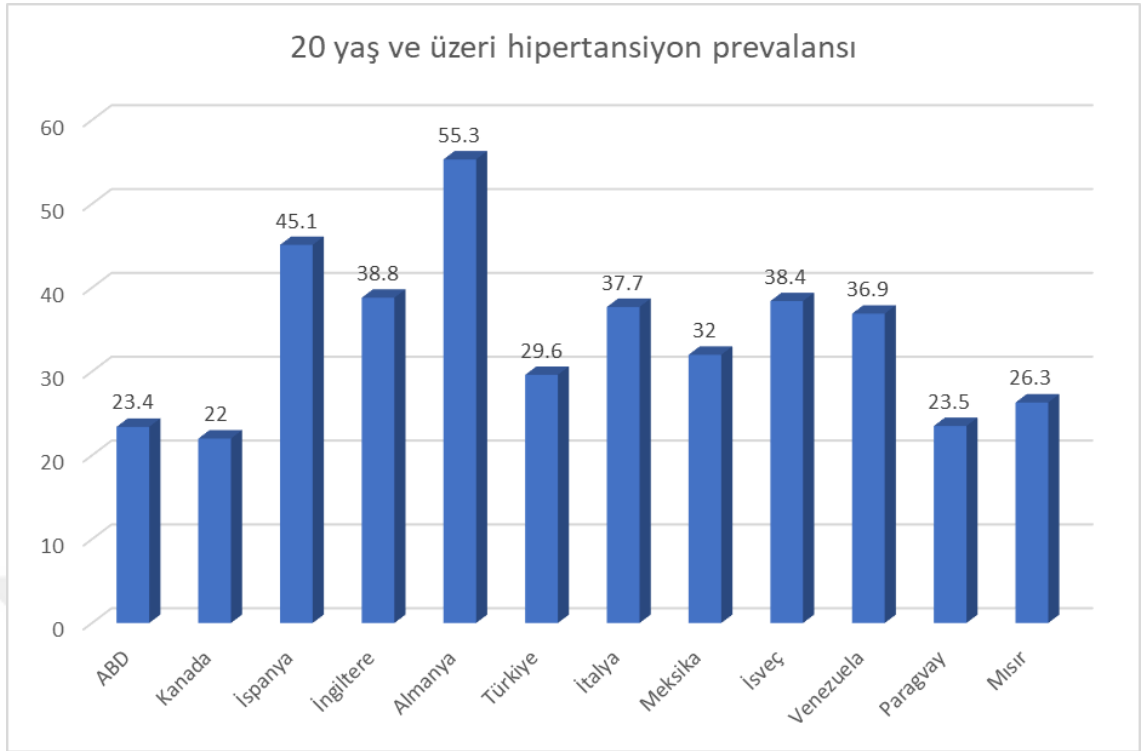
Sigara içimi	B. Renal nedenler
Sedanter hayat	• Kronik böbrek hastalığı
Polisitemi	• Kronik piyelonefrit
Nonsteroidal antiinflamatuvarlar	• Akut ve kronik glomerülonefrit
Düşük potasyum alımı	• Polikistik böbrek hastalığı
	• Renal arter darlığı
	• Arteriyolar nefroskleroz
	• Diyabetik nefropati
	• Renin salgılayan tümörler
	C. Uyku- apne sendromu
	D. Nörolojik nedenler
	E. Aort koarktasyonu

2.1.1. Dünyada ve Türkiye’de Hipertansiyon

Türkiye’de hipertansiyon prevalansının son 12 yılda (2003-2012) %30’un üzerine çıktığı görülmüştür [14]. Dünyada tüm hastalık yükünün %4,5’ini hipertansiyon oluşturmaktadır.

Ayrıca iskemik kalp hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetmezliğinin ana sorumlusu olarak görülmektedir [15].

Aşağıdaki şekilde dünyanın değişik ülkelerinde hipertansiyon prevalansları gösterilmiştir.



Şekil 2-1: Dünyanın değişik ülkelerinde 20 yaş ve üzeri yetişkinlerde hipertansiyon prevalansları (Kearney ve ark. 2005 yılında yayımladıkları çalışmalarının tablo 2'den uyarlanmıştır [16]).

2.1.2. Hipertansiyon Tedavi kılavuzları

HT tedavisinde amaç kan basıncını kontrol altında tutmak ve oluşabilecek komplikasyonları önlemektir. HT tedavisi hastalık dolayısıyla oluşan problemleri ciddi anlamda azaltabilmektedir [15].

Tedavi başarı oranları ülkeler arasında değişmektedir. ABD'de hipertansiyon tedavisi görenler arasında sadece %29'unun kan basıncını kontrol altında iken, Avrupa'da bu oranlar %5 ile %10 arasında değişmektedir, Kanada'da ise %17 oranında olduğu görülmüştür [17, 18].

Türkiye'de kan basıncı kontrol altında olan hipertansiyon hastalarının oranı bölgeler arasında %16 ile %30 arasında değişmektedir [19, 20].

Hipertansiyon tedavisinde ilk önce yaşam biçimini değiştirme yönünde nonfarmakolojik ve ardından farmakolojik tedavi yöntemlerini kapsayan bir yaklaşım mevcuttur. Antihipertansif tedaviye ne zaman başlamak gerektiği sistolik ve diyastolik KB düzeyleri ve total KV risk düzeyine göre belirlenmektedir [11].

Tablo 2-3: Çeşitli koşullarda antihipertansif ilaç seçimi [11]

Subklinik Organ Hasarı	Tercih Edilen İlaç
Sol ventrikül hipertrofisi	ACE-İ, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
Mikroalbuminüri	ACE-İ, ARB
Böbrek disfonksiyonu	ACE-İ, ARB
Klinik Olay	KBnı düşüren herhangi bir ilaç
İnme geçirmesi	BB, ACE-İ, ARB
Mİ öyküsü	BB, KA
Angina pectoris	Diüretikler, BB, ACE-İ, ARB, AA
Kalp yetmezliği	ARB, ACE-İ
Atriyal fibrilasyon	BB, dihidropiridin dışı KA
Tekrarlayan	BB
Sürekli	ACEİ, ARB, loop diüretikleri
Taşiaritmiler	KA
SDBY/ Proteinüri	ACE-İ
Periferik arter hastalığı	Diüretikler, KA
Sol ventrikül disfonksiyonu	ACE-İ, AR, KA
İSH	ACE-İ, ARB
Metabolik sendrom	KA, metildopa, BB
Diabetes Mellitus	Diüretikler, KA
Gebelik	
Siyah ırk	

ACE-İ: ACE inhibitörleri; KA: kalsiyum antagonistleri; ARB: angiotensin reseptör antagonistleri; BB: Beta- bloker; İSH: izole sistolik hipertansiyon

2.2. Diyabet

Hipergisemik metabolik bir hastalık olan Diabetes Mellitus (DM) pankreasın insülin salgısının mutlak ya da kısmi yetersizliği, insülin etkisine karşı periferik dokuların direnci veya her ikisinin sonucu olarak gelişebilmektedir [21-25].

Açlık plazma glikoz ölçümlerinin değerlendirilmesi çocuklarda ve gebe olmayan yetişkinlerde Diyabet tanısı için önerilmektedir [26]. Diğer bir yaklaşım ise, oral glikoz tolerans testidir (OGTT) [27].

Aşağıdaki tabloda (tablo 2-4) Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği'nin 2017 yılı kılavuzuna göre Diyabet ve glikoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 2-4: Diyabet ve glikoz metabolizmasının bozukluklarında tanı kriterleri [11].

	Aşikâr DM	İzole BAG (**)	İzole BGT	BAG + BGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/d	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet Semptomları	-	-	-	-
A1C(***)	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)

'Aşikâr DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve BAG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***) Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2.2.1. Dünyada ve Türkiye’de Diyabet

Diyabet prevalansı tüm toplumlarda giderek artmakta olan bir hastalıktır. ABD’de diyabet prevalansı 2001 yılında %7,9 oranında yükseldiği görülürken, bu oranın 2000 yılına göre %8,2, 1990 yılına göre ise %6,1 oranında arttığı saptanmıştır [28]. IDF Diyabet Atlası’na göre, 2010 yılı itibariyle Türkiye’nin erişkin (20-79 yaş) nüfusuna ait diyabet prevalansının %7,4 oranında yükseldiği görülmektedir. Ancak TURDEP-II çalışmasına göre Türk erişkin toplumdaki diyabet sıklığının %13,7’ e ulaştığı saptanmıştır [29].

Dünyada 2013 yılında 382 milyon diyabet hastasının yaşadığı tahmin edilirken, bu rakamın projeksiyonla hesaplandığında 2035 yılında 592 milyona ulaşması beklenmektedir [30].

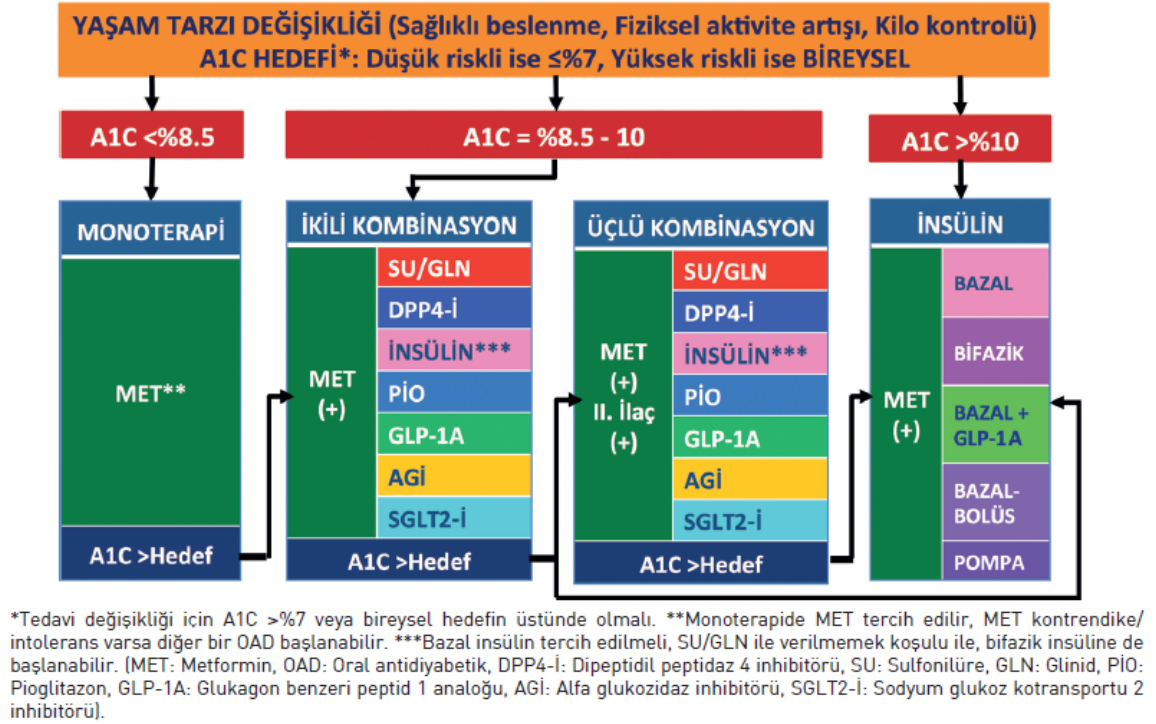
Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2030 yılı projeksiyonunda 20-79 yaş grubunda dünyada en yüksek diabet vakasının 87,0 milyon ile Hindistan’da, ikinci sırada 62,6 milyon ile Çin Halk Cumhuriyeti’nde, üçüncü sırada ise 36 milyon ile ABD’de olacağı tahmin edilmektedir [24].

2.2.2. Diyabet Tedavi kılavuzları

Önerilen tüm Diyabet tedavi protokollerinin ana hedefi, normale yakın plazma glikoz değerlerinin sağlanması ve Diyabete bağlı oluşan komplikasyonların önlenmesidir [24]. Güncel Diyabet tedavisinde yaklaşım ise hastaya bağlı, bireyselleştirilmiş tedavi planlanmasıdır [11, 24].

Yıllar içerisinde değişen Diyabet tedavi algoritmalarının ortak özelliği, diyabet kontrolü için hedeflenen plazma glikoz ve HbA1c değerlerinin daha aşağıya çekilmesidir.

TEMED (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği) 2017 yılı kılavuzunda D2DM hastalarında uygulanması önerilen tedavi algoritmaları aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.



Şekil 2-2: Tip 2 Diabetes Mellitus tedavi algoritması [11].

2.3. Stres

Stres, hayatımızın tüm aşamalarında bizimle beraber olan ve herhangi bir duruma karşı vücut tarafından oluşturulan genel bir davranıştır. Günümüzde insanlar hayatlarındaki hızlı değişim, rekabet, çeşitlilik gibi unsurlara ayak uydurmaya çalışmakta ve beraberinde gelen artmış strese de maruz kalmaktadır.

Stres, Latince kökenli olan estrectia kelimesinden gelip, anlamı çekip germektir. Günümüzdeki en çok kullanılan alanlardan biri olan psikolojideki tanımı ise sıkıntı veya zorluk manasına gelen eski Fransızcada ve Ortaçağ İngilizcesinde kullanılan straisse veya stres kelimelerinden gelmektedir [31].

Selye stresi, vücudun kendi üzerinde bulunan baskılara vermiş olduğu genel bir tepki şeklinde tarif etmiştir. Stres tepkisine sebep olan uyarıları ise stres uyaran olarak adlandırmıştır [32].

Stres uyaranlar organizma için dinamik kararlı durumu değiştiren bir seri reaksiyonlara yol açmaktadırlar. Aynı zamanda organizmanın homeostazını sağlamak ve stres koşullarına adaptasyonu sağlamak tüm organizmalar için bir önceliktir. Homeostazın yeniden kurulması ve sürekli aktivasyonunu sağlamak, nöroendokrin ve OSS kontrolünü gerektirmektedir [33]. Stres cevapları SSS ve endokrin sistem ile başlatılır ve özellikle hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF), lokus seruleustan (LC) norepinefrin (NE) salgılanır. Bu hormonların etkisi ile hipofiz ve adrenal bez devreye girer [34].

Kronik stres bazal kan basıncı ve glukokortikoidlerin artışı ile ilişkili iken; akut stres kan basıncını, kalp hızını, plazma glukokortikoid konsantrasyonunu ve kan glikoz düzeylerini hızla arttırmaktadır [35].

Akut strese karşı savaş ya da kaç yanıtının oluşmasının ötesinde, günlük yaşanan olaylar kronik stres sebebi olabilir ve de organizma üzerinde yıpratıcı etkilere sahip olabilmektedirler. Buna rağmen stres ile ilişkili hormonlar vücudu kısa süreli olarak korurlar ve adaptasyonu düzenlerler [36].

Kronik hastalıkları olan ve araştırmalara gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireylerde laboratuvar koşullarında stres yanıtını değerlendirmek için tükürük kortizolü kullanılabilir bir biyomarker olduğu Hellhammer ve ark. çalışmalarında gösterilmiştir [7].

Değişik sağlık durumların akut stres sonrası vücudun kortizol salgımadaki yanıtı değiştirdiği literatürde görülmektedir.

Coppens ve ark çalışmalarında fibromiyalji hastalarından erken çocuklukta sıkıntı yaşamayanlarda bazal kortizol değerlerinin daha yüksek olduğu ve Trier Social Stress Test'e daha düşük bir kortizol cevabı verdiği görülmüştür [37].

Salzmann ve ark çalışmalarında test öncesi stres yanıtını azaltma amaçlı yapılan kısa psikolojik desteğin sağlıklı bireylerin tükürük kortizol cevabını düzelttiği saptanmıştır [38].

Ooishi ve ark çalışmalarında ise yavaş ve hızlı tempolu müzik dinlemenin oksitosin değerlerinde yükselmeye neden olurken kortizol değerlerinde düşüşe neden olduğu görülmüştür [39].

2.3.1. Kortizol

Kortizol adrenal bezde zona fasikulata ve zona retiküleriste üretilir [40]. Adrenal bez böbreğin hemen üzerinde, posteromedial yüzeyinde retroperitoneal yerleşimli, korteks ve medulladan oluşan bir bezdir. Ağırlığının % 90'ını oluşturan adrenal korteks, dıştan içe doğru, zona glomerulosa, zona fasikülata ve zona retikularis olmak üzere 3 zonadan oluşur [40].

Stres durumlarında MSS yoluyla CRH ve ardından plazma ACTH ve kortizol düzeyleri artmaya başlar [41]. İmmün sistem de HHA aks düzenlemesinde etkilidir. Sistemik enfeksiyonlar ve çeşitli inflamatuvar sitokinler HHA aksı aktifleştirerek, CRH ve ACTH üzerinden kortizol salınmasını arttıırırlar [41].

Kortizol referans aralığı ölçüm yöntemine bağlı olarak değişmektedir [42]. Kan kortizol düzeyi ACTH konsantrasyonu ile paralellik gösterir. Gün içinde minimum ve maksimum diurnal ritmi vardır ve periyodiktir. Akşam kortizol konsantrasyonu sabah kortizolünün %50'sinden azdır [43].

Kortizol konsantrasyonunun artması stres, glukokortikoid tedavi, gebelik, depresyon, hipoglisemi ve hipertiroidizm ile ilişkilidir. Kadınlar ve erkekler arasında kortizol konsantrasyonunda fark yoktur ve referans aralığı yaşa bağlı değildir [43].

Kortizolün dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 60 dakikadır, dolayısıyla kan konsantrasyonu hızlı değişir [43].

Tükürük kortizol ölçümü son zamanlarda kolay elde edilebilme ve damar girişimi olmadığından stres faktöründen kaçma amaçlı plazma kortizol ölçümlerine alternatif olarak kullanılmaktadır. Tükürük kortizolünün, serum kortizol düzeyi ile güçlü korelasyonu olup serbest kortizoldeki anlık değişiklikler, birkaç dakika içinde tükürük kortizol konsantrasyonuna yansımaktadır [44, 45].

Cozma ve ark. çalışmalarında tükürük kortizolü ve a-amilazın kardiyovasküler hastalık için potansiyel tanısal araç olabileceğini ve özellikle strese bağlı kardiyovasküler hastalık riskinin açıklanmasında kullanılabileceğini belirtmiştir [46].

Martel ve ark. çalışmalarında hem sağlıklı hem de sosyal fobisi olan gençlerde TSST öncesi ve okul öncesi kortizol değerlerinde anlamlı yükselme bulmuşlardır. Ayrıca kortizolün anksiyete için kabul edilebilir bir marker olarak değerlendirilebileceği kanaatine varmışlardır [47].

Akut dönemde kortizol salınım reaktivitesini tetiklemek için laboratuvar ortamlarında farklı stres protokolleri uygulanmaktadır.

Psikolojik stresi laboratuvar ortamında tetiklemek için en sık kullanılan Trier Social Stress Test (TSST) testidir ve stres sonrası kortizol reaktivitesini en iyi etkileyen uygulama olduğu söylenebilir [48, 49].

Ondan daha az psikolojik stres etkisi olan ancak fiziksel stres etkisi yüksek olan Socialy Evaluative Cold Pressor Task (SECPT) stres testidir [50].

Yukarıda bahsedilen testlere ithafen bir taraftan psikolojik stresi bir mülakat benzeri uygulama diğer taraftan kolunun bir kısmını buzlu suya sokmak çalıştığımız hasta grubu için uygun bulunmadığı için ve sağlık durumunu etkileyebildiğini düşündüğümüz için farklı bir stres testi seçimi yapılmıştır.

Kullandığımız stres testi daha önce Uchino ve ark.'nın kullandığı aritmetik ödevin modifiye edilmiş şeklidir [51].

Sağlıklı gönüllüler ile çalışma yapmadığımız için hipertansif hastaların sensitivitesini göz önünde bulundurarak hastalara testin orijinalinde kullanıldığı gibi yüksek sesli müzik uygulanmamıştır.

Tükürük kortizol değerlerinin akut stres sonrası 10-30 dakika sonrasında maksimum değerlerine ulaştığı ve yaklaşık 60-90 dakika sonra tekrar stres öncesi değerlerine düştüğü bilinmektedir [52-54].

Bu çalışmada tükürük kortizolün reaktivitesini stresin başlangıcından 60 dakikaya kadar, 4 örnek alarak değerlendirmiş bulunmaktayız, buna benzer birçok çalışmanın da bu şekilde ölçüldüğünü görmekteyiz. Örneğin Wirtz ve ark. çalışmalarında 80 dakika içinde 8 örnek, Harmer ve Steptoe 75 dakika içerisinde 5 örnek, Schmidt-Reinwarld ve ark. 100 dakika içerisinde 5 örnek, Wüst ve ark. 60 dakika içerisinde 4 örnek aldığı görülmüştür [54-57].

2.3.2. Stres ve hipertansiyon

Şimdiye kadar yapılan araştırmalardan elde edilen sonuçlar yeterli kanıt sağlamasa bile, stresin hipertansiyon gelişimine pozitif etki ettiği düşünülmektedir.

Laboratuvar ortamında yapılan Matthews ve ark. çalışmalarında psikolojik strese daha yüksek kan basıncı reaktivitesi ile cevap veren genç erişkinlerde orta yaşlara doğru hipertansiyon gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür [1].

Hamer ve Steptoe çalışmalarında ise sağlıklı bireyler arasında psikolojik stres testi sonrası daha yüksek kortizol reaktivitesi ile cevap verenlerin daha sonra hipertansiyon gelişme riski yüksek olduğunu saptamıştır [54].

Genellikle stres sonucu oluşan hipertansiyonun; sempatoadrenal aktivitenin artışına, epinefrin-norepinefrin salınımının artışına ve gelişmiş vasküler tonusa bağlı olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, sempatik sinirlerin aktivasyonu ile başlayan uzun süreli vazokonstriksiyonun adrenerjik reseptörlerin tam blokajı ile önlenemediği gösterilmiştir. Bu nedenle, sempatik sinir sistemi aracılığı ile gerçekleşen vazokonstriksiyonda, katekolaminler dışındaki faktörlerin de aracı olabileceği düşünülmektedir [58].

Hem akut hem kronik stresin cevabı olarak artan plazma glukokortikoidleri metabolize eden enzimlerdeki değişiklikler hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmaktadır. Dolayısı ile strese bağlı olarak glukokortikoidlerin yükselmesi, stresin kalp ve damar sağlığı üzerine olumsuz etki ettiğini göstermektedir [35].

Strese yanıtta daha az uyku süresi olan hastalarda daha uzun süre uyuyanlara göre daha yüksek kan basıncı ve kortizol salınımı olduğu Massar ve ar. çalışmalarında ortaya çıkmıştır [59].

2.3.3. Stres ve diyabet

Kronik psikolojik stresin glikoz ve insülin seviyesini hem direkt hem dolaylı olarak etkileyebildiği yapılan çalışmalarda görülmüştür [60].

Stres diyabetli bireylerde glisemik kontrol bozukluğu ve yaşam tarzı değişikliğine neden olabilmektedir [61].

Tip 2 Diyabetli hastalarda hipotalamik-pituiter-adrenal aktivitenin diyabet komplikasyonları olanlarda daha yüksek olduğu ve komplikasyonların kortizol salınımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir [2].

Hamed ve ark. yaptıkları bir çalışmada hiper kortizoleminin plazma glikoz kontrolü düşük olan T2DM hastalarda kognitif fonksiyon bozukluğunu artırabildiği saptanmıştır [62].

2.4. Kognitif fonksiyon

Kognitif fonksiyon günümüzde halk sağlığı alanında toplumların yaşlanması ve kan basıncı ile olan ilişkisi nedeni ile gündemde olmaya devam etmektedir.

Kognitif terimi Latince 'cognita' sözcüğünden gelmektedir. Bilinç, öğrenme, algılama, zeka, dikkat, hafıza, oryantasyon, eylem, duygu, karar verme, konuşma, düşünme, sorun çözme, okuma-yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin işlevlerini kapsar [63].

Kognitif fonksiyonların değerlendirilebilmesi için tam bir nörofizyolojik inceleme yapılmalıdır. Ancak her zaman bu mümkün değildir ve bazı mini testlerle kognitif fonksiyon değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Kognitif fonksiyon değerlendirilmesi için en yaygın olarak kullanılmakta olan Mini Mental test, Folstein tarafından geliştirmiş olup hastaların kognitif durumunu derecelendirmek için 5-10 dakikada kolayca uygulanabilen bir ölçektir [64].

Richardson ve ark. yaptıkları derlemede statinlerin kullanımı kognitif fonksiyonda olumsuz etki etmediğini ancak yüksek dozda statin kullanımı konusunda yetersiz bilgi olduğunu saptamıştır [65].

2.4.1. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus'ta kognitif fonksiyon

Hem hipertansiyon hem de hipotansiyon bireyin kognitif fonksiyonunu olumsuz etkileyebilmektedir [66].

Tekrarlanan hipoglisemi atakların olası kognitif fonksiyon gerilemeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [67]. Hipergliseminin hem T1DM hem T2DM olan bireylerde kognitif fonksiyon bozukluklarıyla ilişkili olduğu bilinmektedir [67].

Gül ve ark. çalışmalarında diyabetin komplikasyonları arasında olan mikroalbüminüri kognitif fonksiyon ile ilişkili bulmazken nefropatinin gerilemiş kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğunu saptamıştır [68].

Erken yaşta obezite ve hipertansiyonu olan erkeklerde daha sonraki yıllarda kognitif fonksiyonda gerileme yaşanacağı Framingham çalışmasında görülmüştür [69].

Hipertansiyon ve Diyabet varlığının yaşlı hastalarda kognitif fonksiyonu oldukça gerilettiği Hassing ve ark. çalışmalarında saptanmıştır [70].

2.4.2. Kognitif fonksiyon ve Aldosteron

Aldosteron adrenal bezin zona glomerulosa tabakasından üretilirken aynı zamanda anjiotensin sistemi ve potasyum seviyesi ile düzenlenmektedir [40].

Son yıllarda renin-anjiotensin-aldosteron sistemi birçok araştırmacı için çalışma alanı olmuştur ve olmaya da devam edecektir.

Hipertansif hastalarda yüksek aldosteron düzeylerinin gerilemiş kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve antihipertansif tedavi ile birlikte hastaların kognitif fonksiyonunda düzelme yakalanabileceği düşünülmektedir [71].

2.5. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite (FA) tanımlaması, kişinin temel (bazal) seviyesinin üzerinde enerji harcatan, vücudunun büyük kaslarının kontraksiyonu ile meydana gelen hareket olarak yapılabilir [72, 73].

Literatürde fiziksel aktivitenin birçok kronik hastalığın önlenmesinde primer ve sekonder etki ettiği ve ayrıca erken ölümün önlenmesi ile ilişkili olduğu bilinmektedir [74].

FA esnasında tüketilen oksijen miktarını ifade etmek için metabolik eşitlik (Metabolic Equivalent) - MET terimi kullanılmaktadır. 1 MET değeri, vücudun dinlenmiş durumda kilogram başına bir dakikada tükettiği yaklaşık 3,5 ml oksijeni ifade etmektedir [75].

Farklı FA'lara göre enerji harcaması sınıflandırılabilir: düşük fiziksel aktivite (< 3 METs), orta şiddetli fiziksel aktivite (3- 6 METs) ve şiddetli fiziksel aktivite (> 6 METs) [76-78]. FA enerji harcamasının hesaplanmasının yanı sıra, frekansı, süresi, ve şiddeti de önemlidir [72].

Amerikan College of Sports Medicine Birliği (ACSM) ve ADA, genç ve yetişkinlerin haftanın neredeyse her gününde en az 30 dk. orta şiddetli fiziksel aktivite yapmasının gerekli olduğunu önermektedir [78-81].

FA ve egzersizden fayda görebilmek için hastaların en az haftada 3 gün fiziksel aktiviteye katılmaları önerilmektedir [82]. Hatta bu süreyi haftada 5-7 güne çıkartmak için teşvik edilmeleri önerilmektedir [83].

2.5.1. Fiziksel aktivite ve hipertansiyon

Fiziksel aktivitenin sadece sağlıklı bireylerde değil çeşitli sağlık problemleri olanlarda da olumlu etki ettiği bilinmektedir.

Fiziksel aktivitenin hipertansiyonun önlenmesinde pozitif etki sağladığı bilinmektedir. Hem normotansif hem de hipertansif olan bireylerde fiziksel aktivitenin kan basıncını düşürücü yönde etki ettiği yapılan çalışmalarda görülmüştür [84]. Tartışmalı olan konu hipertansif hastalar arasında kime ne kadar, hangi fiziksel aktiviteyi önermek gerektiğidir [85]. Epidemiyolojik çalışmalar düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıkların riskini azalttığını söylemektedir. Hu ve ark. çalışmalarında da düzenli fiziksel aktivite ve önerilen vücut ağırlığında olmak ortayaşlılarda hipertansiyonun gelişmesine karşı koruyucu bulunmuştur [86].

Bireyin FA yapma durumunu değişik psikolojik, biyolojik ve çevresel faktörler etkileyebilmektedir. Dolayısıyla hastaların fiziksel aktivitenin rolünü iyi anlaması ve düzenli fiziksel aktivite yapmalarında sağlık personelinin de önemli rolü bulunmaktadır.

2.5.2. Fiziksel aktivite ve diyabet

Fiziksel aktivitenin düzenli yapılmasının diyabet gelişiminde önleyici etki ettiği bilinmektedir [87]. Düzenli ve düzgün yapılan FA'nın glukoz, lipit ve protein metabolizması üzerine hem kısa hem de uzun süreli olmak üzere faydalı etkileri literatürde tanımlanmaktadır [83, 88]. Fiziksel aktivitenin diyabet önlenmesinde etkili olduğu ve diyabet gelişim riskini taşıyan bireylerde önde gelen yaşam tarzı modifikasyonları arasında olduğu Toumiletho ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda saptanmıştır [89]

Ayrıca düzenli egzersizin, Diyabet hastalarının yaşam kalitesi algılamasını olumlu yönde etkilediği saptanmıştır [90].

Yapılan bir derlemede, FA'nın artmasıyla yaşam kalitesinin de buna bağlı olarak arttığı saptanmıştır [91].

2.5.3. Fiziksel aktivite değerlendirme yöntemleri

Bireylerin FA düzeyini ölçmek için standart bir yöntem yoktur ancak, değerlendirmede kullanılan farklı yöntemler, FA'nın niteliğini ve bazı boyutlarını değerlendirmektedir. Bu yöntemler kabaca objektif yöntemler (Pedometre, Akselerometre vs) ve subjektif yöntemler (Günlük, Kayıtlar, Hatırlama Anketleri vs) olarak sınıflandırılabilir.

Hatırlama anketleri FA'nın subjektif ölçümünü yaparak kişisel davranışlardan az etkilemektedir. Ölçekler genel olarak 7 ile 20 maddeden

oluşmaktadır ve süre olarak farklı zamanlar içerisinde yapılan aktivitelerin tipi, frekansı ve süresini sorgulamaktadırlar [92]. Dezavantajı bazı bireylerin FA ile ilgili son katılımının detaylarını doğru hatırlamada zorluk yaşayabilmeleri olasılığıdır.

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (International Physical Activity Questionnaire - IPAQ) dünyada en yaygın kullanılan ankettir , uzun ve kısa formu mevcuttur [93]. IPAQ ölçeğinin Türkçe geçerlilik çalışması mevcuttur [94].

2.6. Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi toplumun sosyal ve iyilik halinden başlayarak bireyin veya grubun özel durumuna kadar birçok boyut ve faktörü kapsayan tanımlanması zor bir kavramdır [95]. En kapsamlı tanımlı oluşturmak için birçok girişim olmuştur ancak tüm araştırmacıların kabul ettiği bir tanım bulunmamaktadır.

Felce ve Perry çalışmalarında yaşam kalitesini tanımlarken oluşturdukları modelde objektif ve sübjektif etmenleri kapsayan hayatı geniş çapta etkileyen faktörleri bireysel algılamalara göre her birinin önemini içeren bir durum olarak belirlemektedirler [95].

Dünya Sağlık Örgütü'nün sağlığı, sadece hastalığın ve sakatlığın olmaması değil, bedensel, ruhsal ve sosyal olarak tam bir iyilik halinin olması olarak tanımlamasından sonra yaşam kalitesinin önemi artmıştır. Hekimlerin hastalarına önerdikleri tedavi yöntemlerinin takibini yapmak ve hastanın hayatında yaptığı etkileri takip etmek için YK ölçen birçok ölçek kullanılmaktadır.

YK bireyin fiziksel sağlık, psikolojik durum, bireysel inançlar, sosyal ilişkiler ve çevresindeki olaylardan etkilenerek çok geniş bir alanı kapsayan,

karmaşık bir kavramdır [96]. YK bireyin kendi yaşamına ilişkin beklenti ve gerçekleri algılamadan oluşan sübjektif bir doyumdur [97].

Bireyin YK birçok faktörden etkilenmektedir. Hipertansiyon ve Diabetes Mellitus gibi kronik hastalıkların olduğu durumlarda YK'nin sağlıklı bireylere göre oldukça düşük olduğu görülmüştür [98] .

2.6.1. Yaşam kalitesi ve hipertansiyon

Hipertansif hastalarda belirtilen yaşam kalitesi tedavinin takibini yapmak için önemli bir role sahiptir.

Yapılan çalışmalarda hipertansif olgularda en sık kullanılan yaşam kalitesi kriterleri kognitif fonksiyon, semptomatik iyilik hali, cinsel işlev, psikolojik iyilik hali, uyku bozukluğu, sosyal katılım ve genel sağlık boyutlarıdır [99].

Literatürde hipertansiyon hastalarının normotansif bireylere göre daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğu kanıtlanmıştır [100, 101].

Li ve ark. çalışmalarında hipertansiyon varlığından bilinçli olanların yaşam kalite skoru daha yüksek bulunurken bilinçli olmayanlarda bu skorun daha düşük olduğu görülmüştür [102]. Hipertansiyonun yaşlı bireylerde oldukça düşük bir yaşam kalitesine neden olduğu görülmüştür [103].

Hipertansiyon sorununun yanında diğer bir kardiyovasküler hastalığın eklendiği veya KVH gelişme riski yüksek olanlarda sadece hipertansiyon tanısı alanlara göre çok daha düşük YK'nın olduğu saptanmıştır [103].

2.6.2. Yaşam kalitesi ve diyabet

Diyabet kişinin ve toplumun sağlığını olumsuz etkileyerek, yaşam kalitesini ciddi anlamda bozmakta ve ekonomik olarak yük getirmektedir [104, 105]. Diyabet tedavisinin hastanın yaşam kalitesine yansımalarını bilmek ve

onları takip etmek hekim için tedavi protokolleri açısından önemli bir role sahiptir.

Diyabet hastalarının yaşam kalitesinin genel popülasyondan daha düşük olduğu literatürde gösterilmiştir [106]. Diyabeti olanlarda makrovasküler veya non vasküler komplikasyonların yaşam kalitesini düşürdüğü saptanmıştır [107].

Diyabeti olan yaşlı bireylerde insülin kullanımının yaşam kalitesini düşürücü etkiye sahip olduğu bilinmektedir [108].

Ayrıca diyabete eşlik eden başka bir kronik durum mevcut ise yaşam kalitesi daha da düşmektedir [109].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma Mart - Aralık 2017 tarihlerinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı ve Klinik Farmakoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde Hipertansiyon + Diabetes Mellitus (HT+DM) ve Hipertansiyon (HT) tanısı ile takip edilen toplam 62 hastayla gerçekleştirilmiştir.

3.1. Örneklem

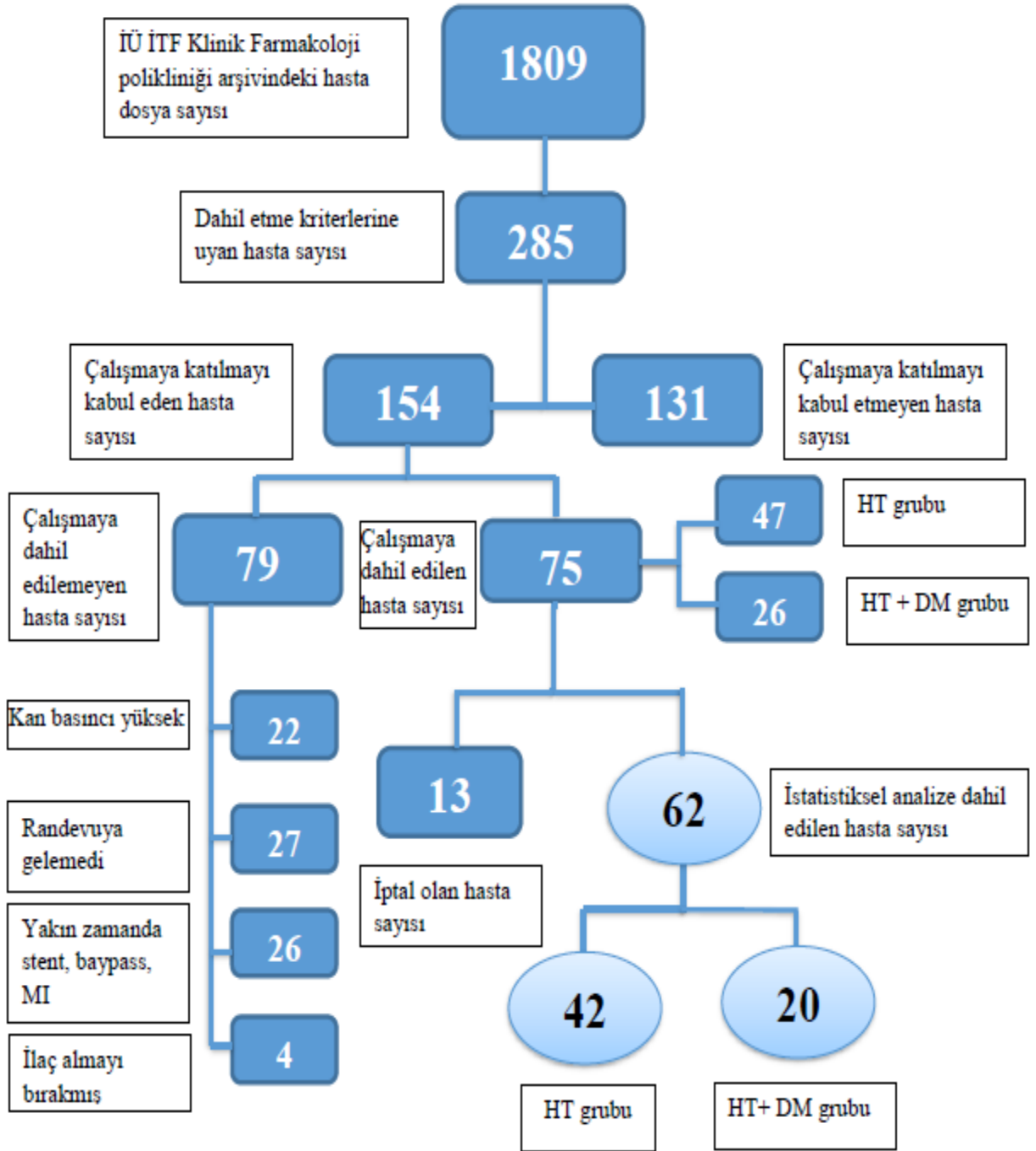
Çalışmanın dizaynında örneklemin daha benzer olması için tek bir poliklinikten takipli olan hastalar seçilmiştir (İÜ İTF).

Farmakoloji polikliniğinde takipli olan toplamda 1809 hasta dosyası çalışmaya kabul edilme kriterlerine göre tarandıktan sonra uygun olan 285 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalar daha sonra telefonla aranarak çalışmaya katılma durumları sorulmuştur. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan 154 tanesine randevu verilmiş, 131 tanesi ile ise iletişime geçilememiştir. Randevu verilen 75 hastadan 13'ü araştırma esnasında çalışmadan dışlanmış ve son istatistik analizine 62 kişi dahil edilmiştir (42 kişi HT, 20 kişi HT + DM).

G*Power 3.1 programı aracılığıyla yapılan örneklem hesaplamasında repeated measures ANOVA ekseninde tekrarlanan 4 ölçüm için 0,25 effect size, 0,05 α , 1- β 'nin 0,99 olduğu hesaplanmıştır.

Örneklememizin hem istatistiksel olarak hem de diğer çalışmalarla Uchino ve ark. 23 kişi, Emmons ve Widner 69 kişi, Wirdz ve ark. 48 kişi ile yaptıkları çalışmalarla kıyasla yeterli olduğunu düşünmekteyiz [51, 55, 110].

Araştırma esnasında hasta takip ve seçme süreci şekil 3-1 özetlenmiştir.



Şekil 3-1: Hasta toplama ve çalışma esnasında testlere gelen hastaların süreci

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Son 3 aydır antihipertansif tedavi kullanıyor olması
2. Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı konmuş ve en az 3 aydır ilaç alıyor olması
3. 40-65 yaş arası olması
4. Erkek cinsiyet olması
5. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamış olması

3.3. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

1. Kadın cinsiyet
2. 40 yaştan genç veya 65 yaştan yaşlı hasta
3. Kontrolsüz kan basıncı (SKB>140 mmHg, DKB>90 mmHg) olması
4. Antipsikotik ilaç kullanıyor olması
5. Mevcut tedavinin 3 aydan kısa bir sürede kullanıyor olması
6. Geçirilmiş MI olması
7. Geçirilmiş inme olması
8. Akciğer hastalığı olması
9. Organ yetmezliği olması
10. Cushing hastalığı olması
11. Aldosteronizm olması
12. Bilgilendirilmiş olur formunu imzalamaması

3.4. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

1. Çalışma esnasında toplamda 4 tükürük örnekleme veremeyen hastalar
2. Stres testini tamamlayamayan hastalar
3. Uygulama sonrası antidepresan kullandığı öğrenilen hastalar

3.5. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olan hastalar seçildikten sonra hasta ile iletişime geçilerek randevu verilmiş ve hasta kararlaştırılan günde uygulama testinin yapılması için çağırılmıştır.

Hastalar geldikten sonra (saat 08:00 – 10:00) çalışma hakkında sözlü bilgilendirme yapılarak gönüllü olur formu imzalatılmıştır. Arkasından kan basıncı ölçümü, nabız dakika sayısı, kalibre edilmiş tartı ve stadiyometre ile kilo ve boy ölçümü yapılmıştır.

Son olarak da aldosteron seviyelerini değerlendirmek amaçlı kan alınması için yetkili hemşirenin yanına yönlendirilmiştir.

Kan alımı az kullanılan koldan iyi klinik uygulamalara uyularak kubital venden miktarı 2 ml olacak şekilde yapılmıştır.

Kan alındıktan sonar örnekler en kısa süre içerisinde İTF Endokrinoloji laboratuvarına gönderilerek aldosteron değerlerine bakılmıştır.

Hastayla randevulaşarak başka bir iş gününe test için randevu verilmiştir (saat 12:00-16:00). Stres testi olası hafta başı ve hafta sonu psikolojik stresinden kaçınmak amaçlı olarak Salı, Çarşamba ve Perşembe günlerinde uygulanmış, Pazartesi ve Cuma günlerinde uygulanmamıştır [111].

Her bir hastaya randevu gününde ve bir gün öncesinde nelere dikkat etmesi gerektiği sözlü ve yazılı olarak belirtilmiştir;

- Hasta testten bir gün önce alkol almayacak.
- Test günü: testten 30 dakika önce herhangi bir şey yiyip içmeyecek
- Test günü: testten 30 dakika önce sigara içmeyecek
- Test öncesi en az bir saatten öncesine kadar şiddetli fiziksel aktivite yapmayacak ve aşırı heyecandan uzak duracak.
- Tükürüğün kan ile kontaminyonundan kaçınmak için testten en az 1 saat öncesinde hasta dişlerini fırçalamayacak [111].

Test için hasta öğleden sonra (12:00-16:00) geldiğinde ilk kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılmıştır. Sonrasında hasta 15 dakika oturarak dinlendirilmiştir. Bu 15 dakika boyunca araştırmacı yardımıyla hastanın sosyo demografik bilgilerini içeren anket, SF 36 formu ve IPAQ formu doldurulmuştur.

Araştırmacı tarafından (bütün hastalar için aynı araştırmacı) hastalara kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılarak 1. tükürük örneği alınmıştır.

Sonrasında 10 dk. aritmetik Stres Testi uygulanmıştır.

Test bittikten hemen sonra (10.dk) kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılmıştır.

Teste başlangıcından 30 dk. sonra 2. tükürük örneği alınarak kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılmıştır.

Test başlangıcından 45 dk. sonra 3. tükürük örneği alınmıştır.

Test başlangıcından 50 dk. sonra kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılmıştır.

Son olarak test başlangıcından 60 dk. sonra 4. tükürük örneği alınmıştır.

Test başlangıcından 70 dk. sonra kan basıncı ölçümü ve nabız dakika sayımı yapılmıştır.

Tüm bu zaman içerisinde hasta sakin bir ortamda oturur pozisyonda durmuş ve araştırmacı dışında herhangi bir kişi veya iletişim aracıyla iletişime geçmemiştir. Yine tüm bu zaman içerisinde hasta ağzına herhangi bir şey sokmamıştır. Tüm bu kurallar için hasta öncesinden bilgilendirilmiştir.

Test bittikten sonra hastaya araştırmacı yardımıyla MMST formu doldurtulmuştur.

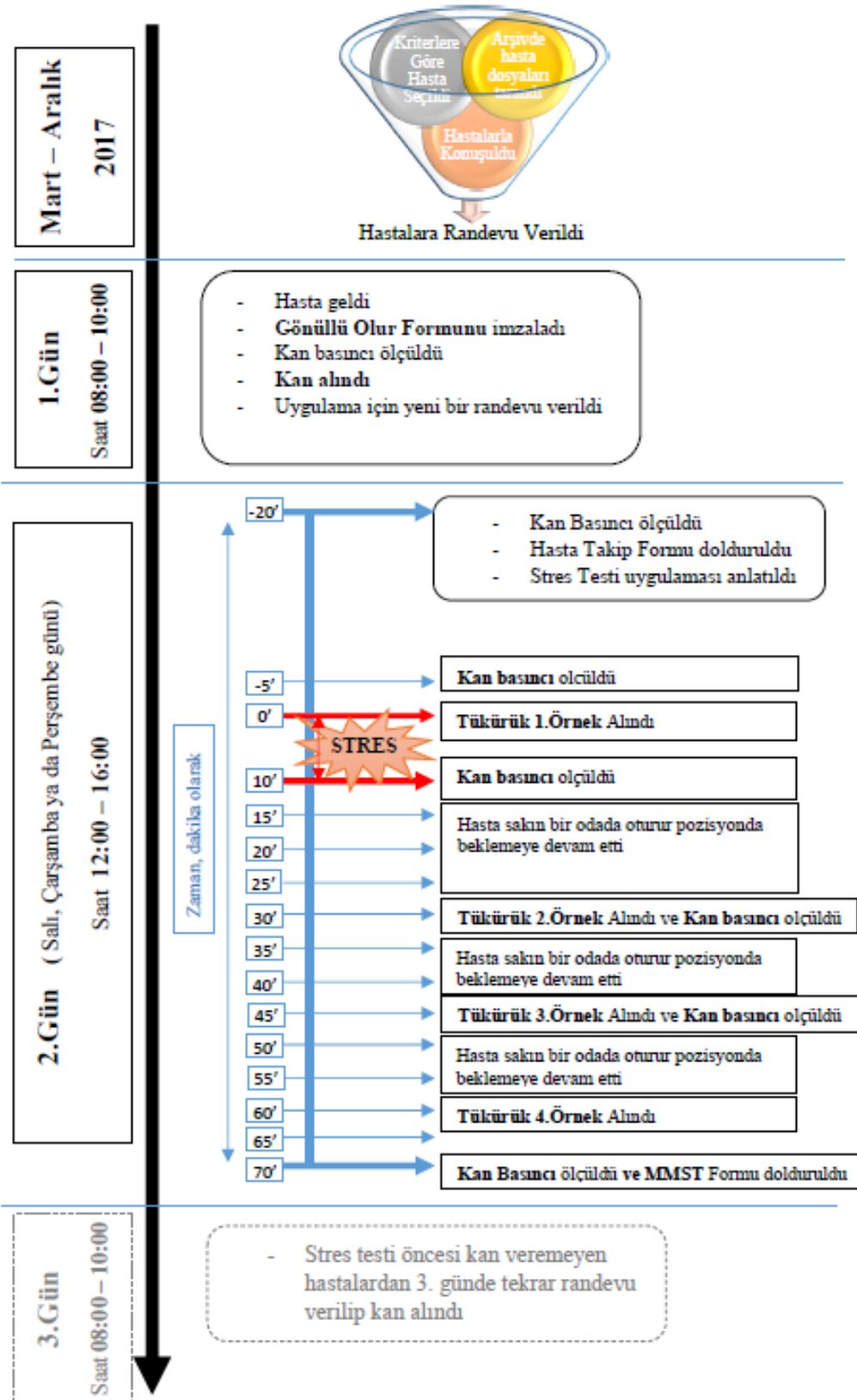
Hastaya katılımından dolayı teşekkür edilerek ve iyi bir şekilde ayrılması sağlanmıştır.

Alınan örnekler test bittikten hem sonra veya en geç 24 saat +4⁰ C sıcaklıkta dolapta bekletildikten sonra İTF merkez biyokimya laboratuvarına değerlendirme için ulaştırılmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların son 3 aydaki biyokimyasal ve kardiyolojik laboratuvar verilerine ulaşarak kayıt altına alınmıştır.

Aşağıdaki şemada (şekil 3-2) çalışma esnasında uygulanan araştırma protokolü özetlenmiştir.





Şekil 3-2: Çalışma protoolü şemasi

3.6. Stres Testi

Kullanılan Stres Testi aritmetik bir problem çözmekten ibaret idi. Uchino ve ark.'nın kullandığı aritmetik ödevin modifiye edilmiş şekli kullanılmıştır [51]. Sakin bir ortamda hastalara matematiksel bir problem çözme olan 4 rakamdan oluşan 6 farklı sayıdan 10 dakika içerisinde 1 veya 2 'şer sayı eksiltmeleri istendi.

Hastanın önüne beyaz A4 formatında bir kağıt verildi ve verilen her bir sayıdan 100 saniye içerisinde eksiltme fonksiyonunu kullanarak hesaplama yapmaları istendi.

Araştırmacı hastanın karşısında durup hesaplamada hasta her yanlış yaptığında uyarı vererek düzeltme yapması istenildi.

İlk 100 saniye bittikten sonra ikinci sayılar verildi ve tekrar devam etmesi istendi.

Test için 10 dakika boyunca hesaplama yapılması istenilen rakamlar aşağıdadır:

- 0. saniye - 100. saniye: 2907-3
- 101. saniye - 200. saniye: 6828-7
- 201. saniye - 300. saniye: 9561-13
- 301. saniye – 400. saniye: 5113-8
- 401. saniye – 500. saniye: 8318-14
- 501. saniye – 600. saniye: 9994-17

Kortizolün günlük biyolojik değerlerinden etkilenmemek için bu çalışmada gün içinde kortizolün daha az hareketli olduğu öğlen ve sonrası saatlerde ölçüm yapılması tercih edilmiştir.

Bizim uygulamamıza benzer Balodis ve ark. çalışmalarında da testi uygulamak için öğleden sonra saatleri tercih etmişlerdir [112].

Hafta başı ve hafta sonu ek stres uyaranlarından kaçınmak amaçlı stres testini Salı, Çarşamba ve Perşembe günlerinde uyguladık. Hafta başı ve hafta

sonu stres uygulamasını yapmamak önerisini Aardal ve Holm çalışmalarında önermişlerdir [111].

3.7. Kanda Aldosteron Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Kanda Aldosteron seviyesinin ölçülmesi için hastalar sabah saat 08:00-10:00 arasında polikliniğe gelerek yetkili hemşire tarafından az kullanılan kol kubital venden iyi klinik uygulamalara uyularak 2 ml'lik EDTA'lı tüpe kan alınmıştır.

Kan alındıktan sonra numune kodlanarak en fazla 2-3 saat +4⁰ C ortamda bekletilerek analiz için İTF Endokrinoloji laboratuvarına gönderilmiştir. Aldosteron değerleri RIA yöntemi ile değerlendirilmiştir.

3.8. Tükürük Kortizol Değerlendirilmesi

Hastalardan aritmetik kognitif stres öncesi 1 defa ve stresten sonra 3 defa olmak üzere toplamda 4 kez salivette® tüplerinde tükürük numunesi alınmıştır. Hastalardan salivette® tüplerin içinde olan pamuk parçasını herhangi bir şeyle dokunmadan direk ağzına sokarak, 30-60 saniye tuttuktan sonra tekrar aynı şekilde tüplere koymaları istenmiştir.

Test bitene kadar tüpler oda sıcaklığında, daha sonrasında ise en fazla 20 saat +4⁰ C ortamda bekletildikten sonra analiz için laboratuvara gönderilmiştir. Tükürük kortizol değerlendirilmesi elektro-kemilüminesans immunassay (ECLIA, Roche Diagnostics) yöntemi ile yapılmıştır.

3.9. Sosyodemografik Veriler

Çalışmada kullanılan sosyodemografik bilgi formu araştırmacı tarafından literatür taranarak hazırlanmıştır.

İlk bölümde gönüllülerin doğum yılı, medeni hali, eğitimi, meslekleri, çocuk sayısı, aile yapısı, ekonomik durumları, kaç yıldır diyabet ve hipertansiyon hastası oldukları sorulmuştur.

İkinci kısımda: ilaç endikasyonu, kullandıkları ilaçlar, boy, kilo, kan basıncı ve nabız, glikoz, biyokimyasal laboratuvar parametreleri sorulmuştur.

3.10. Boy Ölçümü

Gönüllüler ilk geldiklerinde ayakkabısız, ayakta dik durarak, başın en üst noktasından yere kadar olan mesafe kalibre edilerek stadiyometre ile boy uzunluğu ölçülmüştür.

3.11. Vücut Ağırlığı

Gönüllülerin ağırlık ölçümü geldikleri gün sabah 08:00 - 10:00 saatleri arasında, 8 saatlik açlıktan sonra, üzerlerinde hafif giysiler varken ve ayakkabısız, kalibre edilmiş tartı ile yapılmıştır.

3.12. Beden Kitle İndeksi Hesaplaması

Beden kitle indeksi (BKİ) kg/m² olarak hesaplanmıştır ve hesaplama aşağıdaki formülde olduğu gibi yapılmıştır.

$$BKİ \text{ (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{Boy}^2 \text{ (m)}$$

3.13. Kan Basıncı Ölçümü ve Nabız Dakika Sayımı

Sistolik ve diyastolik kan basıncı ve nabız dakika sayımı gönüllüler gelip en az 5 dakika oturarak dinlendikten sonra, oturur pozisyonda, kalp seviyesinde olan sağ koldan elektronik kan basıncı ölçüm (OMRON 705IT modeli) cihazı aracılığıyla hekim olan bir araştırmacı tarafından literatürde önerildiği gibi ölçülmüştür [113]. Tüm ölçümlerde tek bir cihaz kullanılmıştır.

3.14. Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Gönüllülerin yaşam kalitesini SF-36 ile değerlendirilmiştir. SF-36 ölçeği Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sokulmuştur [114]. Koçyiğit ve ark. Türkçeye çevirerek güvenilirlik ve geçerlilik çalışmasını yapmışlardır [115].

Çalışmada SF-36'nın 2. versiyonu kullanılmıştır. Ölçeğin sekiz alt boyutunu oluşturan 36 maddeden hesaplanmıştır; fiziksel fonksiyon (PF), sosyal fonksiyon (SF), fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (RP), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (RE), mental sağlık (MH), dirilik (V), vücut ağrısı (BP) ve sağlığın genel algılanması (GH). Tercih edilen SF-36 ölçeğinin kısa formu son bir haftayı değerlendirmiştir.

Değerlendirme ise Likert tipi sorular aracılığıyla yapılmıştır. Alt ölçekler sağlığı değerlendirmede 0-100 arası veya norma dayalı puanlama (NBS) (ortalama= 50, SD=10) ile değerlendirilmiştir. Standart 0-100 puan değerlendirmesinde 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu göstermektedir. [114-116]. Ölçeğin sonuçlarını yorumlarken NBS'ye göre değerlendirilmesi önerilmektedir [116].

Bu çalışmada SF-36v2, tüm gönüllülerde stres testi için geldikleri günde uygulanmıştır.

3.15. Fizisel Aktivite Değerlendirilmesi

Gönüllülerin fiziksel aktivite düzeyleri ölçümünde Uluslararası Fiziksel Aktivite Formu (IPAQ) kullanılmıştır [93]. Ölçeğin Türkçe geçerlilik ve güvenirlik çalışması Sagam ve ark. tarafından yapılmıştır [117].

Araştırmamızda IPAQ kısa formu kullanılmıştır. Bu formda toplam 7 soru mevcuttur ve yürüme, orta düzeyde ve şiddetli düzeyde fiziksel aktivite konusunda bilgi vermektedir.

IPAQ kısa formunun toplam puanı yürüme, orta ve şiddetli fiziksel aktivitenin süre (dakika) ve sıklık (gün) verilerin toplam puanını kapsamaktadır ve MET-dakika olarak özetlenmektedir [93]. Toplam puanın, sürekli puan MET-dk veya aşağıdaki gibi kategorik olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [93]:

- I. kategori: İnaktif değerlendirilenler: < 600 MET-dakika/hafta
- II. kategori: Minimum aktif değerlendirilenler: 600 - 3000 MET-dakika/hafta
- III. kategori: Fiziksel aktivite düzeyi yeterli değerlendirilenler: >3000 MET-dakika/hafta.

3.16. Kognitif Fonksiyon Değerlendirilmesi

Kognitif fonksiyon değerlendirilmesi literatürde en yaygın kullanılan Mini mental durum değerlendirmesi testi (Mini Mental State Examination – MMSE) ile yapılmıştır [64].

Mini mental değerlendirmesi testinde ilk yayınlandığı 1975 yılından günümüze kadar elde edilen deneyimlerle çeşitli modifikasyonlara gidilmiştir. Test aynı zamanda çeşitli sözcüklerin ve dillerin kullanımını da değerlendirdiği için farklı dillere çevirilerinin yapılması ve bu çevirilerin değerlendirilmesi

gerekmektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Gürgen ve ark. tarafından 2002 yılında yapılmıştır [118].

Test toplam puan skor tablosuna göre yorumlanarak 30 tam puan üzerinden değerlendirilmiştir. 27 ve üzeri puan normal , 20 – 26 puan arası kognitif fonksiyonlarda hafif gerileme, 10 – 19 puan arası orta düzeyde gerileme veya demans durumu, 10 puan ve aşağısı ise ileri düzeyde gerilemeyi veya ciddi demansı göstermektedir [118].

3.17. İstatistiksel Analiz

Verilerin merkezi ölçütleri, sürekli değişkenler ortalama (ort) ve standart sapma (SD) veya medyan (med) ve Inter Quartile Rate (IQR), nitel veriler ise frekans (n) ve yüzde (%) ile özetlenmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelenmiştir.

Değişkenler arası farklılıklar Bağımsız Gruplar T Testi veya Mann Whitney U testi, Ki-kare veya GLM Repeated Measures testi ile değerlendirilmiştir. Verilerin analizi Windows SPSS v21.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.18. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın protokolü ve veri toplama araçları İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 24/06/2016 tarihli ve 12 sayılı toplantısında, 901 Sayı NO ve 2016/829 Dosya No'suyla onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 62 gönüllünün ortalama hipertansiyon tanı süresi $6,29 \pm 4,7$ SD yıl iken, Beden Kitle İndeksi (BKİ) $28,77 \pm 4,67$ SD (kg/m^2), %93,5'inin evli, %33,9'unun üniversite veya daha yüksek öğrenim görmüş olduğu görülmüştür. Gönüllülerin %80,6'sının çekirdek ailede yaşadığı, ekonomik durum açısından ise %61,3'ünün gelir ile giderinin eşit olduğu görülmüştür.

İki grup arasında yaş, hipertansiyon süresi, Beden Kitle İndeksi, medeni durum, yaşadığı aile tipi, eğitim düzeyi ve ekonomik durum bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 4-1).

Tablo 4-1: Çalışmaya katılan gönüllülerin bazı sosyodemografik bilgileri

	HT Grubu (n=42)	HT + DM Grubu (n=20)		P
Yaş (yıl)	53,79 $\pm$ 6,8	55,45 $\pm$ 6,32	t=-0,921	0,361
BKİ (kg/m^2)	28,41 $\pm$ 4,25	29,49 $\pm$ 5,46	t=-0,842	0,403
Medeni durum				
Evli	40 (%95,2)	18 (%90)		
Bekar	0 (0)	1 (%5)	X ² =3,351	0,341
Boşanmış	1 (%2,4)	1 (%5)		
Dul	1 (%2,4)	0 (0)		
Aile tipi				
Çekirdek	34 (%81)	16 (%80)		
Geniş	4 (%9,5)	1 (%5)	X ² =0,719	0,698
Parçalanmış	4 (%9,5)	3 (%15)		
Eğitim			X ² =4,605	0,330

Okur yazar değil	1 (%2,4)	0 (0)		
İlk okul	15 (%35,7)	4 (%20)		
Lise	15 (%35,7)	6 (%30)		
Üniversite	8 (%19)	6 (%30)		
Yüksek Lisans/Doktora	3 (%7,1)	4 (%20)		
Ekonomik durum				
Gelir giderden az	9 (%21,4)	6 (%30)	X ² =1,614	0,446
Gelir giderden eşit	28 (%66,7)	10 (%50)		
Gelir giderden fazla	5 (%11,9)	4 (%20)		
Diyabet tanı süresi (yıl)	NA	6 (3-10)	NA	NA
Hipertansiyon tanı süresi (yıl)	5 (2-9)	6 (2-10)	U=393,5	0,949

Çalışmaya katılan gönüllülerde sistolik ve diyastolik kan basıncı ve nabız dakika sayımı bakımından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 4-2)

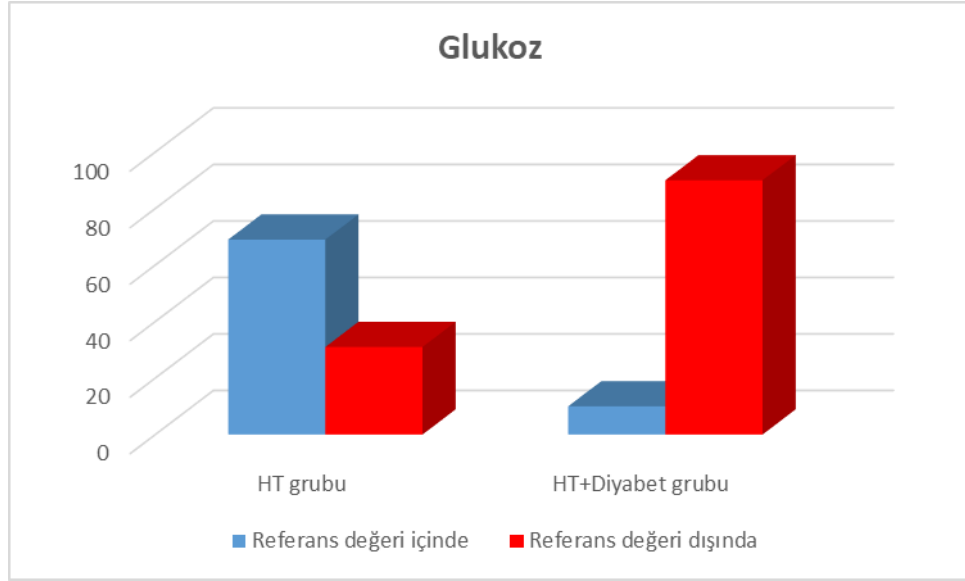
Tablo 4-2: Çalışmaya katılan gönüllülerin kan basıncı ve nabız sayımı değerleri

	HT Grubu	HT + DM Grubu	<i>P</i>	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	131,74±9,4	129,15±10,37	t=0,980	0,331
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	80,88±10,01	75,9±8,3	t=1,929	0,058
Nabız sayısı	77,45±11,46	76,2±8,56	t=0,434	0,666

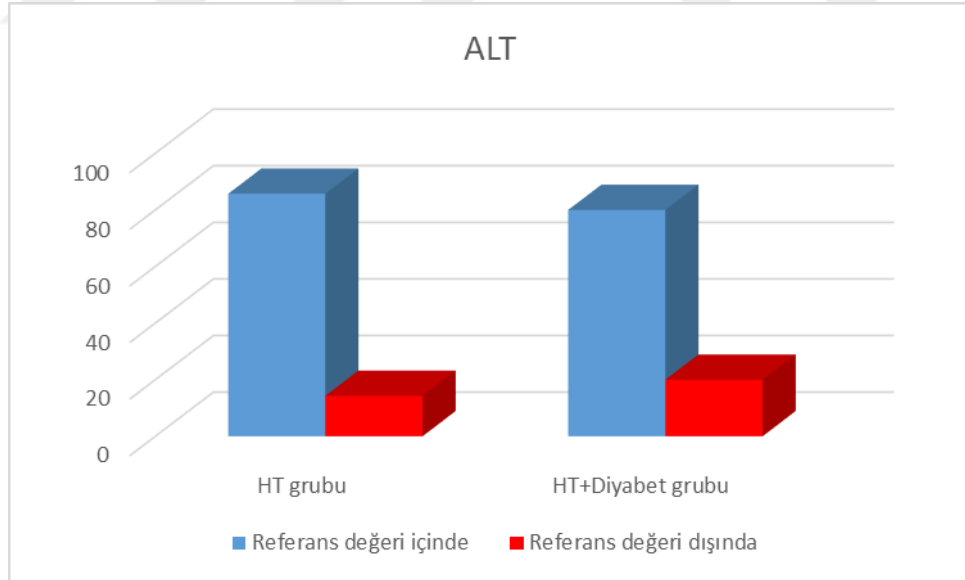
Laboratuvar sonuçları bakımından değerlendirildiğinde ise HT + DM'i olan grubun sadece HT olan gruba göre açlık glikoz değerlerinin daha yüksek, LDL ve total kolesterol değerlerinin ise istatistiksel olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 4-3)

Tablo 4-3: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre bazı laboratuvar değerleri

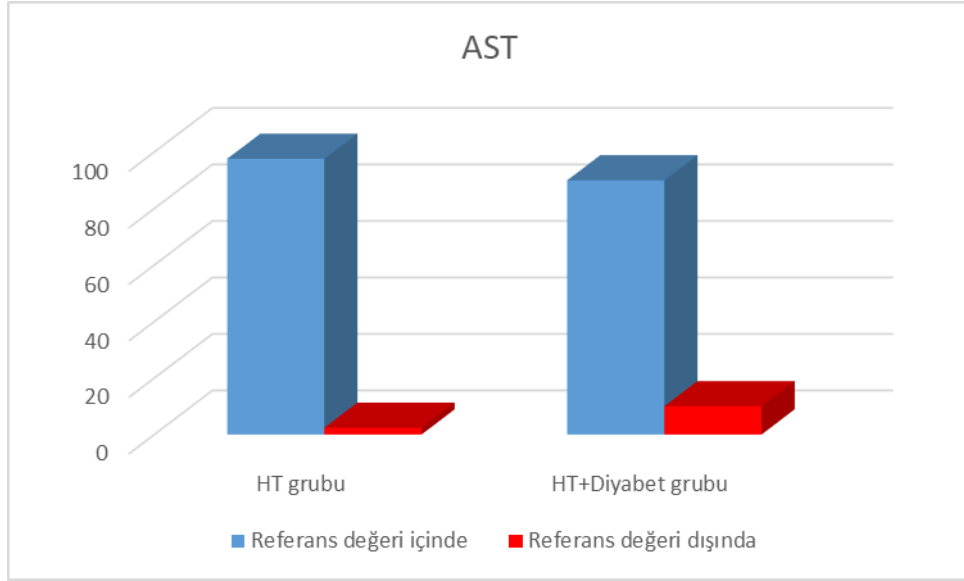
	HT Grubu	HT + DM Grubu		P
Glukoz	93(89-101,5)	137,5(110-183,25)	U=660	<0,001
AST	21(20-25,5)	23,5(19-30,75)	U=369,5	0,891
ALT	26(19,5-34)	30,5(24,25-43,75)	U=453	0,226
CK	109(87-177,5)	122(74,5-160,75)	U=282,5	0,382
Sodyum	142(141-143,5)	142(139,25-142,75)	U=310	0,266
Potasyum	4,5(4,26-4,8)	4,5(4,3-5)	U=432,5	0,377
Klor	101(99-102,5)	98(97,25-100)	U=180,5	0,003
Kalsiyum	9,5(9,25-9,8)	9,6(9,32-9,97)	U=366,5	0,426
LDH	191(172,5-237)	192,5(163-217)	U=282,5	0,382
GGT	30(24,5-43,5)	27(24-56)	U=332,5	0,986
HDL	40(36-51,5)	42,5(39-49,25)	U=434	0,366
LDL	151(123-169,5)	126(99,25-140,75)	U=212	0,007
Total kolesterol	224(191,5-243,5)	205,5(170,5-222)	U=242,5	0,029
VLDL	25(20,5-34,5)	25(21-31,75)	U=313	0,460
Trigliserid	169(110-192)	148,5(107-198,75)	U=350	0,651
Urik asit	5,8(4,95-6,6)	5,3(4,8-6,32)	U=393	0,343



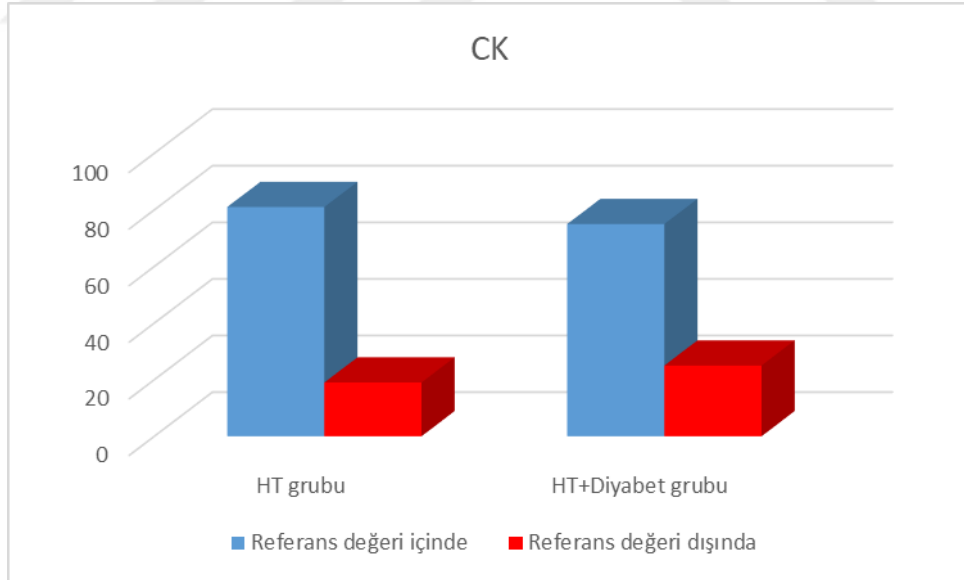
Şekil 4-1: Gruplara göre glukoz değerlerinin referans değer aralığı (70-100 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



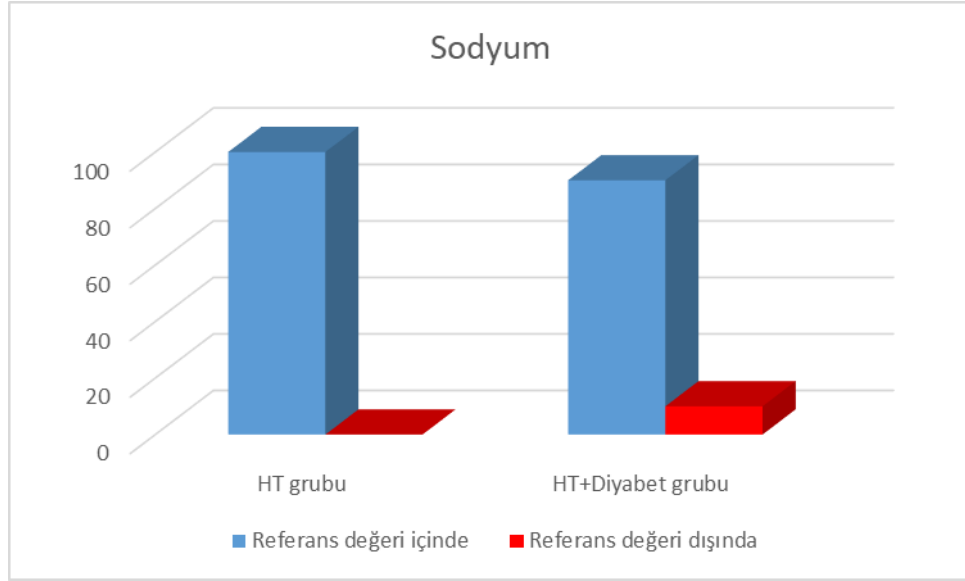
Şekil 4-2: Gruplara göre ALT değerlerinin referans değer aralığı (5-45 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



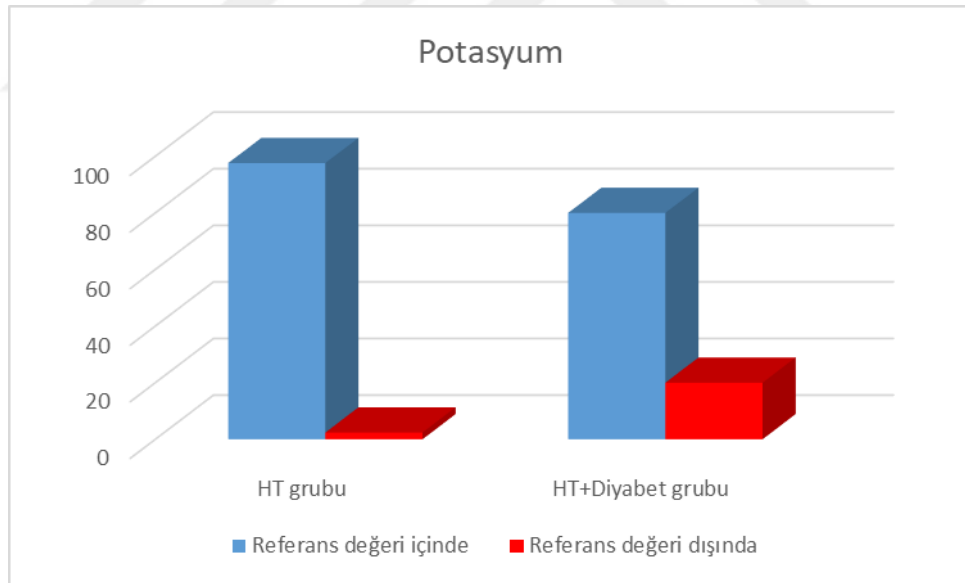
Şekil 4-3: Gruplara göre AST değerlerinin referans değer aralığı (5 - 42 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



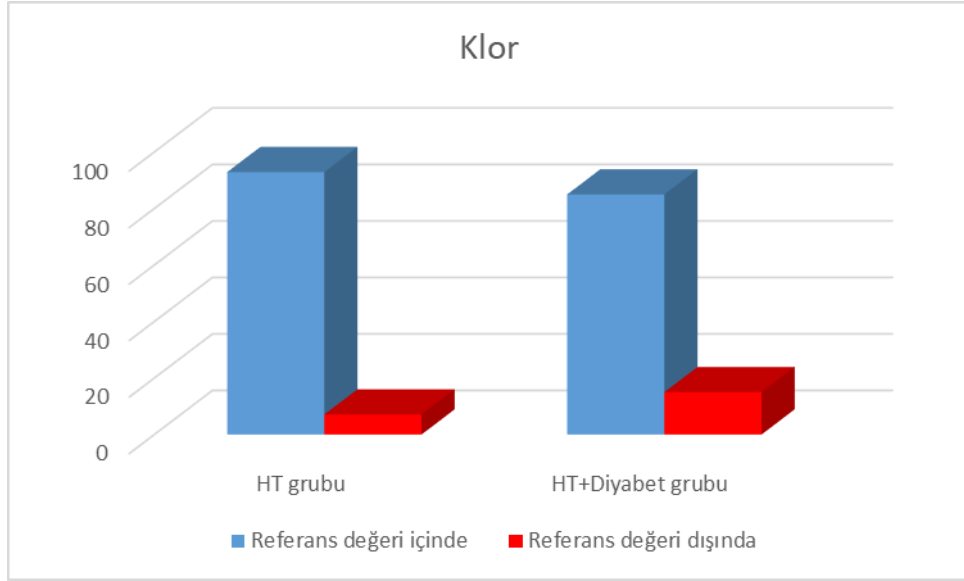
Şekil 4-4: Gruplara göre CK (kreatin kina) değerlerinin referans değer aralığı (30-200 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



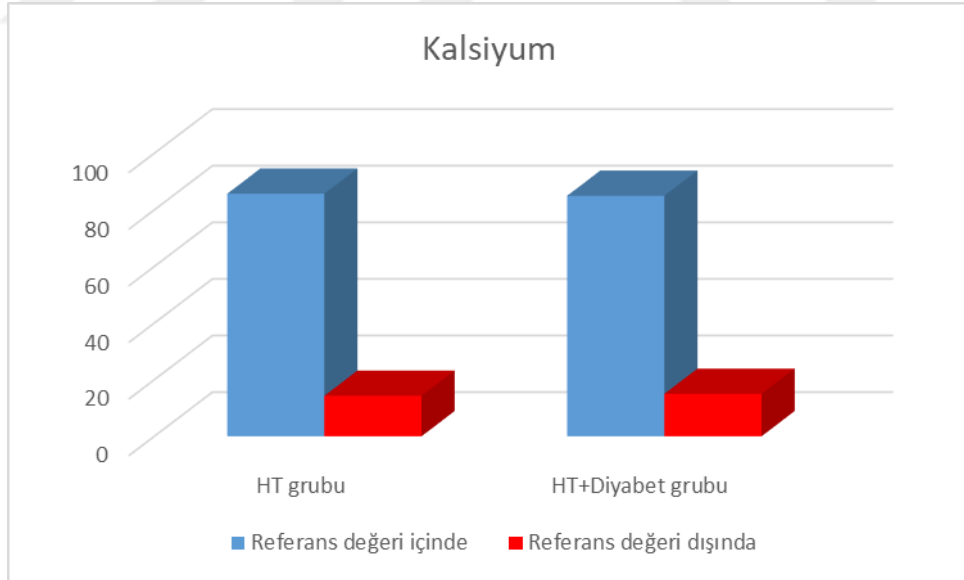
Şekil 4-5: Gruplara göre sodyum değerlerinin referans değer aralığı (135-146 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



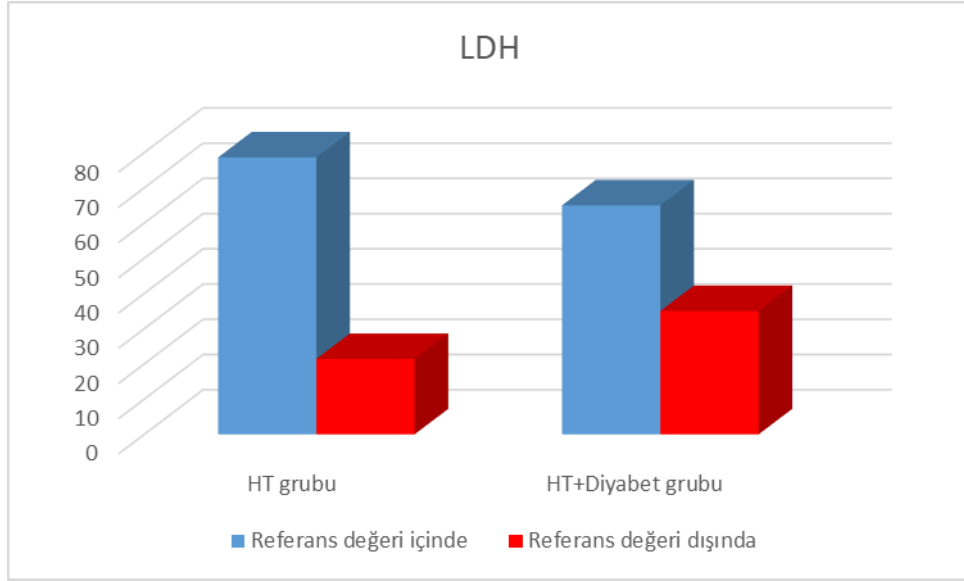
Şekil 4-6: Gruplara göre potasyum değerlerinin referans değer aralığı (3.5-5.1 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



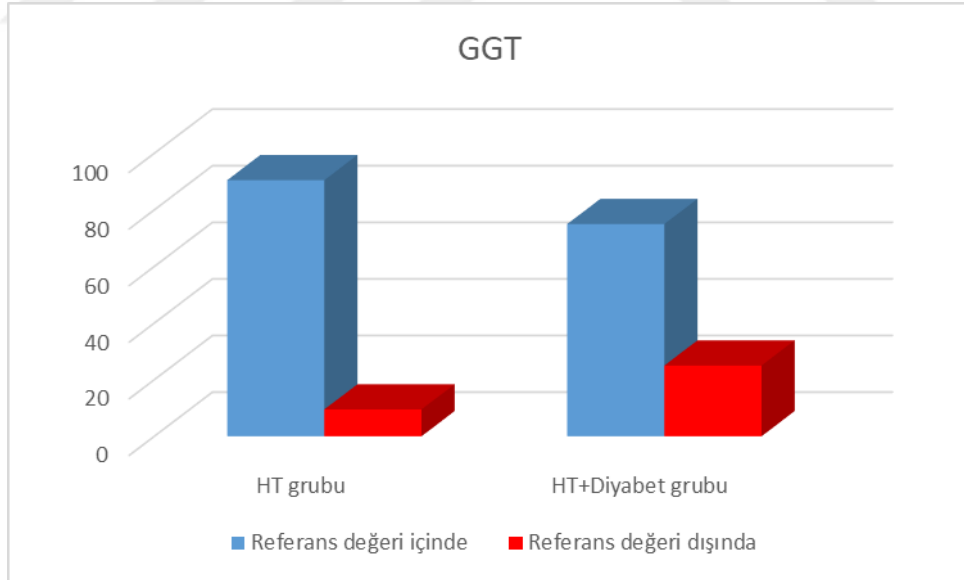
Şekil 4-7: Gruplara göre klor değerlerinin referans değer aralığı (95-107 mmol/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



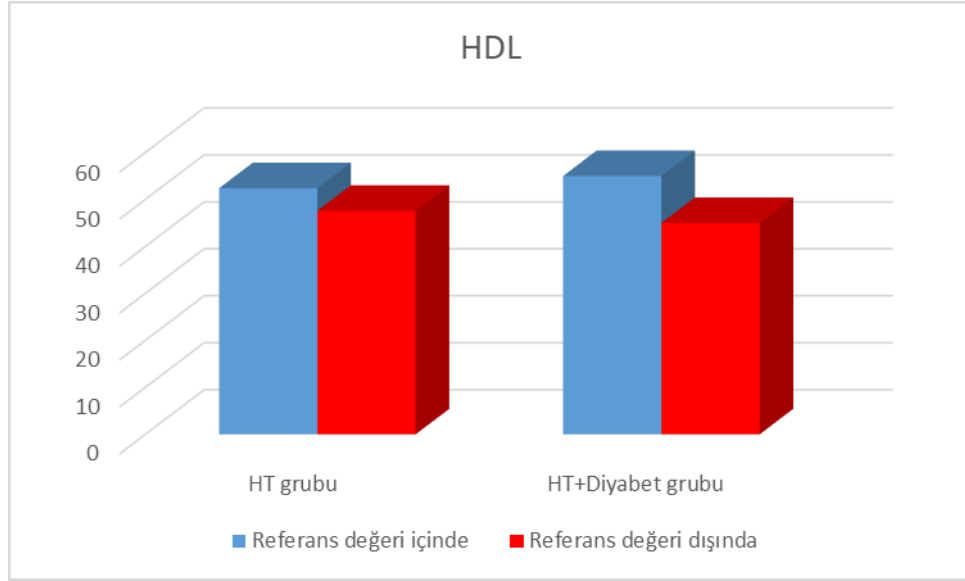
Şekil 4-8: Gruplara göre kalsiyum değerlerinin referans değer aralığı (8.5-10.5 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



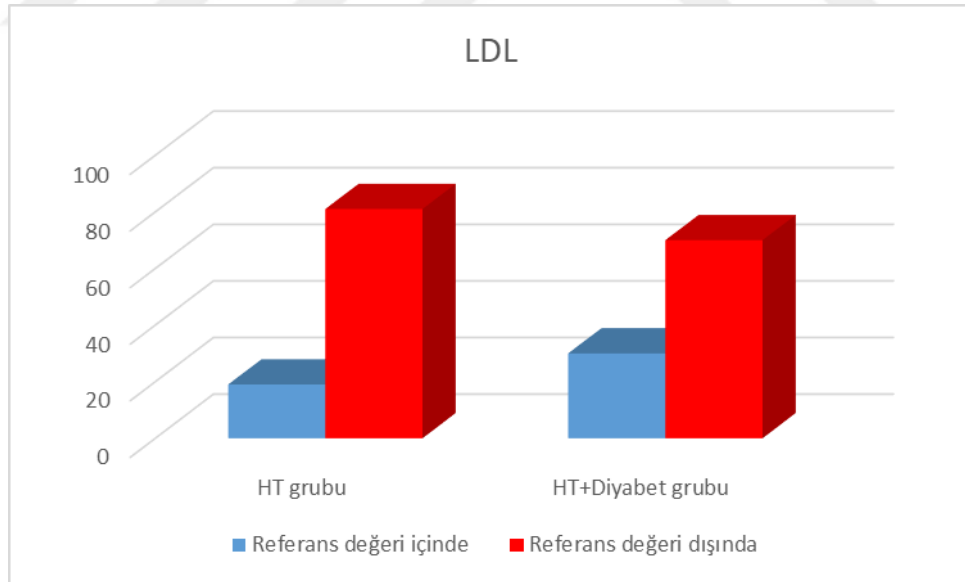
Şekil 4-9: Gruplara göre LDH değerlerinin referans değer aralığı (135-250 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



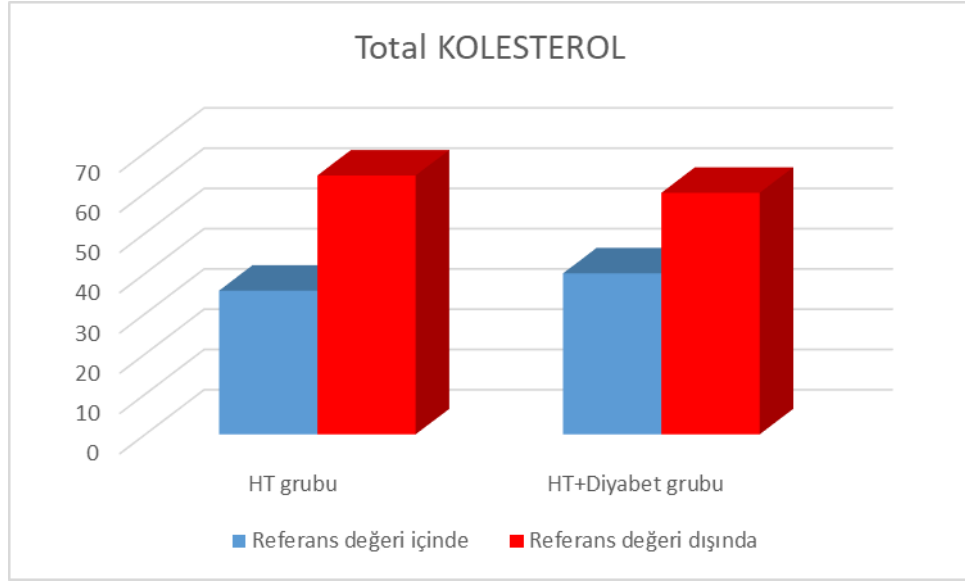
Şekil 4-10: Gruplara göre GGT değerlerinin referans değer aralığı (5-85 U/L) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



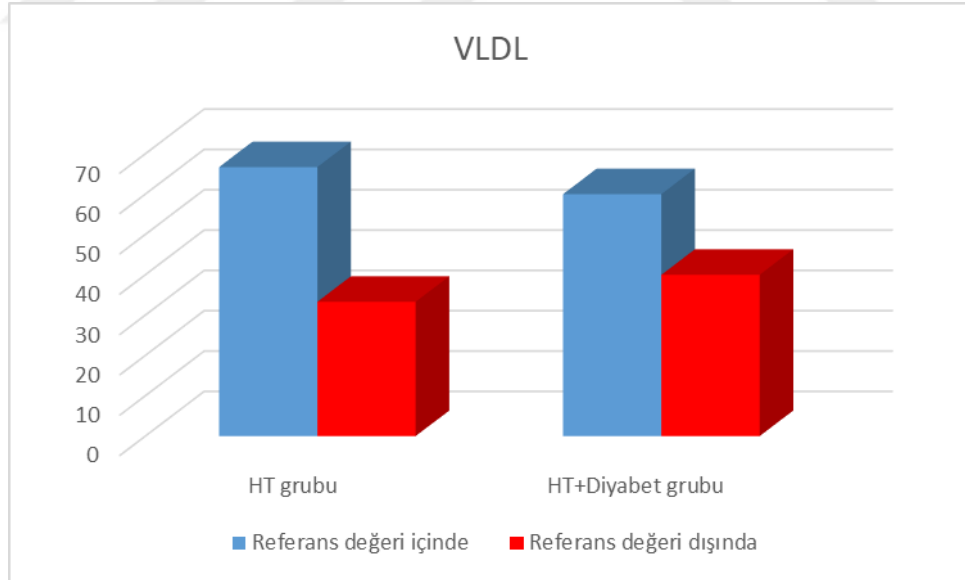
Şekil 4-11: Gruplara göre HDL değerlerinin referans değer aralığı (40 > mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



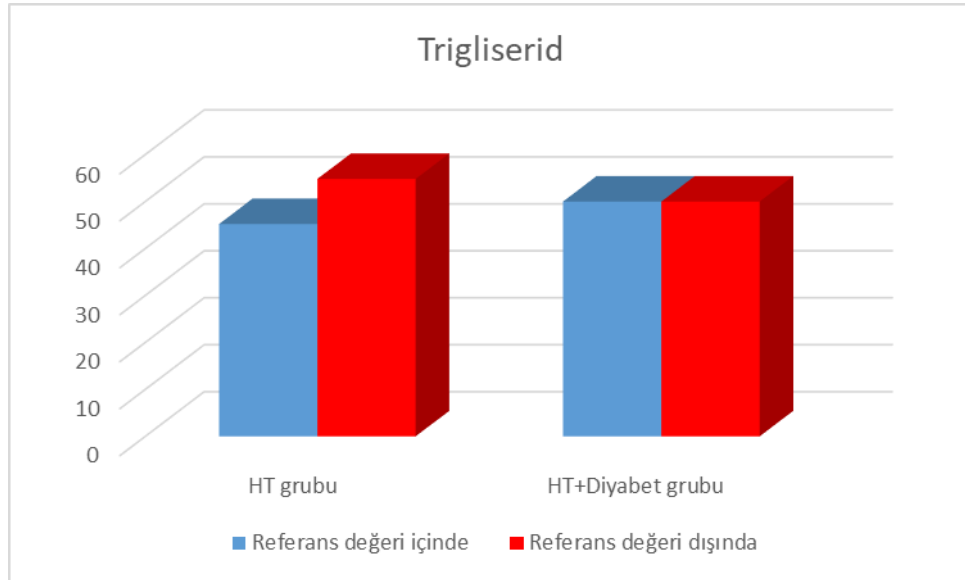
Şekil 4-12: Gruplara göre LDL değerlerinin referans değer aralığı (100-130 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



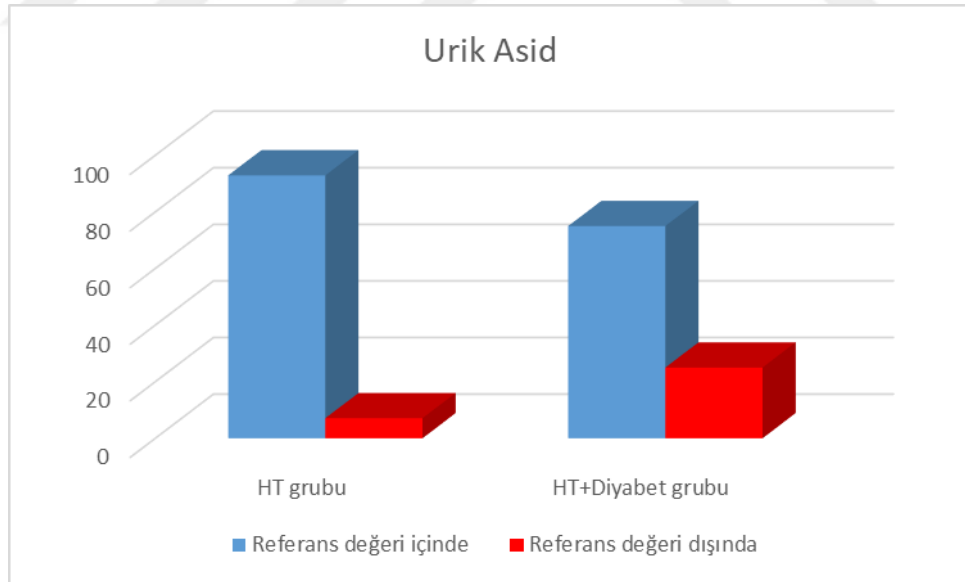
Şekil 4-13: Gruplara göre total kolesterol değerlerinin referans değer aralığı (130-200 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



Şekil 4-14: Gruplara göre VLDL değerlerinin referans değer aralığı (< 30 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



Şekil 4-15: Gruplara göre trigliserit değerlerinin referans değer aralığı (<150 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.



Şekil 4-16: Gruplara göre ürik asit değerlerinin referans değer aralığı (2.5-7.5 mg/dL) içinde olanların ve olmayanların yüzdelik (%) dağılımları.

Tekrarlanan ANOVA testi ile incelendiğinde tükürük kortizol değerlerinin temel etkisi (zaman) [$F(1,842, 60) = 8,771, p < 0,0001$] istatistiksel olarak anlamlı değişirken, grup değişkeni ve zaman X grup etkileşimi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. (Tablo 4-4)

Kortizol değerlerinin post hoc ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 2. ölçümün 1. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş sergilediği ve de 3. ve 4. ölçümlerin 2. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır. (Şekil 4-17)

Grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimiz zaman HT+DM grubunda tükürük kortizol değerlerinin 1. ile 2. ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, 3. (Ort=290,8) ve 4. ölçümlerin (Ort=261,95), 2. ölçüme (Ort=329,5) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.

HT grubunda ise tükürük kortizol değerlerinin 1. ile 2. ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, 4. ölçümün (Ort=225,74), 2. (Ort=294,09) ve 3. (Ort=269,86) ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tekrarlanan ANOVA testi ile incelendiğinde sistolik kan basıncı değerlerinin temel etkisinin [$F(2,185, 60) = 12,080, p < 0,0001$] istatistiksel olarak anlamlı değişirken, grup değişkeni ve zaman X grup etkileşimi açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanamamıştır. (Tablo 4-4).

Sistolik kan basıncı değerlerinin post hoc ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 2. ölçümün 1. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş sergilediği ve de 3., 4. ve 5. ölçümlerin 2. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde HT grubunda sistolik kan basıncı değerlerinin 2. ölçümde (Ort=145,43) 1. ölçüme (Ort=131,74) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yükseliş sergilediği ve 3. (Ort=135,09), 4. (Ort=133,69), 5.

ölçümlerin (Ort=132,05) 2. ölçüme (Ort=145,43) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır.

HT+DM grubunda ise sistolik kan basıncının 2. ölçümünün (Ort=139,25) 1. ölçüme (Ort=129,15) göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş sergilediği ve 3. (Ort=128,7), 4. (Ort=127,1), 5. ölçümlerin (Ort=127,55) 2. ölçüme (Ort=139,25) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır.

Tekrarlanan ANOVA testi ile incelendiğinde diyastolik kan basıncı değerlerinin temel etkisinin [$F(2,793, 60) = 6,043, p=0,001$] istatistiksel olarak anlamı değişirken, grup değişkeni ve zaman X grup etkileşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4-4).

Diyastolik kan basıncı değerlerinin post hoc ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 2. ölçümün 1. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş sergilediği ve 3., 4., 5. ölçümlerin 2. ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır.

Grupları ayrı ayrı değerlendirdiğimiz zaman HT grubunda diyastolik kan basıncı değerlerinin 2. ölçümünün (Ort=86,52) 1. ölçüme (Ort=80,88) göre istatistiksel olarak anlamlı yükseliş sergilediği ve 3. (Ort=81,26), 4. ölçümlerin (Ort=80,05), 2. ölçüme (Ort=86,52) göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş sergilediği saptanmıştır. (Tablo 4-4)

HT+DM grubunda ise diyastolik kan basıncı değerlerinin ölçümler arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tekrarlanan ANOVA testi ile incelendiğinde nabız dakika sayısı değerlerinin temel etkisinin [$F(2,033, 60) = 13,259, p<0,0001$] istatistiksel olarak anlamı değişirken, grup değişkeni ve zaman X grup etkileşimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Tablo 4-4).

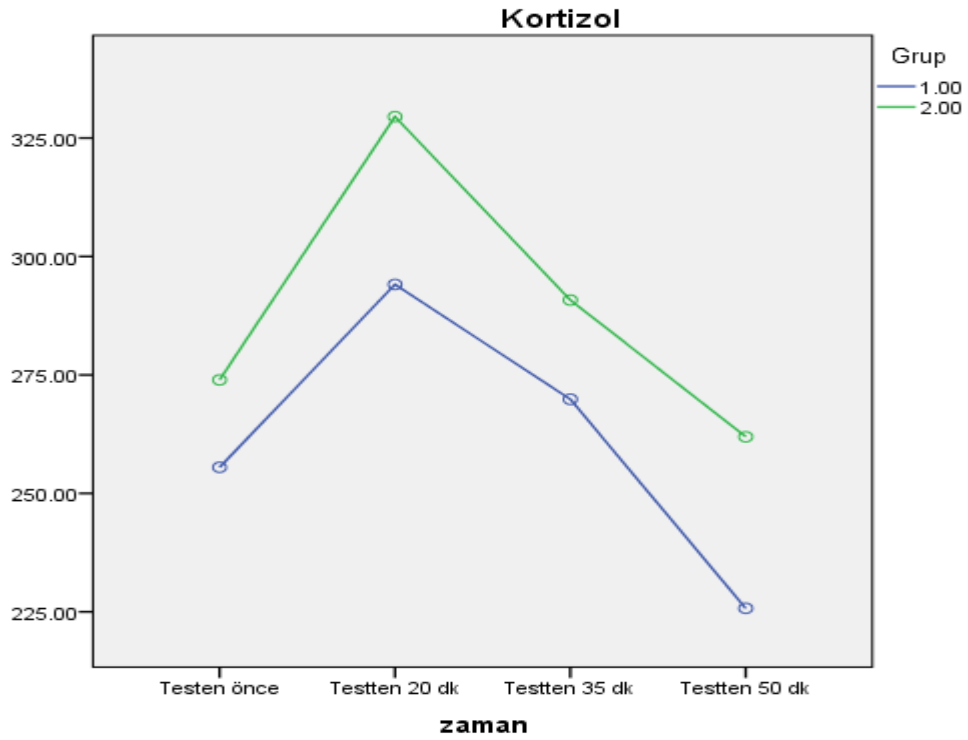
Nabız dakika sayısı değerlerinin post hoc ikili karşılaştırmalarına bakıldığında 2. ölçümün, 3., 4. ve 5. ölçümlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde HT grubunda nabız dakika sayısı değerlerinin 1. ile 2. ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 3. (Ort=74,95), 4. (Ort=74,26) ve 5. ölçümlerin (Ort=72,17), 2. ölçüme (Ort=78,98) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür.

HT+DM grubunda ise nabız dakika sayısı değerlerinin 1. ile 2. ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, 3. (Ort=73,4), 4. (Ort=72) ve 5. ölçümlerin (Ort=73,05), 2. ölçüme (Ort=78,45) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür.

Tablo 4-4: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan ölçümlerinin istatistiksel değerlendirmesi

	Zaman			Grup			Zaman x Grup		
	<i>F</i>	<i>d.f.</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>d.f.</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>d.f.</i>	<i>p</i>
Kortizol	8,771	1,842, 60	<0,0001	0,697	1, 60	0,407	0,235	1,842, 60	0,773
Sistolik kan basıncı	12,080	2,185, 60	<0,0001	2,590	1, 60	0,113	0,313	2,185, 60	0,751
Diastolik kan basıncı	6,043	2,793, 60	0,001	3,930	1, 60	0,052	0,437	2,793, 60	0,713
Nabız	13,259	2,033, 60	<0,0001	0,125	1, 60	0,725	0,702	2,033, 60	0,506



Şekil 4-17: Grupların tükürük kortizol değerlerin ölçümler arasındaki (ng/dl) değişimi.

Grup 1: HT grubu, Grup 2: HT +DM grubu.

Tablo 4-5: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan tükürük kortizol ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri

Grup		Ortalama	SD
HT grubu	Testten önce	255,50	91,65
	Testten 20 dk	294,09	127,47
	Testten 35 dk	269,86	145,06
	Testten 50 dk	225,74	124,93
HT+DM grubu	Testten önce	273,95	131,14
	Testten 20 dk	329,50	197,85
	Testten 35 dk	290,80	164,51
	Testten 50 dk	261,95	145,95

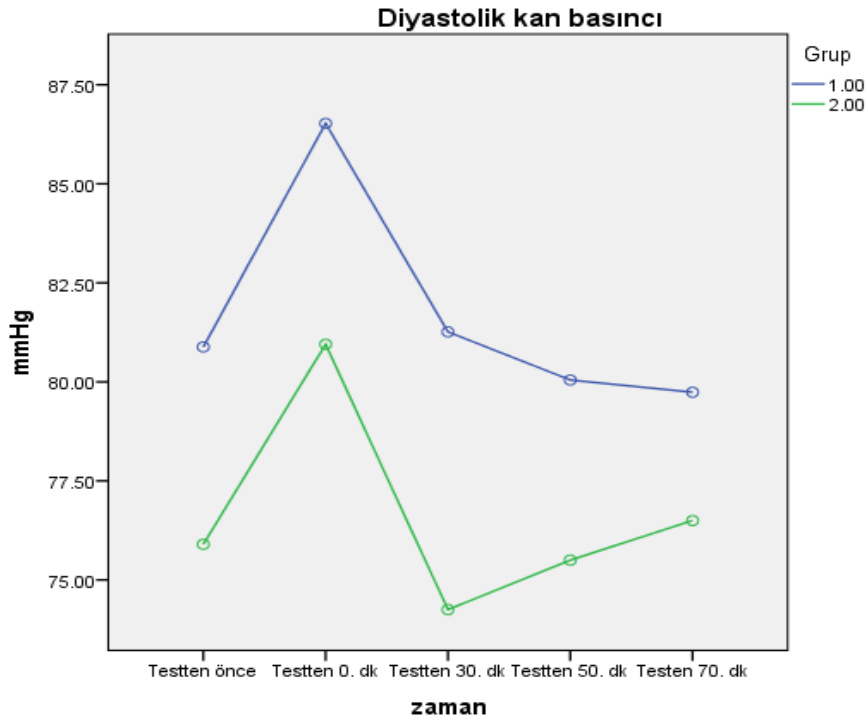


Şekil 4-18: Grupların sistolik kan basıncı (mmHg) değerlerin ölçümler arasındaki değişimi.

Grup 1: HT grubu, Grup 2: HT +DM grubu.

Tablo 4-6: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan sistolik kan basıncı ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri

Grup		Ortalama	SD
HT grubu	Test öncesi	131,74	9,40
	Testten 0 dk sonrası	145,43	15,63
	Testten 30 dk sonrası	135,09	14,06
	Testten 50 dk sonrası	133,69	15,32
	Testten 70 dk sonrası	132,05	24,81
HT+DM grubu	Test öncesi	129,15	10,37
	Testten 0 dk sonrası	139,25	12,07
	Testten 30 dk sonrası	128,70	12,74
	Testten 50 dk sonrası	127,10	15,58
	Testten 70 dk sonrası	127,55	15,03

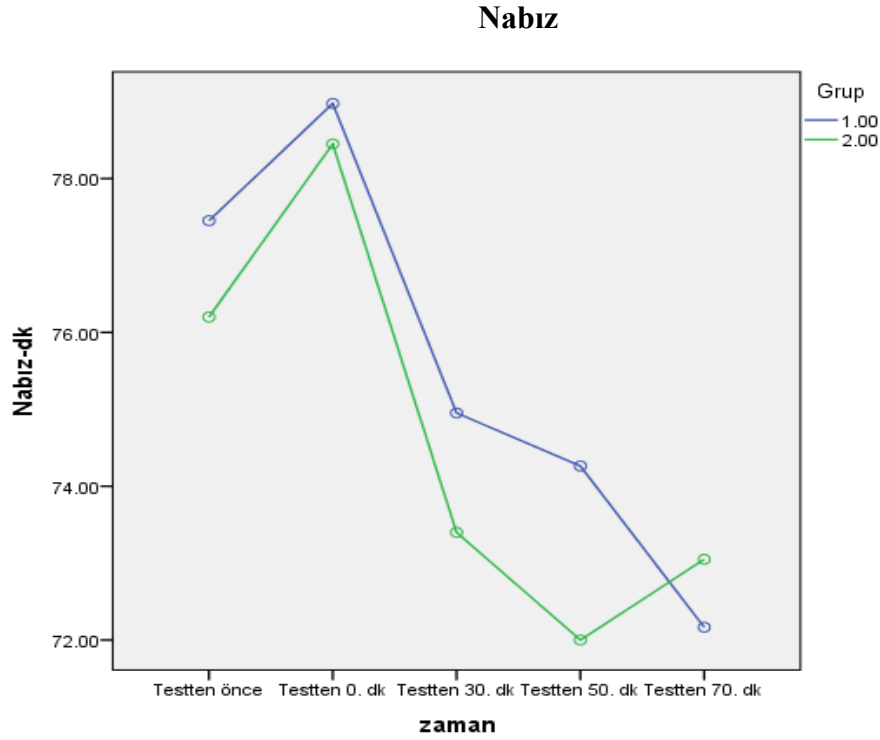


Şekil 4-19: Grupların diyastolik kan basıncı (mmHg) değerlerin ölçümler arasında değişimi.

Grup 1: HT grubu, Grup 2: HT +DM grubu.

Tablo 4-7: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan diyastolik kan basıncı ölçümlerinin ortalama ve Standart Sapma değerleri

Grup		Ortalama	SD
HT grubu	Test öncesi	80,88	10,01
	Testten 0 dk sonrası	86,52	12,78
	Testten 30 dk sonrası	81,26	11,55
	Testten 50 dk sonrası	80,05	11,61
	Testten 70 dk sonrası	79,74	16,66
HT + DM grubu	Test öncesi	75,90	8,30
	Testten 0 dk sonrası	80,95	9,78
	Testten 30 dk sonrası	74,25	10,17
	Testten 50 dk sonrası	75,50	8,96
	Testten 70 dk sonrası	76,50	7,45



Şekil 4-20: Grupların nabız sayımı değerlerin ölçümler arasında değişimi.

Grup 1:HT grubu, Grup 2: HT +DM grubu.

Tablo 4-8: Çalışmaya katılan gönüllülerin HT ve HT + DM gruplarına göre tekrarlanan nabız sayımlarının ortalama ve Standart Sapma değerleri

Grup		Ortalama	SD
HT grubu	Test öncesi	77,45	11,46
	Testten 0 dk sonrası	78,98	11,63
	Testten 30 dk sonrası	74,95	10,34
	Testten 50 dk sonrası	74,26	9,66
	Testten 70 dk sonrası	72,17	15,25
HT+DM grubu	Test öncesi	76,20	8,56
	Testten 0 dk sonrası	78,45	10,23
	Testten 30 dk sonrası	73,40	7,75
	Testten 50 dk sonrası	72,00	7,18
	Testten 70 dk sonrası	73,05	7,99

Aşağıdaki tabloda çalışmaya dahil olan tüm hastaların kullandıkları ilaç grupları özetlenmiştir. En sık kullanılan ilaç grubunun ARB, en az kullanılan ilaç grubunun ise PPI olduğu görülmüştür.

Tablo 4-9: Gönüllülerin kullanmakta oldukları ilaç grupları

İlaç grupları	Hasta sayısı
ACE-I	10
BB	26
KKB	28
DIÜRETİK	18
ARB	41
AC	17
İnsulin	4
Oral antidiabetikler	25
Antidislipidemik (Statinler)	11
PPI	2
Diğer ilaçlar	3

ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker; ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri; AC – Antikoagulantlar; PPI - Proton Pomp İnhibitorle

Kullanılan tüm ilaçlar kombinasyonları ile birlikte incelendiğinde en sık kullanılan kombinasyonun KKB + ARB + Diüretik olduğu görülmüştür. Tüm ilaçların ve kombinasyonlarının kullanım sıklığı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4-10: Gönüllülerin toplam ilaç kullanımları ve kombinasyonları

İlaç kombinasyonları	Sayı	İlaç kombinasyonları	Sayı
ACE-I	3	ARB + KKB + BB + ST	1
BB	2	ARB + KKB + INSULİN + OAD	1
KKB	2	ARB + DİÜRETİK + PPI	1
ARB	4	ARB + DİÜRETİK + KKB + OAD	1
ACE + DİÜRETİK	1	ARB + DİÜRETİK + AC + KKB	1
BB + ACE-I	2	ARB + DİÜRETİK + AC + ST	1
BB + İNSULİN	1	BB + ARB + OAD + ST + AC	1
BB + OAD	1	KKB + AC + ACE-I + BB + ST	1
BB + ST	1	ARB + KKB + BB + AC + ST	1
ARB + KKB	3	ARB + KKB + BB + OAD + AC	1
ARB + DİRETİK	2	ARB + OAD + AC + BB + ST	1
ARB + AC	2	BB + ACE + KKB + OAD + ST + AC	1
ARB + OAD	1	AC + ARB + İNSULİN + OAD + PPI	1
ARB + ST	1	ARB + KKB + BB + ST	1
ACE-I + BB + OAD	1	ARB + KKB + İNSULİN + OAD	1
BB + ACE-I + DİÜRETİK	1	ARB + DİÜRETİK + PPI	1
BB + DİÜRETİK + AC	1	ARB + DİÜRETİK + KKB + OAD	1
BB + ARB + KKB	2	ARB + DİÜRETİK + AC + KKB	1
BB + AC + ST	1	ARB + DİÜRETİK + AC + ST	1
BB + OAD + ST	1	BB + ARB + OAD + ST + AC	1
KKB + BB + AC	1	ARB + DİÜRETİK + OAD	2

KKB + BB + OAD	1	ARB + KKB + BB + DİÜRETİK	1
KKB + ARB + DİÜRETİK	5	ARB + KKB + BB + OAD	1
KKB + OAD + ARB	3	BB + ACE + KKB + OAD + ST + AC	1
ARB + BB + AC	1	AC + ARB + İNSULİN + OAD + PPI	1
ARB + DİÜRETİK + BB	1		

ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker; ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri; AC – Antikoagulantlar; ST – Statinler; OAD - Oral Antidiyabetik; PPI - Proton Pomp İnhibitorler



Çalışmaya dahil olup antihipertansif ilaç kullananların çoğu ARB kullanırken, 40 hasta (%64,52), en az kullanılan antihipertansif ilaç grubunun ACE-i olduğu görülmüştür, 11 hasta (%17,74). (Tablo 4-11)

Tablo 4-11: Antihipertansif ilaçlara göre grupların ilaç alma durumu.

Antihipertansiv ilaç grupları	HT grubu		HT + DM grubu		Toplam	
	Kullanan n(%)	Kullanmayan n(%)	Kullanan n(%)	Kullanmayan n(%)	Kullanan n(%)	Kullanmayan n(%)
ACE-i	8(19,05)	34(89,95)	3(15)	17(85)	11(17,74)	51(82,26)
BB	15(35,71)	27(64,28)	11(55)	9(45)	26(41,93)	36(58,06)
KKB	19(45,24)	23(54,76)	9(45)	11(55)	28(45,16)	34(54,84)
DIÜRETİK	15(35,71)	27(64,28)	3(15)	17(85)	18(29,03)	44(70,97)
ARB	27(64,28)	15(35,71)	13(65)	7(35)	40(64,52)	22(35,48)

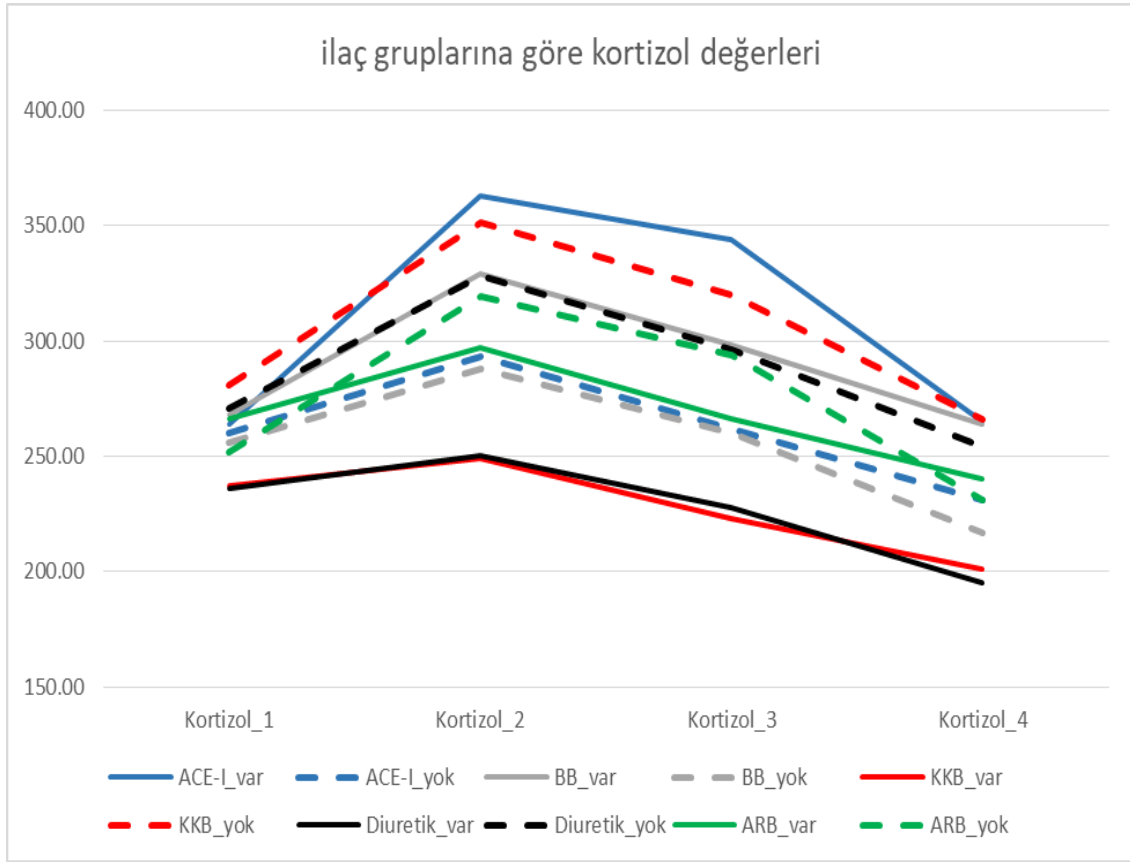
ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker; ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri;

Hem tek kullanılan hem de kombinasyon olarak kullanılan antihipertansif ilaçlar incelendiğinde en sık kullanılan kombinasyonun KKB + ARB + DİÜRETİK ve ARB + KKB olduğu görülmüştür. Diğer kombinasyonlar tablo 4-12’de özetlenmiştir.

Tablo 4-12: Tüm hastalar için antihipertansif ilaçların kombinasyonları.

Antihipertansif ilaçların kombinasyonları	Sayı
ACE-I	3
BB	7
KKB	2
ARB	9
ACE + DİÜRETİK	1
BB + ACE-I	3
KKB + BB	2
ARB + BB	3
ARB + KKB	7
ARB + DİÜRETİK	6
BB + ACE-i + DİÜRETİK	1
BB + DİÜRETİK	1
BB + ARB + KKB	6
BB + ACE-i + KKB	2
KKB + ARB + DIURETK	7
ARB + DIURETK + BB	1
ARB + KKB + BB + DİÜRETİK	1
Toplam	62

ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker; ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri;



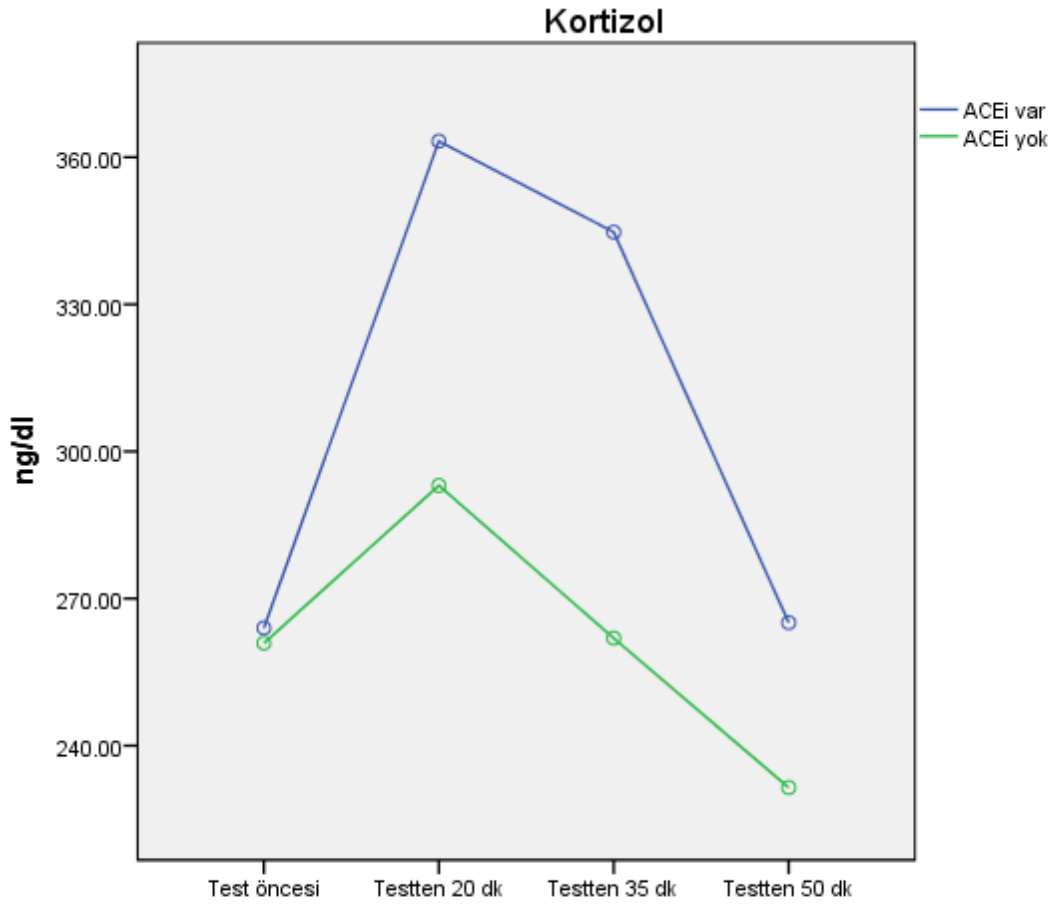
Şekil 4-21: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı antihipertansif ilaç gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.

ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker;
ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri;

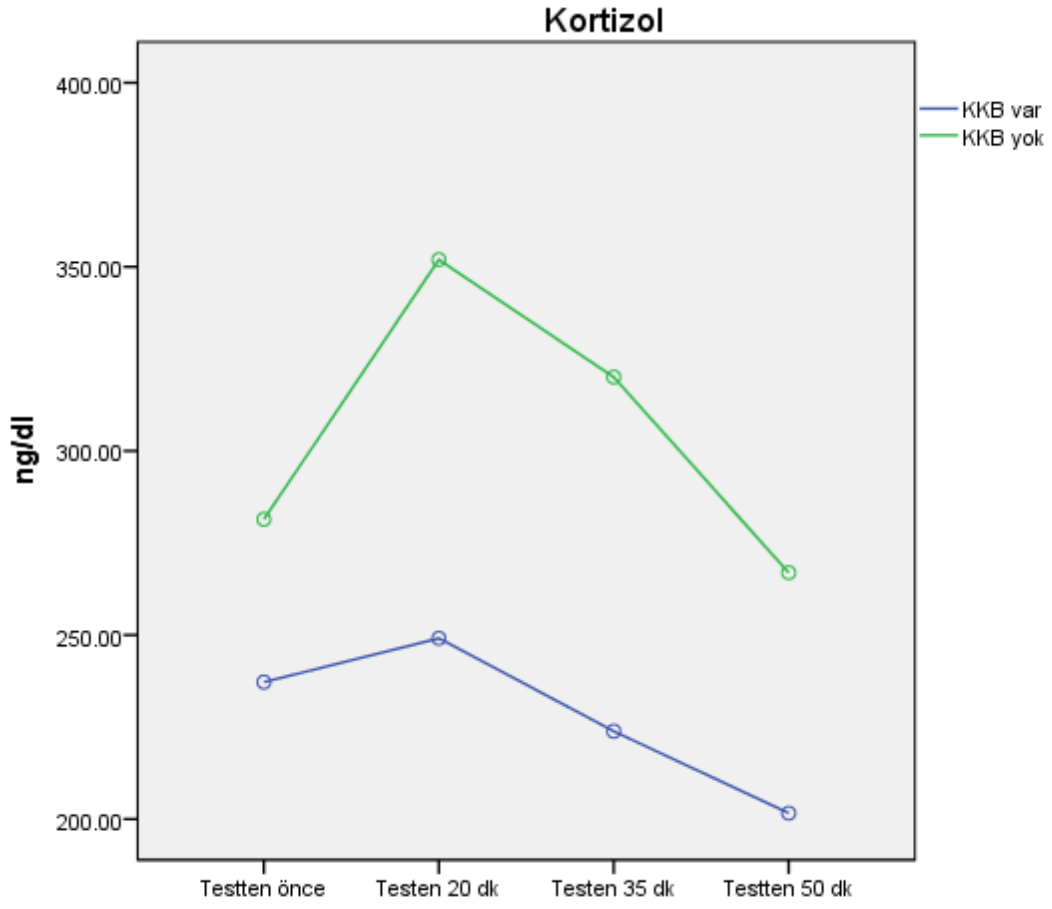
Tablo 4-13: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı antihipertansif ilaç gruplarına göre ayrı ayrı değerlendirilmiş tekrarlanan tükürük kortizol değerleri.

	Kortizol_1	Kortizol_2	Kortizol_3	Kortizol_4
ACE-I_var	264.00	363.00	344.00	265.00
ACE-I_yok	260.00	293.00	262.00	231.00
BB_var	268.00	329.00	298.00	264.00
BB_yok	256.00	288.00	260.00	217.00
KKB_var	237.00	249.00	223.00	201.00
KKB_yok	281.00	351.00	320.00	266.00
DIÜRETİK_var	236.00	250.00	228.00	195.00
DIÜRETİK_yok	271.00	328.00	296.00	254.00
ARB_var	266.00	297.00	266.00	240.00
ARB_yok	252.00	319.00	294.00	231.00

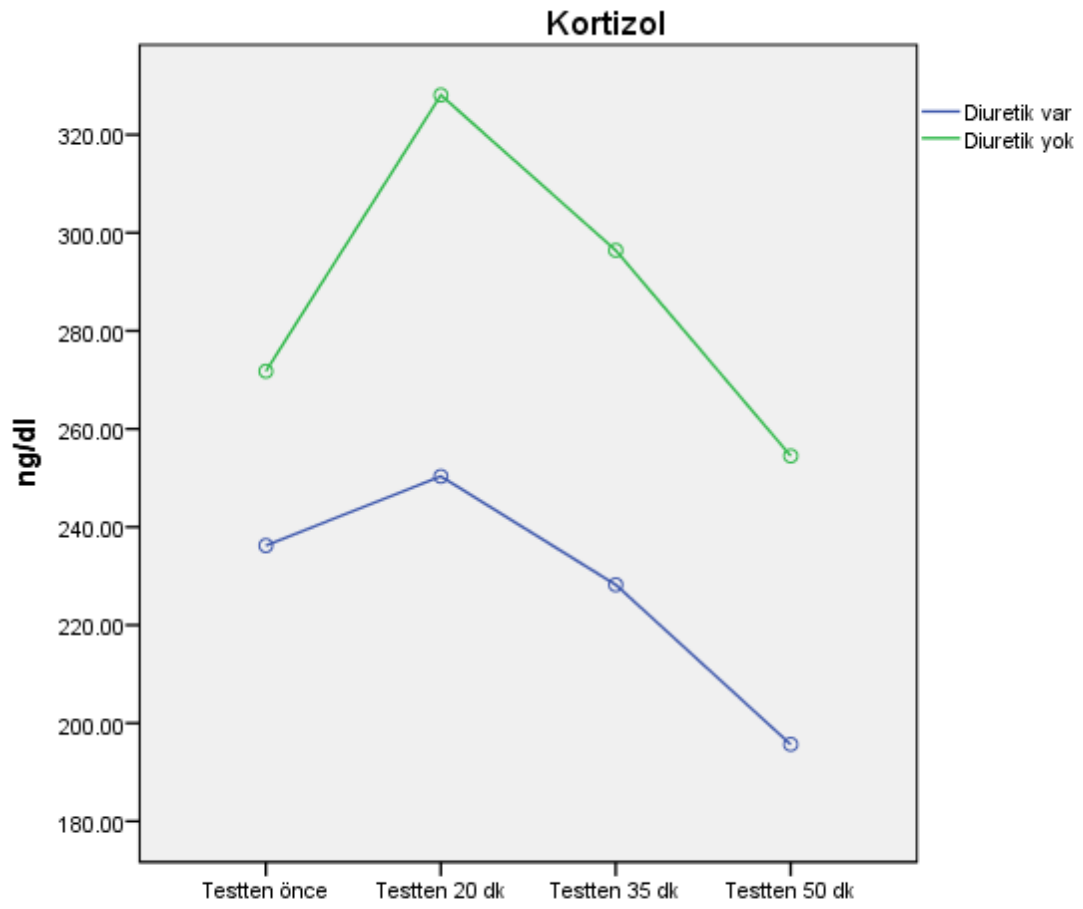
ACE-i – Anjiotensin Converting Enzim-inhibitör; BB –Beta Bloker; KKB – Kanal Kalsyum Bloker;
ARB – Angiotensin Reseptör Blokerleri;



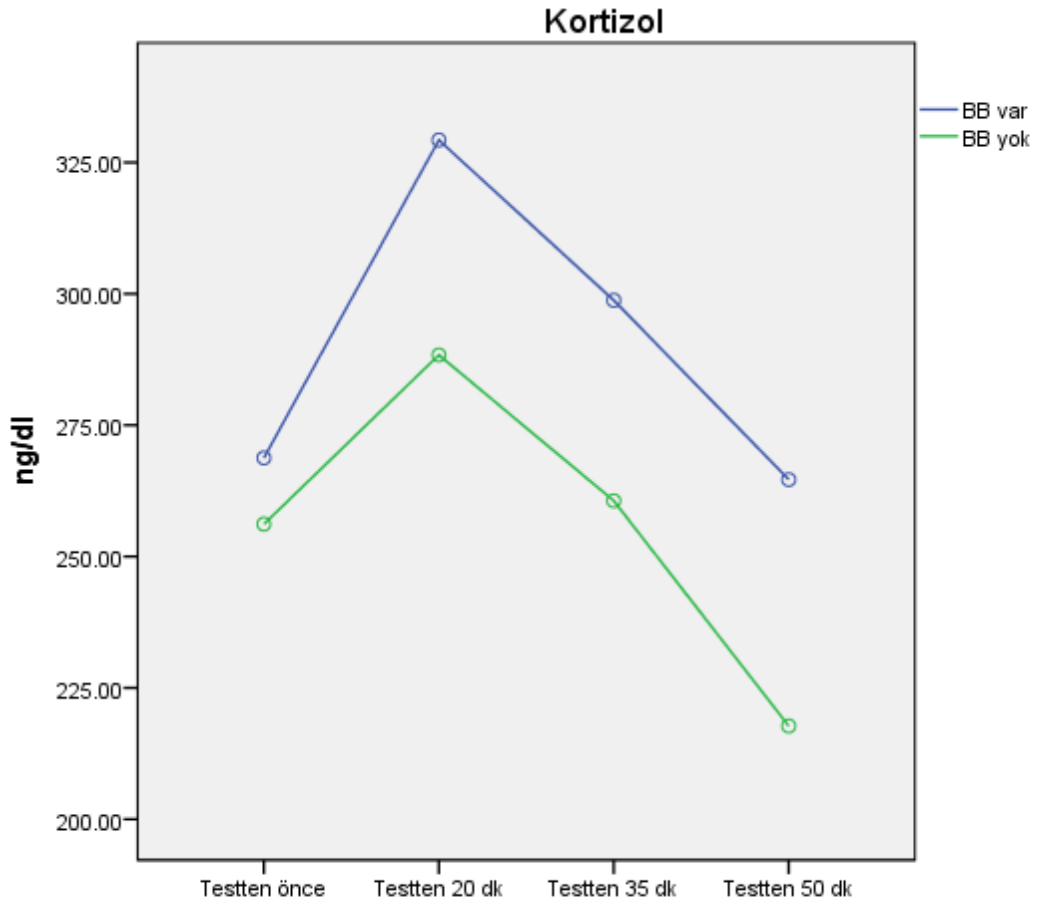
Şekil 4-22: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı ACE-i antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.



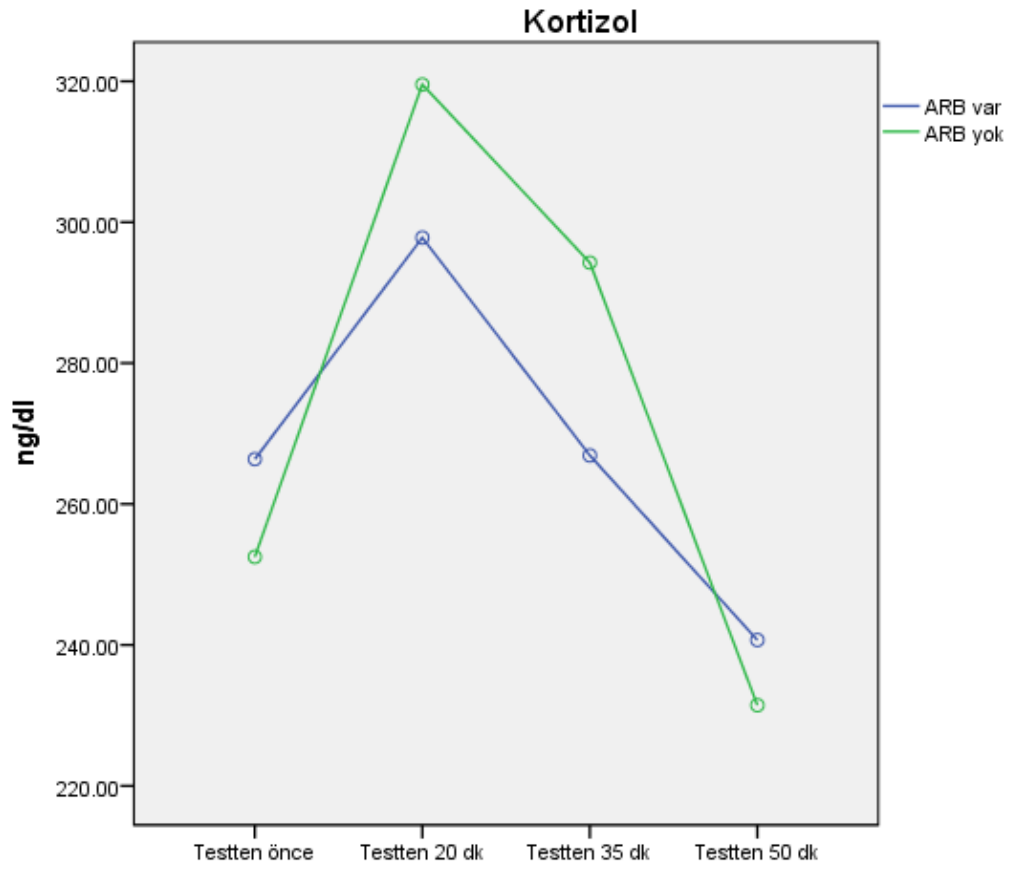
Şekil 4-23: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı KKB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.



Şekil 4-24: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı diüretik antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.



Şekil 4-25: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı BB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.



Şekil 4-26: Gönüllülerin kullandığı veya kullanmadığı ARB antihipertansif ilaç gruplarına göre değerlendirilmiş tükürük kortizol değerleri.

Çalışmaya katılan toplam 62 hastadan 11'i statin grubundan antidislipidemik kullanmaktaydı (6 hasta Atorvastatin ve 5 hasta Rosuvastatin).

Tablo 4-14: Antidislipidemik ilaçlara göre çalışma gruplarının ilaç kullanma durumu.

Antidislipidemik ilaç grupları	HT grubu		HT + DM grubu		Toplam	
	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan	Kullanan	Kullanmayan
	n (%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Statinler	7(16.66)	35(83.33)	4(20)	16(80)	11(17,74)	51(82,26)

Etken madde olarak değerlendirildiğinde katılan gönüllülerin sadece 9'unun 1 etken madde olarak tek ilaç kullandığı görülmüştür. (Tablo 4-15).

Tablo 4-15: Gruplara göre hastaların kullandıkları ilaç (etken madde) sayısı

	Etken madde olarak toplam ilaç sayısı				
	1 İlaç	2 İlaç	3 İlaç	4 İlaç	>4 İlaç
HT grubu	9	13	12	5	3
HT+DM grubu	0	2	6	7	5
Total	9	15	18	12	8

Çalışmaya katılan hastalardan sadece 20'sinin etken madde olarak tek antihipertansif ilaç kullandığı görülmüştür, 1 kişinin ise 4 etken madde içeren antihipertansif ilaç kullandığı görülmüştür. (Tablo 4-16).

Tablo 4-16: Gruplara göre hastaların aldıkları antihipertansif ilaç sayısı

	Etken madde olarak antihipertansif ilaç sayısı				
	1 İlaç	2 İlaç	3 İlaç	4 İlaç	>4 İlaç
HT grubu	15	13	13	1	0
HT+DM grubu	5	11	4	0	0
Total	20	24	17	1	0

Fiziksel aktivite bakımından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). (Tablo4-17).

Tablo 4-17: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre fiziksel aktivite düzeyleri (METs/dk)

	HT Grubu	HT + DM Grubu	U	p
IPAQ	1386(693-2643)	693(360-2772)	328,5	0,401

MET-Metabolik Eşitlik (Metabolik Eşdeğer) (Metabolic Equivalent); IPAQ - Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği

HT + DM grubunun aldosteron değerlerinin diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). (Tablo 4-1)

Tablo 4-18: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre aldosterone değerleri

	HT Grubu	HT + DM Grubu	U	P
Aldosteron	193,92 (102,84-296,23)	101,15 (73,43-198,16)	199	0,047

İki grup arasında kognitif fonksiyon açısından MMST test puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 4-19)

Tablo 4-19: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre MMST puanları

	HT Grubu	HT + DM Grubu	T	p
MMST	26,83±2,19	27,37±2,16	-0,888	0,378

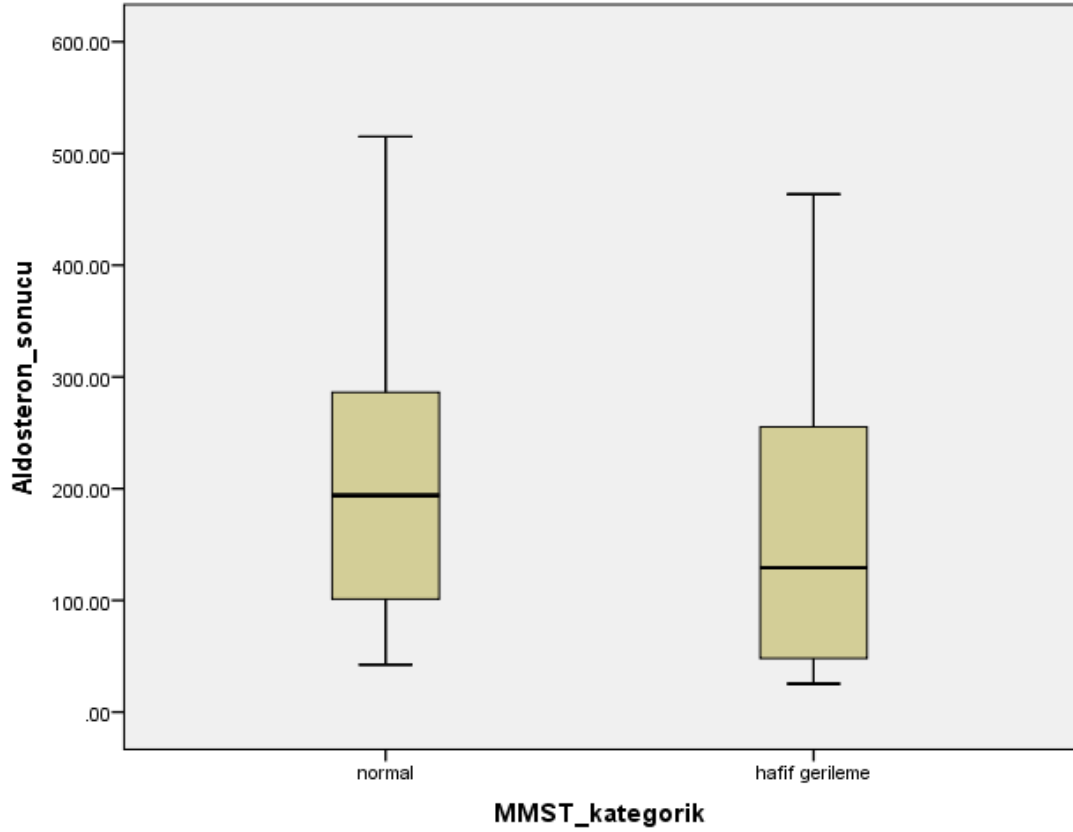
MMST – (Mini Mental State Examination – MMSE) Mini mental durum değerlendirmesi

Kognitif fonksiyonu değerlendirirken MMST testinin 27 ve üzeri puanını normal, 20-26 puan arası hafif gerileme olarak ayrıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 4-20).

Tablo 4-20: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre MMST kognitif fonksiyon puanları

	HT Grubu	HT + DM Grubu	X ²	<i>p</i>
Kognitif fonksiyon normal	25 (%59,5)	14 (%73,7)	1,138	0,286
Kognitif fonksiyon hafif gerileme	17 (%40,5)	5 (%26,3)		

Tüm gruplara bakıldığında MMST değerleri normal olanlarda aldosteron değerlerinin daha yüksek seyrettiği görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). (Şekil 4-27).



Şekil 4-28: Gönüllülerin MMST normal ve hafif gerileme puanlarına göre ayrı ayrı aldosteron değerleri.

Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde HT + DM grubunun diğer gruba göre daha yüksek fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). (Tablo 4-21).

Tablo 4-21: Çalışmaya katılan gönüllülerin gruplara göre SF-36 alt ölçeklerin puan değerleri

	HT Grubu	HT + DM Grubu	U	P
Fiziksel Fonksiyon	87,5(70-95)	85(75-95)	385,5	0,601
Fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığı	84,37(67,19-100)	75(57,81-89,79)	285	0,041
Vücut Ağrısı	79,59(63,26-100)	79,59(57,14-89,79)	395	0,704
Genel sağlık algılaması	60(50-80)	55(45-77,5)	363	0,393
Dirilik	56,25(42,18-75)	56,25(37,5-62,5)	352,5	0,306
Sosyal Fonksiyon	87,5(62,5-100)	87,5(75-100)	410	0,876
Emosyonel sorunlarına bağlı rol kısıtlılığı	75(58,33-100)	83,33(50-91,67)	422,5	0,970
Mental sağlık	67,5(52,75-75)	60(55-70)	330,5	0,174

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada uygulanan stres testi, aritmetik problem çözme, tekrarlanan ANOVA testi ile bakıldığında stres hormonu olan tükürük kortizolün salınımını, SKB, DKB ve nabız dakika sayısını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı görülmüştür.

Araştırmaya dahil olan iki grubun, cinsiyet, yaş, BKİ ve hipertansiyon süresi bakımından benzer olduğu görülmüştür.

Laboratuvar sonuçları bakımından değerlendirildiğinde iki grup arasında kan basıncı (SKB ve DKB) bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. İki grup arasında kan basıncı bakımından farklılık saptanamaması çalışmada kullanılan dahil edilme kriterleri ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Çünkü kriter olarak gönüllünün kan basıncı bakımından kontrollü olması istenmiştir.

HT+DM'i olan grubun sadece HT olan gruba göre açlık glikoz değerlerinin daha yüksek, LDL ve total kolesterol değerlerinin ise istatistiksel olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Casagrande ve ark. çalışmalarında DM hastalarının yarısından fazlası LDL değerlerini kontrol altında tutabildiğini saptamıştır [119]. Ayrıca DM hastaların yarısı statin kullanıyor olduğu da görülmüştür [119].

Popescu ve ark. çalışmalarında diyabet komplikasyonu retinopatisi olanların olmayanlara göre daha yüksek LDL değerlerine sahip olduğu görülmüştür [120].

Bu çalışmada da HT+DM grubunda %20, HT grubunda ise hastaların %16'sı statin kullanıyor olduğu görülmüştür. HT+DM grubunda LDL ve total kolesterol değerlerinin daha düşük bulunması statin kullanımı ile ilgili olduğunu düşünülmüştür.

Bu çalışmada stres öncesi HT+DM olanların tükürük kortizol değerleri daha yüksek eğilim gösterse de iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Reynolds ve ark. çalışmalarında DM hastalarında yüksek plazma kortizol değerlerinin yüksek açlık plazma glikozu ile ilişkili olduğunu saptamıştır [121].

Diğer bir çalışmada da sağlıklı bireylere göre glikoz intoleransı olanların plazma kortizol değerleri daha yüksek olduğu görülmüştür [122]. Binge eating bozukluğu olan kadınlarda olmayanlara göre daha yüksek sabah kortizol değerleri olduğu Gluck ve ark. çalışmalarında görülmüştür [123]

T2DM hastalarında subklinik hiperkortizolemi prevalansının daha yüksek olduğu ve bunun daha şiddetli hipertansiyon ile ilişkili olduğunu Costa ve ark. çalışmalarında saptamıştır [124].

İki normotenzif grup arasında kortizol değerlerini inceleyen Naumova ve ark. çalışmalarında stres öncesi ölçümlerde iki grup arasında farklılık görülmediğini saptamıştır [125].

HT+DM olanlarda daha yüksek tükürük kortizol değerlerinin saptanması bu grupta olanların plazma glikoz değerlerinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu düşünülmüştür.

Bu çalışmada antihipertansif ilaç gruplarının kullanımı stres sonrası tükürük kortizol aktivitesinin farklı seviyelerde olmasını etkilediği yönünde bulgulara ulaşılmıştır ancak örneklem büyüklüğü ve dağılımı nedeniyle aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadığı düşünülmüştür.

Stres testi sonrası HT+DM grubunda SKB 10 puan yükselirken HT grubunda bu yükselme 14 puan olduğu görülmüştür ancak aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır. Bunların arsanda farklılığın

saptanamaması her iki grupta çalışma başında kontrollü hipertansiyonun olması ile ilişkili olduğunu düşünülmüştür.

Wirtz ve ark. yaptıkları çalışmada hipertansif olanların normotensiflere göre stres sonrası daha yüksek sistolik ve diyastolik kan basıncı ile cevap verdiğini saptamıştır [55].

Uchino ve ark. çalışmalarında da akut stresin genç kadınlarda sistolik ve diyastolik kan basıncı, ve nabız dakika sayısı değerlerinde istatistiksel anlamlı yükselme yaptığı saptamıştır [51].

Davis ve ark. çalışmalarında ise merkezi adipozitesi olan kadınlarda stres sonrası daha yüksek diyastolik kan basıncı ile ilişkili olduğunu saptamıştır [126]. Carroll ve ark. çalışmalarında adipozitenin düşük HR reaktivitesi ile ilişkili olduğunu saptamıştır [127].

Bu çalışmada HT+DM grubunun HT grubuna göre stres sonrası tükürük kortizol değerleri reaktivitesi daha yüksek eğilim gösterse de aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Wirtz ve ark. yaptıkları çalışmada normotensif olanlara göre HT olanların stres sonrası daha yüksek kortizol salınım aktivitesi olduğunu saptamıştır [55].

Heinrichs ve ark. çalışmalarında psikolojik stres öncesi verilen sosyal desteğin nazal yolla verilen oksitosinden daha fazla kortizol reaktivitesini azalttığı görülmüştür [128].

Epel ve ark. çalışmalarında sağlıklı gönüllülerin stres testi sonrası daha yüksek kortizol reaktivitesine sahip bireylerin reaktivitesi daha az olanlara kıyasla daha fazla kalorili yemek yediğini saptamıştır [129].

Kirschbaum ve ark. çalışmalarında farklı günlerde tekrarlanan psikolojik stres sonrası kortizol reaktivitesinin 1 ve 2. gün arasında tükürük kortizol

reaktivitenin düştüğü ancak sonraki günlerde reaktivitenin değişmediğini saptamıştır [130]

Chiodini ve ark. çalışmalarında T2DM hastalarında kortizol değerlerinin diyabet komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptamıştır [2].

Faulenbach ve ark. çalışmalarında T2DM hastalarında postprandial periotta yapılan stres testi sonrası kortizol reaktivitesi aç karnında yapılan testten sonrasına göre daha düşük olduğu görölmüştür [131].

Bu çalışmada her iki grubun de kan basıncı açısından kontrollü olması, stres testin tok karnında ve öğleden sonra yapılması, HT+DM grubunda bilinen diyabet komplikasyonlarının olmaması, stres sonrası tükürük kortizol aktivitesini bu yönde etkilediğini düşünölmüştür.

HT+DM ve HT gruplarında kognitif fonksiyon açısından gerileme saptanamamıştır ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık görölmemiştir.

Sen ve ark. çalışmalarında kontrollü kan basıncı olan hipertansiflerde kognitif fonksiyonun korunmuş olduğu görölmüştür [132].

Yaşlılarda hem hipertansiyon hem de kognitif fonksiyonda gerileme sıkça rastlanan bir durum olduğu bilinmektedir. Starr ve ark. çalışmalarında sağlıklı yaşlılarda düşük kan basıncının bu grupta daha az kognitif gerilemeyle ilişkili olduğunu saptamıştır [133].

Kodl ve Seaquist derlemelerinde T2DM olanlarda kognitif fonksiyonunda gerileme olduğu söylemektedir ve buna glikoz kontrolünün de etkisi olduğu bilinmektedir [67]. Daha iyi bir diyabet kontrolü ve daha az diyabet komplikasyonunun varlığı, daha az kognitif disfonksiyonla ilişkili olduğu görölmüştür [67].

Reynolds ve ark. çalışmalarında T2DM olan yaşlı hastalarda sabah saatlerinde yüksek kortizol değerleri yaşa bağlı beklenen kognitif değişikliklerle ilişkili olduğu söylenmektedir [134].

Yaffe ve ark. çalışmalarında yaşlı kadınlarda yüksek LDL ve total kolesterol değerlerinin kognitif fonksiyon gerilemeyle ilişkili olduğu görülmüş ve statin tedavisinin kognitif fonksiyonun gerilemesini önleyebilecek ihtimali olduğunu söylemiştir [10].

Yaşlılarda kognitif fonksiyonu inceleyen Evans ve ark. daha az eğitimi olanların daha fazla kognitif gerilemesi olduğunu saptamıştır [135].

Bu çalışmada beklendiği halde kognitif fonksiyonda gerileme saptanmaması, gönüllülerin kontrollü kan basıncına sahip olması, HT+DM grubunun diyabet komplikasyonlarının olmaması, LDL ve kolesterol değerlerinin düşük olması ve çoğunun yüksek eğitilmiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

HT+DM grubunun plazma aldosteron değerleri HT grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu bu çalışmada saptanmıştır.

Giacchetti ve ark. çalışmalarında diyabette dolaşımsal RAAS sistemi bastırılmış olduğunu ancak böbrek seviyesinde RAAS'ın aktif olduğunu saptanmıştır [136].

Yagi ve ark. çalışmalarında ise RAAS sisteminin bloke edilmesi kognitif gerilemeyi engellemek için önde gelen bir strateji olduğunu söylemektedir [137].

Jezova ve ark. çalışmalarında kadınlarda sabah tükürük aldosteron düzeyleri ile sürekli anksiyete düzeyi arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır [138].

Yagi ve ark. çalışmalarında ise hipertansif hastalarda yüksek plazma aldosteron düzeyleri, gerilemiş kognitif fonksiyon ile ilişkili olduğu ve

mineralokortikoid blokajın sadece erken kardiyovasküler mortaliteyi değil, kognitif gerilemeyi de engelleyebilme kabiliyeti olduğu söylenmektedir [9].

Bu çalışmada katılan gönüllülerin sadece 2'si RAAS blokerleri ilaç grubundan antihipertansif kullanmamakta idi. Dolayısıyla düşük aldosteron değerlerinin RAAS blokerleri antihipertansif ilaçların kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Yaşam kalitesi açısından değerlendirildiğinde HT+DM grubunun diğer gruba göre daha yüksek SF-36'nın alt boyutu olan fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılığına sahip olduğu görülmüştür.

Soni ve ark. çalışmalarında sağlıkla ilgili yaşam kalitesini değerlendirdiğinde SF-36'nın alt boyutu olan fiziksel fonksiyonu hipertansiyonun düşürdüğü yönünde bulgular saptanmıştır [103].

Uçan ve ark. çalışmalarında Türk hipertansif hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitelerinin diyabet hastalarına ve diyabet + hipertansiyon durumlarına göre daha düşük olduğunu saptamıştır [139].

Literatürde antihipertansif tedavinin arttırılmasıyla beraber sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin de iyileştiği görülmüştür [140, 141].

Sönmez ve Kasım çalışmalarında fazla kilolu veya hipertansiyonu olan T2DM kadınlarda sağlıkla ilgili yaşam kalitesinin istatistiksel olarak anlamlı daha düşük olduğu görülmüştür [142].

Bu çalışmada hem HT+DM grubu hem HT grbunda yer alan gönüllülerin minimal fiziksel aktif olduğu görülmüştür, ancak iki grup arasında fiziksel aktivite bakımından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Amerika'da yapılan Morrato ve ark. çalışmalarında da, bu çalışmadaki bulgulara bezer olarak diyabeti olan hastaların çoğu hem düzenli haftalık fiziksel aktivite yapmadığı hem de yeterli fiziksel aktivite yapmadığını saptamıştır [143].

Türkiye’de yapılan Küçük ve Yapar çalışmalarında T2DM hastaların %74,6’sının düzenli fiziksel aktivite yapmadığını saptamıştır [144].

Sobngwi ve ark. yaptıkları çalışmalarında kentsel bölgelerde yaşayanların kırsal bölgelerde yaşayanlara göre daha az fiziksel aktivite yaptığı saptamıştır [145].

Wei ve ark. çalışmalarında ise fiziksel aktivite ile meşgul olmayan erkeklerin, fiziksel aktivite yapanlara göre 1,7 kat daha yüksek prematüre ölüm riski olduğunu saptamıştır [146].

Bu çalışmanın birçok kısıtlaması mevcuttur. İlk önce iki grubu birçok faktör açısından homojenize etmeyi çalışmamıza rağmen, bireylerin değişik biyolojik ve hastalık ve komplikasyonları açısından farklılık göstermektedirler. Normal hayatta tam homojen bir grup sağlamak ciddi bir zorluk olduğu bilinmektedir.

Çalışmaya katılan gönüllülerin tükürük kortizol değerlerinin tam yorumlanması için günlük kortizol sirkadiyen ritmini de değerlendirerek gün içinde daha fazla ölçüm yapılması önem arz etmektedir [53, 147].

Çalışma esnasında gönüllülerin farklı psikolojik duygu durum ile çalışmaya katıldığı görülmüştür. Ancak bu kısım primer bulgu olarak görülmediği için ve daha önce sadece hastaların psikoaktif ilaç grubundan herhangi bir madde kullanıyor ise dışlanma kriteri olarak kullanılması planlandığından dolayı psikolojik duygu durumunu değerlendiren ölçek kullanılmamıştır. Daha sonra yapılacak çalışmalarda gönüllülerin çalışmaya katıldıkları zamanda depresyon ve anksiyete durumlarının da değerlendirilmesi önemli bir bulgu olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada uygulanan stres testi, aritmetik problem çözme, tekrarlanan ANOVA testi ile bakıldığında stres hormonu olan tükürük kortizolün salınımını, SKB, DKB ve nabız dakika sayısını istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı görülmüştür. Ancak grup faktörü ve grup X zaman etkileşimi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır.

Antihipertansif ilaç gruplarının kullanımı stres sonrası tükürük kortizol aktivitesinin farklı seviyelerde olmasını etkilediği yönünde bulgulara ulaşılmıştır ancak örneklem büyüklüğü nedeniyle aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadığı düşünülmüştür. Bu anlamda izole antihipertansif ilaç gruplarıyla araştırmaların yapılması önemli bir alan olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Matthews, K.A., et al., *Blood pressure reactivity to psychological stress predicts hypertension in the CARDIA study*. Circulation, 2004. **110**(1): p. 74-78.
2. Chiodini, I., et al., *Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications*. Diabetes Care, 2007. **30**(1): p. 83-88.
3. Hackett, R.A., et al., *Hostility and physiological responses to acute stress in people with type 2 diabetes*. Psychosomatic medicine, 2015. **77**(4): p. 458.
4. Bower, J.E., P.A. Ganz, and N. Aziz, *Altered cortisol response to psychological stress in breast cancer survivors with persistent fatigue*. Psychosomatic Medicine, 2005. **67**(2): p. 277-280.
5. Dickerson, S.S. and M.E. Kemeny, *Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research*. Psychological bulletin, 2004. **130**(3): p. 355.
6. Sanches, A., et al., *Relationship among stress, depression, cardiovascular and metabolic changes and physical exercise*. Fisioterapia em Movimento, 2016. **29**(1): p. 23-36.
7. Hellhammer, D.H., S. Wüst, and B.M. Kudielka, *Salivary cortisol as a biomarker in stress research*. Psychoneuroendocrinology, 2009. **34**(2): p. 163-171.
8. Peavy, G.M., et al., *Effects of chronic stress on memory decline in cognitively normal and mildly impaired older adults*. American Journal of Psychiatry, 2009. **166**(12): p. 1384-1391.

9. Yagi, S., et al., *High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension*. Hypertension Research, 2011. **34**(1): p. 74.
10. Yaffe, K., et al., *Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women*. Archives of Neurology, 2002. **59**(3): p. 378-384.
11. TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu, *Diabetes Mellitus Ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi Ve İzlem Kılavuzu-2017* Vol. 9. 2017: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 230.
12. Nazmi Bilir, N.P.E., *Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Kontrolü*, in *Halk Sağlığı Temel Bilgiler*, P.D.L.A. Prof. Dr. Çağatay Güler, Editor. 2012, Hacettepe Üniversitesi: Ankara. p. 1452-1557.
13. Derneği, T.K., *Türk kardioloji derneği ulusal hipertansiyon tedavi ve takip kılavuzu*. Erişim tarihi, 2017. **10**.
14. Sengul, S., et al., *Changes in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control rates in Turkey from 2003 to 2012*. Journal of hypertension, 2016. **34**(6): p. 1208.
15. World Health Organization and International Society of Hypertension Writing Group, *2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension*. Journal of hypertension, 2003. **21**(11): p. 1983-1992.
16. Kearney, P.M., et al., *Global burden of hypertension: analysis of worldwide data*. The lancet, 2005. **365**(9455): p. 217-223.
17. Wolf-Maier, K., et al., *Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States*. Hypertension, 2004. **43**(1): p. 10-17.

18. Kearney, P.M., et al., *Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review*. Journal of Hypertension, 2004. **22**(1): p. 11-19.
19. Abaci, A., et al., *Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study)*. Journal of human hypertension, 2006. **20**(5): p. 355-361.
20. Altun, B., et al., *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003*. Journal of hypertension, 2005. **23**(10): p. 1817-1823.
21. İmamoğlu, Ş., C. Ersoy, and B. Gürdal, *Diabetes mellitus 2009 multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem, diabetes mellitusta tıbbi beslenme tedavisi, 3. baskı*. Deomed Medikal Yayıncılık, 2009: p. 115-121.
22. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2014. **37**(Supplement 1): p. S81-S90.
23. Watkins, P.J., *ABC of Diabetes*. 2003: London: BMJ publishing group.
24. Holt, R.I., et al., *Textbook of diabetes*. 2017: John Wiley & Sons.
25. Goldstein, B.J., *Tip 2 diyabet*. 2004: And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık.
26. Gillies, C.L., et al., *Different strategies for screening and prevention of type 2 diabetes in adults: cost effectiveness analysis*. Bmj, 2008. **336**(7654): p. 1180-1185.
27. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus, in Diabetes care, A.D. Association, Editor*. 2014. p. S81-S90.
28. Mokdad, A.H., et al., *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001*. JAMA, 2003. **289**(1): p. 76-79.

29. Satman, I., et al., *Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults*. Eur J Epidemiol, 2013. **28**(2): p. 169-80.
30. Guariguata, L., et al., *Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035*. Diabetes Research and Clinical Practice. **103**(2): p. 137-149.
31. Graham, H., M. Sağlam, and T. Tezcan, *Stresi kendi yararınıza kullanın*. 1999: Alfa.
32. Selye, H., *History of Stress Concept. Past, Present and Future*. CL Cooper, Stress Research: Issues for the Eighties, Wiley, New York, 1983: p. 1-6.
33. Ulrich-Lai, Y.M. and J.P. Herman, *Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses*. Nature Reviews Neuroscience, 2009. **10**(6): p. 397.
34. Chrousos, G.P. and P.W. Gold, *The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis*. Jama, 1992. **267**(9): p. 1244-1252.
35. Bechtold, A.G., et al., *Chronic blockade of hindbrain glucocorticoid receptors reduces blood pressure responses to novel stress and attenuates adaptation to repeated stress*. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology, 2009. **296**(5): p. R1445-R1454.
36. McEwen, B.S., *Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain*. Physiological reviews, 2007. **87**(3): p. 873-904.
37. Coppens, E., et al., *Cortisol and subjective stress responses to acute psychosocial stress in fibromyalgia patients and control participants*. Psychosomatic medicine, 2018. **80**(3): p. 317-326.
38. Salzmann, S., et al., *Optimizing expectations and distraction leads to lower cortisol levels after acute stress*. Psychoneuroendocrinology, 2017.

39. Ooishi, Y., et al., *Increase in salivary oxytocin and decrease in salivary cortisol after listening to relaxing slow-tempo and exciting fast-tempo music*. PloS one, 2017. **12**(12): p. e0189075.
40. Low, M., et al., *Williams textbook of endocrinology*. 2008.
41. Gardner, D.G. and F.S. Greenspan, *Basic & clinical endocrinology*. 2003: Lange Medical Books:.
42. Kaplan, L.A., S.C. Kazmierczak, and A.J. Pesce, *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*. 2003: Mosby.
43. Burtis, C.A., E.R. Ashwood, and D.E. Bruns, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book*. 2012: Elsevier Health Sciences.
44. Arafah, B.M., et al., *Measurement of salivary cortisol concentration in the assessment of adrenal function in critically ill subjects: a surrogate marker of the circulating free cortisol*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(8): p. 2965-2971.
45. Annane, D., et al., *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. Jama, 2002. **288**(7): p. 862-871.
46. Cozma, S., et al., *Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk*. Brazilian journal of medical and biological research, 2017. **50**(2).
47. Martel, F., et al., *Salivary cortisol levels in socially phobic adolescent girls*. Depression and Anxiety, 1999. **10**(1): p. 25-27.

48. Kirschbaum, C., K.-M. Pirke, and D.H. Hellhammer, *The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting*. Neuropsychobiology, 1993. **28**(1-2): p. 76-81.
49. Giles, G.E., et al., *Stress effects on mood, HPA axis, and autonomic response: comparison of three psychosocial stress paradigms*. PloS one, 2014. **9**(12): p. e113618.
50. Duncko, R., et al., *Working memory performance after acute exposure to the cold pressor stress in healthy volunteers*. Neurobiology of learning and memory, 2009. **91**(4): p. 377-381.
51. Uchino, B.N., et al., *Individual differences in cardiac sympathetic control predict endocrine and immune responses to acute psychological stress*. Journal of personality and social psychology, 1995. **69**(4): p. 736.
52. Foley, P. and C. Kirschbaum, *Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2010. **35**(1): p. 91-96.
53. Kirschbaum, C. and D.H. Hellhammer, *Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications*. Psychoneuroendocrinology, 1994. **19**(4): p. 313-333.
54. Hamer, M. and A. Steptoe, *Cortisol responses to mental stress and incident hypertension in healthy men and women*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(1): p. E29-E34.
55. Wirtz, P.H., et al., *Low social support and poor emotional regulation are associated with increased stress hormone reactivity to mental stress in systemic hypertension*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 3857-3865.

56. Schmidt-Reinwald, A., et al., *The cortisol response to awakening in relation to different challenge tests and a 12-hour cortisol rhythm*. Life sciences, 1999. **64**(18): p. 1653-1660.
57. Wüst, S., et al., *Genetic factors, perceived chronic stress, and the free cortisol response to awakening*. Psychoneuroendocrinology, 2000. **25**(7): p. 707-720.
58. Han, S., et al., *Role of neuropeptide Y in cold stress-induced hypertension*. Peptides, 1998. **19**(2): p. 351-358.
59. Massar, S.A., et al., *Poor habitual sleep efficiency is associated with increased cardiovascular and cortisol stress reactivity in men*. Psychoneuroendocrinology, 2017. **81**: p. 151-156.
60. Hackett, R.A. and A. Steptoe, *Type 2 diabetes mellitus and psychological stress—a modifiable risk factor*. Nature Reviews Endocrinology, 2017. **13**(9): p. 547.
61. Lloyd, C., J. Smith, and K. Weinger, *Stress and diabetes: a review of the links*. Diabetes spectrum, 2005. **18**(2): p. 121-127.
62. Hamed, S.A., et al., *Cognitive function in patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Relationship to stress hormone (Cortisol)*. Journal of Neurology and Neuroscience, 2013. **4**(2).
63. Öztürk, M., *Ruh Sağlığı ve Bozuklukları, Hekimler Yayın Birliği*, 6. Basım, Ankara, 1995: p. 101-113.
64. Folstein, M.F., S.E. Folstein, and P.R. McHugh, *"Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. Journal of psychiatric research, 1975. **12**(3): p. 189-198.
65. Richardson, K., et al., *Statins and cognitive function: a systematic review*. Annals of internal medicine, 2013. **159**(10): p. 688-697.

66. Novak, V. and I. Hajjar, *The relationship between blood pressure and cognitive function*. Nature Reviews Cardiology, 2010. **7**(12): p. 686.
67. Kodl, C.T. and E.R. Seaquist, *Cognitive dysfunction and diabetes mellitus*. Endocrine reviews, 2008. **29**(4): p. 494-511.
68. Gul, C.B., et al., *Relationship between glycemic control, microalbuminuria and cognitive functions in elderly type 2 diabetic patients*. Renal failure, 2014. **36**(8): p. 1258-1262.
69. Elias, M., et al., *Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study*. International journal of obesity, 2003. **27**(2): p. 260.
70. Hassing, L.B., et al., *Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study*. Age and ageing, 2004. **33**(4): p. 355-361.
71. Hajjar, I., et al., *Aldosterone, cognitive function, and cerebral hemodynamics in hypertension and antihypertensive therapy*. American journal of hypertension, 2014. **28**(3): p. 319-325.
72. Westerterp, K.R. and G. Plasqui, *Physical activity and human energy expenditure*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care, 2004. **7**(6): p. 607-613.
73. Rowland, T.W. and P.S. Freedson, *Physical activity, fitness, and health in children: a close look*. Pediatrics, 1994. **93**(4): p. 669-672.
74. Warburton, D.E.R., C.W. Nicol, and S.S.D. Bredin, *Health benefits of physical activity: the evidence*. Cmaj, 2006. **174**(6): p. 801-9.

75. Fletcher, G.F., et al., *Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association*. Circulation, 1990. **82**(6): p. 2286-2322.
76. Ainsworth, B.E., et al., *Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities*. Medicine and science in sports and exercise, 1993. **25**(1): p. 71-80.
77. Ainsworth, B.E., et al., *Comparison of the 2001 BRFSS and the IPAQ Physical Activity Questionnaires*. Medicine and science in sports and exercise, 2006. **38**(9): p. 1584-1592.
78. Pate, R.R., et al., *Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. Jama, 1995. **273**(5): p. 402-407.
79. Blair, S.N., et al., *Exercise therapy - the public health message*. Scand J Med Sci Sports, 2012. **22**(4): p. e24-8.
80. Hamasaki, H., *Daily physical activity and type 2 diabetes: A review*. World J Diabetes, 2016. **7**(12): p. 243-51.
81. Bird, S.R. and J.A. Hawley, *Exercise and type 2 diabetes: new prescription for an old problem*. Maturitas, 2012. **72**(4): p. 311-6.
82. Hordern, M.D., et al., *Exercise prescription for patients with type 2 diabetes and pre-diabetes: a position statement from Exercise and Sport Science Australia*. J Sci Med Sport, 2012. **15**(1): p. 25-31.
83. Joslin, E.P. and C.R. Kahn, *Joslin's Diabetes Mellitus: Edited by C. Ronald Kahn...[et Al.]*. 2005: LiPPincott Williams & Wilkins.

84. Arroll, B. and R. Beaglehole, *Does physical activity lower blood pressure: A critical review of the clinical trials*. Journal of Clinical Epidemiology, 1992. **45**(5): p. 439-447.
85. Diaz, K.M. and D. Shimbo, *Physical Activity and the Prevention of Hypertension*. Curr Hypertens Rep, 2013. **15**(6): p. 659-68.
86. Hu, G., et al., *Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland*. HYPERTENSION-DALLAS-, 2004. **43**(1): p. 25-30.
87. Helmrigh, S.P., et al., *Physical Activity and Reduced Occurrence of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*. New England Journal of Medicine, 1991. **325**(3): p. 147-152.
88. Steyn, N.P., et al., *Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes*. Public health nutrition, 2004. **7**(1a): p. 147-165.
89. Tuomilehto, J., et al., *Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance*. New England Journal of Medicine, 2001. **344**(18): p. 1343-1350.
90. Glasgow, R.E., et al., *Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes*. Diabetes care, 1997. **20**(4): p. 562-567.
91. Bize, R., J.A. Johnson, and R.C. Plotnikoff, *Physical activity level and health-related quality of life in the general adult population: a systematic review*. Preventive medicine, 2007. **45**(6): p. 401-415.
92. Dubbert, P.M., et al., *Evaluation of the 7-day physical activity recall in urban and rural men*. Medicine and science in sports and exercise, 2004. **36**(9): p. 1646-1654.

93. Craig, C.L., et al., *International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity*. Medicine & science in sports & exercise, 2003. **35**(8): p. 1381-1395.
94. Öztürk, M., *Üniversitede eğitim-öğretim gören öğrencilerde uluslararası fiziksel aktivite anketinin geçerliliği ve güvenirliği ve fiziksel aktivite düzeylerinin belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2005.
95. Felce, D. and J. Perry, *Quality of life: Its definition and measurement*. Research in developmental disabilities, 1995. **16**(1): p. 51-74.
96. Organization, W.H., *ICIDH-2 International classification of impairments, activities, and participation. A manual of dimensions of disablement and functioning Beta-1 draft for field trials June 1997*, 1997.
97. Cox, D.R., et al., *Quality-of-life assessment: can we keep it simple?* Journal of the Royal Statistical Society. Series A (Statistics in Society), 1992: p. 353-393.
98. Poljičanin, T., et al., *Diabetes mellitus and hypertension have comparable adverse effects on health-related quality of life*. BMC Public Health, 2010. **10**(1): p. 12.
99. Côté, I., J.-P. Grégoire, and J. Moisan, *Health-Related Quality-of-Life Measurement in Hypertension*. Pharmacoeconomics, 2000. **18**(5): p. 435-450.
100. Mena-Martin, F.J., et al., *Health-related quality of life of subjects with known and unknown hypertension: results from the population-based Hortega study*. Journal of hypertension, 2003. **21**(7): p. 1283-1289.
101. Trevisol, D.J., et al., *Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Journal of hypertension, 2011. **29**(2): p. 179-188.

102. Li, W., et al., *Hypertension and health-related quality of life: an epidemiological study in patients attending hospital clinics in China*. Journal of Hypertension, 2005. **23**(9): p. 1667-1676.
103. Soni, R.K., et al., *Health-Related Quality of Life in Hypertension, Chronic Kidney Disease, and Coexistent Chronic Health Conditions*. Advances in Chronic Kidney Disease, 2010. **17**(4): p. e17-e26.
104. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants*. The Lancet, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
105. King, H. and M. Rewers, *Diabetes in adults is now a Third World problem*. The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Bulletin of the World health Organization, 1991. **69**(6): p. 643.
106. Control, D. and C.T.R. Group, *Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the Diabetes Control and Complications Trial*. Jama, 1996. **276**(17): p. 1409-1415.
107. Wändell, P.E., *Quality of life of patients with diabetes mellitus an overview of research in primary health care in the Nordic countries*. Scandinavian journal of primary health care, 2005. **23**(2): p. 68-74.
108. Brown, D.W., et al., *Diabetes mellitus and health-related quality of life among older adults: Findings from the behavioral risk factor surveillance system (BRFSS)*. Diabetes research and clinical practice, 2004. **65**(2): p. 105-115.
109. Wee, H.-L., et al., *The impact of diabetes mellitus and other chronic medical conditions on health-related Quality of Life: Is the whole greater than the sum of its parts?* Health and Quality of Life Outcomes, 2005. **3**(1): p. 2.

110. Emmons, K.M. and G. Weidner, *The effects of cognitive and physical stress on cardiovascular reactivity among smokers and oral contraceptive users*. Psychophysiology, 1988. **25**(2): p. 166-171.
111. Aardal, E. and A.-C. Holm, *Cortisol in saliva-reference ranges and relation to cortisol in serum*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 1995. **33**(12): p. 927-932.
112. Balodis, I.M., K.E. Wynne-Edwards, and M.C. Olmstead, *The other side of the curve: examining the relationship between pre-stressor physiological responses and stress reactivity*. Psychoneuroendocrinology, 2010. **35**(9): p. 1363-1373.
113. Pickering, T.G., et al., *Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals*. Circulation, 2005. **111**(5): p. 697-716.
114. Ware Jr, J.E. and C.D. Sherbourne, *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection*. Medical care, 1992: p. 473-483.
115. Kocyigit, H., et al., *Kisa Form 36'nin Türkçe Versiyonunun Güvenilirliği ve Geçerliliği*. Ilac ve Tedavi Dergisi, 1999. **12**: p. 102-6.
116. Maruish, M.E., *User's manual for the SF-36v2 Health Survey*. 2011: Quality Metric Incorporated.
117. Saglam, M., et al., *International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version*. Percept Mot Skills, 2010. **111**(1): p. 278-84.
118. Güngen, C., et al., *Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tan›s›nda geçerlik ve güvenilirliği*. Türk Psikiyatri Dergisi, 2002. **13**: p. 273-281.

119. Casagrande, S.S., et al., *The prevalence of meeting A1C, blood pressure, and LDL goals among people with diabetes, 1988–2010*. Diabetes care, 2013: p. DC_122258.
120. Popescu, T. and M. Mota, *Dyslipidemia and hypertension in patients with type 2 diabetes and retinopathy*. Rom J Intern Med, 2009. **47**(3): p. 235-41.
121. Reynolds, R.M., et al., *Elevated fasting plasma cortisol is associated with ischemic heart disease and its risk factors in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(4): p. 1602-1608.
122. Reynolds, R.M., et al., *Elevated plasma cortisol in glucose-intolerant men: differences in responses to glucose and habituation to venepuncture*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(3): p. 1149-1153.
123. Gluck, M.E., et al., *Cortisol, hunger, and desire to binge eat following a cold stress test in obese women with binge eating disorder*. Psychosomatic Medicine, 2004. **66**(6): p. 876-881.
124. Costa, D.S., et al., *Prevalence of subclinical hypercortisolism in type 2 diabetic patients from the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study*. Journal of Diabetes and its Complications, 2016. **30**(6): p. 1032-1038.
125. Naumova, E.A., et al., *Dynamic changes in saliva after acute mental stress*. Scientific reports, 2014. **4**: p. 4884.
126. Davis, M.C., et al., *Body fat distribution and hemodynamic stress responses in premenopausal obese women: A preliminary study*. Health Psychology, 1999. **18**(6): p. 625.

127. Carroll, D., A.C. Phillips, and G. Der, *Body mass index, abdominal adiposity, obesity, and cardiovascular reactions to psychological stress in a large community sample*. Psychosomatic Medicine, 2008. **70**(6): p. 653-660.
128. Heinrichs, M., et al., *Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress*. Biological psychiatry, 2003. **54**(12): p. 1389-1398.
129. Epel, E., et al., *Stress may add bite to appetite in women: a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior*. Psychoneuroendocrinology, 2001. **26**(1): p. 37-49.
130. Kirschbaum, C., et al., *Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychological Stress in a Subpopulation of Healthy Men*. Psychosomatic Medicine, 1995. **57**(5): p. 468-474.
131. Faulenbach, M., et al., *Effect of psychological stress on glucose control in patients with type 2 diabetes*. Diabetic Medicine, 2012. **29**(1): p. 128-131.
132. Sen, S., et al., *Evaluating the relationship of blood pressure, plasma angiotensin peptides and aldosterone with cognitive functions in patients with hypertension*. EXCLI journal, 2017. **16**: p. 245.
133. Starr, J., et al., *Blood pressure and cognitive decline in healthy old people*. Journal of human hypertension, 1997. **11**(12): p. 777.
134. Reynolds, R.M., et al., *Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study*. Diabetes care, 2010.
135. Evans, D.A., et al., *Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons*. Annals of epidemiology, 1993. **3**(1): p. 71-77.

136. Giacchetti, G., et al., *The renin–angiotensin–aldosterone system, glucose metabolism and diabetes*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2005. **16**(3): p. 120-126.
137. Yagi, S., et al., *Renin–angiotensin–aldosterone system has a pivotal role in cognitive impairment*. Hypertension Research, 2013. **36**(9): p. 753.
138. Jezova, D. and N. Hlavacova, *Endocrine factors in stress and psychiatric disorders*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1148**(1): p. 495-503.
139. Ucan, O. and N. Ovayolu, *Relationship between diabetes mellitus, hypertension and obesity, and health-related quality of life in Gaziantep, a central south-eastern city in Turkey*. Journal of clinical nursing, 2010. **19**(17-18): p. 2511-2519.
140. Wiklund, I., et al., *Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study*. Blood pressure, 1997. **6**(6): p. 357-364.
141. Roca-Cusachs, A., et al., *Relation between clinical and therapeutic variables and quality of life in hypertension*. Journal of hypertension, 2001. **19**(10): p. 1913-1919.
142. Sönmez, B. and İ. Kasım, *Diabetes mellitus' lu hastaların anksiyete, depresyon durumları ve yaşam kalitesi düzeyleri*. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi, 2013. **17**(3): p. 119-124.
143. Morrato, E.H., et al., *Physical activity in US adults with diabetes and at risk for developing diabetes, 2003*. Diabetes care, 2007. **30**(2): p. 203-209.
144. Küçük, E. and K. Yapar, *Tip II diyabetli hastalarda sağlık algısı, sağlıkla ilgili davranışlar ve ilaç tedavisine uyum: Türkiye'nin Karadeniz Bölgesi'nde bir çalışma*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2016. **15**(4): p. 285-92.

145. Sobngwi, E., et al., *Physical activity and its relationship with obesity, hypertension and diabetes in urban and rural Cameroon*. International journal of obesity, 2002. **26**(7): p. 1009.
146. Wei, M., et al., *Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes*. Annals of internal medicine, 2000. **132**(8): p. 605-611.
147. Kirschbaum, C. and D.H. Hellhammer, *Salivary cortisol in psychobiological research: an overview*. Neuropsychobiology, 1989. **22**(3): p. 150-169.

FORMLAR

HASTA TAKIP FORMU

Tarih:

Hasta No:

Test Randevusu tarihi:

Doğum Tarihi:(gün/ay/yıl)

Mesleğiniz:.....

Medeni Durumunuz: ☐Evli ☐Bekar ☐Boşanmış ☐Dul

Çocuk sayısı:.....

Eğitim durumunuz:

☐Okur-yazar değil ☐İlköğretim ☐Lise ☐Üniversite ☐Yüksek lisans/doktoraAile tipi: ☐Çekirdek ☐Geniş ☐Parçalanmış

Ekonomik durumunuz:

☐Gelir giderden daha fazla ☐Gelir ve gider eşit ☐Gelir giderden daha az

Hastalık tanı süresi (ay): Hipertansiyon.....

Diyabet.....

İlaç endikasyonu: ☐Hipertansiyon ☐Diyabet ☐Diğer:.....

İlaçlar:		

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:.....

TA:

NDS:

Glukoz:.....

HbA1C%:.....

Ure:

AST:

ALT:

CK:

Sodyum:

Potasyum:

Klor:

Kalsyum:

LDH:

GGT:

HDL:

LDL:

Total Kolesterol:

VLDL:

Trigliserid:

Urik asit:

Demir:

TDBK:

Vitamin B12:

Ferretin:

Aldosteron için kan alımı: saat:..... Sağ/Sol koldan ml İşlem sonunda sorun:.....

Hastaya test randevusu için sözlü ve yazılı öneriler verildi/verilmedi.

Hasta kliniğe test için geldiği tarih:..... Geldiği saat:.....

Verilen önerilere uymuş/ uymamış.

Verilen önerilere uymadığı için yeni bir test randevusu verildi. Tarih:

Geldiğinde Kan Basıncı: Nabız: 15 dk dinlendi/dinlenmedi

Salivette tüpünde 1. tükürük numunesi alımı (saat:dakika):

Kognitif Stres Testin uygulama başlangıç: bitiş: saati. Sorun: Var/ Yok

Test bitiminde 0. dk kan basıncı nabız

Test başlangıcından 30'dk sonra salivette 2. tükürük örneği alınımı. Sorun: Var/ Yok

Test başlangıcından 30'dk sonra kan basıncı nabız

Test başlangıcından 45'dk sonra salivette 3. tükürük örneği alınımı. Sorun: Var/ Yok

Test başlangıcından 50'dk sonra kan Basıncı nabız

Test başlangıcından 60'dk sonra salivette 4. tükürük örneği alınımı. Sorun: Var/ Yok

Test başlangıcından 70'dk sonra kan basıncı nabız

Hastaya katılımından dolayı teşekkür edildi.

Hasta iyi hali ile ayrıldı. (saat:dakika) Sorun: Var/ Yok

□

Aldosteron için kan numunesinin alındığı tarih: saat:

Kan numunesinin laboratuvara gönderildiği zamana kadar saklandığı ortam sıcaklığı:

Kan numunesinin laboratuvara gönderildiği protokol no:..... tarih:..... saat:.....

Aldosteron değerinin sonucu..... çıktığı tarih:..... saat:.....

Kortizol için numunelerin alındığı tarih:.....

Tükürük numunelerin laboratuvara gönderildiği zamana kadar saklandığı ortam sıcaklığı:

Kortizol için tükürük numunelerin laboratuvara gönderildiği tarih:..... saat:

1. Numune protokol No:..... Sonuç değeri:.....

2. Numune protokol No:..... Sonuç değeri:.....

3. Numune protokol No:..... Sonuç değeri:.....

4. Numune protokol No:..... Sonuç değeri:.....

Kortizol değerlerinin sonucu çıktığı tarih:..... saat:.....|

ULUSLARARASI FİZİKSEL AKTİVİTE ANKETİ (KISA)

İnsanların günlük hayatlarının bir parçası olarak yaptıkları fiziksel aktivite tiplerini bulmayla ilgileniyoruz. Sorular son 7 gün içerisinde fiziksel olarak harcanan zamanla ilgili olarak sorulacaktır. Lütfen yaptığınız aktiviteleri düşünün; işte, evde, bir yerden bir yere giderken, boş zamanlarınızda yaptığınız spor, egzersiz veya eğlence aktiviteleri.

Son 7 günde yaptığınız şiddetli aktiviteleri düşünün. Şiddetli fiziksel aktiviteler zor fiziksel efor yapıldığını ve nefes almanın normalden çok daha fazla olduğu aktiviteleri ifade eder. Sadece herhangi bir zamanda en az 10 dakika yaptığınız bu aktiviteleri düşünün.

1. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli fiziksel aktivitelerden yaptınız?

Haftada __gün

☐ Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. → (3.soruya gidin.)

2. Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde __ saat

Günde __ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Orta dereceli aktivite orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir. Yalnız bir seferde en az 10 dakika boyunca yaptığınız fiziksel aktiviteleri düşünün.

3. Geçen 7 gün içerisinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya çiftler tenis oyunu gibi orta dereceli fiziksel aktivitelerden yaptınız?Yürüme hariç.

Haftada __gün

☐ Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. → (5.soruya gidin.)

4. Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Günde __ saat

Günde __ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Geçen 7 günde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığımız yürüyüş olabilir.

5. Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Haftada ___ gün

☐ Yürümedim. → (7.soruya gidin.)

6. Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Son soru, geçen 7 günde hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

7. Geçen 7 gün içerisinde,günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Günde ___ saat

Günde ___ dakika

☐ Bilmiyorum/Emin değilim

Sağlığınız ve İyilik Haliniz

Bu soru formu size sağlığınızla ilgili görüşlerinizi sormaktadır. Bu bilgiler sizin nasıl hissettiğinizi ve her zamanki faaliyetlerinizi ne rahatlıkla yapabildiğinizi izlemekte yardımcı olacaktır. *Bu formu doldurduğunuz için teşekkürler!*

Aşağıdaki her soru için lütfen en uygun cevabın karşısındaki kutuyu ☒ ile işaretleyin.

1. Genel olarak sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Zayıf	Kötü
☐	☐	☐	☐	☐

2. Bir hafta öncekiyle karşılaştırıldığında, şimdi sağlığınızı nasıl değerlendirirsiniz?

Bir hafta önceye göre çok daha iyi	Bir hafta önceye göre biraz daha iyi	Bir hafta önceye göre hemen hemen aynı	Bir hafta önceye göre biraz daha kötü	Bir hafta önceye göre çok daha kötü
☐	☐	☐	☐	☐

3 Aşağıdakiler normal olarak gün içerisinde yapıyor olabileceğiniz bazı faaliyetlerdir. Su sıralarda sağlığınız sizi bu faaliyetler bakımından kısıtlıyor mu? Kısıtlıyorsa ne kadar?

	Evet, oldukça kısıtlıyor	Evet, biraz kısıtlıyor	Hayır, hiç kısıtlamıyor
1 <u>Yorucu faaliyetler, örneğin koşmak, ağır eşyalar kaldırmak, ya da futbol gibi sporlarla uğraşmak</u>	☐	☐	☐
2 <u>Orta zorlukta faaliyetler, örneğin masa kaldırmak, süpürmek, ya da bisiklete binme, yüzme gibi hafif spor yapmak</u>	☐	☐	☐
3 <u>Çarşı-pazar torbalarını taşımak</u>	☐	☐	☐
4 <u>Birkaç kat merdiven çıkmak</u>	☐	☐	☐
5 <u>Bir kat merdiven çıkmak</u>	☐	☐	☐
6 <u>Eğilmek, diz çökmek, ya da yerden birşey almak</u>	☐	☐	☐
7 <u>Bir kilometre'den fazla yürümek</u>	☐	☐	☐
8 <u>Birkaç yüz metre yürümek</u>	☐	☐	☐
9 <u>Yüz metre yürümek</u>	☐	☐	☐
10 <u>Yıkanmak ya da giyinmek</u>	☐	☐	☐

4. **Gectiğimiz hafta boyunca, işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde, bedensel sağlığınız nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle ne sıklıkla karşılaştınız?**

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
1. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza <u>verdiğiniz zamanı</u> kıstmak zorunda kalmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
2. Yapmak istediğinizden <u>daha azını</u> yapabilmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
3. Yapabildiğiniz iş <u>türünde</u> ya da diğer faaliyetlerde kısıtlanmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
4. İş ya da diğer uğraşları yapmakta <u>zorlanmak</u> (örneğin, daha fazla güç harcadınız)	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

5. **Gectiğimiz hafta boyunca işinizde veya diğer günlük faaliyetlerinizde duygusal problemler nedeniyle aşağıdaki sorunların herhangi biriyle ne sıklıkta karşılaştınız (bunalm veya fazla heyecan hissetmek gibi)?**

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
1. İş ya da iş dışı uğraşlarınıza <u>verdiğiniz zamanı</u> kıstmak zorunda kalmak	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
2. Yapmak istediğinizden <u>daha azını</u> yapabilmek	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
3. İş ya da diğer uğraşları <u>her zamanki gibi dikkatlice</u> yapamamak	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

6. **Gectiğimiz hafta** boyunca bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, aileniz, arkadaşlarınız, komşularınızla ya da diğer gruplarla normal olarak yaptığınız sosyal faaliyetlere ne ölçüde engel oldu?

Hiç olmadı	Biraz	Orta derecede	Epey	Çok fazla
☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐

7. **Gectiğimiz hafta** boyunca ne kadar **bedensel** ağrılarınız oldu?

Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta hafiflikte	Aşırı derecede	Çok aşırı derecede
☐	☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐	☐

8. **Gectiğimiz hafta** boyunca, **ağrı** normal işinize (ev dışında ve ev içinde) ne kadar engel oldu?

Hiç olmadı	Biraz	Orta derecede	Epey	Çok fazla
☐	☐	☐	☐	☐
☐	☐	☐	☐	☐

9. Aşağıdaki sorular geçtiğimiz hafta boyunca kendinizi nasıl hissettiğinizle ve işlerin sizin için nasıl gittiğiyle ilgilidir. Lütfen, her soru için nasıl hissettiğinize en yakın olan cevabı verin. Geçtiğimiz hafta içinde ne sıklıkla...

	Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
a. Kendinizi hayat dolu hissettiniz? ...	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
b. Çok sinirli oldunuz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
c. Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
d. Sakin ve huzurlu hissettiniz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
e. Çok enerjiniz oldu?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
f. Çökkün ve kederli oldunuz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
g. Kendinizi bitkin hissettiniz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
h. Mutlu ve sevinçli oldunuz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
i. Yorgun hissettiniz?	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

10. Geçtiğimiz hafta boyunca, bedensel sağlığınız ya da duygusal problemleriniz, ne sıklıkla sosyal faaliyetlerinize (arkadaş, akraba ziyareti gibi) engel oldu?

Her zaman	Çoğu zaman	Bazen	Seyrek olarak	Hiçbir zaman
☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

11. Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar DOGRU ya da YANLIŞ?

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Bilmiyorum	Çok kere yanlış	Kesinlikle yanlış
	▼	▼	▼	▼	▼
1. Başkalarından biraz daha kolay hastalandığımı düşünüyorum.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
2. Ben de tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
3. Sağlığımın kötü gideceğini sanıyorum.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5
4. Sağlığım mükemmeldir.....	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5

Bu soruları cevapladığınız için teşekkürler!

STANDARDİZE MİNİ MENTAL TEST

YÖNELİM (Toplam puan 10)

- Hangi yıl içindeyiz ()
 Hangi mevsimdeyiz ()
 Hangi aydayız ()
 Bu gün ayın kaçı ()
 Hangi gündeyiz ()
 Hangi ülkede yaşıyoruz ()
 Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız ()
 Şu an bulunduğunuz semt neresidir ()
 Şu an bulunduğunuz bina neresidir ()
 Şu an bu binada kaçınca kattasınız ()

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

- Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
 (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan ()

DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

- 100'den gerye doğru 7 çıkartarak gıdın. Dur deyinceye kadar devam edin.
 Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65) ()

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

- Yukanda tekrar ettigtiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin.
 (Masa, Bayrak, Elbise) ()

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut) ()
 b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
 "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan ()
 c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın.
 "Masada duran kâğıdı sağ/sol elinizle alın, ıktı elinizle ıktıye katlayın ve yere bırakın lütfen"
 Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan ()
 d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)

"GÖZLERİNİZİ KAPATIN" (arka sayfada) ()

- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın. (1 puan) ()
 f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizİN. (arka sayfada) (1 puan) ()



ETİK KURUL KARARI


T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Sayı : 901
 Konu : Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

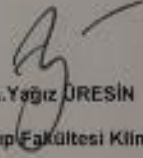
Tarih : 14.07.2016

Sayın Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
 Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İlgili: Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın 17.06.2016 tarih ve 224360 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve İiriana Alioğlu TAHİRBEGOLLI'nın yürüteceği 2016/829 dosya numaralı
 "Diyabetik Hipertansif Hastalarda Stres Yanıtının Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 24/06/2016 tarih
 ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur

Bilgilerinizi rica ederim.


 Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN
 İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
 Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

DİYABETİK HİPERTANSİF HASTALARDA STRES YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 12	% 8	% 3	% 7
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	% 4
2	endokrin.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	temd.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
6	acikerisim.isikun.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	www.mardinkdch.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	issuu.com İnternet Kaynağı	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Iliriana	Soyadı	Alloqi Tahirbegolli
Doğ.Yeri	Skenderaj	Doğ.Tar.	29/09/1985
Uyruğu	KOSOVA	TC Kim No	99343364832
Email	iliriana.alloqi@gmail.com	Tel	+38349855866

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	University of Prishtina Medical Faculty	2012
Lise	Gjimnazi "Frang Bardhi"-Mitrovice	2004

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Hematoloji-Uzmanlık Öğrencisi	University and Clinical Center of Kosova	2017-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
Türkçe	Orta	Orta	Orta		
İngilizce	Orta	Orta	Orta		

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	

Yayınlar

Evaluation of the Effect of Citrus Lemon L. “Enter” on Blood Pressure in Hypertensive Patients; Zeynep Güneş Özunal, **Iliriana Alloqi Tahirbegolli** and Ali Yağız Üresin. Journal of Pharmacy and Pharmacology 5 (2017) 742-745. doi: 10.17265/2328- 2150/2017.010.006

Tebliğler

Effects of psychoactive drugs on antihypertensive treatment; Sibel Akbilek Batmaz, **Iliriana Alloqi Tahirbegolli**, Bernard Tahirbegolli, Berrin Umman, Pınar Yamantürk Çelik; 7th European Congress of Pharmacology Congress Book, 2016 Istanbul/Turkey, p 144.

Evaluation of the effect of lemon juice on blood pressure in hypertensive patients; Zeynep Gunes Ozunal, **Iliriana Alloqi Tahirbegolli**, Yagiz Uresin; 7th European Congress of Pharmacology Congress Book, 2016 Istanbul/Turkey, p 498.

Drug exposure before and/or during pregnancy: Take-home messages from small data; Pınar Yamantürk Çelik, **Iliriana Alloqi Tahirbegolli**, Betül Sayın, Zeynep Güneş Özunal; 7th European Congress of Pharmacology Congress Book, 2016 Istanbul/Turkey, p 499.

İlaç Uyumu İle İlişkili Değişkenlerin Kan Basıncı Kontrolü Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi 23. Zeynep Güneş Özunal, **Iliriana Alloqi Tahirbegolli**, Mehmet Ali Baykal, Belen Terlemez, Bernard Tahirbegolli, Yiğit Kılıç, Selçuk Şen, Ali Yağız Üresin; Ulusal Farmakoloji Kongresi 7-10 Eylül 2015, Kongre Programı ve Bildiri Özet Kitabı, Sayfa 231.

Knowledge, altitude and practice of Kosovo youth in relation with HIV/AIDS transmission; Bernard Tahirbegolli, **Iliriana H. Alloqi**, Artan Bejta, Gazmend Sahiti, Valdete Sylejmani, Shkelzen Osmani, Lumturije Asani, Donjeta Beqiri,

Sejron Brahimi, Shkumbin Berisha, Miranda Selmanaj, Besnik Balaj, Magbule Berisha, Leotrim Kastrati, Jaser Sofi, Kremtim Shala, Ilir Begolli; 2nd International Students Congress of Medical Sciences KISCOMS II -Abstracts Book (p 93-94), 2010 Tirana/Albania.

Hyperbilirubinemy as a diagnostic problem in the neonatal period; Artan Bejta, Gazmend Sahiti, Valdete Sylejmani, Shkelzen Osmani, **Iliriana Alloqi**, Bernard Tahirbegolli, Lumturij e Asani, Donjeta Beqiri, Isabere Krasniqi, Faton Krasniqi; 2nd International Students Congress of Medical Sciences KISCOMS II - Abstracts Book (p 107), 2010 Tirana/Albania.

Kitapçık

Doracak i Ekzaminimit Objektiv, Inspekcioni, Palpacioni, Perkusioni, Auskulatcioni (**Objective Examination Handbook-Inspection, Palpation, Percussion, Auscultation**); Artan BEJTA, Gazmend SAHITI, Shkelzen OSMANI, Bernard TAHIRBEGOLLI, **Iliriana ALLOQI**, Shkumbin BERISHA; Non Governmental Organization Paqja Studentore e Universitetit të Prishtinës, **2010**.

Syri i Lapsit- **Iliriana Alloqi**, Burbuqe Sopjani, Sahadete Sopjani, Qendresa Sopjani, 2010.