**T.C.**

**ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# HİPERTANSİYON HASTALARINDA CHEMERİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**ASS. DR. YEŞİM YILDIRIM ERTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. RAMAZAN ULU**

**ADIYAMAN - 2025**

**T.C.**

**ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

# HİPERTANSİYON HASTALARINDA CHEMERİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**ASS. DR. YEŞİM YILDIRIM ERTAŞ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. RAMAZAN ULU**

**ADIYAMAN – 2025**

# ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ – (ADYÜ)
# TIPTA UZMANLIK TEZİ ONAY FORMU

**ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**…..... ANABİLİM DALI**

**Uzmanlık Öğrencisinin**

Adı ve Soyadı :

Tez Başlığı :

Tarih :

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile **"Tıpta Uzmanlık"** tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

**…….**

**(İmza)**

**Tez Danışmanı**

Bu tez çalışmasının **"Tıpta Uzmanlık"** derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

**…….**

**(İmza)**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**ONAY**

**…./…../…….**

**……..……**

**Dekan**

# TEŞEKKÜR

Tezimi yazma sürecinde bana rehberlik eden danışman hocam, Sayın Prof. Dr. Ramazan Ulu'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca, klinik tecrübelerini ve akademik bilgisini bizlerle paylaşan kıymetli hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım ve birçok güzel anıyı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan değerli Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Gör. Dr. Solmaz Susam'a,

Bugüne kadar beni her şekilde destekleyen, sabır ve sevgiyle yanımda olan, bu günlere gelmemde çokça emeği olan anneme, babama ve kardeşlerime; her zorlukta yanımda olan, süreç boyunca bana yardımcı olmaya çalışan değerli eşim Fatih'e ve biricik oğlum Mustafa'ya teşekkür ederim.

**Dr. Yeşim YILDIRIM ERTAŞ**

# IÇINDEKILER

Sayfa No

**ONAY SAYFASI** ..... **i**

**TEŞEKKÜR** ..... **ii**

**İÇİNDEKİLER** ..... **iii**

**KISALTMALAR** ..... **v**

**TABLOLAR DİZİNİ** ..... **vii**

**ŞEKİLLER DİZİNİ** ..... **viii**

**ÖZET** ..... **ix**

**1. GİRİŞ** ..... **1**

**2. HİPERTANSİYON** ..... **3**

**2.1. Hipertansiyonun Tanımı** ..... **3**

**2.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması** ..... **8**

**2.3. Kan Basıncı Ölçümü ve İzlenmesi** ..... **9**

**2.3.1. Kan Basıncı Ölçümüne Yönelik Cihazlar** ..... **9**

**2.3.1.1. Standart Manşet Tabanlı Cihazlar** ..... **9**

**2.4. Hipertansiyon Epidemiyolojisi** ..... **10**

**2.5. Hipertansiyon Patofizyolojisi** ..... **11**

**2.5.1. Aterosklerotik renovasküler hastalık (ARVD)** ..... **14**

**2.5.2. Fibromüsküler Displazi (FMD)** ..... **14**

**2.5.3. Primer aldosteronizm (PA)** ..... **15**

**2.5.4. Feokromositoma ve paraganglioma (PPGL)** ..... **15**

**2.5.5. Cushing Sendromu** ..... **16**

**2.6. Hipertansiyon Sınıflandırılması** ..... **16**

**2.6.1. Primer(esansiyel) Hipertansiyon** ..... **16**

**2.6.2. Sekonder(ikincil) Hipertansiyon** ..... **18**

**2.6.3. Hipertansif Hastayı Değerelendirme** ..... **20**

**2.6.4. Hipertansiyonun Komplikasyonları** ..... **22**

**2.6.4.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar** ..... **22**

**2.6.4.2. Böbrek komplikasyonları** ..... **23**

**2.6.4.3. Beyindeki Hipertansiyon Kaynaklı Organ Hasarı** ..... **24**

**2.6.4.4. Gözdeki Hipertansiyon Kaynaklı Organ Hasarının ..... 25**
**2.8. YENİ BİR KEMOKİN CHEMERİN ..... 33**
**2.8.1. Chemer'in Tarihi Çıkışı ..... 33**
**2.8.2. Chemer'in Biyosentezi ..... 33**
**2.8.3. Chemerin ve Reseptörleri ..... 35**
**2.8.4. Tüm Vücut Metabolizması Üzerindeki Etkisi ..... 36**
**2.8.5. İnsanlarda Chemerin ile Metabolik Hastalık Arasındaki İlişki ..... 38**
**2.8.5.1. Obezite ..... 38**
**2.8.5.2. Diyabet ..... 39**
**2.8.5.3. Hipertansiyon ..... 40**
**3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 41**
**3.1. Hasta Popülasyonu ..... 41**
**3.2. İstatistiksel Yöntem ..... 41**
**3.3. Biyokimyasal İnceleme ..... 42**
**4. BULGULAR ..... 45**
**5. TARTIŞMA ..... 48**
**6. SONUÇ ..... 54**
**KAYNAKÇA ..... 57**

# KISALTMALAR

**ACEİ** : Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim İnhibitörü
**ABPM** : Ambulatuar Kan Basıncı Monitörizasyonu
**ACC** : American Cardiology Collage
**AHA** : American Heart Assosication
**ALT** : Alanin Aminotransferaz
**ANG-II** : Angiotensin II
**ARB** : Anjiotensin Reseptör Blokörü
**ARVD** :Aterosklerotik renovasküler hastalık
**AST** : Aspartat Aminotransferaz
**BKİ** : Beden Kitle İndeksi
**BÖH** : Beyaz Önlük Hipertansiyonu
**CMKLR1** : Chemerin kemokin benzeri reseptör 1
**CRP** : C-Reaktif Protein
**DASH** : Dietary Aproach to Stop Hypertension
**DKB** : Diastolik Kan Basıncı
**DM** : Diabetes Mellitus
**DSÖ** : Dünya Sağlık Örgütü
**eGFR** : Estimated Glomerüler Filtrasyon Hızı
**ET-1** : Endotelin-1
**ESH-ESC** : European Society of Hypertension – European Society of Cardiology
**HbA1c** : Glikolize Hemoglobin
**HDL** : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
**HMOD** : Hipertansiyonun yaptığı organ hasarı
**HT** : Hipertansiyon
**HTRP** : Hipertansif Retinopati
**ISH** : Uluslararası Hipertansiyon Derneği
**IVS** : İnterventriküler Septum
**JNC-7** : The Eight Joint National Committee
**KB** : Kan Basıncı
**KBH** : Kronik Böbrek Hastalığı
**Kg** : Kilogram

**KKB** : Kalsiyum Kanal Blokörü

**KOAH** : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

**KVH** : Kardiyovasküler Hastalık

**KVH** : Kardiovasküler hastalık

**LA** : Sol atrium

**LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein

**LV** : Sol ventrikül

**LVEDÇ** : Sol ventrikül diyastol sonu çapı

**LVH** : Sol Ventrikül Hipertrofisi

**LVM** : Sol ventrikül kitlesi

**LVMI** : Sol ventrikül kitle indeksi

**m** : Metre

**MHT** : Maskeli Hipertansiyon

**NICE** : Uluslararası Hipertansiyon Derneği ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü

**PCOS** : Poliskistik over sendromu

**PVAT** : Perivasküler yağ dokusu

**PW** : Arka duvar çapı

**RA** : Romatoid artirit

**RAAS** : Renin anjiotensin aldosteron sistemi

**RAS** : Renin Anjiotensin Sistemi

**ROS** :Reaktif oksijen ürünleri

**RXR** : Retinoid X reseptörleri

**SKB** : Sistolik Kan Basıncı

**SVO** : Serebrovasküler Olay

**T2DM** : Tip 2 diyabetes mellitüs

**TIG2** : Tazarotene-induced Gene 2

**USG** : Ultrasonografi

**VKİ** : Vücut Kitle İndeksi

# TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

**Tablo 1.** ACC/AHA tarafından önerilen tanımlar ..... 3
**Tablo 2.** Kan basıncı ölçüm stratejisine dayalı hipertansiyon ..... 4
**Tablo 3.** Yüksek kan basıncı ve hipertansiyon için ofis, ev ve ayaktan kan basıncı ölçüm sınırlarının karşılaştırılması ..... 5
**Tablo 4.** 2023 ESH Hipertansiyonun sınıflandırılma:Ofis KB'sinin sınıflandırılması ve hipertansiyon derecelerinin tanımları ..... 8
**Tablo 5.** JNC-7 Hipertansiyonun sınıflandırılması ..... 9
**Tablo 6.** Sekonder hipertansiyon şüphesini uyandırması gereken hasta özellikleri ..... 21
**Tablo 7.** Chemerin ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar ..... 40
**Tablo 8.** Değişkenlerin grupları arasında karşılaştırılması ..... 48

# ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

**Şekil 1.** Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmalar ve hipertansiyonun patofizyolojisi .....13

**Şekil 2.** Chemerin salgılanması, işlenmesi ve zar bağlı reseptörlerde (Chemerin1 ve Chemerin2) ve şaperon reseptörü CCRL2'de işlevi.....34

**Şekil 3.** Gruplara göre değişkenlerin ortancaları için kutu grafikleri .....47

# ÖZET


**Chemerin: Hipertansiyon hastalarında chemerin düzeyinin belirlenmesi**

**Giriş ve Amaç:** Metabolik sendrom bileşenleri büyük ölçüde tanımlanmış olsa da, antihipertansif tedavi ile sağlanan kan basıncı kontrolü, kardiyovasküler hastalık riskini azaltmada her zaman yeterli olmamaktadır (1). Bu durum, hipertansiyonun altında yatan henüz tanımlanmamış etkenlerin ya da eşlik eden farklı patolojik süreçlerin var olabileceği ihtimalini gündeme getirmektedir.

Bazı deneysel çalışmalar, inflamasyonun hipertansiyon gelişiminde rol oynayan önemli bir predispozan faktör olabileceğini göstermektedir (1) . Bu veriler ışığında artan kanıtlar göz önüne alındığında özellikle hipertansiyon patogenezinde inflamasyoun kritik bir rol oynaması ilgi çekicidir. Bu nedenle, enflamatuvar faktörlerin erken tanımlanması ve mekanizmanın aydınlatılması çok önemlidir. Hipertansiyon hastalarında inflamatuar belirteçler olan CRP, TNF-α ve IL-6 gibi sitokinlerin yanı sıra, monositleri çeken bazı kimyasal maddelerin (kemoatraktan proteinlerin) düzeyleri artığı tespit edilmiştir. (2) . İnflamasyon sırasında ortaya çıkan sitokinlerin endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde yapısal değişiklik yaparak yüksek tansiyona neden olduğu düşünülmektedir.

Chemerin ve hipertansiyon ile ilgili az sayıda klinik çalışma rapor edilmiştir. Her ne kadar plazma seviyesi chemerin'in kan basıncı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuş olsada normal deneklerde ve metabolik sendromu olan hastalarda kan basıncı kontrollün de, chemerin'in bu sendromun bir parçası olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır (3).Hipertansiyonun bağımsız bir riski olan chemerin ile metabolik durumlar veya inflamasyon ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin araştırılması gerekmektedir. Ancak, chemerin'in plazma/serum seviyelerinin kan basıncını değiştirdiği bilgisi sınırlıdır. Bu çalışma, chemerin'in (patolojik) değişikliklere neden olduğunu belirlemek, chemerin ve kan basıncı ilişkisini anlamak için özellikle odaklanma amacı taşımaktadır.

Chemerin'in plazma/serum seviyelerinin kan basıncını değiştirdiği bilgisi sınırlıdır. Bu çalışma, chemerin'in patolojik değişikliklerdeki rolünü belirlemek ve kan basıncı üzerindeki etkisini gösterme amacı taşımaktadır. Bu nedenle biz de bu araştırmada literatürde daha önce chemerin seviyeleri çok az çalışılmış bir grup olan hipertansiyon hastaları ile sağlıklı gönüllülerdeki chemerin seviyelerini karşılaştırdık. Bu vaka-kontrol çalışması, chemerin'in hipertansiyon hastalarının izleminde potansiyel bir biyobelirteç olup olmadığını değerlendirmek ve hastalığın etiyolojisine ışık tutmak amacıyla yapılmıştır.

**Araç ve yöntemler:** Bu çalışma, 01.05.2024 ile 01.07.2024 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Nefroloji polikliniklerine başvuran, 18-65 yaş arası, oryantasyon ve kooperasyonu yeterli olan ve

çalışmaya katılmaya onam vermiş 31 hipertansiyon hastası ile benzer demografik özelliklere sahip, hipertansiyon ve başka bir tanılı hastalığı olmayan 33 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu içermektedir.

Daha önce diyabetes mellitus tanısı olanlar, sekonder hipertansiyonu bulunanlar, gebeler ve emzirenler, hipertansiyon tanısı olmasına rağmen düzenli kontrole gelmeyenler veya başka sağlık kuruluşunda takibe başlayanlar ile kronik iskemik kalp hastalığı olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Çalışmada, katılımcıların ayrıntılı tıbbi anamnezleri alınmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır. Elektronik veri tabanındaki bilgileri incelenmiş; kullandıkları ilaçlar, tıbbi geçmişleri, geçmişte yapılmış tetkikler ve olası tanılar kaydedilmiştir.

Tüm katılımcılardan 8-12 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, tam kan sayımı ve chemerin düzeylerini belirlemek amacıyla antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında analiz edilmiş ve tüm veriler kaydedilmiştir.

**Bulgular:** Bulgular incelenince, Yaş, CRP, AST, ALT, ÜRE, PLT ve SEDİM değişkenlerinin kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip oldukları görülmektedir. Ayrıca Yaş ve Chemerin değişkenleri arasındaki ilişki incelendiğinde Kontrol grubunda değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmuşken ($p=0,019$; $r=-0,405$), Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu bulunamamıştır ($p=0,339$; $r=0,178$). Daha açık bir ifadeyle kontrol grubunda bulunan vakaları yaşları arttıkça chemerin seviyeleri azalmaktadır.

**Sonuç:** Bu çalışma, hipertansiyon hastalarında CRP, AST, ALT ve SEDİM seviyelerinde anlamlı artışlar olduğunu, ancak chemerin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını göstermiştir. Sonuçlar, chemerin'in hipertansiyon patogenezinde belirleyici bir rol oynamayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, inflamasyonun hipertansiyonda önemli bir faktör olduğunu desteklerken, chemerin'in rolünün daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Chemerin, kan basıncı, inflamasyon

## SUMMARY

**Chemerin: Determination of chemerin levels in hypertension patients**
Introduction and Objective:

Although the components of metabolic syndrome have been largely defined, blood pressure control achieved through antihypertensive treatment does not always sufficiently reduce the risk of cardiovascular disease (1). This raises the possibility that there may be as yet unidentified underlying factors in hypertension or accompanying pathological processes.

Therefore, the early identification of inflammatory factors and the elucidation of their mechanisms are of great importance. In patients with hypertension, increased levels of inflammatory markers such as CRP, TNF-α, and IL-6 cytokines, as well as certain chemical substances (chemoattractant proteins) that attract monocytes, have been detected (2). It is thought that cytokines released during inflammation cause structural changes in endothelial and vascular smooth muscle cells, leading to high blood pressure**.**

A limited number of clinical studies on chemerin and hypertension have been reported. Although plasma levels of chemerin have been found to be strongly associated with blood pressure, it remains unclear whether chemerin is part of this syndrome in blood pressure control among healthy subjects and patients with metabolic syndrome (3).

It is necessary to investigate the relationship between chemerin—an independent risk factor for hypertension—and metabolic conditions or the link between inflammation and hypertension. However, information on whether plasma/serum levels of chemerin alter blood pressure is limited. This study specifically aims to determine whether chemerin causes pathological changes and to understand the relationship between chemerin and blood pressure.

Information on whether plasma/serum levels of chemerin alter blood pressure is limited. This study aims to determine the role of chemerin in pathological changes and to demonstrate its effect on blood pressure. Therefore, in this research, we compared chemerin levels in patients with hypertension—a group in which chemerin levels have been scarcely studied in the literature—with those in healthy volunteers. This case-control study was conducted to evaluate whether chemerin could serve as a potential biomarker in the follow-up of patients with hypertension and to shed light on the etiology of the disease.

**Materials and Methods:** This study included 31 patients with hypertension, aged 18–65, who had adequate orientation and cooperation and gave consent to participate, along with a

control group of 33 healthy volunteers with similar demographic characteristics who had no diagnosis of hypertension or any other disease. Participants were recruited between 01.05.2024 and 01.07.2024 from the Internal Medicine and Nephrology outpatient clinics of Adıyaman University, Adıyaman Training and Research Hospital.

Individuals with a prior diagnosis of diabetes mellitus, secondary hypertension, pregnancy or lactation, those diagnosed with hypertension but not attending regular follow-up visits or who initiated follow-up at another healthcare facility, and those with chronic ischemic heart disease were excluded from the study.

In the study, detailed medical histories of the participants were obtained, and physical examinations were performed. Information from the electronic database was reviewed, and their medications, medical histories, previous examinations, and possible diagnoses were recorded.

After 8–12 hours of fasting, venous blood samples were collected from the antecubital region of all participants in the morning to determine levels of urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, complete blood count, and chemerin. The collected samples were analyzed in the Biochemistry Laboratory of Adıyaman Training and Research Hospital, and all data were recorded.

**Findings:** Upon examining the findings, it was observed that the variables Age, CRP, AST, ALT, Urea, PLT, and ESR were statistically significantly higher in the patient group compared to the control group. Furthermore, when the relationship between Age and Chemerin was analyzed, a statistically significant moderate negative correlation was found in the control group ($p = 0.019$; $r = –0.405$), whereas no statistically significant association was observed in the patient group ($p = 0.339$; $r = 0.178$). In other words, in the control group, chemerin levels decreased as the age of the cases increased.

**Conclusion:** This study demonstrated significant increases in CRP, AST, ALT, and ESR levels in patients with hypertension, but no statistically significant difference in chemerin levels. The results suggest that chemerin may not play a decisive role in the pathogenesis of hypertension. While these findings support inflammation as an important factor in hypertension, they also indicate that the role of chemerin warrants further investigation.

**Keywords:** Chemerin, blood pressure, inflammation

# 1. GIRIŞ

Hipertansiyon, pre-hipertansiyon ve şiddetli yüksek tansiyon, dünya genelinde felç, iskemik kalp hastalığı, diğer damar hastalıkları ve böbrek hastalıkları gibi ciddi sağlık sorunlarına yol açarak her yıl 8,5 milyon ölümün sorumlusudur. Bu durum, yüksek tansiyonun sağlık üzerindeki yıkıcı etkilerini ve bu sağlık sorunlarının global ölçekteki önemini vurgulamaktadır. (4; 5) . Sağlık kuruluşlarında, tespit edilebilir bir hastalığın bulunmasının yanı sıra, hastaların tedavi edilmesi ve sekel riskinin azaltılması için oldukça düşük maliyetli ve etkili birçok ilaç mevcuttur. Bu ilaçlar, hastalığın ilerlemesini durdurmada ve komplikasyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle erken tanı konulması durumunda, bu tedavi seçenekleri hastaların yaşam kalitesini artırmada ve uzun vadeli sağlık sonuçlarını iyileştirmede etkilidir. Tedavi sürecinde uygun ilaçların kullanılması, hastalığın ilerleme olasılığını da azaltarak, hem bireysel hem de toplumsal sağlık maliyetlerini düşürür (4; 5; 6; 7; 8).

Hipertansiyonun, dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve tüm nedenlere bağlı ölümler için önlenebilir en önemli risk faktörlerinden biri olduğu vurgulanmıştır (9; 10) . Hipertansiyon prevalansındaki artışın, nüfusun yaşlanması, sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite eksikliği gibi yaşam tarzı faktörlerine bağlı olduğu ifade edilmiştir. Yüksek sodyum ve düşük potasyum alımı, bu durumun temel nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Ayrıca, hareketsiz yaşam tarzı ve kentleşmenin getirdiği değişiklikler, hipertansiyon riskini artıran diğer önemli faktörler olarak belirtilmiştir. Yaşlanmanın damar yapısında değişikliklere neden olması, yaşlı nüfusta hipertansiyonun yaygınlığını artırmaktadır (11; 4) . Hipertansiyonun önlenmesi ve kontrol altına alınması, hem bireysel hem de toplumsal sağlık açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Metabolik sendromun bileşenleri bilinse de, hipertansiyonun etkili yönetimi genellikle kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmakta yetersiz kalmaktadır (12) . Bazı deneysel kanıtlar, inflamasyonun hipertansiyonun şiddetini artırabileceğini göstermektedir (1) . Bu nedenle, inflamatuar faktörlerin erken tanımlanması ve mekanizmasının aydınlatılması önemlidir.

Son yıllarda, esansiyel hipertansiyonun inflamasyonla ilişkili bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir. İnflamatuar belirteçler, sitokinler ve CRP gibi faktörler hipertansiyon hastalarında artar. Ayrıca, yağ dokusu inflamatuar sitokinlerin önemli bir

kaynağıdır ve chemerin/CMKLR1'in bu süreçte rol oynadığı bulunmuştur. Chemerin düzeyleri, TNF-α, IL-6 ve CRP ile ilişkili bulunmuştur (13).

Chemerin'in hipertansiyonla ilişkisi üzerine sınırlı klinik çalışma vardır. Çalışmalar, Chemerin'in kan basıncı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösterse de, Chemerin'in metabolik sendrom ve hipertansiyon arasındaki rolü belirsizdir. Bu nedenle, Chemerin'in izole hipertansiyon hastaları üzerindeki etkilerini ve patolojik değişikliklere yol açıp açmadığını anlamak önemlidir.

# 2. HİPERTANSİYON

## 2.1. Hipertansiyonun Tanımı

Uygun şekilde ölçülen kan basıncına dayanan aşağıdaki tanımlar ve evreleme sistemi, 2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) (14) tarafından önerilmiştir

**Tablo 1.** ACC/AHA tarafından önerilen tanımlar

| |
|---|
| Normal kan basıncı – Sistolik <120 mmHg ve diyastolik <80 mmHg |
| Yüksek kan basıncı – Sistolik 120 ila 129 mmHg ve diyastolik <80 mmHg |
| |
| Hipertansiyon: |
| Evre 1 – Sistolik 130 ila 139 mmHg veya diyastolik 80 ila 89 mmHg |
| Evre 2 – Sistolik en az 140 mmHg veya diyastolik en az 90 mmHg |

Sistolik ve diyastolik basınçlar arasında kategori açısından bir eşitsizlik varsa, yüksek değer evreyi belirler (15).

İzole sistolik hipertansiyon, sistolik kan basıncının ≥130 mmHg ve diyastolik <80 mmHg olması, izole diyastolik hipertansiyon ise sistolik kan basıncının <130 mmHg ve diyastolik ≥80 mmHg olması olarak tanımlanır. Sistolik kan basıncı ≥130 mmHg ve diyastolik ≥80 mmHg olan hastaların karışık sistolik/diyastolik hipertansiyona sahip olduğu kabul edilir **( Tablo 1 ).**

**Tablo 2.** Kan basıncı ölçüm stratejisine dayalı hipertansiyon

| SBP/DBP | Klinik | SMBP | Gündüz AKBM | Gece AKBM'si | 24 saatlik AKBM |
|---|---|---|---|---|---|
| ACC/AHA Kılavuzları 2017 [1] | ≥130/80 | ≥130/80 | ≥130/80 | ≥110/65 | ≥125/75 |
| ESC/ESH Kılavuzları 2018 [2] | ≥140/90 | ≥135/85 | ≥135/85 | ≥120/70 | ≥130/80 |

ABPM: ayaktan kan basıncı izleme; ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği; DBP: diyastolik kan basıncı; ESC/ESH: Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği; SBP: sistolik kan basıncı; SMBP: Kendi kendine ölçülen kan basıncı.

*Veriler:*


1. *Whelton PK, Carey RM, Aronow WS ve diğerleri. Yetişkinlerde yüksek tansiyonun önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve yönetimi için 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji'nin bir raporu/Amerikan Klinik Uygulama Kılavuzlarına ilişkin Kalp Derneği Çalışma Grubu. J Am Coll Cardiol 2018; 71:e127.*
2. *Williams B, Giuseppe M, Spiering W, ve diğerleri. Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2018 ESC/ESH kılavuzları. Eur Heart J 2018; 39:3021.*


Avrupa'nın hipertansiyon tanımına ilişkin kılavuzu, ACC/AHA'nınkinden farklıdır. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESC/ESH), Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) kılavuzları, hipertansiyonu ofis bazlı kan basıncını dikkate alarak sistolik basıncın ≥140 mmHg veya diyastolik basıncın ≥90 mmHg olması olarak tanımlar **( tablo 1)**

2024 kılavuzlarında hipertansiyon, klinikte ölçülen sistolik kan basıncının ≥140 mmHg veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması olarak tanımlamaktadır. Bu tanının konulabilmesi için klinik dışı ölçümler veya sonraki bir ziyaret sırasında en az bir kez tekrarlanan klinik koşullarında ölçüm ile doğrulama yapılması önerilmektedir. Bu tanım, birkaç faktöre dayanmaktadır. Bunlardan birincisi randomize kontrollü çalışmaların meta-analizlerinden elde edilen kanıtlar, bu sınırın üzerindeki kan basıncı değerlerine sahip hastalarda, antihipertansif tedavinin belirgin yarar sağladığını ortaya koymaktadır. İkinci olarak, bu değerlerin üzerindeki kan basıncına sahip çoğu yetişkinlerde tipik olarak ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler olaylar için 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski ≥%10 artmıştır(18).

ESC 2023 te "yükselmiş kan basıncı (elevated BP)" olarak adlandırılan yeni bir kan basıncı kategorisi tanımlandı. Bu yeni tanım, klinik ölçümlerde sistolik kan basıncı 120–139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 70–89 mmHg olan yetişkinler için

kulanılmaktadır. Randomize kontrollü çalışmaların meta-analizleri bu kan basıncı aralığında, , antihipertansiyon tedavisinin etkin olduğu görülmüştür. Ancak, yükselmiş kan basıncı grubundaki tüm hastalarda ortalama kardiyovasküler hastalık riski, farmakolojik tedaviyi gerektirecek düzeyde yüksek değildir. Bununla birlikte, KVH açısından artmış riske sahip bazı hasta gruplarında farmakolojik tedavi başlanması önerilmektedir(18).

Yükselmemiş kan basıncı (non-elevated BP)", sistolik <120 mmHg ve diyastolik <70 mmHg kan basıncı olarak tanımlanmıştır. Bu kan basıncı aralığındaki bireylerin KVH riski daha düşük olmasının yansıra kan basıncını düşürücü farmakolojik tedavinin KVH açısından faydalı olup olmadığıyla ilgili kanıt bulunmamaktadır; bunun nedeni bu grupta yapılmış yeterli klinik çalışmaların olmamasıdır. Bu kategori, prognostik değil tedaviye yönelik bir sınıflama olduğundan 'yükselmemiş kan basıncı (non-elevated BP)' olarak adlandırılmıştır. Bu eşik değerin altındaki değerlerde (hatta 90 mmHg sistolik düzeylerde), özellikle kadınlarda KVH risk artmaya başladığı için 'normal', 'optimal' ya da 'normotansiyon' terimleri tercih edilmemektedir(18).

**Tablo 3.**Yüksek kan basıncı ve hipertansiyon için ofis, ev ve ayaktan kan basıncı ölçüm sınırlarının karşılaştırılması

| | Ofis BP (mmHg) | Evde BP (mmHg) | Gündüz ABPM(mmHg) | 24-saatlik ABPM(mmHg) | Gece ABPM( mmHg) |
|---|---|---|---|---|---|
| Referans | | | | | |
| Yüksek olmayan BP | <120/70 | <120/70 | <120/70 | <115/65 | <110/60 |
| Yüksek tansiyon | 120/70–<140/90 | 120/70–<135/85 | 120/70–<135/85 | 115/65–<130/80 | 110/60–<120/70 |
| Hipertansiyon | ≥140/90 | ≥135/85 | ≥135/85 | ≥130/80 | ≥120/70 |

**Kaynak:** Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.* 2024;45(35):3125-3210. doi:10.1093/eurheartj/ehae201.

Bireysel bir hastayı değerlendirirken hipertansiyon tanısı koymak karmaşık bir süreçtir. Bu süreç, hem ofis içinde hem de dışında yapılan uygun tekniklerle tekrarlanan kan basıncı ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesini gerektirir.

Hipertansiyon tanısını koyarken, evde veya klinikte kan basıncı izlemenin birlikte değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu tür ölçümler, hastanın kan basıncı düzeylerini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır. Bununla birlikte, klinik ortamda yapılan rutin kan basıncı ölçümleri genellikle tanı koymada ilk adım olarak kullanılır ve bu ölçümler, genel değerlendirme sürecinin temelini oluşturur.

Evde yapılan kan basıncı ölçümleri, genellikle klinik ortamda elde edilen ölçümlerden daha doğru bir şekilde gün içindeki gerçek kan basıncı seviyelerini yansıtır. Bu nedenle, evde yapılan ölçümler genellikle gündüz ambulatuvar ölçümlerin sonuçlarıyla daha yakından ilişkilidir. Gündüz ambulatuvar ölçümler, hastanın günlük aktiviteleri sırasında kan basıncının nasıl değiştiğini daha kapsamlı bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır ve bu veriler, hipertansiyonun daha doğru bir şekilde teşhis edilmesine yardımcı olabilir.

ESC/ESH, ACC/AHA kılavuzlarından farklıdır. Bu kılavuzlara göre, hipertansiyon tanısı koymak için ayakta veya evde yapılan kan basıncı ölçümleri kullanılır. Hipertansiyon, 24 saatlik ortalama kan basıncının ≥130 mmHg sistolik veya ≥80 mmHg diyastolik olması, ya da gündüz ortalamasının (veya ev ölçümlerinin) ≥135 mmHg sistolik veya ≥85 mmHg diyastolik olması durumunda tanımlanır. ( tablo 1 )

ESC 2023 göre Hipertansiyon çoğunlukla asemptomatik bir durum olarak ifade edilmiştir bu yüzden genellikle sağlık kuruluşlarında **sistematik** veya **fırsatçı** tarama ile tespit edilir. Hipertansiyon, genellikle sağlık kuruluşlarında **sistematik** veya **fırsatçı** tarama ile tespit edilen, genellikle asemptomatik bir durumdur. **Sistematik** tarama, bireylerin sadece kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık risk profilini öğrenmek amacıyla sağlık kuruluşuna yönlendirildiği herhangi bir süreçte yapılan tarama yöntemidir. **Fırsatçı** tarama ise, hastanın rutin kontrol, akut ya da kronik bir rahatsızlığın tedavisi için herhangi bir nedenle sağlık kuruluşuna başvurduğunda kan basıncının ölçülmesidir. Kendi kendine tarama ve hekim olmayanlar(diğer sağlık personelleri) tarafından yapılan tarama da giderek yaygınlaşmaktadır.

Hipertansiyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla farklı tarama yöntemleri geliştirilmiş ancak etkinliği hakkında çok az veri mevcuttur. Kardiyovasküler

olayları azaltmak için tüm yetişkinleri kapsayan kan basıncı ölçümü henüz yeterli kanıt olmaması nedeniyle önerilmemektedir.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde fırsatçı kan basıncı tarama yöntemi etkili olduğu düşünülmektedir. Hipertansiyon tarama programlarının KVH sonuçları üzerindeki etkisi net olmasa da, birçok çalışma taramanın (çoğunlukla fırsatçı tarama) hipertansiyon tespitini artırdığını ve taramanın zarardan ziyade yarar sağladığını göstermiştir.

Avrupa popülasyonunda hipertansiyona ilerleme oranı göz önüne alındığında, kan basıncı yüksek olmayan ve düşük-orta düzeyde KVH riski olan kişilerde (yani 40 yaşın altındaki kişilerde) en az 3 yılda bir kan basıncı ölçülmesi uygun görülmektedir. 40 yaş ve üzeri bireylerde ve şu anda tedavi endikasyonlarını karşılamayan yüksek kan basıncı olan bireylerde daha sık kan basıncı kontrolleri (yani, yıllık) yapılması önerilmektedir.

Hem beyaz önlük hipertansiyonu hem de maskeli hipertansiyon, yalnızca sağlık kuruluşundaki kan basıncı ölçümleri ile sağlık kuruluşu dışındaki ölçümler arasında yapılan karşılaştırmalara dayanarak tanımlanabilir. Bu konuda iki çeşit tanım ayrı ayrı kulanılmaktadır. Beyaz önlük hipertansiyon ve Maskeli hipertansiyon olarak incelenmektedir.

1. **Beyaz önlük hipertansiyonu** — Beyaz önlük hipertansiyonu, sağlık kuruluşundaki ölçümlerinde sürekli olarak yükselen ancak sağlık kuruluşu dışındaki ölçümlerine dayalı olarak hipertansiyon için tanı kriterlerini karşılamayan kan basıncı olarak tanımlanır (15).
2. **Maskeli hipertansiyon** — Maskeli hipertansiyon, sağlık kuruluşu dışında yapılan ölçümlerle sürekli olarak yükselen ancak sağlık kuruluşunda yapılan ölçümlere dayalı olarak hipertansiyon kriterlerini karşılamayan kan basıncı olarak tanımlanır. Bu durum, hastanın klinik ortamda rahat ve normal hissetmesinden kaynaklanabilir, ancak günlük yaşamda kan basıncı kontrolsüz olabilir. Her iki durum da, doğru bir hipertansiyon tanısı ve etkili bir tedavi planı oluşturmak için, hem klinik hem de günlük yaşam koşullarında yapılan kan basıncı ölçümlerinin dikkatlice değerlendirilmesini gerektirir. (15).

## 2.2. Hipertansiyonun Sınıflandırılması

ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği 2023 yılında yapılan hipertansiyon yönetimi ile ilgili çok sayıda değişiklik yapılırken sınıflandırmada herhangi bir değişiklik yapılmamıştır (16)(Tablo 2).

Hipertansiyon sınıflaması seneler içinde ve ülkelere göre bazı farklılıklar oluşmaktadır. Dünya genelinde en sık kullanılan kılavuzlar The Eight Joint National Committe (JNC-7), ACC/AHA ve ESH-ESC derneklerinin güncel çalışmalar ışığında çıkardığı kılavuzlardır.

ESH-ESC kılavuzunda ise pretansiyon tanımı kullanılmamış olup eşdeğer bir tanım olmamakla birlikte yüksek normal tanımı kullanılmıştır, ayrıca bu kılavuzda hipertansiyon 3 evreden oluşmaktadır (Tablo 2), (17).

**Tablo 4.** 2023 ESH Hipertansiyonun sınıflandırılma: Ofis KB'sinin sınıflandırılması ve hipertansiyon derecelerinin tanımları

| Kategori | Sistolik (mmHg) | | Diyastolik (mmHg) |
|---|---|---|---|
| En uygun | <120 | Ve | <80 |
| Normal | 120–129 | Ve | 80–84 |
| Yüksek normal | 130–139 | ve/veya | 85–89 |
| 1. derece hipertansiyon | 140–159 | ve/veya | 90–99 |
| 2. derece hipertansiyon | 160–179 | ve/veya | 100–109 |
| 3. derece hipertansiyon | ≥180 | ve/veya | ≥110 |
| İzole sistolik hipertansiyon [a] | ≥140 | Ve | <90 |
| İzole diyastolik hipertansiyon [a] | <140 | Ve | ≥90 |

KB kategorisi sistolik veya diyastolik olsun en yüksek KB düzeyine göre tanımlanır.

[a] İzole sistolik veya diyastolik hipertansiyon, belirtilen aralıklardaki SKB ve DKB değerlerine göre 1, 2 veya 3 olarak derecelendirilir. Aynı sınıflandırma ≥16 yaşındaki ergenler için de kullanılır (bkz. Bölüm 15.1).

**Tablo 5.** JNC-7 Hipertansiyonun sınıflandırılması

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

### 2.3. Kan Basıncı Ölçümü ve İzlenmesi

#### 2.3.1. Kan Basıncı Ölçümüne Yönelik Cihazlar

##### 2.3.1.1. Standart Manşet Tabanlı Cihazlar

Kan basıncının doğru bir şekilde belirlenmesi, hipertansiyonun tanısı ve tedavisinin temelini oluşturur (18) . Gerçek arteriyel kan basıncı değerlerini sağlayan en güvenilir yöntem, intraarteriyel kan basıncı ölçümüdür. Ancak bu yöntem invaziv olduğu için geniş klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Bunun yanında, parmak atımından kan basıncı ölçümü yapabilen ve intraarteriyel değerlere oldukça yakın sonuçlar veren invaziv olmayan bir cihaz uzun yıllardır mevcuttur. Ancak bu cihazın kullanımı, özellikle otonomik yetmezlik veya ortostatik hipotansiyon gibi durumlara sahip bireylerde, daha çok araştırma ortamlarıyla sınırlı kalmıştır. (19; 20).

Bu nedenle, klinik uygulamalarda kan basıncı ölçümü, neredeyse tamamen dolaylı ve non-invaziv yöntemlere dayanmaktadır. Bu yöntemler, brakiyal arteri tıkamak için kullanılan pnömatik bir manşet, radyal arter nabzını değerlendirme ve Korotkoff seslerini tespit etmek için bir stetoskop kullanımına dayanır. Bu teknik, bir asırdan fazla bir süredir tıpta yaygın olarak kullanılmakta ve kan basıncı ölçümünün temelini oluşturmaktadır (21; 22) . Bazı teorik ve pratik gelişmelerle birlikte, bu yöntemler günümüzde neredeyse evrensel olarak hala kullanılmaktadır ve bunların klinik araştırmalarda benimsenmekte, teşhis ve tedavi önerilerinin temelini oluşturmuştur (16).

Otomatik manşet bazlı kan basıncı ölçüm yöntemi, genellikle osilometrik olarak adlandırılır ve manuel oskültasyon yönteminin gözlemciye bağlı hatalarını önlemek amacıyla geliştirilmiştir (18) . Bu yöntem, şu anda Ayaktan Kan Basıncı İzleme (ABPM)

ve Evde Kan Basıncı İzleme (HBPM) cihazlarında yaygın olarak kullanılmaktadır ve aynı zamanda klinik ortamlarda yapılan ölçümler (OBPM) için de tercih edilen yöntemdir (18). Eğer kan basıncı bir üst kol manşet cihazıyla ölçülemezse, doğruluğu onaylanmış bir elektronik bilek manşet cihazı kullanılabilir (18).

### 2.4. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Hipertansiyon, dünya genelinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve tüm nedenlere bağlı ölümler için en önemli önlenebilir risk faktörlerinden biridir (23; 9) . Dünyadaki en yaygın kardiyovasküler bozukluk olan hipertansiyon, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, 30-79 yaş arasındaki 1,28 milyar yetişkini etkilemektedir ve bu bireylerin üçte ikisi düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (24).

2019 yılında, 30-79 yaş arası yetişkinlerde hipertansiyonun küresel yaşa standardize edilmiş ortalama prevalansının erkeklerde %34 ve kadınlarda %32 olduğu rapor edilmiştir (25).

Hipertansiyon prevalansı, nüfusun yaşlanması ve sağlıksız beslenme (örn. yüksek sodyum ve düşük potasyum alımı ve fiziksel aktivite eksikliği) dahil olmak üzere yaşam tarzı risk faktörlerine maruz kalmanın artması nedeniyle küresel olarak artmaktadır (11) . Bununla birlikte, hipertansiyon prevalansındaki değişiklikler dünya çapında aynı değildir. Geçtiğimiz yirmi yılda, yüksek gelirli ülkeler (HIC'ler) hipertansiyon prevalansında hafif bir düşüş yaşarken, düşük ve orta gelirli ülkeler önemli artışlar yaşadılar (11).

Antihipertansif ilaçların yaygın kullanımı nedeniyle, küresel ortalama kan basıncı (KB) son kırk yılda sabit kaldı veya biraz azaldı. Buna karşılık, özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde hipertansiyon prevalansı artmıştır (26) .

50 yaşın altındaki erkeklerde hipertansiyon daha yaygındır, ancak kadınlarda bu durum üçüncü dekaddan itibaren, özellikle menopozdan sonra, sistolik kan basıncının (SBP) daha hızlı artması nedeniyle 65 yaş üstü kadınlarda hipertansiyon daha yaygın hale gelir (27; 28).

Sistolik kan basıncı (SKB) yaşla birlikte sürekli olarak artarken, diyastolik kan basıncı (DKB) genellikle 50-60 yaşlarına kadar yükselir, ardından kısa bir durgunluk dönemi yaşanır ve hafif bir düşüş izler (29) . Bu durum, yaşla birlikte nabız basıncının (SKB ile DKB arasındaki fark) artmasına neden olur (27)

Yüksek sodyum alımı, düşük potasyum alımı, obezite, alkol tüketimi, fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenme gibi hipertansiyon risk faktörlerinin seviyelerindeki farklılıklar, hipertansiyon prevalansındaki bölgesel değişiklikleri kısmen açıklayabilir (26). Bu faktörlerin bölgeden bölgeye farklılık göstermesi, hipertansiyonun yaygınlığında coğrafi çeşitlilik yaratır. Bu durum, hipertansiyonun küresel kontrolünü zorlaştırır ve her bölgeye özgü halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesini gerektirir.

### 2.5. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Hipertansiyon, Primer (esansiyel olarak da adlandırılır) ve Sekonder olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Primer hipertansiyon, genellikle altta yatan belirgin bir neden olmaksızın gelişirken, sekonder hipertansiyon belirli bir nedenden kaynaklanır ve hipertansif hastaların yalnızca küçük bir kısmında tespit edilebilir.

Primer hipertansiyon, hipertansif hastaların büyük bir kısmını kapsayan ve belirgin bir nedeni olmayan yüksek tansiyon türüdür. Bu durum, genetik yatkınlık, çeşitli çevresel etmenler ve yaşlanma sürecinin karmaşık bir etkileşimi sonucunda ortaya çıkar. Bu etmenlerin bir araya gelmesi, primer hipertansiyonun gelişiminde rol oynar (30; 31) . Genetik ve çevresel faktörler, kardiyovasküler düzenleyici sistemlerde çeşitli patofizyolojik değişikliklere neden olarak sistemik vasküler direncin artışına yol açar. Bu artış, damarların daralması ve sertleşmesi ile ilişkilidir ve hipertansiyonun temel hemodinamik patolojisini oluşturur. Sonuç olarak, sistemik vasküler dirençteki bu artış, hipertansif hastalarda kan basıncının yükselmesinin ana mekanizmasını teşkil eder (32).

Son yıllarda hipertansiyonun genetik temeli konusunda önemli ilerlemeler sağlanmış, 1000'den fazla genetik faktör tanımlanmış ve bu faktörlerden bir kısmının biyokimyasal ve patofizyolojik mekanizmaları detaylandırılmıştır (33; 31) (34).

Eski araştırmalarla zaten belgelenmiş olan faktörlere, son zamanlarda hava kirliliği ve gürültü gibi yeni çevresel etmenler de eklenmiştir (35; 36) . Yeni deneysel ve klinik çalışmalar, kardiyovasküler kontrol sistemlerindeki çeşitli değişikliklerin kronik yüksek kan basıncına katkıda bulunabileceğini doğrulamıştır. **Şekil 3'te** görüldüğü gibi, primer hipertansiyon, RAAS, merkezi ve periferik otonom kardiyak ve vasküler regülasyon sistemleri, endotelin sistemi, nitrik oksit ve natriüretik peptidler gibi vasküler fonksiyon düzenleyici sistemlerdeki değişikliklerle ilişkilidir (32; 37; 38).

Son zamanlarda yüksek kan basıncı etiyolojisinde, bağırsak mikrobiyal disbiyozunun pressojenik etkileri, özellikle artan sodyum duyarlılığı, bildirilmiştir (39; 40). Bunlara ek olarak yüksek kan basıncı ile ilişkili olarak yapılan birçok çalışma, bağışıklık sistemininde patofizyolojik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu rol, büyük ölçüde inflamasyonun aracılık ettiği bir süreç olup, sadece kan basıncının düzenlenmesini (ve dolayısıyla hipertansiyonun gelişimini) değil, aynı zamanda hipertansiyonun yol açtığı organ hasarının (HMOD) başlatılmasını ve ilerlemesini de içermektedir (41; 42) .

Hipertansiyonun, büyük ölçüde oksidatif stres tarafından yönlendirilen inflamasyon ve immün hücre aktivasyonu ile ilişkili olduğuna dair kapsamlı deneysel ve klinik kanıtlar bulunmaktadır. İmmün hücre aktivasyonu, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve değişmiş bir oksidasyon-redüksiyon (redoks) durumu ile karakterizedir. Ayrıca, reaktif oksijen türlerinin üretiminin, Ang II, endotelin-1 (ET-1), aldosteron ve sodyum gibi kan basıncı düzenleyici faktörlerden etkilendiğine dair bulgular mevcuttur (42) . Ayrıca, immünoinflamasyon değişikliklerinin genetik yatkınlık, nörohumoral aktivasyon, tuz etkileri ve bağırsak mikrobiyomu gibi hipertansiyonu teşvik eden faktörler tarafından teşvik edildiğine dair kanıtlar da mevcuttur (30; 32; 37; 38; 43).

Bu karmaşık etkileşim, enflamasyonun hipertansiyonla nedensel bir ilişkiye sahip olup olmadığını veya kronik yüksek kan basıncının bir sonucu mu olduğunu belirlemeyi zorlaştırsa da, enflamasyon ve düzensiz bağışıklık sisteminin birbirleriyle yakından ilişkili olduğu ve immünoinflamasyonun hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı açıktır (41; 42). Oksidatif stres ve reaktif oksijen türlerinin artan üretiminin, immünoinflamasyonu hipertansiyona bağlayan ortak moleküler temeli oluşturduğu ileri sürülmüştür.

Glikoz ve lipid metabolizmasındaki değişiklikler de hipertansiyona katkıda bulunabilir. Özellikle, insülinin sempatostimüle edici etkisi ve sempatostimülasyonun insülin direncini artırıcı rolü bu katkıyı örneklemektedir. (32; 44) (45).

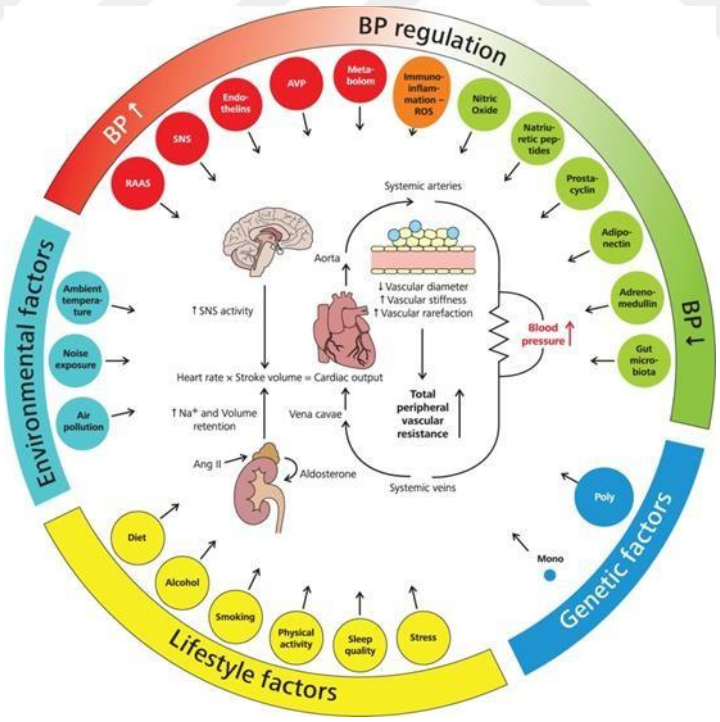
Kronik yüksek kan basıncı, kardiyak yapılar (örneğin, sol ventrikül hipertrofisi), büyük arterlerdeki kolajen artışı ve arter duvarlarının sertleşmesi ve küçük arterlerdeki duvar-lümen oranı artışı gibi yapısal değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, hipertansiyonun ilerleyen aşamalarında kan basıncının artışını destekleyen anatomik temeller oluşturur (32) . Bu durum, 70 yıl önce Page tarafından ortaya atılan ve primer hipertansiyonun patogenezini multifaktöriyel bir fenotip olarak açıklayan eski mozaik teorisini doğrulamakta ve genişletmektedir.

(46).

Orijinal teoriye modern araştırmalar sadece yeni mekanizmalar eklemekle kalmamış, aynı zamanda Şekil 3'te gösterildiği gibi, farklı kardiovasküler kontrol sistemleri arasında karşılıklı etkilerin varlığına dair güçlü kanıtlar sunmuştur; bunun sonucunda bir sistemdeki değişiklik diğer sistemlerdeki değişiklikleri destekleyebilir veya güçlendirebilir ve bunun tersi de olması mümkündür (47).

Pratik düzeyde, bu multimekanistik etkileşimli patofizyoloji, primer hipertansiyon için tek bir sorumlu mekanizmayı belirlemeye yönelik tanısal girişimlerin genellikle sadece metodolojik olarak zor değil, aynı zamanda boşuna olabileceği anlamına gelir. Ayrıca, yüksek KB'nin neden farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlarla düşürülebildiğini ve mekanistik olarak farklı ilaçların bir kombinasyonunun neden KB'yi monoterapiden çok daha etkili bir şekilde düşürdüğünü de açıklamaktadır (24).

Şuana kadar artan kanıtlar hipertansiyon ve hipertansif uç organ hasarının yalnızca hemodinamik hasarla oluşan mekanizmalar tarafından aracılık etmediği gösterilmiştir. Enflamasyon, patofizyolojide kritik bir rol oynar ve arteriyel hipertansiyonun zararlı etkilerini artırır, damar duvarlarında ve kardiyovasküler sistemde değişikliklere yol açtığı ön planda düşünülmektedir, yapılan bir çok çalışmada bu fikiri desteklemektedir (45).




**Şekil 1.** Kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan mekanizmalar ve hipertansiyonun patofizyolojisi:

Kaynak: *Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimi için Görev Grubu :Hipertansiyon Dergisi41(12):1874-2071, Aralık 2023.*

### 2.5.1. Aterosklerotik renovasküler hastalık (ARVD).

Hipertansif hastalar arasında, aterosklerotik renovasküler hastalığın (ARVD) prevalansı hafif hipertansiyonu olanlarda yaklaşık %1 civarındayken, şiddetli veya dirençli hipertansiyonu olanlarda %14-%24 arasında olabilir. ARVD'nin tıbbi yönetimi, kardiyovasküler riskin azaltılmasını ve böbrek fonksiyonlarının korunmasını hedeflemelidir; bu bağlamda hipertansiyon kontrolü önemli bir hedeftir. Antihipertansif tedavi açısından, ACE inhibitörleri (ACEi) veya anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB) genellikle ilk seçenek olarak kabul edilir; ancak bilateral renal arter stenozu veya tek böbrekte stenoz durumunda bu tedaviler kontrendikedir (24).

Gözlemsel veriler, dirençli hipertansiyon, tekrarlayan pulmoner ödem, kalp yetmezliği ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yüksek riskli aterosklerotik renovasküler hastalık (ARVD) fenotipleri ile başvuran hastalarda, medikal tedaviye ek olarak renal arter stentinin hem renal hem de kardiyovasküler faydalar sağladığını göstermiştir. (24).

### 2.5.2. Fibromüsküler Displazi (FMD)

Fibromüsküler displazi (FMD) genellikle genç veya orta yaşlı kadınlarda görülür, ancak her yaşta ve hem kadınlarda hem de erkeklerde tanı konolabilir. Renal FMD, aterosklerotik renal arter stenozundan sonra renovasküler hipertansiyonun ikinci en yaygın nedenidir. FMD'nin iki ana alt tipi bulunmaktadır: multifokal FMD ve fokal FMD.

Multifokal FMD: Vakaların %80-90'ını oluşturur ve karakteristik olarak arterin orta ve distal kısımlarında değişen stenoz ve dilatasyon bölgeleri ile tanımlanan "boncuk dizisi" lezyonlarıyla karakterizedir (24).

Fokal FMD: Vakaların %10-20'sini oluşturur ve arterin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, değişken uzunlukta fokal stenoz ile karakterizedir. Bu türde ateroskleroz, enflamatuar veya genetik arteriyopatilerin dışlanması gerekmektedir (24).

Bir meta-analize göre, anjiyoplasti sonrası hipertansiyonun iyileşme oranı %36'dır; ancak, yeni başlayan hipertansiyonu olan genç hastalarda bu oran çok daha yüksek olabilir. Anjiyoplasti, renal FMD ve dirençli hipertansiyonu olan hastalarda düşünülmelidir. Ancak, renal FMD'de stent bükülmesi ve kırılması gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu sebeple, stentleme genellikle önerilmez ve çoğunlukla diseksiyonun veya renal arter anevrizmasının tedavisi için ayrılmıştır (24).

Vakaların %50'sinden fazlasında, renal FMD'li hastaların bir veya daha fazla diğer arteriyel yatakta lezyonları olabilir (çok damar FMD'si). Bu hastalarda sıklıkla arteriyel diseksiyonlar, anevrizmalar veya belirgin arteriyel tortuozite de görülür. Bu nedenlerle, FMD'li tüm hastalarda yaşam boyu en az bir kez baştan pelvise anjiyo-BT veya kontrendike ise MR-anjiyografi yapılması önerilmektedir (24).

### 2.5.3. Primer aldosteronizm (PA).

Dirençli hipertansiyon hastalarında, primer aldosteronizm (PA) prevalansı %20'ye kadar çıkabilir. Adrenal insidentalomalı hastalarda PA prevalansı %1,6 ile %4,3 arasında değişmektedir. PA vakalarının çoğu sporadik olsa da, yaklaşık %5'i ailesel bir forma sahip olabilir (24).

Primer aldosteronizm (PA) düşünüldüğünde, aşağıdaki semptomlar göz önünde bulundurulmalıdır: dirençli hipertansiyon, evre 2-3 hipertansiyon, hipokalemi, atriyal fibrilasyon (AF), adrenal insidentaloma ve ailede PA öyküsünün olmasıdır. Tanı için ilk tercih edilen aldesteron\renin oranı(ARR)dır.Daha sonra yapılabilecek olan testler ise; BT çekimi,ıv salin infüzyonu(SIT), fludrokortizon baskılama testi ve genetik testtir. Klinik fenotipin ciddiyetine bakılmaksızın erken başlangıçlı PA'lı (yani <20 yaş) tüm hastalarda ve ailesinde PA öyküsü olan hastalarda genetik test yapılmalıdır (24) . Steroidal mineralokortikoid reseptör antagonistleri, bilateral adrenal hastalığı olan veya cerrahi olarak tedavi edilemeyen tek taraflı hastalığı olan hastalarda PA için tercih edilen tedavidir (24).

### 2.5.4. Feokromositoma ve paraganglioma (PPGL)

Feokromositoma ve paraganglioma prevalansı, hipertansif hastalarda %0,2 ila %0,6 arasında değişirken, genel popülasyonda bu oran %0,05'in altındadır. Bu endokrin tümörlerin en sık gözlemlenen semptomları arasında solukluk, titreme, bulantı ve panik/anksiyete yer alır; diğer semptomlar ise çok daha düşük sıklıkta görülür. En yaygın görülen semptomlar solukluk, titreme, bulantı, panik/anksiyete olarak bildirilirken, diğer semptomlar çok daha düşük sıklıkta görülür (24).

Tanı için ilk adım, idrarda veya plazmada serbest metanefrin düzeylerinin ölçülmesidir. Primer paragangliomlar ve feokromositomalar (PPGL'ler) için rutin genetik testler yapılması önerilmektedir. En sık mutasyon gösteren genler arasında SDHB, SDHD,

VHL, RET ve NF1 bulunmaktadır. Özellikle bilinen SDHB mutasyonuna sahip hastalarda PPGL'lerin daha yüksek malign potansiyel taşıdığı ve bu nedenle düzenli görüntüleme ve biyokimyasal tarama yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (24).

Tedavi genellikle cerrahi adrenalektomi ile sağlanır. Perioperatif kardiyovasküler komplikasyonların riskini azaltmak amacıyla, cerrahi öncesinde alfa-1 reseptör blokerleri (doksazosin veya fenoksibenzamin) kullanılarak tıbbi hazırlık yapılması esastır. Bu önlem, hayatı tehdit eden komplikasyonları önüne geçmek için gereklidir. PPGL nedeniyle ameliyat edilen hastalar, tedavi sonrası en az 10 yıl boyunca yıllık olarak takip edilmelidir (24).

### 2.5.5. Cushing Sendromu

Cushing sendromu, özellikle kontrol altına alınması güç hipertansiyon ve tip 2 diyabet gibi klinik tanısı olan hastalarda düşünülmelidir. En sık rastlanan klinik semptomlar arasında dirençli hipertansiyon, kolay morarma, aydede yüz, ciltte incelme, miyopati ve diabetes mellitus yer alır. Genel popülasyonda görülme sıklığı yılda milyonda 0,7-2,4'tür (24).

İlk tarma testi gece alının 1 mg deksametazon supresyon testi yada 24 saatlik idarada kortizol düzeyi bakılmasıdır. İlk tarama testinin ilk sonucunun anormal olması durumunda, tanı koymak için diğer tarama testlerinden(acth stimulan testi, CT vb.)en az birinin pozitif olması gerekir (24).

Tedavisi ise medikal yada cerrahi işlem uygulanrak yapılır (24)

## 2.6. Hipertansiyon Sınıflandırılması

### 2.6.1.Primer(esansiyel) Hipertansiyon

**Patogenez** : Organ perfüzyonu için arteriyel kan basıncının korunması gereklidir. Genel olarak arteriyel kan basıncı aşağıdaki denklemle belirlenir:

Kan basıncı (KB) = Kalp debisi (CO) x Sistemik vasküler direnç (SVR)

Kan basıncı, çok çeşitli koşullar altında organ perfüzyonunu sürdürmek için ortamdaki değişikliklere tepki verir. Kan basıncını belirleyen başlıca faktörler sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve plazma hacmidir (büyük ölçüde böbrekler tarafından aracılık edilir) (15).

Primer hipertansiyonun (önceden "esansiyel" hipertansiyon olarak adlandırılan) patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak büyük olasılıkla kardiyovasküler ve böbrek yapısı ve fonksiyonu üzerinde çoklu bileşik etkileri olan çok sayıda genetik ve çevresel faktörün sonucudur (15).

**Primer (esansiyel) hipertansiyon için risk faktörleri** : Primer hipertansiyonun kesin etiyolojisi belirsiz kalmasına rağmen, aşağıdakiler de dahil olmak üzere bir dizi risk faktörü, gelişimi ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkilidir (15).

Yaş – İlerleyen yaş, artan kan basıncı, özellikle sistolik kan basıncı ve artan hipertansiyon insidansı ile ilişkilidir (15).

- **Obezite--** Obezite ile ilişkili kan basıncındaki artış, başlangıçta kalp debisindeki artış ve sistemik artmış vasküler direnç (SVR) ile ilişkilidir (48) . Ayrıca, obezitesi olan bireylerde renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonunun arttığı düşünülmektedir (49).
- **Aile geçmişi –** Hipertansiyon, bir veya iki hipertansif ebeveye sahip bireylerde yaklaşık iki kat daha yüksek bir prevalansa sahiptir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, genetik faktörlerin kan basıncındaki değişimin yaklaşık %30'unu etkilediğini göstermektedir (50) (51).
- **Irk** – Hipertansiyon, siyah bireylerde daha yüksek prevalansa sahip olup, genellikle daha şiddetli seyretmektedir. Ayrıca, yaşamın daha erken dönemlerinde ortaya çıkma eğilimindedir ve daha fazla hedef organ hasarı ile ilişkilidir (15).
- **Nefron sayısının azalması** – Yetişkinlerde nefron kütlesinin azalması, genetik faktörler, intrauterin gelişimsel bozukluklar (örneğin; hipoksi, ilaç kullanımı, beslenme eksiklikleri), erken doğum ve doğum sonrası çevresel etmenler (örneğin, yetersiz beslenme, enfeksiyonlar) ile ilişkilidir ve bu faktörler hipertansiyon gelişme riskini artırmaktadır (15).
- **Yüksek sodyumlu diyet** – Günlük 3 gramdan fazla sodyum klorür alımı, hipertansiyon riskini artırır. Yüksek oranda sodyum tüketen bireylerde tuz alımının azaltılması, kan basıncını düşürür (15).

- **Aşırı alkol tüketimi** – Aşırı alkol tüketimi hipertansiyonun ortaya çıkma riskini artırır ve yüksek alkol tüketimi olan bireylerde alkol alımının azaltılması, kan basıncını düşürür (15).

- **Fiziksel hareketsizlik** – Fiziksel hareketsizlik hipertansiyon riskini artırır ve egzersiz (aerobik, dinamik direnç ve izometrik direnç) kan basıncını düşürmenin etkili bir yoludur (52; 53)

- **Yetersiz uyku** – Kısa uyku süresi (örneğin, gece 7 saatten daha az) hipertansiyon riskini artırır ve uyku süresinin artırılması, kan basıncını düşürür (54; 55) (56; 57).
- **Sosyal belirleyiciler** – Düşük sosyoekonomik durum, sağlık sigortası eksikliği, yiyecek ve barınma güvensizliği ve egzersiz için güvenli alanlara erişim eksikliği gibi sağlıkta sosyal belirleyiciler hipertansiyon için risk teşkil etmektedirler (58; 59).

### 2.6.2. Sekonder(ikincil) Hipertansiyon

Yaygın ve yaygın olmayan bir dizi tıbbi durum kan basıncını artırabilir ve sekonder hipertansiyona yol açabilir. Birçok hastada, bu nedenler primer hipertansiyon için risk faktörleriyle birlikte bulunabilir ve yeterli kan basıncı kontrolüne ulaşmada önemli engellere neden olmaktadır (15).

İkincil hipertansiyon formlarının tanısı, yüksek kan basıncının altında yatan belirli nedenlerin tespit edilmesini ve bu nedenlere yönelik etkili ilaç tedavisi veya uygun girişimsel tedavi seçeneklerinin belirlenmesini gerektir.

Sekonder hipertansiyon, şiddetli veya dirençli hipertansiyonun yaygın bir nedenidir. Daha önce kontrol altına alınmış hipertansiyonun kötüleşmesi veya hipertansiyon süresine kıyasla orantısız organ hasarının varlığı, hastalığın artan şiddeti ile ilişkilidir. Sekonder hipertansiyon formları, özellikle genç hastalarda (40 yaş altı olanlar) yüksek kan basıncı ile sık görülse de, bazı formlar (örneğin, aterosklerotik renovasküler hastalık) daha ileri yaşlarda daha yaygındır (24).

İkincil hipertansiyonun başlıca nedenleri şunlardır:

- **Reçeteli veya reçetesiz ilaçlar** (14) (60).
  - Özellikle yüksek dozda östrojen içeren oral kontraseptifler
  - Steroid olmayan antiinflamatuar ajanlar (NSAID'ler)
  - Trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve monoamin oksidaz inhibitörleri dahil olmak üzere antidepresanlar
  - Hem glukokortikoidleri hem de mineralokortikoidleri içeren kortikosteroidler
  - Fenilefrin ve psödoefedrin gibi dekonjestanlar
  - Bazı zayıflama ilaçları
  - Sodyum içeren antasitler
  - Eritropoietin
  - Siklosporin veya takrolimus
  - Metilfenidat ve amfetaminler
  - Klozapin ve olanzapin
  - Bevacizumab gibi anjiyogenez inhibitörleri
  - Sunitinib ve sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörleri

- **Uyuşturucu kullanımı** – Metamfetamin ve kokain gibi uyuşturucular kan basıncını yükseltebilir (61).

- **Primer böbrek hastalığı**: Hem akut hem de kronik böbrek hastalığı hipertansiyona yol açabilir (61).

- **Primer aldosteronizm** – Hipertansiyon, açıklanamayan hipokalemi ve metabolik alkaloz üçlüsü olan herhangi bir hastada primer mineralokortikoid fazlalığının, özellikle aldosteronun varlığından şüphelenilmelidir. Ancak hastaların %50 ila %70'i normal plazma potasyum konsantrasyonuna sahiptirler (61).

- **Renovasküler hipertansiyon** – Renovasküler hipertansiyon genellikle genç hastalarda fibromusküler displaziden, yaşlı hastalarda ise aterosklerozdan kaynaklandığı görülmektedir (61).

- **Obstrüktif uyku apnesi** – Uyku sırasında solunum bozukluğu, sistemik hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir (61).

- **Feokromositoma** – Feokromositoma, sekonder hipertansiyonun nadir bir nedenidir. Feokromositoma hastalarının yaklaşık yarısında paroksismal hipertansiyon vardır; geri kalanların çoğunda primer hipertansiyon gibi görünen bir durum vardır (61).

- **Cushing sendromu** – Cushing sendromu, sekonder hipertansiyonun nadir bir nedenidir, ancak hipertansiyon; Cushing sendromlu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (61).
- **Diğer endokrin bozuklukları**: Hipotiroidizm, hipertiroidizm ve hiperparatiroidizm de hipertansiyona neden olabilir (61).
- **Aort koarktasyonu** – Aort koarktasyonu küçük çocuklarda sekonder hipertansiyonun ana nedenlerinden biridir, ancak yetişkinlikte de görülebilir (62).

**Tablo 6. Sekonder hipertansiyon şüphesini uyandırması gereken hasta özellikleri**

| |
|---|
| Çocukluk çağında 2. veya 3. derece hipertansiyonu veya herhangi bir derecedeki hipertansiyonu olan genç hastalar (<40 yaş) |
| Daha önce belgelenmiş normotansiyonu olan bireylerde ani hipertansiyon başlangıcı |
| Daha önce tedaviyle iyi kontrol edilen hastalarda kan basıncı kontrolünde akut kötüleşme |
| Gerçek dirençli hipertansiyon hipertansiyon |
| Hipertansif acil durum |
| Şiddetli (derece 3) veya malign hipertansiyon |
| Şiddetli ve/veya yaygın HMOD, özellikle kan basıncı yükselmesinin süresi ve ciddiyeti ile orantısızsa |
| Hipertansiyonun endokrin nedenlerini düşündüren klinik veya biyokimyasal özellikler |
| Aterosklerotik renovasküler hastalığı veya fibromüsküler displaziyi düşündüren klinik özellikler |
| Obstrüktif uyku apnesini düşündüren klinik özellikler |
| Gebelikte şiddetli hipertansiyon (>160/110 mmHg) veya önceden hipertansiyonu olan hamile kadınlarda kan basıncı kontrolünde akut kötüleşme |

**Kaynak:Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimi için Görev Grubu : Tarafından onaylanmıştır...Hipertansiyon Dergisi41(12):1874-2071, Aralık 2023.*

### 2.6.3. Hipertansif Hastayı Değerelendirme

Ofis ölçümlerine dayanarak hipertansiyondan şüphelenildiğinde veya ofis dışı kan basıncı ölçümlerine dayanarak hipertansiyon doğrulandığında, aşağıdaki klinik durumları belirlemek için bir değerlendirme yapılmalıdır (15).

- Varsa, hedef organ hasarının boyutu
- Yerleşik kardiyovasküler veya böbrek hastalığının varlığı
- Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı veya yokluğu
- Hipertansiyona potansiyel olarak katkıda bulunabilecek yaşam tarzı faktörleri
- Olası etkileşime giren maddeler (örneğin, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların [NSAID'ler] kronik kullanımı, östrojen içeren oral kontraseptifler

**Öykü** — Öyküde, hipertansiyonu tetikleyen veya şiddetlendiren faktörlerin (reçeteli ilaçlar, reçetesiz NSAID'ler ve alkol tüketimi dahil) varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıca, hipertansiyonun süresi, önceki tedavi girişimleri, hedef organ hasarının boyutu ve kardiyovasküler hastalık için bilinen diğer risk faktörlerinin varlığı da dikkate alınmalıdır (61).

**Fizik muayene** : Fizik muayenenin ana amacı, hedef organ hasarı belirtilerini, kronik kardiyovasküler hastalıkları ve sekonder hipertansiyonun olası nedenlerini değerlendirmektir. Ayrıca, hipertansif retinopatiyi değerlendirmek için önemli ancak yeterince kullanılmayan fundoskopik muayene de fizik muayenenin bir parçası olmalıdır.

**Laboratuvar testleri** — Yeni teşhis edilen hipertansiyonu olan tüm hastalarda aşağıdaki testler yapılmalıdır (14; 63; 64)

● Elektrolitler (kalsiyum dahil) ve serum kreatinin, açlık glikozu, İdrar tahlili, Tam kan sayımı, TSH, lipit profili, elektrokardiyogram, 10 yıllık aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskini hesaplanması

**Ek testler** — Belirli durumlarda ek testler **gerekebilir :**

● İdrar albümininin kreatinin oranı. Artan albüminüri, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; diyabet veya kronik böbrek hastalığı olan tüm hastalarda yapılmalıdır (65).

● Ekokardiyografi, sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) tespitinde elektrokardiyograma göre daha hassas bir yöntemdir. Ancak, yüksek maliyeti ve LVH tanısının sonuç odaklı tedaviye etkilerini destekleyen yeterli klinik çalışma bulunmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. (66).

**İkincil hipertansiyon için önerilen testler** : Hipertansiyonun sekonder nedenleri nispeten nadirdir. Bu nedenle primer hipertansiyonu olan tüm hastalarda ikincil nedenlere yönelik değerlendirme önerilmemektedir (15) .Bunun yerine, sekonder nedenlere yönelik değerlendirme yalnızca aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip hastalarda yapılmalıdır; bu, hedefe yönelik bir yaklaşımı ifade eder (15).

- Hipertansiyonun olağandışı bir şekilde ortaya çıkması, şu durumları kapsar: genç yaşta veya ileri yaşta yeni başlaması, evre 2 hipertansiyon ile ortaya çıkması, daha önce normal olan kan basıncında ani bir yükselme veya önceki hipertansiyon geçmişi olan bir hastada yakın zamanda önemli bir kan basıncı

artışı. Ayrıca, antihipertansif tedavilere rağmen hipertansiyonun kontrol altında olmaması da dikkate alınmalıdır (61; 15).

- İlaca dirençli hipertansiyon (61)
- Hipertansiyonun belirli bir nedenine dair klinik bir ipucunun varlığı, örneğin abdominal üfürüm (renovasküler hipertansiyonu düşündürür) veya düşük serum potasyumu (primer aldosteronizmi düşündürür) (61)

### 2.6.4. Hipertansiyonun Komplikasyonları

#### 2.6.4.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon, kardiyovasküler ve böbrek hasarında önemli bir risk artışı olduğu gösterilmiştir.

Hipertansiyon aracılı organ hasarı, yüksek kan basıncının neden olduğu büyük ve küçük damarlar ile hedef organlarda (beyin, kalp, böbrekler ve gözler) meydana gelen yapısal veya işlevsel değişiklikleri ifade eder. Bu tür değişiklikler, genellikle belirti vermeyen veya asemptomatik kardiyovasküler ve böbrek hastalıklarının bir göstergesi olabilir (17).

Hipertansiyon aracılı organ hasarı, genellikle şiddetli veya uzun süreli hipertansiyonda görülür, ancak daha hafif hipertansiyonlarda da ortaya çıkabilir. Görüntüleme tekniklerinin daha yaygın kullanımı sayesinde, hipertansiyon aracılı organ hasarı asemptomatik hastalarda giderek daha erken ve sık tespit edilmektedir (67; 68).

Hipertansiyon aracılı organ hasarı, kardiyovasküler riski artırır ve hasarın şiddeti, birden fazla organı etkileyip kademeli olarak ilerlediğinde risk daha da artar (17) (69; 70). Bazı hipertansiyon aracılı organ hasarı tipleri, özellikle tedavi erken başladığında antihipertansif tedavi ile tersine çevrilebilir ancak uzun süreli hipertansiyonda, kan basıncı kontrolüne rağmen geri döndürülemez hale gelebilir (71) . Bununla birlikte, kan basıncını düşürücü tedavi, hipertansiyon aracılı organ hasarının ilerlemesini yavaşlatabilir ve kardiyovasküler riskin zamanla artışını engelleyebilir (71).

Hipertansiyonun kardiovasküler sistemde görülen bir takım koplikasyonları:

- Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) (72; 73)

- Kalp yetmezliği, hem azalmış ejeksiyon fraksiyonu (sistolik) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (diyastolik) [ (74) ] ) (73)
- İskemik inme [ (75; 76)
- Beyin içi kanama [ (76; 77)
- Miyokard enfarktüsü ve koroner girişimler dahil iskemik kalp hastalığı (76; 74) [
- Kronik böbrek hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı (78; 79).

Kantitatif olarak, hipertansiyon erken kardiyovasküler hastalık için en yaygın değiştirilebilir risk faktörüdür ve bu, sigara içme, dislipidemi veya diyabet gibi diğer önemli risk faktörlerinden daha yaygındır (74) . Hipertansiyon genellikle bu diğer risk faktörlerinin yanı sıra aşırı kilo/obezite, sağlıksız beslenme ve fiziksel hareketsizlikle birlikte bulunur. Birden fazla risk faktörünün varlığı, kardiyovasküler hastalık riskini artırır (14).

Kan basıncı arttıkça kardiyovasküler bir olay yaşama olasılığı da artar. Her 20 mmHg yüksek sistolik ve 10 mmHg yüksek diyastolik kan basıncı için, kalp hastalığı veya felç nedeniyle ölüm riski iki katına çıkar (61).

Kardiyovasküler risk faktörü olarak sistolik ve diyastolik kan basıncının prognostik önemi yaşa bağlı olarak değişmektedir. Özellikle, sistolik basınç ve nabız basıncı, 50 ila 60 yaş arasındaki bireylerde riskin daha güçlü belirleyicileri olarak ortaya çıkmaktadır (80) . 50 yaşın altında diyastolik kan basıncı, sistolik ölçümlerden daha iyi bir mortalite öngörücüdür (81) . Sistolik kan basıncı <130 mmHg olduğunda, izole diyastolik hipertansiyon yaştan bağımsız olarak artmış kardiyovasküler riskin habercisi değildir (82).

Hipertansiyon, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskte göreceli bir artış ile ilişkilidir. Ancak, kardiyovasküler riskin mutlak düzeyi, yalnızca kan basıncı düzeyine değil, aynı zamanda yaşa ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerine de bağlıdır (83) .

#### 2.6.4.2. Böbrek komplikasyonları

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığının (KBH) diyabetten sonra ikinci en önemli nedenidir ve aynı zamanda primer böbrek hastalığının bir sonucu olarak da gelişebilir. Böbrek fonksiyonundaki bozulma, genellikle serum kreatinin ölçümü ve eGFR (tahmini glomerüler filtrasyon hızı) hesaplaması yoluyla rutin laboratuvar testleri ile tespit edilebilir.

Serum kreatinin düzeyi tek başına böbrek yetmezliğinin duyarlı bir belirteci değildir, çünkü serum kreatinin düzeyi yükselmeden önce böbrek fonksiyonunda önemli bir azalma meydana gelebilir (84)(92) (93) (85).

Albümin/kreatinin oranı, spot idrar numunesinden (tercihen sabah erken idrarı) ölçülür ve idrar albümin atılımını ölçmek için tercih edilen yöntemdir.

Böbrekte hipertansiyon kaynaklı organ hasarının tanısı, genellikle azalmış böbrek fonksiyonu veya albüminüri gibi bulgulara dayanır. Ancak, hipertansiyonun neden olduğu böbrek hastalığında albüminüri, glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmadan önce ortaya çıkmayabilir (85).

Daha düşük eGFR ve daha yüksek albüminüri, böbrek fonksiyon kaybını ve böbrek hasarını gösterir. Bu parametreler, hem bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olarak hem de böbrek hastalığının ilerlemesini tahmin eden ek göstergeler olarak değerlendirilmektedir (86) (87).

#### 2.6.4.3. Beyindeki Hipertansiyon Kaynaklı Organ Hasarı

Hipertansiyon, yalnızca iskemik inme, intrakraniyal kanama ve TIA gibi akut serebrovasküler olaylar için değil, aynı zamanda sonuçta demansa yol açabilecek kronik ve asemptomatik veya oligosemptomatik beyin hasarı için de önemli bir risk faktörüdür. Özellikle uzun süreli arteriyel hipertansiyonun, ateroskleroz, beyaz cevher lezyonları, sessiz beyin enfarktları, mikro enfarktüsler, mikro kanamalar ve beyin atrofisi (88) , özellikle de hipokampal atrofi (89) dahil olmak üzere serebrovasküler hasar üzerinde kümülatif bir etki gösterdiği bilinmektedir .

Hipertansiyon, serebral mikrodamarlarda mikrovasküler yapıyı, ağ mimarisini ve işlevini bozan patolojik değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler, serebral mikro kanamalar ve laküner enfarktların oluşumuna neden olabilir (24) . İkincisi, beynin subkortikal bölgelerini besleyen küçük perforan arterlerin tıkanması sonucu oluştuğu düşünülen, 2-20 mm çapında küçük enfarktüslerdir. Bu enfarktüsler, derin serebral beyaz madde, bazal ganglionlar veya pons bölgelerinde meydana gelir (24) . Hipertansiyonda, T2 ağırlıklı ve sıvı ile zayıflatılmış inversiyon iyileşmesi (FLAIR) sekanslarında hiperintensiteler olarak görüntülenen beyaz madde lezyonları, beyindeki anormal miyelinasyon alanlarını temsil

eder ve bu şekilde gelişir (90; 91) . Beyaz cevher hiperintensiteleri ve sessiz enfarktüsler, inme riskinde artış ve demans dahil kognitif gerileme ile ilişkilidir (91; 92).

Hipertansiyonda, aort sertleşmesi, yüksek kan basıncı pulsatilitesinin yüksek akış ve düşük empedanslı serebral dolaşıma yayılmasını artırır. Bu durum, küçük atardamarlarda morfolojik değişikliklere ve hasara yol açar (93) . Atardamar yeniden şekillenmesi, retinal atardamarcıkların yüksek çözünürlüklü fundoskopik kameralarla analizi ile değerlendirilebilir; ancak bu teknoloji yaygın olarak erişilebilir değildir. Orta yaşlı ve yaşlı bireylerde yapılan kesitsel çalışmalarda, aortun sertleşmesi ile yüksek akış pulsatilitesinin beyne iletilmesi, mikrovasküler beyin hasarı ve bilişsel işlevlerde azalma yapmasıyla ilişkili gösterilmiştir (94; 95) .

60 yaşındaki bireylerde beyine iletilen yüksek pulsatilite enerjisinin, 10 yıl sonra daha hızlı bilişsel gerileme ile ilişkilendirildiği bir çalışmada kanıtlanmıştır (96) . 80 yaşından büyük bireylerde, kan basıncı seviyelerinden bağımsız olarak bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir (97) , (98) . Klinik çalışmalarda, 50 yaş ve üzeri bireylerde uzun süreli yüksek sistolik kan basıncı (SBP) ve nabız basıncı, bilişsel olarak sağlıklı kişilerde daha sonraki bilişsel gerileme ve demans ile belirgin bir şekilde ilişkilendirilmiştir (99) . Hipertansif hastalarda, MRI'da lakünlerin, mikro kanamaların veya büyük beyaz cevher hiperintensitelerinin varlığı ikinci en yaygın hipertansiyon kaynaklı organ hasarıdır (100).

Düşük erişilebilirlik ve yüksek maliyet nedeniyle beyin MRI'ı hipertansif hastaların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak, nörolojik rahatsızlık, bilişsel gerileme veya hafıza kaybı olan tüm hipertansif hastalarda beyaz cevher hiperintensiteleri ve sessiz beyin enfarktüslerinin araştırılması önerilmektedir (84) (101) .

#### 2.6.4.4. Gözdeki Hipertansiyon Kaynaklı Organ Hasarının

Hipertansif retinopatinin sınıflandırması, retina lezyonlarının tespitine dayanmaktadır ve bu lezyonlar şunları içerir: kanamalar, mikroanevrizmalar, sert eksüdalar ve pamuk lekeleri (derece 3), papilödem ve/veya makula ödemi (derece 4). Bu sınıflandırma, genellikle fundoskopi ile yapılır.

Bu değişiklikler, ciddi retinopatinin göstergesi olup spesifik, tekrarlanabilir ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin risk göstergesi olarak işlev görür (102) . Öte yandan, fokal veya genel arteriyoler daralma ve/veya arteriovenöz çentiklenme gibi 1. ve 2. derece retina hasarları daha az spesifik ve tekrarlanabilir olup, aynı zamanda çok daha düşük prediktif değere sahiptir (103).

Hipertansiyon aynı zamanda retina damarları ve arterlerinin tıkanması ve iskemik optik nöropati dahil olmak üzere diğer retinal damar hastalıkları için de önemli bir risk faktörüdür (104) . Fundoskopi yalnızca seçilmiş hastalarda, özellikle hipertansif acil durumları olanlarda, malign hipertansiyon şüphesi olanlarda veya diyabetle ilişkili hastalarda yapılmalıdır. Akıllı telefon teknolojilerini kullanarak fundusu görselleştirmeye yönelik yeni teknikler, daha fazla sayıda hastada hipertansif retinopatinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (105).

Retinal arteriyoller, hipertansif hastalarda diğer vasküler yataklardaki mikro dolaşımın yeniden şekillenmesinin önemli bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Son yıllarda, Taramalı Lazer Doppler ve Adaptif Optik teknolojileri, retinal arteriyollerin duvar-lümen oranını tahmin etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. (106). Retinal duvar-lümen oranının, mikrodamarları değerlendirmek için invazif de olsa altın standart yöntem olan mikromiyografi ile farklı vasküler yataklarda ölçülen basınç yükü, diğer hipertansiyon kaynaklı organ hasarının belirteçleri ve küçük arterlerdeki yapısal değişikliklerle doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur (107) (60).

### 2.7. Tedavi

ESC 2024 kılavuzları, hipertansiyon yönetiminde asıl hedefin kardiyovasküler olayları ve erken ölümleri azaltarak hastaların yaşam kalitesini ve süresini artırmak olduğunu vurgulamaktadır (ESC, 2024). Bu amaç doğrultusundan önerilen tedavi seçenekleri aşağıda sıralanmıştır.

**Yaşam tarzı değişikliği;** yüksek kan basıncı veya hipertansiyonu olan tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği uygulanmalıdır, hipertansiyon tanısı olan tüm hastaların farmakolojik tedaviye ihtiyacı olmayabileceğini göz önünde bulundurulmalıdır (15).

Kan basıncı ciddi derecede yüksek olanlar, yüksek kardiyovasküler risk taşıyanlar ve yaşlı yetişkinler gibi bazı hasta popülasyonlarında tedavi kararlarını destekleyen güçlü veriler mevcuttur. Ancak diğer birçok hasta popülasyonu için veriler zayıftır ve büyük ölçüde dolaylıdır. Bu nedenle, hasta ile hekim arasında etkili klinik değerlendirme ve ortak karar alma süreci büyük önem taşır.

**Farmakolojik olmayan tedavi** — Hipertansiyon tedavisi, tek başına veya antihipertansif ilaç tedavisiyle birlikte farmakolojik olmayan tedaviyi (yaşam tarzı değişikliği olarak da adlandırılır) içermelidir (14; 60; 108) . Her muayenehane ziyaretinde farmakolojik olmayan tedavinin en az bir yönünün ele alınması gerektiğini önerilmektedir.

- **Diyette tuz kısıtlaması** – İyi kontrollü randomize çalışmalarda, orta düzeyde sodyum azaltmanın genel etkisi, hipertansif ve normotansif bireylerde kan basıncında sırasıyla 4,8/2,5 ve 1,9/1,1 mmHg'lik bir düşüştür (109; 110) . Sodyum kısıtlamasının kan basıncı, kardiyovasküler hastalık ve mortalite üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir.
- **Kilo verilmesi** – Aşırı kilolu veya obez bireylerde kilo verilmesi, egzersizden bağımsız olarak kan basıncında önemli bir düşüşe yol açar. Kilo verilmesinin sağlamış olduğu kan basıncındaki düşüş, diyetle alınan sodyum kısıtlaması olmadığında da meydana gelebilir (111), ancak mütevazı bir sodyum kısıtlaması bile ek bir antihipertansif etki üretebilir (112) . Kilo verilmesinin neden olduğu kan basıncındaki düşüş genellikle kaybedilen her 1 kg ağırlık için 0,5 ila 2 mmHg arasında düşüş sağlaması beklenir (113).
- **DASH diyeti** – sebze, meyve, az yağlı süt ürünleri, tam tahıllar, kümes hayvanları, balık ve kuruyemişler gibi besinleri içerirken, tatlılar, şekerli içecekler ve kırmızı et tüketimini sınırlamayı amaçlar. Bu diyet, potasyum, magnezyum, kalsiyum, protein ve lif açısından zengin, ancak doymuş yağ, toplam yağ ve kolesterol açısından düşüktür (15).
- **Egzersiz** – Aerobik, dinamik direnç ve izometrik direnç egzersizi, kilo kaybından bağımsız olarak sistolik ve diyastolik basıncı ortalama olarak sırasıyla 4 ila 6 mmHg ve 3 mmHg azaltabilir. Kan basıncında azalma olduğunu gösteren çoğu çalışma, 12 haftalık bir süre boyunca haftada en az üç ila dört seans orta yoğunlukta aerobik egzersiz kullanmıştır (15).
- **Sınırlı alkol** alımının durdurulması – Günde iki veya daha fazla alkollü içecek tüketen kadınlar ve günde üç veya daha fazla alkol tüketen erkekler, içmeyenlere kıyasla hipertansiyon insidansında önemli ölçüde artışa sahiptir (65; 114).

**Farmakolojik tedavi: Geniş** ölçekli randomize çalışmalarda, plaseboya kıyasla farmakolojik antihipertansif tedavi, kalp yetmezliği insidansında yaklaşık %50, felçte %30 ila %40 ve miyokard enfarktüsünde %20 ila %25 oranında göreceli risk azalması sağladığı görülmüş (115).

Bu göreceli risk azalmaları aşağıdaki mutlak faydalara karşılık gelir:

Kan basıncı 140 ila 159 mmHg sistolik veya 90 ila 99 mmHg diyastolik olan hastalarda dört ila beş yıl boyunca antihipertansif tedavi, hastaların %0,7'sinde koroner hastalığı ve hastaların %1,3'ünde serebrovasküler olayı önler ve yaklaşık %2'lik toplam mutlak fayda sağlar (116).

Yaşlı hipertansif hastaların (65 yaş üstü) çoğunda izole sistolik hipertansiyon tespit edildiğinde, antihipertansif tedavi ile sağlanan risk azalmaları, genç hastalarda gözlemlenenler kadar büyük olmasa da önemli derecede azalabilir. İleri yaş, genellikle daha yüksek kardiyovasküler riskle ilişkilidir; bu nedenle, kan basıncındaki ılımlı ve nispeten kısa süreli azalmalar bile yaşlı bireylerde, gençlerde gözlemlenenlerden daha büyük mutlak faydalar sağlayabilir (117).

**Farmakolojik tedavi kimlere uygulanmalıdır?**

Hipertansiyonun antihipertansif ilaç tedavisiyle tedavi edilmesinin faydalarını değerlendiren randomize kontrollü çalışmalarda, kan basıncını ölçmek için farklı dahil etme kriterleri ve teknikler kullanılmıştır. Bu çeşitlilik, bireysel hastalarda, özellikle de klinik çalışmalarda yeterince temsil edilmeyen hastalarda antihipertansif tedavi başlatma kararının bazen belirsiz olmasına neden olmuştur (15) . İlaç tedavisine başlama kararı bireyselleştirilmeli ve hasta ile sağlayıcı arasında paylaşılan karar vermeyi içermelidir.

Genel olarak, aşağıdaki hipertansif hastalarda antihipertansif ilaç tedavisinin başlatılmasını öneriliyor (14):

- Sağlık kuruluşu dışında gündüz kan basıncı ≥135 mmHg sistolik veya ≥85 mmHg diyastolik olan hastalar (veya sağlık kuruluşu dışında ölçümler mevcut değilse ortalama ofis kan basıncı ≥140 mmHg sistolik veya ≥90 mmHg diyastolik olan hastalar)
- Sağlık kuruluşu dışında kan basıncı (evde veya gündüz ayaktan ortalama) ≥130 mmHg sistolik veya ≥80 mmHg diyastolik (veya sağlık kuruluşu dışında ölçüm değerleri mevcut değilse, uygun şekilde ölçülen ofis ölçümlerinin ortalaması ≥130 mmHg sistolik olan hastalar veya ≥80 mmHg diyastolik) aşağıdaki

özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip olanlar: kronik takipli kardiyovasküler hastalık (örneğin, kronik koroner sendrom,kalp yetmezliği, karotis hastalığı, geçirilmiş felç veya periferik arter hastalığı), tip 2 diyabet mellitus, kronik böbrek hastalığı, 65 yaş ve üzeri, en az % 10 oranında aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riskine sahip olan hastalardır (15).

Bununla birlikte, evre 1 hipertansiyonu olan (130 ila 139 mmHg sistolik ve 80 ila 89 mmHg diyastolik) ve 75 yaşın üzerinde hipertansiyonu olan hastalarda antihipertansif tedaviye başlamanın riskleri ve yararları konusunda veriler sınırlıdır. Bu spesifik hasta popülasyonları için, ortak karar alma ile bireyselleştirilmiş bir yaklaşım önerilmektedir ve tekrarlayan düşmeler, demans, çoklu komorbiditeler, ortostatik hipotansiyon, bakımevinde ikamet veya sınırlı yaşam beklentisi olanlarda antihipertansif tedavinin durdurulması açısından değerlendirmek gereklidir (15).

**İlk Antihipertansif İlaçların Seçimi**

Birçok kılavuz ve meta-analiz, hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler riskin azaltılmasında ana belirleyicinin antihipertansif ilaç seçimi değil, kan basıncındaki azalma derecesi olduğu sonucuna varmıştır (115; 118; 119).

Hipertansiyonlu hastaların çoğu, hedef kan basıncına ulaşmak için birden fazla ilaca ihtiyaç duymaktadır. Birden fazla mevcut antihipertansiyon ilaç sınıfının olması, klinisyenlerin bireysel hasta özelliklerine ve tercihlerine göre tedaviyi kişiselleştirmesine olanak tanır.

Bazı hastaların belirli bir ilaç veya primer hipertansiyonla ilgisi olmayan ilaçlar için "zorlayıcı" endikasyonları vardır. Eşlik eden hastalıklara dayalı olarak belirli bir ilaç için spesifik endikasyon yoksa, 2017 ACC/AHA kılavuzları da dahil olmak üzere çoğu kılavuz ve öneri, başlangıç tedavisinin dört ilaç sınıfından seçilmesini önermektedir (14).

Bunlar: Tiazid tipi diüretikler, Uzun etkili kalsiyum kanal blokerleri (çoğunlukla amlodipin gibi bir dihidropiridin ), Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, Anjiyotensin II reseptör blokerleri (ARB'ler)'dir.

2017 ACC/AHA kılavuzlarıyla birlikte yayınlanan mevcut verilerin sistematik bir incelemesi, bu dört ilaç sınıfıyla tedavi edilen hastalar arasında kardiyovasküler mortalite açısından anlamlı bir fark olmadığını gösterdi (120).

Başlangıç tedavisi seçiminde ilave hususlar:

- Diyabetik nefropatisi veya diyabetik olmayan kronik böbrek hastalığı olan hastalarda, özellikle de proteinüri ile komplike olduğunda, başlangıç monoterapisi olarak bir ACE inhibitörü veya bir ARB kullanılmalıdır.
- Beta blokerler, iskemik kalp hastalığı veya ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı kalp yetmezliği gibi spesifik (zorlayıcı) bir kullanım endikasyonu olmadığında, artık başlangıç monoterapisi olarak önerilmemektedir (121; 95).

**Kombinasyon tedavisi** — Tek ajan tedavisi, bazal sistolik kan basıncı hedeflerinden 15 mmHg veya daha fazla yüksek olan hastaların çoğunda kan basıncını yeterli şekilde kontrol edemeyebilir. Farklı ilaç sınıflarının kombinasyonu, tek bir ajanın dozunun iki katına çıkarılmasından çok daha etkili bir kan basıncı düşürücü etki sağlar. Ayrıca, bu yaklaşım genellikle yüksek dozda monoterapi ile görülen yan etkilerin azalmasına yardımcı olur (118).

Kan basıncını kontrol etmek için birden fazla ajan gerektiğinde, uzun etkili bir ACE inhibitörü veya ARB ile birlikte uzun etkili bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri ile tedavi önerilmektedir(10).

İki antihipertansif ilacın kullanımına rağmen kan basıncı kontrol altına alınamazsa uzun etkili bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri ve bir tiyazid benzeri diüretik (tercihen klortalidon ) ile birlikte ACE inhibitörü veya ARB ile tedavi önerilmektedir(10).

Uzun etkili bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri ayak bileği ödemi yapması nedeniyle tolere edilmezse, bunun yerine dihidropiridin olmayan bir kalsiyum kanal blokeri (yani verapamil veya diltiazem ) kullanılabilir. Tiyazid benzeri bir diüretik tolere edilmezse veya kontrendikeyse, bir mineralokortikoid reseptör antagonisti (yani spironolakton veya eplerenon ) kullanılabilir(10).

Yukarıdaki ilaç sınıfları intolerans veya kontrendikasyon nedeniyle kullanılamıyorsa, beta bloker, alfa bloker veya direkt arteriyel vazodilatörler diğer seçenekler önerilir. Genel olarak beta blokerler ve dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerlerinin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Makul dozlarda alınan ve bir diüretik içeren üç antihipertansif ilaç kombinasyonu ile kontrol edilemeyen hastaların ilaca dirençli hipertansiyonu olduğu kabul edilir .

**Dirençli hipertansiyon** — Dirençli hipertansiyon, farklı sınıflardan üç antihipertansif ilacın (bir diüretik dahil) uygun bir rejimine uyulmasına rağmen kan basıncının hedefe göre kontrol edilememesi olarak tanımlanır; bu tedavide tüm ilaçlar uygun antihipertansif dozlarda reçete edilir ve beyaz önlük etkisi hariç tutulur(10) (122).

Dirençli hipertansiyonu olduğu görünen birçok hastada gerçek direnç yerine aslında psödodirenç vardır. Psödodirenç aşağıdaki sorunlardan bazılarından veya hepsinden kaynaklanabilir(10) .

- Yanlış kan basıncı ölçümü (örneğin, uygunsuz şekilde küçük bir kan basıncı manşeti kullanılması, hastanın ölçümleri almadan önce sessizce dinlenmesine izin verilmemesi)
- Kan basıncı ilaçlarına yetersiz uyum
- Kan basıncını düşürmeye yönelik yaşam tarzı ve diyet yaklaşımlarına yetersiz uyum
- Yetersiz dozlara, uygunsuz ilaç kombinasyonuna veya bir diüretiğin antihipertansif rejimden çıkarılmasına bağlı olarak suboptimal antihipertansif tedavi
- Beyaz önlük hipertansiyonu

Aşağıdaki sorunlardan bir veya daha fazlası gerçek dirençli hipertansiyona katkıda bulunabilir

- Ekstraselüler hacim genişlemesi
- Artan sempatik aktivasyon
- Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID'ler) veya uyarıcılar gibi kan basıncını yükseltebilecek maddelerin yutulması
- Hipertansiyonun sekonder veya katkıda bulunan diğer nedenleri

**Acil Hipertansif Durum(emergency)**

Akut uç organ hasarı kanıtı olan şiddetli hipertansiyon (genellikle 120 mmHg'nin üzerinde diyastolik kan basıncı) hipertansif acil durum olarak tanımlanır (14).

Hipertansif acil durumlar yaşamı tehdit edici olabilir ve genellikle izlenen bir ortamda parenteral ilaçlarla acil tedavi gerektirir.

Akut uç organ hasarı yaşamayan asemptomatik hastalarda ivedi hipertansif durum (urgency) (genellikle diyastolik kan basıncının 120 mmHg'nin üzerinde olması), hipertansif aciliyet olarak adlandırılır (14) . Bu tür hastalarda kan basıncının hızlı düşürülmesinin kanıtlanmış bir faydası yoktur (14; 123; 124) . Hipertansif aciliyet, klinik uygulamada, özellikle de hipertansiyonu olduğu bilinen ve ilaçlarına tam olarak uyum sağlayamayan hastalarda yaygındır.

**Hastanede Yatan Hastalarda Hipertansiyon**

Hastanede yatan hastalarda yüksek kan basıncı yaygındır.

Kardiyovasküler olmayan nedenlerle başvuran hastalarda yapılan geniş gözlemsel çalışmalarda, intravenöz antihipertansif tedavi veya hastanın daha önce kullanmadığı bir oral ajanın eklenmesi yoluyla gerçekleştirilen yoğun kan basıncını düşürme, daha büyük bir akut miyokard enfarktüsü ve akut böbrek hasarı riski ile ilişkilendirilmiştir (125; 126) . Bu nedenle, kardiyovasküler olmayan nedenlerle hastaneye yatırılan çoğu hasta için, yüksek kan basıncı asemptomatik olduğunda antihipertansif tedaviyi başlatmıyor veya yoğunlaştırılması uygun değildir. Tersine, ameliyat gibi planlanmış bazı prosedürler sırasında komplikasyonları önlemek için kan basıncı sürekli yüksek olan bazı asemptomatik hastanede yatan hastalarda antihipertansif yoğunlaştırma gereklidir(10).

Bunun tersine, kardiyovasküler nedenler (örn. miyokard enfarktüsü, felç) nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar sıklıkla antihipertansif tedavinin yoğunlaştırılmasına ihtiyaç duyarlar. Akut hipertansif uç organ hasarı olan hastaların (yani hipertansif acil durum) hastanede kan basıncının düşürülmesi de gerekir.

**Tedavinin durdurulması**

Hipertansiyonlu hastaların çoğunluğu, kan basıncını kontrol altına almak için ömür boyu antihipertansif ilaç tedavisine ihtiyaç duyacaktır. Bununla birlikte, en az bir yıl boyunca kan basıncının hedefte olduğu stabil bir antihipertansif ilaç tedavisi gören hastalar, antihipertansif tedavinin azaltılmasına aday olabilir. Azaltma ve tedaviyi bırakma, daha genç hastalarda, tedavi öncesi kan basıncı düşük olanlarda ve yaşam tarzı değişiklikleri başlatıp bunlara uyum sağlayanlarda daha yüksek başarı olasılığı göstermektedir (127; 128) .

Bazı antihipertansif ilaçların, özellikle de yüksek dozda kısa etkili beta blokerlerin ( propranolol gibi ) veya kısa etkili alfa-2 agonistin ( klonidin ) aniden kesilmesi potansiyel olarak ölümcül yoksunluk sendromuna yol açabilir. Bu ajanların birkaç hafta içinde kademeli olarak kesilmesi bu sorunun önlenmesini sağlayacaktır(10).

## 2.8. Yeni Bir Kemokin Chemerin

### 2.8.1. Chemer'in Tarihi Çıkışı

Chemerin ilk olarak 1997 yılında tanımlanmıştır (129) . Psoriatik lezyonlarda bulunmuş ve retinoid tazarotene topikal maruziyetten sonra ekspresyonu arttı, dolayısıyla ilk adı Tazarotene-induced Gene 2 (TIG2)'idi (129). Bu gözlem göz önüne alındığında, ilk odak noktası retinoik asit reseptörleri (RAR'lar) ve retinoid X reseptörleri (RXR'ler) olmuştur (129) .2003 yılında, RARRES2'nin protein dizisi çözüldü ve chemerin adını aldı (129) .İlginç bir şekilde, RXR ile heterodimerize olan iki nükleer reseptör (130; 131) ve bir nükleer düzenleyici faktörün (132) de chemerin üretimini etkilediği bulunmuştur.

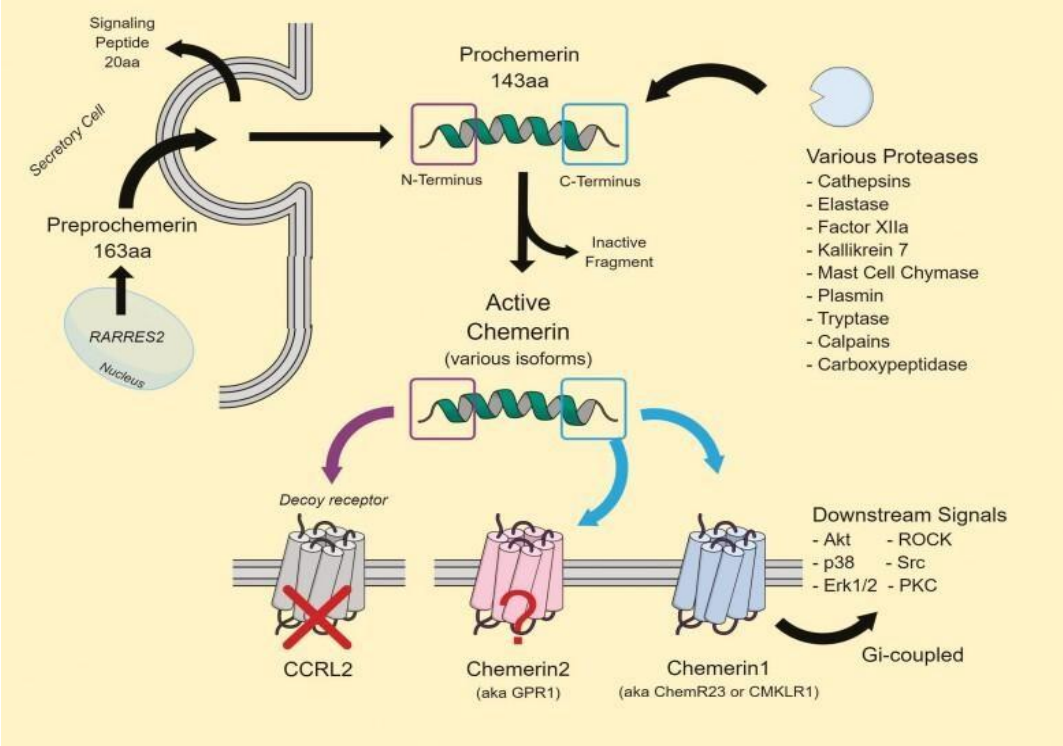
Chemerin ile ilgili ilk keşifler bağışıklık sisteminde yapılmış ve chemerin bir kemokin olarak sınıflandırılmıştır. Chemerin plazmasitoid dendritik hücreleri, doğal öldürücü hücreleri ve doku makrofajlarını aktive eder (133; 134) . 2007 yılında, chemerin bir adipokin olarak tanımlandı ve başlangıçta chemerin kemokin benzeri reseptör 1 (CMKLR1) veya ChemR23 olarak adlandırıldığı reseptör; bu reseptör şimdi Chemerin1 olarak adlandırılmaktadır. (135; 136).

### 2.8.2. Chemer'in Biyosentezi

Karaciğer, yağ dokusu ve plasentada yüksek miktarda bulunan Chemerin'in salgılanma mekanizması hala tam olarak anlaşılmamıştır (137; 138) . Chemerin gen ifadesindeki değişiklikler, salgılanmasındaki değişikliklerle her zaman birebir örtüşmemekte ve bu durum, Chemerin'in ek düzenleyici mekanizmalara tabi olduğunu düşündürmektedir (139; 140) . Chemerin sentezi preprochemerin adı verilen bir öncü moleküle başlar (141). Preprochemerin, 20 amino asitlik bir sinyal peptidinin kesilmesiyle chemerin163S veya prochemerin formunda salgılanır ve dolaşımda tespit edilebilir (142) (143; 144) . Prochemerin, plazmin veya anjiyotensin dönüştürücü enzim tip 2 tarafından proteolitik olarak parçalandığında chemerin157S ve chemerin156F formlarının üretilmesiyle sonuçlanır (145; 146).

Hepatik Chemerin baskılandığında, dolaşımdaki Chemerin seviyelerinin neredeyse tamamen ortadan kalkması, karaciğerin kanda baskın chemerin kaynağı olduğunu göstermektedir (147) . Ancak, lokal olarak üretilen chemerin, özellikle yağ hücreleri ve plasentada, lipid metabolizması ve vasküler fonksiyon üzerinde önemli bir rol oynamaya

devam eder. Bu, Chemerinin yalnızca sistemik etkileri değil, aynı zamanda lokal doku düzeyinde de önemli işlevleri olduğunu ortaya koyar (148; 149). Başlangıçta, chemerinin kalsiyum bağımlı bir mekanizma aracılığıyla kemoatraksiyon ve inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir (150; 151) . Ancak, Chemerin yağ hücrelerinde keşfedilmesinin ardından, adipogenezi (yağ hücrelerinin oluşumu) ve lipid metabolizmasını etkileyen yeni bir adipokin olarak kabul edilmeye başlandı. Bu, chemerinin obezite, diyabet ve metabolik sendromla olan ilişkisine dikkat çekti ve bu hastalıkların patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabileceğini gösterdi (152; 153; 154) . Aynı zamanda, hipertansiyonla ilişkisinin önünü açarak damar kasılmasını etkilediği gözlemlendi (148; 149) . Adipokinler, yağ dokusu ve diğer dokular arasındaki etkileşimi kolaylaştırmaktadır (155) . En kapsamlı araştırılan ve sonuç olarak en iyi bilinen adipokinler adiponektin ve leptindir. Genel olarak, zayıftan obezliğe geçiş sırasında leptin seviyeleri artarken, adiponektin seviyeleri azalmaktadır (155), böylece adiponektin/leptin oranı azaldığı görülür. Dolayısıyla, bu oranı artırmak artık terapötik bir hedef olarak ortaya çıkıyor. Adiponektin/kemerin oranının benzer bir ölçüde kullanılabileceği şu anda tartışılmaktır (156) .




**Şekil 2.** Chemerin salgılanması, işlenmesi ve zar bağlı reseptörlerde (Chemerin1 ve Chemerin2) ve şaperon reseptörü CCRL2'de işlevi. Kısaltmalar: aa, amino asit; Erk, ERK MAPK; p38, p38 MAPK; RARRES2, retinoik asit reseptör yanıtlayıcısı 2, chemerin geni.

### 2.8.3. Chemerin ve Reseptörleri

Kemotaktik bir protein olarak Chemerin, ilk olarak ChemR23 olarak da bilinen G-proteinine bağlı reseptör CMKLR1 için doğal ligandı olarak tanımlanmıştır (157; 158) . Daha sonra, yüksek dizilim benzerliği nedeniyle chemerin, başka bir G proteinine bağlı reseptör GPR1 için de ligandı olarak tanımlanmıştır (159; 160; 161).

Üçüncü kemerin reseptörü kemokin (CC motifi) reseptör benzeri 2 (Ccrl2), bağlanma analizlerine dayalı deneylerde tanımlanmıştır (162) . Son zamanlarda, De Henau *vd* . her bir kemerin reseptörünü ifade eden hücre hatları üretmiş ve bunların bağlanma ve sinyal özelliklerini hücresel bağlamdan ayrı ayrı karşılaştırmıştır. Chemerin, CMKLR1 ve GPR1'e benzer afiniteyle bağlanır, ancak CCRL2'ye daha düşük afiniteyle bağlanır (163).

Chemerin reseptör sinyallemesi yakın zamanda detaylı olarak incelenmiştir (164) . Chemerin reseptörleri hücreye özgü ifade profilleri gösterir, bu nedenle aynı dokudaki reseptör aktivasyonunun karşılaştırılmasını zorlaştırır (165). CMKLR1 ifadesi farklı organ ve dokularda yaygındır. Adaptif bağışıklık sisteminde ifade edilir ve makrofajlarda, doğal öldürücü hücrelerde, olgunlaşmamış dendritik hücrelerde ve lökositlerde yüksek düzeyde transkript tespit edilir (166) . Ek olarak, kardiyovasküler sistemde (düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve kardiyomiyositler dahil), üreme sisteminde (Leydig hücreleri gibi) ve ciltte tespit edilmiştir (167).

Chemerinin adipokin rolü ile uyumlu olarak, CMKLR1 reseptörü beyaz yağ dokusunda, kahverengi yağ dokusuna göre daha yüksek seviyelerde ifade edilir (168) . Beyin bölgesinde ise CMKLR1, hipokampüsteki mikroglial hücreler ve hipotalamusun üçüncü ventrikülünü çevreleyen ependimal hücrelerde bulunur. Bu dağılım, chemerinin hem metabolik süreçler hem de merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (169).

CMKLR1, Gi/o-protein-bağlantılı bir reseptör olarak, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), ekstraselüler sinyalle düzenlenen kinazlar (ERK) ve fosfatidilinositol 3 kinaz (PI3K)-AKT yolları aracılığıyla sinyal ileterek anjiyogenez ve inflamasyon gibi biyolojik fonksiyonları düzenler. Bu sinyal yolları, hücre büyümesi, farklılaşma, hayatta kalma ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde kilit rol oynar. (170).

GPR1, glioblastoma hücreleri, beyin kökenli fibroblast benzeri hücre ve mikroglia gibi merkezi sinir sisteminde baskın olarak bulunduğu gösterilmiştir; ancak cilt hücreleri,

beyaz yağ hücreleri, Leydig hücreleri ve granüloza hücrelerinde de olduğu bildirilmiştir (171).CMKLR1'de olduğu gibi, GPR1 de ERK1/2-MAPK yollarını aktive eder (172).

CMKLR1 ve GPR1'den farklı olarak, Chemerin'in CCRL2'ye bağlanması, kalsiyum mobilizasyonunu veya ligand internalizasyonunu indüklemez ve bu nedenle atipik, sessiz veya sinyal vermeyen bir kemokin reseptörü olarak tanımlanır. CCRL2, CMKLR1 etkileşimi için yerel Chemerin konsantrasyonunu yükseltme yeteneğine sahip gibi görünmektedir (162) .

### 2.8.4. Tüm Vücut Metabolizması Üzerindeki Etkisi

Leptinin keşfi sonrasında, adipokinlerin kan basıncı, homeostaz, adipogenez ve glikoz metabolizması gibi biyolojik işlevler üzerinde çok çeşitli etkiler gösterdiği ve bu etkilerin metabolik sendromla yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Adipokinler, bu süreçlerdeki rolleri nedeniyle metabolik sendromun gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışma, adipokin olan Chemerin'in adipogenezde önemli bir rol oynadığını ve bunun glikoz homeostazının düzenlenmesi ve obezitenin gelişimi ile ilgili olarak adipöz dokunun kontrolünde etkili olduğunu ileri sürmüştür. Chemerin, yağ dokusunun metabolik süreçlerini etkileyerek obezite ve glikoz metabolizması bozukluklarına katkıda bulunabilir (173).

Başlangıçta, insanlarda yapılan çalışmalar, chemerin gen ekspresyonunun ve dolaşımdaki seviyelerinin, artan BMI ve obezite ile ilgili biyobelirteçlerle pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir (174) . Destekleyici olarak, plazma chemerin seviyelerinin, diyetle indüklenen obez farelerde belirgin şekilde arttığı ve gece açlık durumunda azaldığı gözlemlenmiştir. Bu etki, deneylerde kullanılan fare türünden bağımsız olarak tutarlı bir şekilde ortaya çıkmıştır ve chemerin'in enerji metabolizması ile yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (175). Buna karşılık, yüksek yağlı veya kafeterya diyetine maruz bırakılan NMRI farelerinde plazma chemerin seviyelerinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgu, diyetin türüne ve kullanılan hayvan modeline bağlı olarak chemerin seviyelerinin farklı tepkiler verebileceğini göstermektedir (175). 1Bu tutarsızlık, farklı fare türlerinin diyet kaynaklı obeziteye diğerlerinden daha duyarlı olmasıyla açıklanabilir. Genetik olarak obez (ob/ob) farelerde plazma chemerin seviyeleri yükselirken (176) , leptin reseptörü eksik farelerde (db/db fareler) serum chemerin konsantrasyonu seviyeleri azalmış ve insülin sinyalinde artış görülmüştür (177).

Kısıtlı bir diyetle beslenen sıçanlarda, WAT'taki Chemerin (Rarres2) mRNA seviyesindeki düşüş, serum chemerin konsantrasyonundaki düşüşle ilişkilendirilmiştir. Bu sıçanlar diyet kısıtlamasından sonra yeniden beslendiğinde, hem WAT'taki chemerin ekspresyonu hem de serum chemerin konsantrasyonu yükselmiştir (178) . Şaşırtıcı bir şekilde, sıçanlara intraperitoneal chemerin enjeksiyonları daha düşük vücut ağırlığı ile sonuçlanmıştır (179) . Bu durum, yüksek plazma chemerin seviyelerinin obeziteyi teşvik ettiği düşüncesiyle çelişiyor gibi görünmektedir. Doğrudan beyne chemerin enjeksiyonu kullanarak yapılan çalışma, vücut ağırlığı ve gıda alımı üzerinde bimodal bir yanıt olduğunu gösterilmiştir. Akut intraserebroventriküler bolus chemerin enjeksiyonu vücut ağırlığını azaltırken, kronik chemerin infüzyonu vücut ağırlığını artırmıştır (180) . Dolayısıyla, chemerin araştırılan zaman dilimine bağlı olarak farklı biyolojik etkiler gösterebilir.

Çoğu çalışmanın artan vücut ağırlığıyla birlikte artan Chemerin seviyelerini rapor ettiği göz önüne alındığında, uzun vadeli bir proinflamatuar etki, onu obezitede insülin direnciyle ilişkilendirebilir (176) GPR1 reseptöründen yoksun farelerle yapılan çalışmalar, chemerin ve glukoz homeostazı arasındaki bağlantıyı daha da desteklemiştir. Yüksek yağlı diyetle beslenen bu farelerde, vahşi tip farelere kıyasla glikoz intoleransında belirgin bir artış gözlenmiş; ancak vücut ağırlığı, vücut kompozisyonu ve enerji harcamasında kayda değer bir değişiklik saptanmamıştır. Bu, chemerin-GPR1 ekseninin glikoz metabolizmasını etkileyebileceğini, ancak enerji dengesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olmayabileceğini düşündürmektedir. (181).

Benzer şekilde, Cmkrl1 fareleri üzerinde yapılan çalışmalar, metabolik fenotiplerde tutarsız sonuçlar bildirmiştir. Bazı çalışmalar, bu farelerin düşük veya yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde vahşi tip farelere kıyasla gıda alımını ve vücut ağırlığını azalttığını göstermiştir. Ancak, diğer çalışmalar vücut kompozisyonu ve glikoz homeostazı üzerinde minimal ya da hiç etki bulamamıştır. Bu farklılıkların, farelerin yaşı, cinsiyeti ve deneylerde kullanılan diyetin uzunluğundan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Wargent ve arkadaşları, bu konuda daha net bir tablo çizmeye çalışmış ve yüksek yağlı diyetle beslenen Cmklr1 farelerinde vücut yağında hafif bir artış ve glukoz homeostazında bozulma gözlemiştir. Ancak, bu etkilerin yaşa bağlı olduğu tespit edilmiştir (182), (183), (175). Bu nedenle, yüksek chemerin seviyelerinin obeziteyi teşvik edip etmediği belirsizdir ve kesin bir cevap vermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2.8.5. İnsanlarda Chemerin ile Metabolik Hastalık Arasındaki İlişki

Dolaşımdaki yüksek chemerin seviyeleri, metabolik sendrom için önemli bir faktör olarak kabul edilir. Chemerin'in, insanlarda metainflamasyonu, yağ hücresi plastisitesini ve glikoz metabolizmasını düzenleyerek metabolik sendromun patogenezinde çok boyutlu bir rol oynadığı düşünülmektedir. Chemerin ile obezite/diyabet/hipertansiyon arasındaki ilişki iyi belirlenmiş gibi görünmektedir. Chemerin ayrıca psöriasiz hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve kanser dahil olmak üzere birçok başka hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (184) .

**Tablo 7. Chemerin ile ilişkili olduğu düşünülen hastalıklar**

| Organlar: | Hastalıklar: |
|---|---|
| Cilt hastalıklarında | Psöriasiz |
| Akciğer hastalıkları | Koah,akut viral pnömoni |
| Renal disfonksiyon | Diyabetik nefropati,lupus nefriti |
| Kardiovasküler hastalık | Aterosklerozis,ht,kardiomiyopati |
| Karaciğer hastalıkları | NAFLD, siroz |
| Gastrointestinal hastalıklar | İBH,gastric kanser,kolorektal kanser |
| Genito-üriner sistem hastalıklar | PCOS |
| Eklemdeki hastalıklar | Osteoartiritis,RA |

***Kaynak: HELFER, Gisela; WU, Qing-Feng. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. Journal of Endocrinology, 2018, 238.2: R79-R94.*

Chemerin'in insan hastalıklarındaki rolü, metabolik süreçler ve inflamasyonla olan ilişkisine dayanmaktadır ve bu nedenle düzensizliği insan patofizyolojisinde kritik bir etkiye sahiptir. Chemerin'in, obezite, diyabet, hipertansiyon, sedef hastalığı, akciğer hastalıkları, böbrek disfonksiyonu, osteoartrit ve kardiyovasküler, gastrointestinal ve üreme sistemine ilişkin hastalıklarla bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (185).

#### 2.8.5.1. Obezite

Yapılan bir dizi çalışmada veriler, sistemik Chemerinin obezitede yükseldiği görülmüş. Chemerin seviyesi ile vücut kitle indexVKİ, bel-kalça oranı, bel çevresi veya viseral yağ dokusu kütlesi arasında anlamlı ve pozitif bir korelasyon vardır, bu da viseral yağ dokusunun dolaşımdaki chemerin için birincil kaynak olduğunu ifade eder **(186)**. Bir başka

çalışma, obez bireylerden alınan yağ dokusu eksplantlarından Chemerin salınımının normal kilolu kontrollere göre daha yüksek olduğunu ve salınım miktarının VKİ, bel-kalça oranı ve yağ hücresi hacmi ile doğrusal olarak ilişkili olduğunu göstermektedir **(187)** . Bu çalışmalarla tutarlı olarak, diyet müdahalesi veya bariatrik cerrahi ile kilo kaybı yaşayan obez hastalarda sistemik Chemerin seviyesinin bunla ilişkili olarak azaldığı görülmüştür **(188)** . İlginç bir şekilde, egzersizle kilo kaybı sistemik Chemerin seviyelerini daha da düşürerek chemerinin obez yetişkinlerde insülin direncindeki değişim için güçlü bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir **(189)**.

Yağ dokusundaki CMKLR1 mRNA seviyesi obezite tarafından değiştirilmemesine rağmen, obez bireylerde viseral ve subkutan yağ dokusundaki lokal RARRES2 mRNA ekspresyonu önemli ölçüde artığı görülmüştür **(190)**. Yüksek sistemik chemerin seviyelerine katkıda bulunan, subkutan yağ dokusu yerine omental yağ dokusunda chemerin ekspresyonudur. Chemerinin dört farklı izoformunu hedefleyen ELISA'ların geliştirilmesiyle, obez hastaların adipoz dokusunda Chemerinin daha fazla C-terminal işleme uğradığı ve bunun sonucunda hem lokal dokuda hem de dolaşım sisteminde daha yüksek biyoaktif Chemerin seviyelerinin oluştuğu gösterilmi **(191)**. Obez hastalar çok sayıda komorbid durum geliştirme riski altındadır ve artan chemerin seviyeleri bu hastalıkların bir çoğuyla ilişkili bulunmuştur **(191)**.

### 2.8.5.2. Diyabet

Son zamanlarda, vaspin, omentin, retinal bağlayıcı protein-4, fibroblast büyüme faktörü 21, adiposit yağ asidi bağlayıcı protein ve dipeptidil peptidaz 4 gibi yeni adipokinlerin insanlarda insülin direnci ve Tip 2 DM ile ilişkili olduğu bulunmuştur **(192)**. Bir dizi klinik çalışma da Chemerin seviyeleri ile diyabet arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Tip 2 DM'li hastalarda sistemik chemerin, Kafkas popülasyonunda normal kilolu kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde yüksek olsa da **(193)** , diğer metabolik komplikasyonlar olmayan Asyalı Tip 2 DM hastalarında değişmemiş yada azalmamıştır **(194)** . Önemlisi, prospektif bir çalışma, sistemik Chemerin yükselmesinin Tip 2 DM'nin başlangıcından önce geldiğini göstererek **(195)** , Chemerin'in Tip 2 DM'nin erken teşhisi için bir biyobelirteç görevi görebileceğini ileri sürmektedir. Irk farkına bakılmaksızın, doğrusal regresyon analizleri, Tip 2 DM hastalarında sistemik Chemerin ile yaş, VKİ, bel-kalça oranı, trigliserit, HbA1c, 2 saatlik plazma glukozu veya kan basıncı arasında kesitsel bir korelasyon ortaya koymaktadır **(193)** .Yağ dokusunda sistemik ve lokal Chemerin

yükselmesi, Tip 2 DM'li obez bireylerde kliniğin daha da kötüleşeceği adına bir gösterge kabul edilebilir **(196)** . Bununla birlikte, dolaşımdaki Chemerin ile gestasyonel DM arasındaki ilişki şimdiye kadar oldukça tartışmalı kalmıştır ve tam olarak aydınlatılamıştır **(196)** .

### 2.8.5.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, metabolik sendromun önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyonlu hastalarda serum Chemerin seviyeleri önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (197) . Chemerin'in metabolik durumlar ile potansiyel ilişkisi olmasına rağmen, yüksek Chemerin seviyesi, insanlarda metabolik risk faktörleri ayarlandıktan sonra hipertansiyonun bağımsız bir öngörücüsü olarak kullanılabileceği tahmin edilmektedir (197) . Anormal vasküler düz kas kasılması hipertansiyonun başlıca nedenlerinden biri olduğundan, Chemerin vazokonstriksiyonu aracılık etmek veya vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını desteklemek için CMKLR1 üzerinde etki gösterebilir (198) . Son zamanlarda yapılan bir çalışma, Chemerinin G i proteinleri aracılığıyla L tipi $Ca^{2+}$ kanalını aktive etmek ve vasküler düz kas hücrelerinde kalsiyum akışı sağlamak için işlev gördüğünü ve bunun Chemerin kaynaklı vazokonstriksiyonu aynı zamanda hipertansiyonun altındaki nedeni ortaya koymaktadır (199) . Bir piridin türevi olan Y27632'nin Rho ile ilişkili bir protein kinazı (ROCK) hedef aldığı ve ROCK aracılı $Ca2^{+}$ duyarlılığını baskıladığı bulunmuştur (200). Chemerinin RhoA/ROCK yoluyla sinyal verdiğinin bulunmasıyla aynı zamana denk gelen ROCK inhibitörü Y27632, Chemerin kaynaklı kalsiyum girişini ve düz kas hücrelerinin izometrik kasılmasını ortadan kaldırır (199) . Bu nedenle, serum Chemerininin yukarı regülasyonu, ROCK aktivasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinde $Ca2^{+}$ duyarlılığı yoluyla vazokontraksiyona neden olabilecği üstünde durulmaktadır (200).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamız vaka-kontrol çalışması olup etik kurul onayı alındıktan sonra 01.05.2024 ile 01.07.2024 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Nefroloji polikliniklerine başvuran 18 – 65 yaş arası, oryantasyon ve kooperasyonu yeterli olan ve çalışma için onamı alınmış, daha önce bilinen hipertansiyon tanısı olup merkezimizde takipli olan 31 tane hasta ile benzer demografik özelliklere sahip olup hipertansiyonu olmayan 33 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Daha önce diyabetes mellitusu olanlar, sekonder hipertansiyonu olanlar, gebeler, obez olanlar, tanı sonrasında düzenli takibe gelmeyen ve/veya başka bir sağlık kuruluşunda takibe başlayanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma sırasında diyabetus mellitus saptananlar, sekonder hipertansiyon saptananlar, kronik iskemik kalp hastalığı öyküsü olanlar da çalışmaya dahil edilmedi. Daha önce malignite tanısı almış yada yeni tanı alanlar KT yada RT alanlar, herhangi komorbiditesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada tüm deneklerin ayrıntılı tıbbi anamnezi ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, elektronik veri tabanındaki bilgileri incelendi. Kullanmakta ve kullanmış olduğu ilaçlar, tıbbi hikayeleri, geçmişte yapılmış olan tetkikler ve olası tanılar kaydedildi.

Çalışmamız Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Komisyonu'nun 15.04.2024 tarih ve 72 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Etik kurul onay yazısı ve bilgilendirme formu ekte sunulmuştur (Ek-1)

## 3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizlerde IBM SPSS 27.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ± standart sapma, medyan (minimum – maksimum), frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uyumu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Nicel ölçümlerin analizinde Bağımsız örneklemler t testi, Mann Whitney U testi, nitel ölçümlerin analizinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Bağımsız iki değişken arasındaki ilişkinin tespitinde Spearman korelasyon katsayısı yöntemi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

**Örneklem Büyüklüğü**

Tip hata miktarı (alfa) 0.05, testin gücü (1-beta) 0.8, etki büyüklüğü 0.8 ve alternatif hipotez (H1) iki yönlü iken bağımsız örneklemler t testi kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan minimum örneklem büyüklüğü her grupta 26 olmak üzere toplamda 52 olarak hesaplandı.

Etki büyüklüğü (Effect size) : 0.8

Etki büyüklüğü yorumu (Comment of effect size) : Orta (Medium)

Anlamlılık düzeyi (Significance level) : 0.05

Güç (Power) : 0.8

Yapılan istatislik analiz sonucu yapacağımız çalışmada anlamlı sonuçlanması için hasta grup için minimum 26 ve kontrol grubu için 26 kişi ile çalışmak yeterli olacağını hesapladık biz örneklem büyüklüğümüzü çalışmamamızı güçlendirmek amacıyla 31 hasta,33 tane kontrol kulandık.

### 3.3. Biyokimyasal İnceleme

Çalışmaya katılan tüm hastaların 8 – 12 saat açlık sonrasında sabah saatlerinde üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon,tam kan sayımı ve Chemerin düzeylerine bakmak için antekubital bölgeden venöz kan örneği alındı. Alınan kan örneklerinin Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarındaki analiz sonuçları kayıt altına alındı. Serum Chemerinin çalışılması için hastanemizde uygun cihaz olmaması nedeniyle dış merkez laboratuvarında çalışılıp tüm veriler kayıt altına alındı.

**Chemer'in Düzeylerinin Ölçümü**

Chemer'in düzeyleri, human Chemer'in -ELISA kiti (Sunlogbiotech Elisa kit, BT LAB Company, katalog no: SL0438Hu) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar Epoch 2 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Sonuçlar pg/mL olarak belirtildi. Kullandığımız kit için sensitivite 6pg/mL, ölçüm aralığı 32pg/mL, intra-assay: CV<8%, inter-assay: CV<10% idi.

## Çalışmada Kulanılan Kitlere Dair Bilgiler

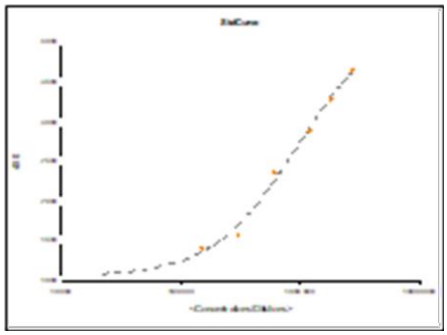
Software Version 3.05.2011
Experiment File Path:

Plate Number Plate 4
Date 24.06.2024
Time 11:18:10
Reader Type: Epoch 2
Reader Serial Number: 19050316
Reading Type Reader

**Procedure Details**

Plate Type: 96 WELL PLATE
Eject plate on completio
Read: Absorbance Endpoint
Full Plate
Wavelengths: 450
Read Speed: Normal, Delay: 100 msec, Measurements/Data Point: 8
Set Temperature: Setpoint 37°C, Gradient 0 °C
Preheat before moving to next step

**StdCurve Fitting Results**



| Curve Name | Curve Formula | A | B | C | D | R2 | Fit F Prob |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| StdCurve | Y = (A-D)/(1+(X/C)^B) + D | 1,07 | 1,23 | 939 | 4,34 | 0,992 | ????? |

**Numunelerin Çalışılması Aşaması**

Hasta ve kontrol grubunda tam kan alındıktan sonra hastanemizde çalışılacak olan numuneler hastane laboratuvarına teslim edildi. Chemerin molekülünün çalışması için ise numuneler oda sıcaklığında bozulmadan bırakılarak kanın pıhtılaşması sağlandı. Bu genellikle 10-20 dakika sürdü. 2000-3000 rpm'de 10 dakika santrifüj ederek kanın serum kısmı ayrı bir tüpe alındı. Alınan tüm numunelere aynı işlem uygulandı. Serum örnekleri tüm numuneler toplanıncaya kadar -20°C de saklandı. Hedeflenen numune sayısı tamamlandıktan sonra soğuk zincir kuralarına dikkat edilerek dış merkezdeki laboratuvara transferi sağlandı.

Numuler Sunlong Human Chemerin Elisa Kittinde önerilidiği üzere 6 tane standart ekilerek ve her numune 5 kez seyreltilerek çalışıldı. Kulanım klavuzunda önerilen basamaklar izlenerek Chemerin düzeyleri hesaplandı. Numuneler kontrol ve hasta grubu olarak çalışıldı.

# 4. BULGULAR

Tablo 8. de toplam 64 olgunun (Kontrol grubu 33 Hasta grubu 31 olgu) çalışma grupları arasında demografik özellikleri ve gruplara göre istatistiksel kıyaslamaların yer aldığı görülmektedir. Tablo incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunan kıyaslamalara ait anlamlılık (p) değerleri kalın olarak işaretlenmiştir.

**Tablo 8.** Değişkenlerin grupları arasında karşılaştırılması

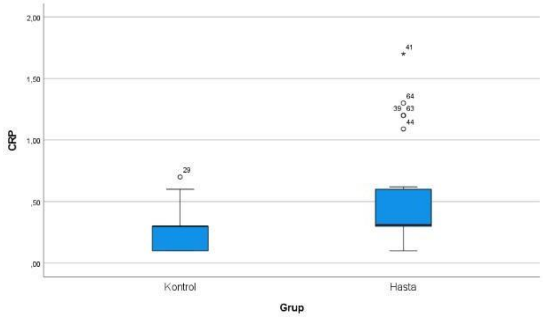
| | | **Kontrol (n=33)** | **Hasta (n=31)** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | **Ort. ± Std. Sp.** | 30,18±5,91 | 40,06±11,35 | **<0,001#** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 30,00 (18,00–43,00) | 43,00 (18,00–61,00) | |
| **Cinsiyet** | **Erkek (n %)** | 15 (45,5%) | 16 (51,6%) | 0,622** |
| | **Kadın (n %)** | 18 (54,5%) | 15 (48,4%) | |
| **CHEMERİN** | **Ort. ± Std. Sp.** | 5828,51±4097,83 | 4748,41±3460,71 | 0,375* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 4467,73 (754,89–14033,18) | 3259,80 (710,94–12567,19) | |
| **CRP** | **Ort. ± Std. Sp.** | 0,28±0,17 | 0,51±0,40 | **0,003*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 0,30 (0,10–0,70) | 0,31 (0,10–1,70) | |
| **AST** | **Ort. ± Std. Sp.** | 19,21±7,70 | 23,87±9,18 | **0,002*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 17,00 (10,00–53,00) | 22,00 (14,00–59,00) | |
| **ALT** | **Ort. ± Std. Sp.** | 21,63±12,95 | 32,42±22,73 | **0,016*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 19,00 (8,00–60,00) | 23,00 (12,00–112,00) | |
| **SCR** | **Ort. ± Std. Sp.** | 0,77±0,17 | 0,87±0,21 | 0,067* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 0,73 (0,57–1,23) | 0,85 (0,59–1,50) | |
| **üRE** | **Ort. ± Std. Sp.** | 24,09±6,48 | 31,12±7,62 | **<0,001*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 24,00 (11,00–42,00) | 30,00 (18,00–49,00) | |
| **WBC** | **Ort. ± Std. Sp.** | 7,33±1,88 | 7,29±1,84 | 0,742* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 7,20 (4,30–13,00) | 7,30 (4,60–13,30) | |
| **HGB** | **Ort. ± Std. Sp.** | 13,80±1,47 | 14,12±1,85 | 0343* |
| | **Med (Mn –** | 13,40 (10,80–17,00) | 14,40 (9,80–18,20) | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Mks)** | | | |
| **PLT** | **Ort. ± Std. Sp.** | 225,32±38,85 | 256,49±57,87 | **0,016*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 219,00 (151,30–373,70) | 258,60 (157,00–410,70) | |
| **NEU** | **Ort. ± Std. Sp.** | 4,20±1,22 | 4,46±1,89 | 0,925* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 4,30 (2,09–7,50) | 4,10 (2,40–11,90) | |
| **SEDİM** | **Ort. ± Std. Sp.** | 8,06±6,62 | 15,96±12,02 | **0,001*** |
| | **Med (Mn – Mks)** | 6,00 (2,00–22,00) | 13,00 (2,00–61,00) | |
| **KOLESTROL** | **Ort. ± Std. Sp.** | 187,69±36,97 | 190,92±40,20 | 0,767* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 185,00 (106,00–258,00) | 189,00 (121,00–294,00) | |
| **TG** | **Ort. ± Std. Sp.** | 120,84±85,35 | 147,75±87,35 | 0,063* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 91,00 (34,00–438,00) | 115,00 (65,00–460,70) | |
| **LDL** | **Ort. ± Std. Sp.** | 117,84±46,13 | 109,93±28,70 | 0,963* |
| | **Med (Mn – Mks)** | 110,00 (49,00–299,00) | 114,00 (48,00–166,00) | |

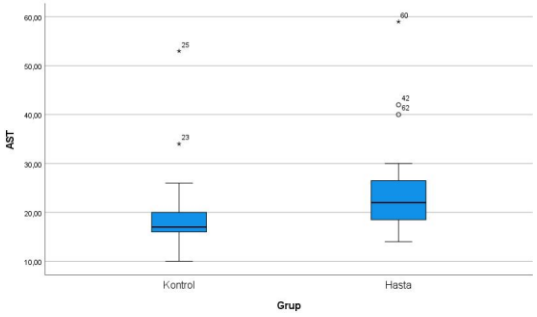
[#]:Bağımsız örneklemler t testi *: Mann Whitney U testi, **: Pearson ki-kare testi

Tablo1 de sunulan bulgular incelenince, **Yaş**, **CRP**, **AST**, **ALT**, **ÜRE**, **PLT** ve **SEDİM** değişkenlerinin kontrol grubuna göre hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip oldukları görülmektedir. Ayrıca **Yaş** ve **Chemerin** değişkenleri arasındaki ilişki incelendiğinde Kontrol grubunda değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü orta seviyede bir ilişki bulunmuşken (p=0,019; r=-0,405), Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir bulgu bulunamamıştır (p=0,339; r=0,178). Daha açık bir ifadeyle kontrol grubunda bulunan vakaları yaşları arttıkça chemerin seviyeleri azalmaktadır.

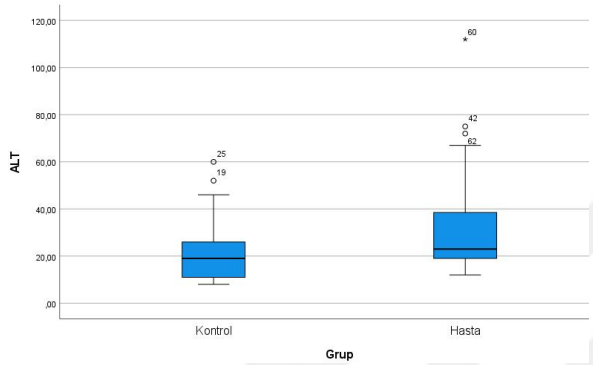
Tablo1 de anlamlı fark bulunan değişkenlerin ortancalarına ait karşılaştırmanın grafiksel gösterimleri aşağıda sunulmuştur.



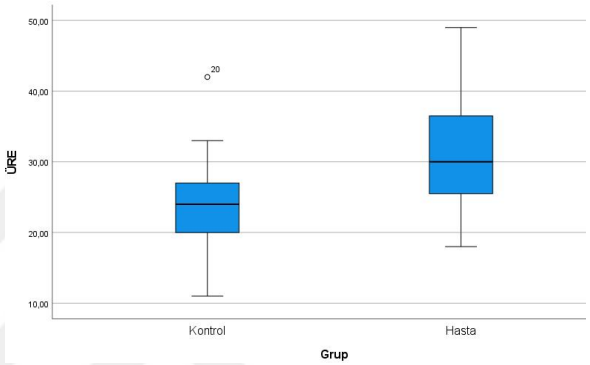

1.CRP değeri ile hasta-kontrol arasındaki ilişki



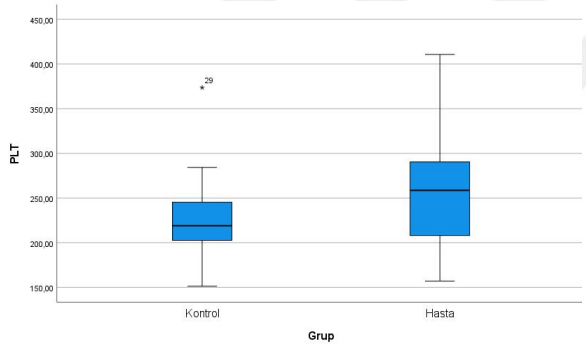

2. AST değeri ile hasta-kontrol arasındaki ilişki



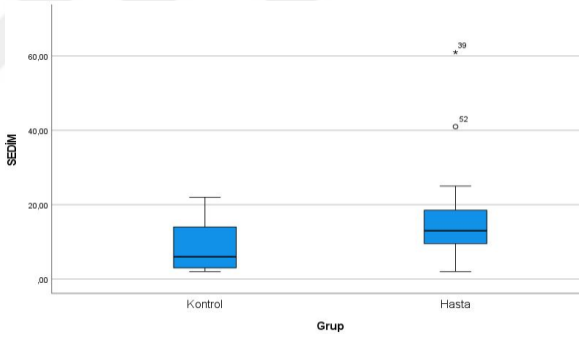

3. ALT değeri ile hasta-kontrol arasındaki ilişki




4.ÜRE değeri ile hasta-kontrol arasındaki ilişki




5. Platelet sayısı hasta-kontrol arasındaki ilişki.




6. sedimentasyon değeri hasta-kontrol arasındaki ilişki

**Şekil 3.** Gruplara göre değişkenlerin ortancaları için kutu grafikleri

# 5. TARTIŞMA

Hipertansiyon, dünya genelinde yaygın bir sağlık sorunudur ve yetişkinler arasında en sık hastane başvurusu yapılan ve kronik reçeteli ilaç kullanılan durumlardan biridir (201) . Ayrıca, hipertansif bireylerin yaklaşık yarısının kan basıncını yeterli düzeyde kontrol edemediği bilinen bir gerçektir.

Klinik KB'na göre, hipertansiyonun küresel yaygınlığı 2015 yılında 1,13 milyar olarak tahmin edilmiştir. Yetişkinlerde hipertansiyonun genel yaygınlığı yaklaşık %30-45'tır. Nüfusun yaşlanması, hareketsiz yaşam tarzının yaygınlaşması ve vücut ağırlığının artması nedeniyle dünya çapında hipertansiyonun sıklığı giderek artmaktadır. Hipertansiyonu olan kişi sayısının 2025 yılına kadar %15-20 artarak 1,5 milyara yaklaşacağı tahmin edilmektedir (16).

Uygun şekilde ölçülen kan basıncına dayanan tanımlar ve evreleme sistemi 2017 yılında Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) tarafından önerilmiştir; hastalara hipertansiyon tanısı koyarken son derece dikkat edilmelidir.

Normal kan basıncı – Sistolik <120 mmHg ve diyastolik <80 mmHg; yüksek kan basıncı – Sistolik 120 ila 129 mmHg ve diyastolik <80 mmHg olması durumda hipertansiyon olarak kabul edilmektedir (12).

2024 ESH-ESC Kılavuzları hipertansiyonu, doğrulanmış klinik sistolik BP'si ≥140 mmHg veya diyastolik BP'si ≥90 mmHg olarak tanımlar. Farmakolojik tedavi kararlarına yardımcı olmak için 2024 ESC Kılavuzları, yetişkinlerin klinikte, evde ve ayakta kan basıncı ölçümlerine göre basitleştirilmiş bir kategorizasyonunu önermektedir.

Hipertansiyon primer(esansiyel) ve sekonder hipertansiyon olarak iki ayrı başlık altında değerlendirilmektedir. Primer hipertansiyonun patogenezi yeterince anlaşılmamıştır ancak büyük olasılıkla kardiyovasküler ve böbrek yapısı ve işlevi üzerinde birden fazla etkinin birlikteliğine sahip çok sayıda genetik ve çevresel faktörden kaynaklanmaktadır (12) . Başlıca risk faktörleri; ırk, obezite, yaş, aile öyküsü ve alkol kullanımı olarak sayılabilir.

Sekonder hipertansiyonun etiolojisinde ise; yaygın ve nadir olan bir dizi tıbbi durum kan basıncını artırabilir ve sekonder hipertansiyona yol açabilir. Bunlardan bazıları; ilaçlar, uyuşturucu madde kulanımı, koah, cushing sendromu ve bazı böbrek hastalıklarıdır (12).

Sekonder hipertansiyon belirli nedenlerden kaynaklanır ve hipertansif hastaların yalnızca küçük bir kısmında tespit edilebilir. Bu da büyük bir kısım olan primer ht hastalarının etiyolojisi tam aydınlatılamadığı anlamına gelmektedir. Bu konuyla ilgili çok sayıda teoriden bahsetmek mümkündür.

Hipertansiyonun, büyük oranda oksidatif stres tarafından yönlendirilen iki süreç olan inflamasyon ve bağışıklık hücresi aktivasyonu ile ilişkili olduğuna dair kapsamlı deneysel ve klinik kanıtlar mevcuttur. Bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu, reaktif oksijen ürülerinin (ROS) aşırı üretimi ve değişmiş bir oksidasyon-redüksiyon (redoks) durumu ile karakterizedir (202) . ROS oluşumunun, kan basıncının düzenlenmesinde rol oynayan Angiotensin II (Ang II), endotelin-1 (ET-1), aldosteron ve tuz (sodyum) gibi faktörlerden etkilendiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (202) . Bununla birlikte genetik yatkınlık, nörohumoral aktivasyon, tuz etkileri ve bağırsak mikrobiyomu gibi hipertansiyonu teşvik eden faktörlerin immünoinflamatuar değişiklikleri desteklediğine dair bulgular da vardır (203) . Bu karmaşık etkileşim, inflamasyonun hipertansiyonla doğrudan ilişkili olup olmadığını veya kronik kan basıncı yükselmesinin bir sonucu olup olmadığını kesin olarak bilmemizi zorlaştırsa da, inflamasyon ve düzensiz bağışıklık sistemi arasında sıkı bir bağlantı olduğu ve immünoinflamasyonun hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı açıktır.

Bilim dünyası uzun zamandır bu teorinin yani hipertansiyon ve inflamasyon ilişkisini kanıtlamak için çeşitli çalışmalar yapmaktadır.

Bağışıklık sistemi ve inflamasyonun hipertansiyonda rol oynadığı fikri eskiden beri süre gelen bir teoridir. 1960'larda, Okuda ve Grollman (1967) tek taraflı böbrek iskemisi olan sıçanlardan lenfosit transferinin alıcı sıçanlarda hipertansiyona neden olduğunu gösterdi (204) . Ek olarak, White ve Grollman (1964) kısmi böbrek enfarktüsü geçiren sıçanlarda immünosüpresyonun kan basıncını düşürdüğünü gösterdi (205) .Olsen (1972) hipertansiyonun farklı nedenlerine sahip insanların damarsal yapısında meydana gelen bir inflamatuar reaksiyonu tanımladı; özellikle, T hücreleri ve monosit hücrelerinin periadventisial birikimi olduğunu keşfetti (206).

Daha yakın tarihte ise Caillon ve diğerleri(2017) γ/δ T hücrelerinin hipertansiyonda önemli olduğunu ve bu hücrelerden yoksun farelerin Ang II infüzyonuna yanıt olarak kan basıncında belirgin şekilde körelmiş bir artış ve korunmuş endotel fonksiyonu sergilediğini gösterdi (207) . Ayrıca, Chan ve diğerleri (2015) CD20 antikoru kullanılarak B hücrelerinin tükenmesinin Ang II infüzyonunun neden olduğu kan basıncı artışını azalttığını gösterdi. Bu veriler, B hücrelerinin hipertansiyon gelişimindeki önemini

gösterir ve hipertansiyonda B hücrelerinin ve ürettikleri antikorların rolüne ilişkin daha fazla çalışma yapılmasını gerekmektedir (208) (209).

Hipertansiyonun inflamasyon ilişkisini kanıtlamak için inflamasyon markerları olarak değerlendirilen markerlar ile çeşitli çalışmalar yapıldı. Kronik inflamasyonun, metabolik sendrom ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir. Bu durum, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) seviyelerindeki artışla ifade edilir. İnsülin direnci, CRP salınımını artırabilir ve bu durum, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık arasındaki bağlantıyı açıklar niteliktedir. Metabolik sendromlu bireylerde genellikle abdominal obezite, bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet ve hipertansiyon daha net görülmektedir (210).

Metabolik sendrom ve hipertansiyon konusunda çalışılmış bir diğer proinflamatuvar kemokin olduğu düşünülen Chemerin'dir. Chemerin bilinen diğer moleküllerin aksine yeni bir molekül olup hastalıklarla bağlantısı henüz netleştirilememiştir. Bu nedenden dolayıda bu konuda literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur ve muhtemeldir ki net bir kanıya varılıncaya kadar bu çalışmalar devam edecektir.

Chemerin; 2007'de kemokin reseptörü 1 olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandı olup, insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği keşfedilmiş bir adipokindir. Yağ dokusunun ve karaciğer chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğu düşünülmektedir (211).

Bu çalışmada, hipertansiyon hastalarında chemerin düzeyleri incelenmiş ve elde edilen veriler, chemerin ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Bu sonuç, literatürdeki çelişkili bulgularla uyumlu olup, Chemerin'in hipertansiyondaki rolüne dair belirsizlikleri ortaya koymaktadır. Chemerin'in antihipertansif ilaçlardan etkilenme olasılığı, bu molekülün hipertansiyon üzerindeki etkisini daha da karmaşık hale getirmektedir. Örneğin, anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) chemerin'i inaktif bir forma parçalayarak bu süreci etkileyebileceği bilinmektedir.

Çalışmamızda, hasta grubumuzun obez olmaması, chemerin ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi daha net görmek amacıyla özellikle göz önünde bulundurulmuştur. Weng ve arkadaşlarının fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, karaciğerin dolaşımdaki plazma chemerinine hâkim olmasına rağmen, karaciğer Chemerininin kan basıncı üzerinde belirleyici bir rol oynamadığı gösterilmiştir (212). Bu bulgular, kan basıncını düzenlemede

biyolojik olarak daha önemli olanın, lokal (bölgesel) Chemerin olabileceğini ileri sürmektedir. Bölgesel yağ dokusunun bu kaynağı oluşturduğu düşünülmektedir (213).

Perivasküler yağ dokusu (PVAT), chemerin salgılayarak hem sempatik sinir hem de damar işlevlerini etkileyebilme potansiyeli olduğu özellikle önemlidir. PVAT'ın, biyolojik olarak daha etkili belirli chemerin izomorflarını ürettiği düşünülmektedir. Ancak, perivasküler yağ dokusu ile diğer yağ depoları arasında Chemerin kaynağı olarak ayrım yapmayı sağlayacak net bir yöntem henüz mevcut değildir (213).

Chemerin, hipertansiyon ve obezite ile pozitif ilişkili bir inflamatuar adipokin olarak bilinmektedir (212) . Chemerin'in büyük kısmı karaciğer ve yağ dokusundan kaynaklanır, ancak kan basıncına bireysel katkıları bilinmemektedir. İzole ht ile chemerin ilişkisini açıklamak amacıyla yaptığımız çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Elde edilen bulgular, chemerin ile kan basıncı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı yönünde bir izlenim oluşturmaktadır. Ancak, chemerin ile izole hipertansiyon arasındaki ilişkinin literatürde uzun süredir tartışmalı bir konu olduğu göz önüne alındığında, bu alandaki klinik araştırmaların devam edeceği öngörülmektedir. Çalışmamız da elde edilen negatif sonuç hasta sayımzın az olması ile ilişkili olabilir. Esansiyel hipertansiyon patogenezinde karmaşık birçok kimyasal yollak ve fiziksel özellikten kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde bu ilişkinin anlamlı olduğuna dair çok sayıda çalışma vardır ancak çalışmalar incelendiğinde çoğunda obez hasta grubu ya da yüksek yağlı diyet kullanılarak yapıldığı ve çoğunda anlamlı bir ilişki bulunduğunu söylemek mümkündür (213) . Bu çalışmada farklı bir sonucu ulaşılmasının muhtemel nedeni hastalarımızın obez olmaması ya da metabolik sendromlarının olmamasından ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda hastaların anti-hipertansif tedavi altında olmaları da mevcut neticeyi ortaya çıkarmış olabilir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubumuzda Chemer'in dışında farklı laboratuvar testleri de çalışıldı, bu konuda elde ettiğimiz sonuçlardan özellikle CRP ve SEDİM değerlerinin yüksek çıkması hipertansiyon inflamasyon hipotezini desteklemektedir (214) (215) . Hipertansiyonun patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların rol oynadığı uzun zamandır tartışılan ve yoğun bir şekilde araştırılan bir konudur. Bu bağlamda, hem klinik hem de deneysel çalışmalarda elde edilen bulgular, hipertansiyon ile inflamasyon arasında güçlü ve anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle, inflamatuvar belirteçlerin artışı ile kan basıncı seviyeleri arasındaki bu ilişki, hipertansiyonun

gelişiminde inflamasyonun ne kadar kritik bir rol oynadığını desteklemektedir (216). Sesso ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, normotansif kadınlarda serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile hipertansiyonun ortaya çıkışı arasında güçlü ve pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür (217). Serum İnterlökin-6 (IL-6) ve C-Reaktif Protein (CRP) düzeylerindeki artış, endotelde nitrik oksit (NO) üretiminin azalmasına sebep olur. Bu azalma, vazomotor fonksiyonun bozulmasına yol açarak hipertansiyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunur. NO, damarların genişlemesinde kritik bir rol oynadığından, bu süreçteki değişiklikler hipertansiyon gelişimini tetikleyebilir (218). Sesso ve ekibinin 2006 yılında yaptığı çalışmada, 400 normotansif kadın üzerinde yapılan araştırmalar, IL-6 ve CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin hipertansiyonun gelişimindeki önemli rolünü net bir şekilde göstermiştir (217) . Bu da, hipertansiyon tedavisinde inflamasyonun hedeflenmesinin potansiyel bir tedavi stratejisi olarak değerlendirilebileceğini anlamına gelmektedir.

Özellikle sağlıklı kontrol grubunda yaş ile chemerin arasında ters orantı olması şaşırtıcıdır. Hong-ju Ba ve arkadaşlarının 2019 da obez çocuklar üzerine yaptığı bir çalışmada chemerin ile yaş arasında negatif kolerasyonun olduğu görülmüş (219).David ve arkadaşlarının 2008 de metabolik sendromu olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada da anlamlı bir ilişki bulunmuştur (220) . Petra ve arkadaşlarının 2018 de obez çocuklarla yaptığı bir çalışmada ergenlik öncesi çocuklar, ergenlik çağındaki çocuklara kıyasla daha yüksek chemerin konsantrasyonlarına sahip olduğu görülmüş (221) . Kathrin ve arkadaşlarının 2012'de zayıf ve obez çocuklar ile yaptığı bir çalışmada yine yaşla Chemerin arasında negatif korelasyon olduğu tespit edilmiş (222).

Hasta grubunda ise yaş ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu konuda literatürde yapılmış. Çalışmalar incelendiğinde; Yangfan ve arkadaşlarının 2021'de meme kanserli hastaları üzerine yaptığı bir çalışmada chemerin ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (223) . Junhui du ve arkadaşlarının diyabetik retinopatisi olan hastalar ile yaptığı çalışmada anlamlı bir kolerasyon görülmemiştir (224) . Bu durum cehemerinin bir inflamasyan belirteci olarak değerlendirildiğinde hastalığı ortaya çıkışında inflamasyon yanıttındaki düzensizlikten kaynaklandığı düşünülebilir ya da inflamasyon yanıta yeterli yanıt verilmemesi olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmada Chemerin ile izole HT hastalığı açısından bir ilişki olup olmadığını tespit etmek ve HT ile diğer markerlar arasında bir ilişki içinde olup olmadığını incelemek

amacı ile yapılmıştır. Çalışmanın bulgu ve sonuçları yukarıda ifade edilmiş olup, chemerin ve hipertansiyon arasındaki ilişkiyi tam anlamıyla aydınlatmasa da, bu alanda daha fazla araştırma yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Özellikle, chemerin'in lokal etkileri ve antihipertansif tedavi ile etkileşimleri daha ayrıntılı olarak incelenmelidir. Bu konudaki net görüşlerin ortaya çıkması adına bu konuda daha fazla araştırmanın yapılması gerekmektedir.

Literatürden elde edilen bilgiler, chemerin'in kan basıncını nasıl değiştirdiği mekanizmaları hakkında birçok boşluğu ortaya koymaktadır. Bu alanın daha fazla araştırılması ihtiyacı olduğu açıktır.

Çalışmanın sınırlamaları arasında, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması ve chemerin düzeylerinin ölçüm yöntemindeki varyasyonlar, VKİ'lerin farklı olması, hasta ve sağlıklı grup arasında yaş farkının olması yer almaktadır. Gelecek araştırmalarda, daha geniş katılımcı gruplarıyla yapılacak çalışmaların bu bulguları doğrulaması önemlidir.

# 6. SONUÇ

Bu çalışmada 01.05.2024 ile 01.07.2024 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye ve Nefroloji polikliniğine başvuran 18 – 65 yaş arası, oryantasyon ve kooperasyonu yeterli olan ve çalışma için onamı alınmış, daha önce bilinen izole esansiyel hipertansiyon tanısı olup merkezimizde takipli olan 31 tane hasta ile benzer demografik özelliklere sahip olup hipertansiyonu olmayan 33 gönüllü sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma hipertansiyon ile chemer'in arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığını tespit etmek amacıyla yapılan vaka-kontrol çalışmasıdır. Hasta ve kontrol grubu ile yapılan tetkiklerin sonuçları bu hipotezi kısmı desteklemekle beraber bir takım farklılıklar da tespit edilmiş olup elde edilen verilerin sonuçları aşağıda olduğu gibi sıralanmıştır.

1. Elde edilen sonuçlar, hipertansiyon hastalarında CRP, AST, ALT ve sedimantasyon gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde anlamlı artışlar olduğunu, ancak Chemer'in seviyelerinde (0,375* Mann Whitney U testi ) anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir**.** Bu bulgu, Chemerin'in hipertansiyon patogenezinde belirleyici bir rol oynamayabileceğini düşündürmektedir. Chemerin seviyelerinde kayda değer bir artış gözlenmemesi, bu molekülün inflamasyon ve hipertansiyon arasındaki ilişkide belirleyici bir rol oynamayabileceğini ya da farklı patofizyolojik mekanizmaların da etkili olabileceğini işaret etmektedir.

2. Hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla CRP (**p = 0,003*** Mann Whitney U testi) ve sedimentasyon (**p = 0,001*** Mann Whitney U testi) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunması, hipertansiyon ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi vurgulamakta ve bu bulgular, literatürde bu konuda yapılmış önceki çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin hipertansiyon hastalarında yüksek bulunması, inflamasyonun bu hastalık sürecinde önemli bir faktör olduğunu desteklemektedir.

3. Elde edilen sonuçlardan bir diğeri de sağlıklı kontrol grubunda yaş ile chemerin arasında negatif kolerasyon olması şaşırtıcıdır. Bu konuda literatürde yapılmış çalışmalar incelendiğinde; chemerin serum düzeyleri yaşla negatif korelasyon olduğu görülmüş (225). Hasta grubunda yaşla ilgli herhangi anlamlı bir ilişki olmaması hasta grubunda bu oranın bozulmasına neden olabilecek durumların olabileceği(ilaç kulanımı vb.) akıllara getirmektedir.

4. Hasta grubundaki üre seviyelerinin yüksekliği genellikle böbrek fonksiyonlarının bozulduğunu ve bu bozulmanın hipertansiyonla ilişkili olabileceğini gösterir. Hem hipertansiyonun hem de üre yüksekliğinin kontrol altına alınması, böbrek sağlığını korumak için kritik öneme sahiptir olduğu klinikte sık sık karşılaşılan bir durumdur. Üre değerindeki yükseklik; yüksek kan basıncının böbrek üzerinde oluşturduğu hasar olarak açıklanabilir.

5. Hipertansiyon ile platelet sayısı arasında pozitif bir kolerasyonun görülüdü. Daha önce bu konuda birçok çalışmada PLR (platelet /lenfosit oranı) kulanılmış. PLR genellilke artmış kardiyasküler risk ile ilişkli bulunmuştur. Literatürdeki veriler, bu durumun artmış inflamasyon ve trombosit agregasyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca, artmış trombosit sayısının inflamasyonu teşvik ettiği bilinmektedir (226) . Bu nedenle, çalışmamızın sonuçları hipertansiyon inflamasyon hipotezi desteklemekte ve artmış kardiyovasküler olay riskinin inflamasyon ve trombogenezdeki anormalliklerle ilişkili olduğu hipotezinin doğruluğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma, hipertansiyonun inflamatuvar bileşenlerini daha iyi anlamak için önemli veriler sunmakla birlikte, chemerin'in hipertansiyon patogenezindeki rolünü tam olarak aydınlatamamaktadır. Yeni çalışmalar ile chemerin'in farklı hasta gruplarındaki düzeylerinin ve biyolojik işlevlerinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak, bu araştırmada chemerin'in hipertansiyon hastalarında belirgin bir artış göstermemesi, bu molekülün hipertansiyon patogenezinde oynadığı rolün daha fazla araştırılmasını gerektirmektedir. Chemerin’in biyokimyasal ve klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılması, gelecekte bu molekülün klinik uygulamalardaki yerini belirlemeye yardımcı olabilir.

Bu bulgular, inflamasyonun hipertansiyon patogenezindeki önemli rolünü desteklerken, Chemerin’in bu süreçte belirleyici bir biyomarker olarak kullanılmasının sınırlı olabileceğini düşündürmektedir.

**Chemerin ve Hipertansiyon Hakkında Öğrenmemiz Gerekenler** (227)

Chemerin’in kalp, böbrek, beyin ve adrenal bez üzerindeki doğrudan veya dolaylı etkilerini daha ayrıntılı olarak anlamamız gerekiyor. Chemerin’in temel işlevlerini, bu işlevleri hangi reseptörler aracılığıyla gerçekleştirdiğini ve hipertansif hastalıklarda nasıl değiştiğini daha iyi anlamamız gerekiyor. Ayrıca, chemerin reseptörlerinin sistemik (vücut

genelindeki) ve lokal (belirli bölgelerdeki) etkilerini ve prochemerin'in nasıl işlendiğini ve metabolitlerinin nasıl dağıldığını da incelemeliyiz.

Chemerin'in **Chemerin1**, **Chemerin2** ve **CCRL2** reseptörlerini seçici olarak aktive edebilen veya inhibe edebilen araçların araştırılmasına gereklidir. Bu araçlar, chemerin'in doku ve tüm vücut düzeyindeki spesifik işlevlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

Chemerin reseptörlerinin tahmin edilen etkilerinin biyolojik işlevler açısından ne kadar önemli olduğunu anlamamız gerekiyor. Chemerin'in hem inflamatuar hem de anti-inflamatuar etkiler gösterebilmesi, farklı izoformların farklı reseptörleri uyarabilmesinden kaynaklanabilir. Reseptörlerin yeri, chemerin'in etkilerini değiştirebilir.

İnsanda plazma chemerin seviyelerini yorumlarken dikkatli olmalıyız. Bu, prochemerin ve chemerin metabolitlerini ayırt edebilen analizler kullanmayı gerektirir.

Yağ dokusunun chemerin üzerindeki spesifik etkilerini belirlememiz gerekiyor. Adipositlere özgü chemerin araştırmaları devam ediyor. Yağ hücrelerinin chemerin etkilerini azaltma konusunda ilgi var, ancak teknik zorluklar nedeniyle bu alan zor ilerliyor.

Chemerin sinyallemesindeki işlev kaybı veya işlev kazanımı varyantlarının genetik bir ilişkisi olup olmadığını belirlememiz gerekiyor. Plazma chemerin seviyelerinin artışı ile hastalık arasındaki ilişki ilgi çekici, ancak chemerin veya chemerin reseptörlerindeki genetik varyantların sağlık veya hastalık ile ilişkisini belirlemede yeterince güçlü değil.

Chemerin düzeylerini ve reseptör sinyallemesini düzenleyen tedavilerin, kardiyometabolik ve inflamatuar hastalıkların tedavisinde etkili olup olmadığını araştırmamız gerekiyor.

# KAYNAKÇA


1. **Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. Hypertension 2001 ve 399–403., 38:.**

2. **Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein-1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease. Circ J 2005 ve 69:1484–9. 14. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et.**

3. *Chemerin, obezite ve metabolik sendromla ilişkili yeni bir adipokindir . Endokrinoloji 148 4687–4694. ( 10.1210/en.2007-0175) [ PubMed ] [ CrossRef ] [ Google Akademik ] [ Referans listesi ].* **Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D.** 2007.

4. ***Olsen MH, Angell SY, Asma S. Artan kan basıncının mevcut ve gelecek nesiller üzerindeki küresel yükünü ele almaya yönelik bir eylem çağrısı ve yaşam tarzı stratejisi: Lancet Hipertansiyon Komisyonu. Lancet. 2016 ve :2665–2712., 388.***

*5.* ***Zhou B, Perel P, Mensah GA, Ezzati M. Küresel epidemiyoloji, sağlık yükü ve yüksek kan basıncı ve hipertansiyona yönelik etkili müdahaleler. Nat Rev Cardiol. 2021 doi: 10.1038/s41569-021-00559-8. 28 Mayıs'ta çevrimiçi yayınlandı.***

*6.* ***Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ). DSÖ Temel İlaçlar Model Listesi: 21. Liste, 2019. Cenevre: Dünya Sağlık Örgütü; 2019. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/handle/10665/325771.***

*7.* ***Ettehad D, Emdin CA, Kiran A. Kardiyovasküler hastalık ve ölümün önlenmesi için kan basıncının düşürülmesi: sistematik bir inceleme ve meta-analiz. Lancet. 2016 ve ], 387 :957–967. [ PubMed ] [ Google Akademik.***

*8.* ***Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM. Birinci basamak antihipertansif ilaç sınıflarının kapsamlı karşılaştırmalı etkinliği ve güvenliği: sistematik, çok uluslu, büyük ölçekli bir analiz. Lancet. 2019 ve ], 394 :1816–1826. [ PMC ücretsiz makalesi ] [ PubMed.***

*9.* ***Stanaway JD ve ark. 195 ülke ve bölge için 84 davranışsal, çevresel ve mesleki ve metabolik riskin veya risk kümesinin küresel, bölgesel ve ulusal karşılaştırmalı risk değerlendirmesi, 1990–2017: Küresel Hastalık Yükü Stu için sistematik bir analiz . Lan.***

*10.* ***GBD 2017 Ölüm Nedenleri İşbirlikçileri, GA ve ark. 195 ülke ve bölgede 282 ölüm nedeni için küresel, bölgesel ve ulusal yaşa-cinsiyete özgü ölüm oranları, 1980–2017: Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2017 için sistematik bir analiz . Lancet (Londra, İngil.***

*11.* ***Mills KT ve diğerleri. Hipertansiyon Prevalansı ve Kontrolünde Küresel Eşitsizlikler: 90 Ülkeden Nüfusa Dayalı Çalışmaların Sistematik Bir Analizi . Dolaşım 134, 441–450 (2016). [ PMC ücretsiz makalesi ] [ PubMed ] [ Google Akademik ].***

*12.* ***Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990 ve 335:827–38.***

*13.* ***Kaur J, Adya R, Tan BK, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis. Biochem Biophys Res Commun 2010 ve 1762–8., 391:.***

*14.* ***Whelton PK, Carey RM, Aronow WS ve diğerleri. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Yetişkinlerde Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji Raporu/Amerikan Klinik Uygul.***

*15.* ***Jan Basile, MDMichael J Bloch, MD, FACP, FASH, FSVM, FNLA.*** *Overview of hypertension in adults. pubmed. [Çevrimiçi] pubmed, 31 ocak 2024. [Alıntı Tarihi: 23 haziran 2024.] https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hypertension-in-adults?search=hipertansiyon&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.*

*16.* ***Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimi için Görev Grubu :...Hipertansiyon Dergisi41(12):1874-2071, Aralık 2023.***

*17.* ***Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for themanagement of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 ve doi:10.1093/eurheartj/ehy339), 39(33):3021-3104.***

*18.* ***Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens 2021 ve 39:1293–1302.***

*19.* ***Imholz BP, van Montfrans GA, Settels JJ, van der Hoeven GM, Karemaker JM, Wieling W. Sürekli noninvaziv kan basıncı izleme: Valsalva manevrası sırasında Finapres cihazının güvenilirliği. Cardiovasc Res 1988 ve 22:390–397.***

*20.* ***Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, Parati G, van Goudoever J, Wesseling KH, ve diğerleri. Ayaktan, sürekli 24 saatlik parmak arter basıncı kaydının yapılabilirliği. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 1993 ve 21:65–73.***

*21.* ***O'Brien E, Fitzgerald D. Kan basıncı ölçümünün geçmişi. J Hum Hypertens 1994 ve 8:73–84.***

*22.* ***Zanchetti A, Mancia G. Kan basıncı ölçümünün yüzüncü yılı: Scipione Riva-Rocci'ye bir övgü. J Hypertens 1996 ve 14:1–12.***

*23.* ***GBD 2017 Ölüm Nedenleri İşbirlikçileri, GA ve ark. 195 ülke ve bölgede 282 ölüm nedeni için küresel, bölgesel ve ulusal yaşa-cinsiyete özgü ölüm oranları, 1980–2017: Küresel Hastalık Yükü Çalışması 2017 için sistematik bir analiz . Lancet (Londra, İng.***

*24.* ***Arteriyel hipertansiyonun yönetimi için 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimi için Görev Grubu :...Hipertansiyon Dergisi41(12):1874-2071, Aralık 2023.***

*25.* ***Lanset, 1990'dan 2019'a kadar hipertansiyon prevalansı ve tedavi ve kontroldeki ilerlemeyle ilgili dünya çapındaki eğilimler: 104 milyon katılımcıyla 1201 toplumu temsil eden çalışmanın birleştirilmiş analizi. ve 398:957–980.*** *2021.*

*26.* ***Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. (2020). Hipertansiyonun küresel epidemiyolojisi. Nature Reviews Nephrology, 16(4), 223. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2.***

*27.* ***Benetos A, Petrovic M, Strandberg T. Yaşlı ve zayıf yaşlı hastalarda hipertansiyon yönetimi. Circ Res 2019 ve 124:1045–1060.***

*28.* ***Ji H, Kim A, Ebinger JE, Niiranen TJ, Claggett BL, Merz CNB, ve diğerleri. Yaşam boyunca kan basıncı yörüngelerindeki cinsiyet farklılıkları. JAMA Cardiol 2020 ve 5:255–262.***

*29.* ***Franklin SS, Gustin IVW, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, ve diğerleriKan basıncında yaşa bağlı değişikliklerin hemodinamik modelleri: Framingham Kalp Çalışması. Dolaşım 1997 ve 96:308–315.***

*30.* ***Titze J, Luft FC. Tuz ve arteriyel hipertansiyonun oluşumu üzerine spekülasyonlar. Böbrek Uluslararası 2017 ve 91:1324–1335.***

*31.* ***Padmanabhan S, Dominiczak AF. Hipertansiyonun genomiği: hassas tıbba giden yol. Nat Rev Cardiol 2021 ve 18:235–250.***

*32.* ***Oparil S, Acelajado M, Bakris G, Berlowitz D, Cífková R, Dominiczak A. Hipertansiyon. Nature Reviews Disease Primers. 2018 ve 4:18014.***

*33.* ***Kelly TN, Sun X, He KY, Brown MR, Taliun SAG, Hellwege JN, ve diğerleri. Sistolik Kan Basıncı, Diyastolik Kan Basıncı ve Hipertansiyona İlişkin Büyük Ölçekli Tüm Genom Dizileme Çalışmasından İçgörüler. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:165.***

*34.* ***Mary S, Boder P, Padmanabhan S, McBride MW, Graham D, Delles C, ve diğerleri. Tuza Duyarlı Hipertansiyonda Üromodulin'in Rolü. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:2419–2429.***

*35.* ***Shin S, Bai L, Oiamo TH, Burnett RT, Weichenthal S, Jerrett M, ve diğerleri. Toronto, Kanada'da karayolu trafik gürültüsü ile diyabet ve hipertansiyon insidansı arasındaki ilişki: nüfusa dayalı bir kohort çalışması. J Am Heart Assoc 2020 ve 9:e013021.***

*36.* ***Kreutz R, Dobrowolski P, Prejbisz A, Algharable EAE, Bilo G, Creutzig F, ve diğerleri. Yaşam tarzı, psikolojik, sosyoekonomik ve çevresel faktörler ve bunların koronavirüs hastalığı 2019 salgını sırasında hipertansiyon üzerindeki etkileri. J Hipertens.***

*37.* ***Kreutz R, Abd el-Hady Algharable E. Kan Basıncı Kontrolü. İçinde: Offermanns, S., Rosenthal, W., editörler. Moleküler Farmakoloji Ansiklopedisi. Cham: Springer Uluslararası Yayıncılık ve 317–322., 2021. s.***

*38.* ***Panza JA, Casino PR, Badar DM, Quyyumi AA. Normal kişilerde ve esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda endotel kaynaklı nitrik oksit öncülünün artan kullanılabilirliğinin endotele bağlı vasküler gevşeme üzerindeki etkisi. Dolaşım 1993 ve 87:1475–1481.***

*39.* ***Li J, Zhao F, Wang Y, Chen J, Tao J, Tian G, ve diğerleri. Bağırsak mikrobiyota disbiyozu hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Mikrobiyom 2017 ve 5:1–19.***

*40.* ***Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H, ve diğerleri. Tuza duyarlı bağırsak kommensal, TH17 eksenini ve hastalığı modüle eder. Doğa 2017 ve 551:585–589.***

*41.* ***Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. Hipertansiyonun immünolojisi. J Exp Med 2018 ve 215:21–33.***

*42.* ***Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oksidatif Stres ve Hipertansiyon. Circ Res 2021 ve 128:993–1020.***

*43.* ***Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, ve diğerleri. Hipertansiyonda Bağırsak Mikrobiyomu: Son Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri. Circ Res 2021 ve 128:934–950.***

*44.* ***Hypertens, Landsberg L. İnsülin aracılı sempatik uyarım: obeziteye bağlı hipertansiyonun patogenezindeki rolü (veya insülinin kan basıncını nasıl etkilediği ve nedeni). J ve 19:523–528.*** *2001.*

*45.* ***Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Hipertansiyonun Patofizyolojisi: Mozaik Teorisi ve Ötesi. Circulation Research. 2021 ve doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318082, 128(7):847-863.***

*46.* ***J Am Med Assoc,1949, 47. Sayfa IH. Arteriyel hipertansiyonun patogenezi.; 140:451–458.***

*47.* ***Harrison DG, Coffman TM, Wilcox CS. Hipertansiyonun patofizyolojisi: mozaik teorisi ve ötesi. Circ Res 2021 ve 128:847–863.***

*48.* ***Schmieder RE, Messerli FH. Obezite, hipertansif hastalarda erken hedef organ hasarını etkiler mi? Circulation. 1993 ve 87:1482.***

*49.* ***Ahmed SB, Fisher ND, Stevanovic R, Hollenberg NK. Sağlıklı insanlarda vücut kitle indeksi ve böbrek dolaşımının anjiyotensin bağımlı kontrolü. Hipertansiyon 2005 ve 46:1316.***

*50.* ***Li C, Shang S, Liang W. Uyku ve genel olarak Amerikalı yetişkinlerde hipertansiyon riski: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketleri (2015-2018). J Hypertens 2023 ve 41:63.***

*51.* ***Li H, Ren Y, Wu Y, Zhao X. Uyku süresi ile hipertansiyon arasındaki korelasyon: bir doz-yanıt meta-analizi. J Hum Hipertansiyon 2019 ve 33:218.***

*52.* ***Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Kadınlarda hipertansiyon gelişimiyle ilişkili diyet ve yaşam tarzı risk faktörleri. JAMA 2009 ve 302:401.***

*53.* ***Carnethon MR, Evans NS, Church TS, ve diğerleri. Fiziksel aktivite ve aerobik kondisyonun hipertansiyon gelişimi üzerindeki ortak ilişkileri: genç yetişkinlerde koroner arter riski gelişimi. Hipertansiyon 2010 ve 56:49.***

*54.* ***Li C, Shang S, Liang W. Uyku ve genel olarak Amerikalı yetişkinlerde hipertansiyon riski: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketleri (2015-2018). J Hypertens 2023 ve 41:63.***

*55.* ***Li H, Ren Y, Wu Y, Zhao X. Uyku süresi ile hipertansiyon arasındaki korelasyon: bir doz-yanıt meta-analizi. J Hum Hipertansiyon 2019 ve 33:218.***

*56.* ***Hartescu I, Stensel DJ, Thackray AE ve diğerleri. Aşırı kilolu/obez kısa uyuyan erkeklerde uyku uzaması ve metabolik sağlık: Randomize kontrollü bir çalışma. J Uyku Res 2022 ve 31:e13469.***

*57.* ***Stock AA, Lee S, Nahmod NG, Chang AM. Uyku uzatmanın üniversite öğrencilerinde uyku süresi, uykululuk ve kan basıncı üzerindeki etkileri. Uyku Sağlığı 2020 ve 6:32.***

*58.* ***Carey RM, Moran AE, Whelton PK. Hipertansiyon Tedavisi: Bir İnceleme. JAMA 2022 ve 328:1849.***

*59.* ***Nakagomi A, Yasufuku Y, Ueno T, Kondo K. Yüksek gelirli ülkelerde hipertansiyonun sosyal belirleyicileri: Bir anlatı literatür incelemesi ve gelecekteki yönler. Hypertens Res 2022 ve 45:1575.***

*60.* ***Mancia G, Kreutz R, Brunström M ve diğerleri. Avrupa Hipertansiyon Derneği Görev Grubu (2023): Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve Avrupa Renal Derneği (ERA) tarafından onaylanan Arteriyel Hipertansiyon Yönetim Kılavuzu. Journal of Hypertension.*** *41(12), 2023. 1874–2071.*

*62.* ***National High Blood Pressure Education Program Working Group. (1997). Yüksek tansiyonun önlenmesi, tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisine ilişkin Ortak Ulusal Komite'nin altıncı raporu. Archives of Internal Medicine, 157, 2413.***

*63.* ***Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, ve diğerleri. Yüksek Tansiyonun Önlenmesi, Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ortak Ulusal Komitesinin Yedinci Raporu: JNC 7 raporu. JAMA 2003 ve 289:2560.***

*64.* ***Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, ve diğerleri. 2007 Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Kılavuzu: Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) Arteriyel Hipertansiyon Yönetimi Görev Grubu. J Hypertens 2007 ve 25:1105.***

*65.* ***Forman JP, Brenner BM. 'Hipertansiyon' ve 'mikroalbüminüri': çanlar sizin için çalıyor. Böbrek Uluslararası 2006 ve 69:22.***

*66.* ***Cuspidi C, Lonati L, Macca G, ve diğerleri. Hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk sınıflandırması: ekokardiyografi ve karotis ultrasonografisinin etkisi. J Hypertens 2001 ve 19:375.***

*67.* ***Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, ve diğerleri. Hipertansif hastalarda subklinik hedef organ hasarını değerlendirmek için invaziv olmayan kardiyovasküler görüntüleme: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme De.***

*68.* ***Mancia G, Facchetti R, Vanoli J, Dell'Oro R, Seravalle G, Grassi G. Organ Hasarı Olmayan Beyaz Önlük Hipertansiyonu: Uzun Dönemli Ölüm, Yeni Hipertansiyon ve Yeni Organ Hasarına Etkisi. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:1057–1066.***

*69.* ***Greve SV, Blicher MK, Sehestedt T, Gram-Kampmann EM, Rasmussen S, Vishram JK, ve diğerleri. Orta derecede kardiyovasküler riski olan hastalarda, karotid arterlerdeki albüminüri ve aterosklerotik plakları kullanarak etkili risk sınıflandırması. J Hipe.***

*70.* ***Bombelli M, Facchetti R, Carugo S, Madotto F, Arenare F, Quarti-Trevano F, ve diğerleri. Sol ventriküler hipertrofi, ofis içi ve ofis dışı kan basıncı değerlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riski artırır. J Hypertens 2009 ve 27:2458–2464.***

*71.* ***Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerdts E, Losi MA, Canciello G, ve diğerleri. Bir Poliklinikte Antihipertansif Tedavi Sırasında Sol Ventrikül Hipertrofisi Gerilemesi (Campania Salute Ağı). J Am Heart Assoc 2017 ve 6:.***

*72.* ***Lorell BH, Carabello BA. Sol ventriküler hipertrofi: patogenez, tespit ve prognoz. Dolaşım 2000 ve 102:470.***

*73.* ***Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Sol ventrikül hipertrofisinin prognostik etkileri. Am Heart J 2001 ve 141:334.***

*74.* ***Wilson PW. Belirlenmiş risk faktörleri ve koroner arter hastalığı: Framingham Çalışması. Am J Hypertens ve 7:7S.*** *1994.*

*75.* ***Flint AC, Conell C, Ren X, ve diğerleri. Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncının Kardiyovasküler Sonuçlar Üzerindeki Etkisi. N Engl J Med 2019 ve 381:243.***

*76.* ***Staessen JA, Fagard R, Thijs L, ve diğerleri. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda plasebo ve aktif tedavinin randomize çift-kör karşılaştırılması. Avrupa'da Sistolik Hipertansiyon (Syst-Eur) Araştırma Araştırmacıları. Lancet 1997 ve 350:757.***

*77.* ***Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. İyi kontrol edilen hipertansiyon çağında beyin kanaması için risk faktörleri. Melbourne Risk Faktörü Çalışması (MERFS) Grubu. İnme 1996 ve 27:2020.***

*78.* ***Coresh J, Wei GL, McQuillan G, ve diğerleri. Amerika Birleşik Devletleri'nde yüksek tansiyon ve yüksek serum kreatinin düzeyinin yaygınlığı: Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırmasından (1988-1994) elde edilen bulgular. Arch Stajyer Med 2001.***

*79.* ***Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, ve diğerleri. Temel böbrek hastalığı olmayan deneklerde yüksek kan basıncı ve son evre böbrek hastalığı riski. Arch Intern Med 2005 ve 165:923.***

*80.* ***Franklin SS, Larson MG, Khan SA ve diğerleri. Kan basıncının koroner kalp hastalığı riski ile ilişkisi yaşlanmayla birlikte değişir mi? Framingham Kalp Çalışması. Dolaşım 2001 ve 103:1245.***

*81.* ***Taylor BC, Wilt TJ, Welch HG. Diyastolik ve sistolik kan basıncının mortalite üzerindeki etkisi: "normal" tanımının çıkarımları. J Gen Intern Med 2011 ve 26:685.***

*82.* ***McGrath BP, Kundu P, Daya N, ve diğerleri. Birleşik Krallık Biyobankasında İzole Diyastolik Hipertansiyon: ACC/AHA ve ESC/NICE Kılavuz Tanımlarının Karşılaştırılması. Hipertansiyon 2020 ve 76:699.***

*83.* ***ackson R, Lawes CM, Bennett DA, ve diğerleri. Kişinin mutlak kardiyovasküler riskine dayalı olarak kan basıncını ve kan kolesterolünü düşürmeye yönelik ilaçlarla tedavi. Lancet 2005 ve 365:434.***

*84.* ***Scuteri A, Benetos A, Sierra C, Coca A, Chicherio C, Frisoni GB, ve diğerleri. Birincil bakım hekimleri tarafından görülen hipertansiyonlu yaşlı hastalarda bilişsel işlevin rutin değerlendirmesi: neden ve nasıl - Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin 'hip.***

*85.* ***Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). (2012). 2012 KDIGO Kronik Böbrek Hastalığında Kan Basıncı Yönetimi Kılavuzu: Tavsiye açıklamalarının özeti. Kidney International Supplements, 3, 5–14.***

*86.* ***Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, ve diğerleri. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı için CKD-EPI denklemi ve MDRD çalışma denklemi kullanılarak risk tahmininin karşılaştırılması. JAMA 2012 ve 307:1941–1951.***

*87.* ***Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, ve diğerleri. Diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde albüminüri ve kardiyovasküler olaylar, ölüm ve kalp yetmezliği riski. JAMA 2001 ve 286:421–426.***

*88.* ***Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, ve diğerleri. Diyabetik ve diyabetik olmayan bireylerde albüminüri ve kardiyovasküler olaylar, ölüm ve kalp yetmezliği riski. JAMA 2001 ve 286:421–426.***

*89.* ***Triantafyllou A, Ferreira JP, Kobayashi M, Micard E, Xie Y, Kearney-Schwartz A, ve diğerleri. Hipertansiyonun Daha Uzun Süresi ve MRI Mikrovasküler Beyin Değişiklikleri, Hipertansiyonlu Yaşlı Bireylerde Daha Düşük Hipokampal Hacimlerle İlişkilidir. J Alzh.***

*90.* ***Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, ve diğerleri. Hipertansiyona bağlı bilişsel bozukluk: patofizyolojiden halk sağlığına. Nat Rev Nephrol 2021 ve 17:639–654.***

*91.* ***Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ Sessiz beyin enfarktüsü: sistematik bir inceleme. Lancet Neurol 2007 ve 6:611–619.***

*92.* ***Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, ve diğerleri. Vasküler Bilişsel Bozukluk ve Demans: JACC Bilimsel Uzman Paneli. J Am Coll Cardiol 2019 ve 73:3326–3344.***

*93.* ***Laurent S, Agabiti-Rosei C, Bruno RM, Rizzoni D. Hipertansiyonda Mikrosirkülasyon ve Makrosirkülasyon: Tehlikeli Bir Çapraz Bağlantı? Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:479–490.***

*94.* ***Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, ve diğerleri. Arteriyel sertlik, basınç ve akış dalgalanması ve beyin yapısı ve işlevi: Yaş, Gen/Çevre Duyarlılığı - Reykjavik çalışması. Beyin 2011 ve 134:3398–3407.***

*95.* ***Webb AJ, Simoni M, Mazzucco S, Kuker W, Schulz U, Rothwell PM. Lökoaraiosisli hastalarda artan serebral arteriyel pulsatilite: arteriyel sertlik aort pulsatilitesinin iletimini arttırır. İnme 2012 ve 43:2631–2636.***

*96.* ***Chiesa ST, Masi S, Shipley MJ, Ellins EA, Fraser AG, Hughes AD, ve diğerleri. Yaşamın orta ve ileri dönemlerinde şah damarı dalga yoğunluğu bilişsel gerilemeyi öngörüyor: Whitehall II çalışması. Eur Heart J 2019 ve 40:2300–2309.***

*97.* ***Watfa G, Benetos A, Kearney-Schwartz A, Labat C, Gautier S, Hanon O, ve diğerleri. Arteriyel Hemodinamik Parametreler, Huzurevlerinde Yaşayan 80 Yaş Üstü Bireylerde 2 Yıllık Bir Süre İçinde Bilişsel Gerilemeyi Tahmin Ediyor mu? PARTAGE Çalışması. J Am Med.***

*98.* ***Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, Pozuelo-Carrascosa DP, Visier-Alfonso ME, Jimenez-Lopez E, ve diğerleri. Yetişkinler arasında arteriyel sertlik ve biliş: gözlemsel ve boylamsal çalışmaların sistematik bir incelemesi ve meta-analizi. J Am H.***

*99.* ***Li C, Zhu Y, Ma Y, Hua R, Zhong B, Xie W. Bilişsel Gerileme, Demans ve Ölüm Oranı ile Toplam Kan Basıncının İlişkisi. J Am Coll Cardiol 2022 ve 79:1321–1335.***

*100.* ***Vasan RS, Song RJ, Xanthakis V, Beiser A, DeCarli C, Mitchell GF, ve diğerleri. Hipertansiyon Aracılı Organ Hasarı: Toplumda Yaygınlık, Korelasyonlar ve Prognoz. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:505–515.***

*101.* ***Iadecola C, Duering M, Hachinski V, Joutel A, Pendlebury ST, Schneider JA, ve diğerleri. Vasküler Bilişsel Bozukluk ve Demans: JACC Bilimsel Uzman Paneli. J Am Coll Cardiol 2019 ve 73:3326–3344.***

*102.* ***Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF 2nd, Kearns TP. Esansiyel hipertansiyonda oftalmoskopik bulguların prognostik önemi. JAMA 1966 ve 195:335–338.***

*103.* ***Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, ve diğerleri. Hafif retinopati, hipertansiyonu olan ve olmayan Japonlarda kardiyovasküler mortalite için bir risk faktörüdür: Ibaraki Prefektörlüğü Sağlık Çalışması. Circulation 2011 ve 124:250.***

*104.* ***Wong TY, Mitchell P. Hipertansiyonda göz. Lancet 2007 ve 369:425–435.***

*105.* ***Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, Riviera M, Pintossi C, Bertacchini F, ve diğerleri. Akut hipertansiyonda akıllı telefon cihazıyla oküler fundus fotoğrafçılığı. J Hypertens 2017 ve 35:1660–1665.***

*106.* ***Rizzoni D, Mengozzi A, Masi S, Agabiti Rosei C, De Ciuceis C, Virdis A. Mikrovasküler yapı ve işlevi değerlendirmek için yeni noninvaziv yöntemler. Hipertansiyon (Dallas, Teksas: 1979) 2022 ve 79:874–886.***

*107.* ***De Ciuceis C, Agabiti Rosei C, Caletti S, Trapletti V, Coschignano MA, Tiberio GAM, ve diğerleri. Mikro vasküler yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde invaziv ve noninvaziv teknikler arasındaki karşılaştırma. J Hypertens 2018 ve 36:1154–1163.***

*108.* ***Mancia G, Kreutz R, Brunström M, ve diğerleri. Arteriyel hipertansiyonun yönetimine ilişkin 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimine yönelik Görev Grubu: Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve Avrupa .***

*109.* ***He FJ, Li J, MacGregor GA. Uzun vadeli orta düzeyde tuz azaltımının kan basıncına etkisi: Cochrane sistematik derlemesi ve randomize çalışmaların meta-analizi. BMJ. 2013 ve 346:f1325.***

*110.* ***Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, ve diğerleri. Hipertansiyonu önlemek ve tedavi etmek için diyet yaklaşımları: Amerikan Kalp Derneği'nden bilimsel bir açıklama. Hipertansiyon 2006; 47:296.***

*111.* ***Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, ve diğerleri. Obez hastalarda kilo vermenin kan basıncı, plazma renin aktivitesi ve plazma aldosteron düzeyleri üzerine etkisi. N Engl J Med 1981; 304:930.***

*112.* ***Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, ve diğerleri. Yaşlılarda hipertansiyon tedavisinde sodyum azaltımı ve kilo kaybı: Yaşlılarda farmakolojik olmayan müdahalelerin randomize kontrollü bir çalışması (TONE). TONE İşbirlikli Araştırma Grubu. JAMA 1998 ve 27.***

*113.* ***Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, ve diğerleri. Hipertansiyonu Önleme Denemelerinin 1. aşamasında kilo verme müdahalesi. TOHP İşbirlikçi Araştırma Grubu. Arch Stajyer Med 1993 ve 153:849.***

*114.* ***Ascherio A, Rimm EB, Giovannucci EL, ve diğerleri. ABD'li erkekler arasında beslenme faktörleri ve hipertansiyon üzerine ileriye dönük bir çalışma. Dolaşım 1992 ve 86:1475.***

*115.* ***Turnbull F, Neal B, ve diğerleri. Kan Basıncını Düşüren Tedavi Deneycilerinin İşbirliği, Yaşlı ve genç yetişkinlerde kan basıncını düşürmek için farklı rejimlerin majör kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkileri: randomize çalışmaların meta-analizi.***

*116.* ***Hebert PR, Moser M, Mayer J, ve diğerleri. Hafif ila orta şiddette hipertansiyonun ilaç tedavisi ve koroner kalp hastalığı riskinin azalmasına ilişkin son kanıtlar. Arch Intern Med 1993; 153:578.***

*117.* ***Kan Basıncını Düşüren Tedavi Deneycilerinin İşbirliği (BPLTTC). Başlangıçtaki kan basıncı ve yaşa göre kan basıncını düşürmenin kardiyovasküler risk üzerindeki etkileri: randomize çalışmaların bireysel katılımcı verilerine dayalı bir meta-analiz. The Lanc.***

*118.* ***Wald DS, Law M, Morris JK, ve diğerleri. Kan basıncını düşürmede kombinasyon tedavisi ile monoterapinin karşılaştırılması: 42 denemeden 11.000 katılımcı üzerinde yapılan meta-analiz. Am J Med 2009 ve 122:290.***

*119.* ***Law MR, Morris JK, Wald NJ. Kan basıncını düşüren ilaçların kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki rolü: Prospektif epidemiyolojik çalışmalardan beklentiler bağlamında 147 randomize çalışmanın meta-analizi. BMJ. 2009 ve 338:b1665.***

*120.* ***Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, ve diğerleri. Yetişkinlerde Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Yönetimine ilişkin 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Kılavuzunun Sistematik İncelemesi: Amerikan Kol.***

*121.* ***James PA, Oparil S, Carter BL, ve diğerleri. Yetişkinlerde yüksek tansiyonun yönetimi için 2014 kanıta dayalı kılavuz: Sekizinci Ortak Ulusal Komite'ye atanan panel üyelerinin raporu (JNC 8). JAMA 2014 ve 311:507.***

*122.* ***Wald DS, Law M, Morris JK, ve diğerleri. Kan basıncını düşürmede kombinasyon tedavisi ile monoterapinin karşılaştırılması: 42 denemeden 11.000 katılımcı üzerinde yapılan meta-analiz. Am J Med 2009; 122:290.***

*123.* ***Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, ve diğerleri. Dirençli Hipertansiyon: Tespiti, Değerlendirmesi ve Yönetimi: Amerikan Kalp Derneği'nden Bilimsel Bir Açıklama. Hipertansiyon 2018 ve 72:e53.***

*124.* ***Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Hipertansif acil durumlar ve psödo-acil durumlar için verilen dil altı nifedipin kapsüllerine moratoryum konulmalı mıdır? JAMA 1996 ve 276:1328.***

*125.* ***Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, ve diğerleri. Kardiyak Olmayan Başvurularla Erişkinlerde Yatarak Tedavi Edilen Hipertansiyonun Tedavisi ve Sonuçları. JAMA Stajyer Med 2021 ve 181:345.***

*126.* ***Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, ve diğerleri. Hastanede Yatan Yaşlı Erişkinlerde Yoğun Yatarak Kan Basıncı Yönetiminin Klinik Sonuçları. JAMA Stajyer Med 2023 ve 183:715.***

*127.* ***Schmieder RE, Rockstroh JK, Messerli FH. Antihipertansif tedavi. Durdurmak mı, durdurmamak mı? JAMA 1991 ve 265:1566.***

*128.* ***van der Wardt V, Harrison JK, Welsh T, ve diğerleri. Antihipertansif ilaçların kesilmesi: sistematik bir inceleme. J Hypertens 2017 ve 35:1742.***

*129.* ***Nagpal, S.; Patel, S.; Jacobe, H.; DiSepio, D.; Ghosn, C.; Malhotra, M.; Teng, M.; Duvic, M.; Chandraratna, RA Tazaroten kaynaklı gen 2 (TIG2), ciltte yeni bir retinoid tepkili gen. J. Invest. Dermatol. 1997 , 109 , 91–95. [ Google Akademik ] [ CrossRef ].***

*130.* ***Chandra, V.; Huang, P.; Hamuro, Y.; Raghuram, S.; Wang, Y.; Burris, T.P.; Rastinejad, F. Structure of the intact PPAR-gamma-RXR—Nuclear receptor complex on DNA. Nature 2008, 456, 350–356. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].***

*131.* ***Claudel, T., Staels, B. ve Kuipers, F. The Farnesoid X receptor: A molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism. Arter. Thromb. Vasc. Biol. 2005, 25, 2020–2030. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].***

*132.* ***Tarling, E.J., Ahn, H. ve de Aguiar Vallim, T.Q. The nuclear receptor FXR uncouples the actions of miR-33 from SREBP-2. Arter. Thromb. Vasc. Biol. 2015, 35, 787–795. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version].***

*133.* ***Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brézillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, Mantovani A, Sozzani S, Vassart G, Parmentier M, Communi D. İnsan inflamatuar sıvılarından yeni bir işlenmiş ligand olan chemerin tara.***

*134.* ***Zabel BA, Allen SJ, Kulig P, Allen JA, Cichy J, Handel TM, Butcher EC. Pıhtılaşma, fibrinolitik ve inflamatuar kaskadların serin proteazları tarafından kemerin aktivasyonu . J Biol Chem 2005 ve ], 280 :34661–34666. [ PubMed ] [ Google Akademik.***

*135.* ***Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin, obezite ve metabolik sendromla ilişkili yeni bir adipokindir . Endokrinoloji 2007 ve ], 148 :4687–4694. [ PubMed ] [ Google Akademik.***

*136.* ***Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki SI. Chemerin—kendi reseptörü aracılığıyla adipogenezi düzenleyen yeni bir adipokin . Biochem Biophys Res Commun 2007 ve ], 362 :1013–1018. [ PubMed ] [ Google Akademik.***

*137.* ***Neves, KB; Nguyen Dinh Cat, A.; Lopes, RA; Rios, FJ; Anagnostopoulou, A.; Lobato, NS; de Oliveira, AM; Tostes, RC; Montezano, AC; Touyz, RM Chemerin, Nox aracılığıyla Adipositler ve Vasküler Hücreler Arasındaki Çapraz Konuşmayı Düzenler. Hipertansiyon 201.***

*138.* ***Inci, S., Aksan, G. ve Dogan, P. Chemerin, kardiyovasküler olay riskinin bağımsız bir öngörücüsü olarak. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. 2016 , 7 , 57–68.***

*139.* ***Parlee, SD; Ernst, MC; Muruganandan, S.; Sinal, CJ; Goralski, KB Serum kemerin düzeyleri günün saatine göre değişir ve obezite ve tümör nekroz faktörü-alfa tarafından değiştirilir. Endokrinoloji 2010 , 151 , 2590–2602.***

*140.* ***Sell, H.; Divoux, A.; Poitou, C.; Basdevant, A.; Bouillot, JL; Bedossa, P.; Tordjman, J.; Eckel, J.; Clement, K. Chemerin, morbid obez hastalarda yağlı karaciğer belirteçleriyle ilişkilidir ve bariatrik cerrahi ile indüklenen kilo kaybından sonra büyük öl.***

*141. İnsan inflamatuar sıvılarından türetilen yeni bir işlenmiş ligand olan chemerin, antijen sunan hücreleri aktive eder.* ***Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., Brezillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., & Detheux, M. (2003). İnsan inflamatuar sıvılarından türetilen yeni bir işlenmiş ligand olan chemerin, antijen sunan hücrel.*** *2003, Journal of Experimental Medicine, s. 198(7), 977–985.*

*142.* ***Parlee, SD; McNeil, JO; Muruganandan, S.; Sinal, CJ; Goralski, KB Elastaz ve triptaz, yağ hücreleri tarafından TNFalfa aracılı aktif kemerin üretimini yönetir. PLoS ONE 2012 , 7 , e51072.***

*143.* ***Fischer, TF ve Beck-Sickinger, AG Chemerin—Çok yönlü bir adipokinin keşfi. Biol. Chem. 2022 , 403 , 625–642.***

*144.* ***Chang, SS; Eisenberg, D.; Zhao, L.; Adams, C.; Leib, R.; Morser, J.; Leung, L. İnsan obezitesinde kemerin aktivasyonu. Obezite 2016 , 24 , 1522–1529.***

*145.* ***Zabel, BA; Allen, SJ; Kulig, P.; Allen, JA; Cichy, J.; Handel, TM; Butcher, EC Pıhtılaşma, fibrinolitik ve inflamatuar kaskadların serin proteazları tarafından chemerin aktivasyonu. J. Biol. Chem. 2005 , 280 , 34661–34666.***

*146.* ***Schultz, S.; Saalbach, A.; Heiker, JT; Meier, R.; Zellmann, T.; Simon, JC; Beck-Sickinger, AG Prokemerinin kallikrein 7 tarafından proteolitik aktivasyonu iyonik bir bağı koparır ve C-terminal yeniden düzenlenmesiyle sonuçlanır. Biochem. J. 2013.*** *452 , 271–280., 2013.*

*147.* ***Ferland, DJ; Seitz, B.; Darios, ES; Thompson, JM; Yeh, ST; Mullick, AE; Watts, SW Antisense Oligonükleotid ile Tüm Vücutta Chemerin'in Devrilmesi Ama Karaciğerde Devrilmesi Sıçanlarda Kan Basıncını Azaltır. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2018 , 365 , 212–218.***

*148.* ***Lobato, NS; Neves, KB; Filgueira, FP; Fortes, ZB; Carvalho, MH; Webb, RC; Oliveira, AM; Tostes, RC Adipokin kemerin, MEK-ERK1/2 yolunun aktivasyonu yoluyla kasılma uyarılarına karşı vasküler tepkiyi artırır. Life Sci. 2012 , 91 , 600–606.***

*149.* ***Watts, SW; Dorrance, AM; Penfold, ME; Rourke, JL; Sinal, CJ; Seitz, B.; Sullivan, TJ; Charvat, TT; Thompson, JM; Burnett, R.; ve diğerleri. Chemerin, yağları arteriyel kasılmaya bağlar. Arter. Tromb. Vasc. Biol. 2013 , 33 , 1320–1328.***

*150.* ***Ferland, DJ; Darios, ES; Neubig, RR; Sjogren, B.; Truong, N.; Torres, R.; Dexheimer, TS; Thompson, JM; Watts, SW Chemerin kaynaklı arteriyel kasılma G(i) ve kalsiyuma bağımlıdır. Vascul. Pharmacol. 2017 , 88 , 30–41.***

*151.* ***Roh, SG; Song, SH; Choi, KC; Katoh, K.; Wittamer, V.; Parmentier, M.; Sasaki, S. Chemerin—Kendi reseptörü aracılığıyla adipogenezi düzenleyen yeni bir adipokin. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007 , 362 , 1013–1018.***

*152.* ***MacDougald, OA ve Burant, CF Hızla genişleyen adipokin ailesi. Hücre Metab. 2007 , 6 , 159–161.***

*153.* ***Bozaoglu, K.; Bolton, K.; McMillan, J.; Zimmet, P.; Jowett, J.; Collier, G.; Walder, K.; Segal, D. Chemerin, obezite ve metabolik sendromla ilişkili yeni bir adipokindir. Endokrinoloji 2007 , 148 , 4687–4694.***

*154.* ***Leniz, A.; Gonzalez, M.; Besne, I.; Carr-Ugarte, H.; Gomez-Garcia, I.; Portillo, MP Glukoz homeostazının kontrolünde kemerin'in rolü. Mol. Hücre. Endokrinol. 2022 , 541 , 111504.***

*155.* ***Zhao, S., Kusminski, CM ve Scherer, PE Adiponektin, Leptin ve Kardiyovasküler Bozukluklar. Circ. Res. 2021 , 128 , 136–149.***

*156.* ***Singh, A.; Choubey, M.; Bora, P.; Krishna, A. Adiponektin ve Chemerin: Üreme ve Metabolik Bozuklukları Düzenlemede Zıt Adipokinler. Üreme Bilimi. 2018 , 25 , 1462–1473.***

*157. İnsan dolaşımındaki TIG2'nin yetim reseptör ChemR23 için bir ligand olarak karakterizasyonu .* ***Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, Richter R, Schleuder D, Meyer M, Forssmann WG. 2003. . FEBS Mektupları 555 495–499. ( 10.1016/S0014-5793(03)01312-7).***

*158. İnsan inflamatuar sıvılarından yeni bir işlenmiş ligand olan chemerin tarafından antijen sunan hücrelerin spesifik toplanması .* ***Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M, Mirjolet JF, Le Poul E, Migeotte I, Brezillon S, Tyldesley R, Blanpain C, Detheux M, ve diğerleri 2003.*** *basım yeri bilinmiyor : Deneysel Tıp Dergisi 198 977–985. ( 10.1084/jem.20030382), 2003.*

*159. Reseptör aktivasyonunu kaydetmek için sinyalleme kaskadlarının genetik tasarımı.* ***Barnea G, Strapps W, Herrada G, Berman Y, Ong J, Kloss B, Axel R, Lee KJ.*** *basım yeri bilinmiyor : PNAS 105 64–69. ( 10.1073/pnas.0710487105), 2008.*

*160. Yetim G-protein-bağlantılı reseptörler için doğal ligandların tanımlanması amacıyla beta-arrestin alımının taranması .* ***Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, McMullen NM, Sinal CJ.*** *basım yeri bilinmiyor : Journal of Biomolecular Screening 18 599–609. ( 10.1177/1087057113475480), 2013.*

*161. Gpr1, obez farelerde glikoz homeostazını etkileyen aktif bir kemerin reseptörüdür .* ***Rourke JL, Muruganandan S, Dranse HJ, McMullen NM, Sinal CJ.*** *2014, Cilt Moleküler ve Hücresel Endokrinoloji 417 36–51. ( 10.1016/j.mce.2015.09.002) .*

*162. Mast hücrelerinde ifade edilen yetim reseptör CCRL2 kemerin'e bağlanır ve IgE aracılı pasif kutanöz anafilaksinin optimal indüksiyonu için gereklidir .* ***Zabel BA, Nakae S, Zuniga L, Kim JY, Ohyama T, Alt C, Pan J, Suto H, Soler D, Allen SJ, ve diğerleri.*** *2008, Cilt Deneysel Tıp Dergisi 205 2207–2220. ( 10.1084/jem.20080300).*

*163. Kemerin reseptörleri CMKLR1, GPR1 ve CCRL2'nin sinyal özellikleri . PLoS ONE 11 e0164179 ( 10.1371/journal.pone.0164179).* ***De Henau O, Degroot GN, Imbault V, Robert V, De Poorter C, McHeik S, Gales C, Parmentier M, Springael JY.*** *2016.*

*164.* ***Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. 2014. Kemerinin işlenmesi, sinyalizasyonu ve fizyolojik işlevi . IUBMB Life 66 19–26. ( 10.1002/iub.1242).***

*165. chemerin reseptörleri CMKLR1 (Chemerin 1 ) ve GPR1 (Chemerin 2 ) isimlendirmesi, farmakolojisi ve işlevi .* ***Kennedy AJ, Davenport AP. 2018. Uluslararası Temel ve Klinik Farmakoloji Birliği CIII:.*** *basım yeri bilinmiyor : Farmakolojik İncelemeler 70 174–196. ( 10.1124/pr.116.013177), 2018.*

*166. Bir varsayımsal kemotaktik reseptör olan ChemR23, monosit kökenli dendritik hücrelerde ve makrofajlarda ifade edilir ve SIV ve bazı birincil HIV-1 suşları için bir koreseptördür .* ***Samson M, Edinger AL, Stordeur P, Rucker J, Verhasselt V, Sharron M, Govaerts C, Mollereau C, Vassart G, Doms RW.*** *1998, Cilt Avrupa İmmünoloji Dergisi 28 1689–1700. ( 10.1002/(SICI)1521-4141(199805)28:05<1689::AID-IMMU1689>3.0.CO;2-I).*

*167. Sıçan testislerinde kemerin ve reseptörlerinin ekspresyonu ve testosteron salgılanması üzerindeki etkisi .* ***Li L, Ma P, Huang C, Liu Y, Zhang Y, Gao C, Xiao T, Ren PG, Zabel BA, Zhang JV.*** *2014, Cilt Endokrinoloji Dergisi 220 155–163. ( 10.1530/JOE-13-0275).*

*168. Chemerin, adipogenez ve adiposit metabolizmasını düzenleyen yeni bir adipokin . Biyolojik Kimya Dergisi 282 28175–28188. ( 10.1074/jbc.M700793200) .* ***Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ.*** *2007.*

*169.* ***Guo X, Fu Y, Xu Y, Weng S, Liu D, Cui D, Yu S, Liu X, Jiang K, Dong Y. 2012. Kronik hafif kısıtlama stresi sıçanlarında farklı beyin bölgelerinde CMKLR1 ekspresyonu azaldı . Neuroscience Letters 524 25–29. ( 10.1016/j.neulet.2012.06.075).***

*170.* ***Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrighs A, Arner P, Eckel J. 2009. Chemerin, birincil insan iskelet kas hücrelerinde insülin direncini indükleyen yeni bir yağ hücresi türevi faktördür . Diabetes 58 2731–2740. ( 10.2337/db09-0277).***

*171.* ***Reverchon M, Cornuau M, Ramé C, Guerif F, Royère D, Dupont J. 2012. Chemerin, insan granüloza hücrelerinde IGF-1 kaynaklı progesteron ve estradiol salgılanmasını inhibe eder . İnsan Üreme 27 1790–1800. ( 10.1093/humrep/des089).***

*172.* ***Rourke JL, Dranse HJ, Sinal CJ. 2015. CMKLR1 ve GPR1, RhoA/ROCK yoluyla kemerin sinyallemesini aracılık eder . Moleküler ve Hücresel Endokrinoloji 417 36–51. ( 10.1016/j.mce.2015.09.002).***

*173.* ***TAN, Lunbo, et al. The role of chemerin in metabolic and cardiovascular disease: a literature review of its physiology and pathology from a nutritional perspective. Nutrients, 2023, 15.13: 2878.***

*174.* ***Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin, obezite ve metabolik sendromla ilişkili yeni bir adipokindir . Endokrinoloji 2007 ve ], 148 :4687–4694. [ PubMed ] [ Google Akademik.*** *2007.*

*175.* ***Wargent ET, et al. Kemerin reseptörü CMKLR1'in agonistlerinin tip 2 diyabet tedavisinde faydalı olabileceğine dair kemirgenlerde ve izole adipositlerde yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar. PeerJ. 2015 ve 3:e753.***

*176.* ***ERNST, Matthew C., et al. Chemerin exacerbates glucose intolerance in mouse models of obesity and diabetes. Endocrinology, 2010, 151.5: 1998-2007.***

*177.* ***TAKAHASHI, Michiko, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. FEBS letters, 2008, 582.5: 573-578.***

*178.* ***STELMANSKA, Ewa, et al. Chemerin gene expression is regulated by food restriction and food restriction–refeeding in rat adipose tissue but not in liver. Regulatory peptides, 2013, 181: 22-29.***

*179.* ***STELMANSKA, Ewa, et al. Chemerin gene expression is regulated by food restriction and food restriction–refeeding in rat adipose tissue but not in liver. Regulatory peptides, 2013, 181: 22-29.***

*180.* ***Helfer, G., et al. (2016). Chemerin'in hipotalamik yeniden yapılanma ve fotoperiyodik enerji dengesi kontrolünde nöroendokrin bir rolü. Scientific Reports, 6(1), 26830. https://doi.org/10.1038/srep26830.***

*181.* ***HELFER, Gisela, et al. A neuroendocrine role for chemerin in hypothalamic remodelling and photoperiodic control of energy balance. Scientific Reports, 2016, 6.1: 26830.***

*182.* ***ERNST, Matthew C., et al. Disruption of the chemokine-like receptor-1 (CMKLR1) gene is associated with reduced adiposity and glucose intolerance. Endocrinology, 2012, 153.2: 672-682.***

*183.* ***ROUGER, Laurie, et al. ChemR23 knockout mice display mild obesity but no deficit in adipocyte differentiation. J Endocrinol, 2013, 219.3: 279-89.***

*184.* ***İNCI, Sinan, AKSAN, Gökhan ve DOĞAN, Pınar. Chemerin as an independent predictor of cardiovascular event risk. Therapeutic advances in endocrinology and metabolism, 2016, 7.2: 57-68.***

*185.* ***Helfer, G., & Wu, Q.-F. (2018). Chemerin: Metabolik bozukluklarda rol oynayan çok yönlü bir adipokin. Journal of Endocrinology, 238(2), R79–R94.***

*186.* ***Bozaoglu, K., et al. (2009). Chemerin, Meksika kökenli Amerikalı bir popülasyonda metabolik sendrom fenotipleri ile ilişkilidir. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(8), 3085–3088.***

*187.* ***Sell, H., et al. (2009). Chemerin, birincil insan iskelet kası hücrelerinde insülin direncini indükleyen yeni bir adiposit kaynaklı faktördür. Diabetes, 58(12), 2731–2740.***

*188.* ***Sell, H., et al. (2010). Chemerin, morbid obez hastalarda yağlı karaciğer belirteçleri ile korelasyon gösterir ve bariatrik cerrahi ile indüklenen kilo kaybından sonra belirgin şekilde azalır. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,.*** *s. 95(6), 2892–2896.*

*189.* ***KHOO, Joan, et al. Exercise-induced weight loss is more effective than dieting for improving adipokine profile, insulin resistance, and inflammation in obese men. International journal of sport nutrition and exercise metabolism, 2015, 25.6: 566-575.***

*190.* ***CHAKAROUN, Rima, et al. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. Metabolism, 2012, 61.5: 706-714.***

*191.* ***CHANG, Shwu-Shin, et al. Chemerin activation in human obesity. Obesity, 2016, 24.7: 1522-1529.***

*192.* ***BERGMANN, Katarzyna ve SYPNIEWSKA, Grazyna. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers?. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2013, 51.1: 177-185.***

*193.* ***WEIGERT, Johanna, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. Clinical endocrinology, 2010, 72.3: 342-348.***

*194.* ***YANG, Mengliu, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. Journal of Investigative Medicine, 2010, 58.7: 883-886.***

*195.* ***BOBBERT, Thomas, et al. Chemerin and prediction of Diabetes mellitus type 2. Clinical endocrinology, 2015, 82.6: 838-843.***

*196.* ***Bozaoglu, K., et al. (2009). Chemerin, Meksika kökenli Amerikalı bir popülasyonda metabolik sendrom fenotipleri ile ilişkilidir. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 94(8), 3085–3088.***

*197.* ***Gu, P., et al. (2014). Chemerin, hipertansiyon hastalarında inflamatuvar belirteçler ve metabolik sendrom fenotipleri ile ilişkilidir. Clinical and Experimental Hypertension, 36(5), 326–332.***

*198.* ***KUNIMOTO, Hidemizu, et al. Chemerin promotes the proliferation and migration of vascular smooth muscle and increases mouse blood pressure. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2015, 309.5: H1017-H1028.***

*199.* ***FERLAND, David J., et al. Chemerin-induced arterial contraction is Gi-and calcium-dependent. Vascular pharmacology, 2017, 88: 30-41.***

*200.* ***UEHATA, Masayoshi, et al. Calcium sensitization of smooth muscle mediated by a Rho-associated protein kinase in hypertension. Nature, 1997, 389.6654: 990-994.***

*201.* ***Muntner P, Carey RM, Gidding S, ve diğerleri. 2017 ACC/AHA Yüksek Tansiyon Kılavuzunun ABD Nüfusuna Olası Etkisi. Circulation 2018 ve 137:109.***

*202.* ***Griendling KK, Camargo LL, Rios FJ, Alves-Lopes R, Montezano AC, Touyz RM. Oksidatif Stres ve Hipertansiyon. Circ Res 2021 ve 128:993–1020.***

*203.* ***Avery EG, Bartolomaeus H, Maifeld A, Marko L, Wiig H, Wilck N, ve diğerleri. Hipertansiyonda Bağırsak Mikrobiyomu: Son Gelişmeler ve Gelecek Perspektifleri. Circ Res 2021 ve 128:934–950.***

*204.* ***Okuda T., A. Grollman. 1967. Sıçanlarda lenf nodu hücreleri tarafından otoimmün kaynaklı hipertansiyonun pasif transferi. Tex. Rep. Biol. Med. 25:257–264.***

*205.* ***White FN, A. Grollman. 1964. Böbrek Enfarktüsüyle İlişkili Otoimmün Faktörler. Nefron. 1:93–102.***

*206.* ***Olsen, F. (1972). İnsanlarda hipertansif vasküler hastalıkta inflamatuar hücresel reaksiyon. Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica [A], 80, 253–256.***

*207.* ***Caillon A., MOR Mian, JC Fraulob-Aquino, KG Huo, T. Barhoumi, S. Ouerd, PR Sinnaeve, P. Paradis, EL Schiffrin. 2017. γδ T Hücreleri Anjiyotensin II'nin Neden Olduğu Hipertansiyon ve Vasküler Hasara Aracılık Eder. Dolaşım. 135:2155–2162.***

*208.* ***Chan CT, CG Sobey, M. Lieu, D. Ferens, MM Kett, H. Diep, HA Kim, SM Krishnan, CV Lewis, E. Salimova, ve diğerleri 2015. Anjiyotensin II'ye Bağımlı Hipertansiyonun Gelişiminde B Hücrelerinin Zorunlu Rolü. Hipertansiyon. 66:1023–1033.***

*209.* ***Norlander, AE, Madhur, MS ve Harrison, DG (2018). Hipertansiyonun immünolojisi. Deneysel Tıp Dergisi, 215 (1), 21-33. doi: 10.1084/jem.20171773.***

*210.* ***BERBEROĞLU, Z., & DEMİRAĞ, H. N. G. (2006). Metabolik sendrom: endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon ve hiperkoagülabilite. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences, 2(3), 60-70.***

*211.* ***Booth A., Magnuson A., Fouts J., ve diğerleri. Yağ dokusu, obezite ve adipokinler: kanser gelişimindeki rolü. Horm Mol Biol Clin Investig 2015;21(1):57-74.***

*212.* ***Weng C, Shen Z, Li X, Jiang W, Peng L, Yuan H, Yang K, Wang J. Obezite kaynaklı hipertansiyonda chemerin/CMKLR1'in etkileri ve olası mekanizma . Am J Transl Res 2017 ve :3096–3104., 9.***

*213.* ***Ferland DJ, Mullick AE, Watts SW. Chemerin as a Driver of Hypertension: A Consideration. Am J Hypertens. 2020 Nov 3, 32453820, 33(11):975-986. doi: 10.1093/ajh/hpaa084. PMID: ve PMC7759724., PMCID:.***

*214.* ***TSUNODA, Keiko, et al. Tip 2 diyabetik hastalarda retinopati ve hipertansiyon yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein serum düzeylerini etkilemektedir. Journal of Diabetes and its Complition, 2006, 2.1: 9-13.***

*215.* ***ÖZDEMIR, Elif Didem. Serum prolaktin, homosistein ve hs CRP düzeylerinin postmenopozal kadınlarda kardiovasküler hastalık risk gruplarında karşılaştırılması. 2012.***

*216.* ***BAŞER, Melek, et al. Hipertansif Tip 2 Diabetes Mellitus' lu Hastalarda Tansiyon Regülasyonunun Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP) ile İlişkisi. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni, 2014, 48.3: 182-187.***

*217.* ***Sesso HD, Buring JE , Rifai N , Blake GJ , Gaziano JM , Ridker PM. C-Reaktif Protein ve Hipertansiyon Geliştirme Riski. JAMA. 2003 ve doi:10.1001/jama.290.22.2945, 290(22):2945–2951.***

*218.* ***Verma, S., & Anderson, T. J. (2001). The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. Cardiology in review, 9(5), 250–252.***

*219.* ***Ba HJ, Xu LL, Qin YZ, Chen HS. Serum Chemerin Düzeyleri Obez Çocuklarda ve Ergenlerde Metabolik Sendrom Belirleyicileriyle İlişkilidir. Klinik Tıp İçgörüleri: Pediatri . 2019 ve 13.***

*220.* ***Stejskal, D., Karpisek, M., Hanulova, Z., & Svestak, M. (2008). Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a caucasian population-a pilot study. Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc, 152(2).***

*221.* ***Niklowitz, P., Rothermel, J., Lass, N., Barth, A., & Reinehr, T. (2018). Link between chemerin, central obesity, and parameters of the Metabolic Syndrome: findings from a longitudinal study in obese children participating in a lifestyle intervention. Inte.***

*222.* ***ARONIS, Konstantinos N., et al. Chemerin levels as predictor of acute coronary events: a case–control study nested within the veterans affairs normative aging study. Metabolism, 2014, 63.6: 760-766.***

*223.* ***Song, Y., Zhu, X., Lin, Z., Luo, L., & Wen, D. (2021). The potential value of serum chemerin in patients with breast cancer. Scientific reports, 11(1), 6564. https://doi.org/10.1038/s41598-021-85986-w.***

*224.* ***Du, J., Li, R., Xu, L., Ma, R., Liu, J., Cheng, J., ... & Sun, H. (2016). Increased serum chemerin levels in diabetic retinopathy of type 2 diabetic patients. Current eye research, 41(1), 114-120.***

*225.* ***Esendagli, D., Topcu, D., Gul, E., Alperen, C., Sezer, R., Erol, C., & Akcay, S. (2023). Can adipokines predict clinical prognosis and post-COVID lung sequelae?. Respiratory investigation, 61(5), 618–624. https://doi.org/10.1016/j.resinv.2023.06.001.***

*226.* ***Çelebi, S. (2020). The relationship between platelet to lymphocyte ratio and the diurnal variation of hypertension. Turkish Journal of Clinics and Laboratory, 11(2), 29-34.***

*227.* ***FERLAND, David J., MULLICK, Adam E. ve WATTS, Stephanie W. Chemerin as a driver of hypertension: a consideration. American journal of hypertension, 2020, 33.11: 975-986.***

*228.* ***Mancia G, Kreutz R, Brunström M, ve diğerleri. Arteriyel hipertansiyonun yönetimine ilişkin 2023 ESH Kılavuzları Avrupa Hipertansiyon Derneği'nin arteriyel hipertansiyonun yönetimine yönelik Görev Grubu: Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH) ve Avru.***

*229.* ***Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE). Yetişkinlerde hipertansiyon: Tanı ve tedavi (NICE Kılavuzu NG136). Erişim adresi: http://www.nice.org.uk/guidance/ng136, Erişim tarihi: 23 Ekim 2020.***

*230.* ***Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muiesan ML, ve diğerleri. Hipertansiyonda küçük atardamar yapısının prognostik önemi. Circulation 2003 ve 108:2230–2235.***

*231.* ***Whelton PK, Carey RM, Aronow WS ve diğerleri. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Yetişkinlerde Yüksek Kan Basıncının Önlenmesi, Saptanması, Değerlendirilmesi ve Yönetimi Kılavuzu: Amerikan Kardiyoloji Koleji Raporu/Amerikan Klinik Uy.***

T.C.
ADIYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

| Karar Tarihi | Toplantı Sayısı | Karar Sayısı |
|---|---|---|
| 16/04/2024 | 4 | 2024/4-12 |

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Prof.Dr. Ramanzan ULU: "Hipertansiyon hastalarında chemerin düzeyinin belirlenmesi"adlı proje için hazırlanmış olan ve 04/04/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

**(İmza)**
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

**(Katılmadı)**
Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

**(Katılmadı)**
Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

**(İmza)**
Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

**(İmza)**
Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCİ
Üye

**(Katılmadı)**
Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

**(İmza)**
Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

**(Katılmadı)**
Doç.Dr. Serdar OLT
Üye

**(İmza)**
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

**(İmza)**
Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

**(İmza)**
Dr.Öğr.Üys.Ayşe TAŞ
Üye

**(İmza)**
Dr.Öğr.Üys.Savaş SAĞMAK
Üye

**(İmza)**
Doç.Dr.Tuba Koç ÖZKAN
Üye