

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE
AMBULATUAR KAN BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KAN BASINCI SİRKADİYEN DEĞİŞİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SÜLEYMAN ÖZBİÇER

Ankara/2008

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER İLE
AMBULATUAR KAN BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ VE
KAN BASINCI SİRKADİYEN DEĞİŞİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. SÜLEYMAN ÖZBİÇER

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Z. MELEK ULUÇAM

Ankara/2008

ÖZET

İnflamatuvar belirteçler ile ambulatuvar kan basıncı değişkenliği ve kan basıncı sirkadiyen değişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Günümüzde çok sayıda çalışmada, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde, muayenehane kan basıncına kıyasla, ambulatuvar kan basıncının, hipertansiyon aracılı organ hasarıyla daha fazla bağlantılı olduğu, kardiyovasküler olaylarla daha dikey bir ilişki içinde olduğu ve kardiyovasküler riski, muayenehane kan basıncı değerlerinden daha yüksek düzeyde öngördürdüğü gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan çalışma verilerinde, ambulatuvar kan basıncı verilerden elde edilen standart sapma değerleri olarak tanımlanan kan basıncı değişkenliğinin, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna göre yüksek kan basıncı değişkenliğine sahip bireyler, daha düşük değişkenliği olanlara göre daha yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahiptir. Kan basıncı diüurnal varyasyonu ile de kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiler ise yıllardır bilinmektedir. Noktürenal kan basıncı düşüşü yüzdesi %10'un altında olan bireylerin artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahip oldukları bilinen bir gerçektir. Öte yandan, günümüzde hipertansiyon ile inflamatuvar sistem arasında ilişkiler olduğu bilinse de, kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Artmış kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişkinin olup olmadığını belirlemek için, prospektif-kesitsel bir çalışma yaptık. Çalışma topluluğu, Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne başvuran, 20-60 yaş arası, hipertansiyon öyküsü olmayan ya da antihipertansif tedavi kullanmayan, bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalık hikayesi ve majör sistemik hastalığı olmayan ve hamile olmayan gönüllüler arasından seçildi. Bu kriterleri sağlayan 198 deneğin tamamına, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Bu vakalarda, enzim bağılı immün analiz (ELISA) metodu ile interlökin 10 (İL-10), interlökin 18 (İL-18), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve yüksek duyarlıklı serum reaktif protein (hsCRP) ölçümleri yapıldı. Kan basıncı değişkenliği, her denek

için gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı standart sapması, kan basıncı dirnel varyasyonu ise, günlük kan basıncı değişim yüzdesi olarak tanımlandı. Kan basıncı dirnel varyasyonu ve kan basıncı değişimi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler incelendi.

Çalışmamızda gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenliği ile İL-18 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki saptadık. Başka bir deyişle artan gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenliği, artmış İL-18 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgunun yanı sıra İL-18 seviyeleri ile gündüz, gece, 24 saatlik ortalama ambulatuvar kan basıncı, sol ventrikül kütle ve kütle indeksi arasında ve hsCRP ile gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik kan basıncı, gündüz ve 24 saatlik nabız basıncı arasında doğrusal bir ilişki saptadık. İnterlökin-10 ve Tnf- α ile sol ventrikül kütle indeksi arasında da zayıf fakat anlamlı doğrusal bir ilişki saptadık. Kan basıncı sirkadiyen varyasyonu ile inflamasyon ve hedef organ hasarı arasında ise herhangi bir ilişki saptamadık.

Çalışmamız sonuçları kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir, fakat inflamasyon ile kan basıncı değişkenliği arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılabilmesi için gelecekte daha geniş çalışmalara gereksinim duyulacaktır.

ABSTRACT

Assesment of the relationship between inflammatory markers and ambulatory blood pressure variability and blood pressure circadian variation

Nowadays, results of several studies have shown that ambulatory blood pressure correlates with hypertension related organ damage more closely than does office blood pressure and has a relationship with cardiovascular events that is steeper than that observed for clinic blood pressure, with a prediction of cardiovascular risk greater than, and additional to the prediction provided by office blood pressure values in populations as well as in untreated and treated hypertensives. Recent data has also shown that blood pressure variability estimated as a standard deviation of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring is also associated with cardiovascular morbidity and mortality. Cardiovascular morbidity has been reported to be greater in subjects with a greater blood pressure variability than in those with a lower blood pressure variability. Relationship between circadian blood pressure variation and cardiovascular mortality and morbidity is well known. Subjects in whom nocturnal blood pressure decrease is blunted (less than 10%) have been reported to have less favourable outcome. However there is growing evidence suggesting a link between hypertension and inflammatory system, yet data on the association between inflammatory markers and blood pressure variability in humans are sparse.

We performed a prospective, cross-sectional study in order to examine whether inflammatory factors might be associated with elevated blood pressure variability during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The study population was a sample of subjects admitted to Baskent University Hospital, Department of Cardiology. Subjects were eligible to participate in the study if they were 20 to 60 years of age, had no histories of hypertension and were not using antihypertensive medications, had no histories of cardiovascular disease (coronary artery disease, stroke, peripheral vascular disease), were free of any other major systemic illnesses, and were not pregnant. We recruited 198 subjects (102 women and 96 men) who met these criteria. ECG, 24 hour blood pressure monitoring and

two dimensional echocardiogram were obtained from all of the subjects participating in the study. Interleukin-10 (IL-10), interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) concentrations were measured by using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay method. Blood pressure variability was calculated as the within-subject standard deviation (SD) of blood pressure values obtained during the daytime, nighttime, and 24-hour periods. Blood pressure circadian variation is defined as the nocturnal decline in blood pressure. We investigated the association between inflammation and blood pressure, blood pressure variability and circadian variation.

We found a linear correlation between night systolic and diastolic blood pressure variability and IL-18 concentrations. In other words, night systolic and diastolic blood pressure variability was found to be directly proportional to IL-18 concentrations. In addition, we found a linear relationship between IL-18 concentrations and daytime, nighttime, 24-hour blood pressure averages, left ventricular mass and left ventricular mass index, and a linear relationship between hsCRP and day, night, 24 hour systolic blood pressure, day and 24 hour pulse pressure. Interleukin-10 and TNF- α were found to be directly proportional to left ventricular mass and left ventricular mass index. We did not find any statistically significant association between blood pressure circadian variation and inflammation.

However our findings suggest a relationship, further investigation is needed to clarify the association between blood pressure variability and inflammatory markers.

TEŞEKKÜR

Yazar, bu araştırmanın gerçekleştirilmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara teşekkür eder.

Sayın Doç. Dr. Z. Melek Uluçam, tez danışmanım olarak çalışmamın oluşturulmasında yol gösterici katkılarda bulunmuştur.

Sayın Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu, araştırma konusunun belirlenmesinde ve tez takibinde değerli katkılar sağlamıştır.

Sayın Doç. Dr. Aylin YILDIRIR, tezin son şeklini almasında değerli katkılar sağlamıştır.

Sayın Dr. Elif Durukan, araştırmada kullanılan istatistiksel yöntemlerin belirlenmesine yardımcı olmuştur.

Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tüm çalışanları, çalışma sırasında destek ve yardımcı olmuşlardır.

Tez çalışmalarım sırasında arkadaşlarım ve ailem, sevgi, sabır ve anlayışla destek olmuşlardır.

ÖZET

İnflamatuvar belirteçler ile ambulatuvar kan basıncı değişkenliği ve kan basıncı sirkadiyen değişimi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Günümüzde çok sayıda çalışmada, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde, muayenehane kan basıncına kıyasla, ambulatuvar kan basıncının, hipertansiyon aracılı organ hasarıyla daha fazla bağlantılı olduğu, kardiyovasküler olaylarla daha dikey bir ilişki içinde olduğu ve kardiyovasküler riski, muayenehane kan basıncı değerlerinden daha yüksek düzeyde öngördürdüğü gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan çalışma verilerinde, ambulatuvar kan basıncı verilerden elde edilen standart sapma değerleri olarak tanımlanan kan basıncı değişkenliğinin, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Buna göre yüksek kan basıncı değişkenliğine sahip bireyler, daha düşük değişkenliği olanlara göre daha yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahiptir. Kan basıncı diüurnal varyasyonu ile de kardiyovasküler mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiler ise yıllardır bilinmektedir. Noktürenal kan basıncı düşüşü yüzdesi %10'un altında olan bireylerin artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeye sahip oldukları bilinen bir gerçektir. Öte yandan, günümüzde hipertansiyon ile inflamatuvar sistem arasında ilişkiler olduğu bilinse de, kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki konusunda henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Artmış kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişkinin olup olmadığını belirlemek için, prospektif-kesitsel bir çalışma yaptık. Çalışma topluluğu, Başkent Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne başvuran, 20-60 yaş arası, hipertansiyon öyküsü olmayan ya da antihipertansif tedavi kullanmayan, bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalık hikayesi ve majör sistemik hastalığı olmayan ve hamile olmayan gönüllüler arasından seçildi. Bu kriterleri sağlayan 198 deneğin tamamına, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapıldı. Bu vakalarda, enzim bağımlı immün analiz (ELISA) metodu ile interlökin 10 (İL-10), interlökin 18 (İL-18), tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ve yüksek duyarlıklı serum reaktif protein (hsCRP) ölçümleri yapıldı. Kan basıncı değişkenliği, her denek

için gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı standart sapması, kan basıncı dirnel varyasyonu ise, günlük kan basıncı değişim yüzdesi olarak tanımlandı. Kan basıncı dirnel varyasyonu ve kan basıncı değişimi ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiler incelendi.

Çalışmamızda gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenliği ile İL-18 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki saptadık. Başka bir deyişle artan gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değişkenliği, artmış İL-18 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgunun yanı sıra İL-18 seviyeleri ile gündüz, gece, 24 saatlik ortalama ambulatuvar kan basıncı, sol ventrikül kütle ve kütle indeksi arasında ve hsCRP ile gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik kan basıncı, gündüz ve 24 saatlik nabız basıncı arasında doğrusal bir ilişki saptadık. İnterlökin-10 ve Tnf- α ile sol ventrikül kütle indeksi arasında da zayıf fakat anlamlı doğrusal bir ilişki saptadık. Kan basıncı sirkadiyen varyasyonu ile inflamasyon ve hedef organ hasarı arasında ise herhangi bir ilişki saptamadık.

Çalışmamız sonuçları kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir, fakat inflamasyon ile kan basıncı değişkenliği arasındaki ilişkinin tam olarak aydınlatılabilmesi için gelecekte daha geniş alışmalara gereksinim duyulacaktır.

ABSTRACT

Assesment of the relationship between inflammatory markers and ambulatory blood pressure variability and blood pressure circadian variation

Nowadays, results of several studies have shown that ambulatory blood pressure correlates with hypertension related organ damage more closely than does office blood pressure and has a relationship with cardiovascular events that is steeper than that observed for clinic blood pressure, with a prediction of cardiovascular risk greater than, and additional to the prediction provided by office blood pressure values in populations as well as in untreated and treated hypertensives. Recent data has also shown that blood pressure variability estimated as a standard deviation of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring is also associated with cardiovascular morbidity and mortality. Cardiovascular morbidity has been reported to be greater in subjects with a greater blood pressure variability than in those with a lower blood pressure variability. Relationship between circadian blood pressure variation and cardiovascular mortality and morbidity is well known. Subjects in whom nocturnal blood pressure decrease is blunted (less than 10%) have been reported to have less favourable outcome. However there is growing evidence suggesting a link between hypertension and inflammatory system, yet data on the association between inflammatory markers and blood pressure variability in humans are sparse.

We performed a prospective, cross-sectional study in order to examine whether inflammatory factors might be associated with elevated blood pressure variability during 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. The study population was a sample of subjects admitted to Baskent University Hospital, Department of Cardiology. Subjects were eligible to participate in the study if they were 20 to 60 years of age, had no histories of hypertension and were not using antihypertensive medications, had no histories of cardiovascular disease (coronary artery disease, stroke, peripheral vascular disease), were free of any other major systemic illnesses, and were not pregnant. We recruited 198 subjects (102 women and 96 men) who met these criteria. ECG, 24 hour blood pressure monitoring and

two dimensional echocardiogram were obtained from all of the subjects participating in the study. Interleukin-10 (IL-10), interleukin-18 (IL-18), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and serum high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) concentrations were measured by using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay method. Blood pressure variability was calculated as the within-subject standard deviation (SD) of blood pressure values obtained during the daytime, nighttime, and 24-hour periods. Blood pressure circadian variation is defined as the nocturnal decline in blood pressure. We investigated the association between inflammation and blood pressure, blood pressure variability and circadian variation.

We found a linear correlation between night systolic and diastolic blood pressure variability and IL-18 concentrations. In other words, night systolic and diastolic blood pressure variability was found to be directly proportional to IL-18 concentrations. In addition, we found a linear relationship between IL-18 concentrations and daytime, nighttime, 24-hour blood pressure averages, left ventricular mass and left ventricular mass index, and a linear relationship between hsCRP and day, night, 24 hour systolic blood pressure, day and 24 hour pulse pressure. Interleukin-10 and TNF- α were found to be directly proportional to left ventricular mass and left ventricular mass index. We did not find any statistically significant association between blood pressure circadian variation and inflammation.

However our findings suggest a relationship, further investigation is needed to clarify the association between blood pressure variability and inflammatory markers.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyonla İnflamasyon Arasındaki İlişkiler	3
2.2. İnflamatuvar Sitokinler	5
2.2.1. C-reaktif protein (CRP)	5
2.2.2. Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)	9
2.2.3. İnterlökin-18 (İL-18)	11
2.2.4. İnterlökin-10 (İL-10)	13
2.3. Kan Basıncı ve Ölçümü	15
2.4. Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonu ve Kan Basıncı Değişkenliği	18
2.5. Nabız Basıncı	20
3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Bireyler	23
3.2. Yöntem	23
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
4.1. Çalışma Grubunun Tanımlayıcı İstatistiksel Verileri	26
4.2. Ofis ve Ambulatuvar Kan Basıncı Verilerine Göre Elde Edilen Grupların İstatistiksel sonuçları	27
4.2.1. Ofis Kan Basıncına Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması	27
4.2.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Verilerine Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması	29
4.3. İnterlökin Çeyreklik Gruplarının Karşılaştırılması	32
4.3.1. Yüksek Duyarlıklı CRP	32
4.3.2. Tümör Nekrotizan Faktör Alfa	34

4.3.3. İnterlökkin-10.....	36
4.3.4. İnterlökkin-18.....	38
4.4. Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonuna Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması	40
4.5. Kan Basıncı Değişkenlikleri Çeyreklik Gruplarının Karşılaştırılması.....	42
5.TARTIŞMA	47
5.1. Kan Basıncı ve Hedef Organ Hasarı İlişkileri	47
5.2. Kan Basıncı ve İnflamasyon İlişkisi	47
5.3. İnflamatuvar Belirteçler ve Hedef Organ Hasarı İlişkisi	48
5.4. Kan Basıncı Değişkenliği ve İnflamasyon İlişkisi	49
5.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Hedef Organ Hasarı İlişkisi	52
5.6. Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonu ve İnflamasyon İlişkisi:.....	52
5.7.Nabız Basıncı ve İnflamasyon İlişkisi	54
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	57
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

ACE-i	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKB	: Ambulatuvar kan basıncı
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokörü
AT-2	: Anjiyotensin 2
CIMT	: Karotis intima medya kalınlığı
COX-2	: Siklooksijenaz 2
CRP	: C-reaktif protein
DDKH	: Damar düz kas hücreleri
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ET-1	: Endotelin 1
G-CSF	: Granülosit koloni stimülan faktör
GDKB	: Gündüz diyastolik kan basıncı
GeDKB	: Gece diyastolik kan basıncı
GeSKB	: Gece sistolik kan basıncı
GM-CSF	: Granülosit monosit koloni stimülan faktör
GSKB	: Gündüz sistolik kan basıncı
HDL-K	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü 1
İL-1	: İnterlökin 1
İL-3	: İnterlökin 3
İL-4	: İnterlökin 4
İL-6	: İnterlökin 6
İL-10	: İnterlökin 10
İL-13	: İnterlökin 13
İL-18	: İnterlökin 18
INF-γ	: İnterferon gamma
KB	: Kan basıncı
KD	: Kilodalton
KV	: Kardiyovasküler

LDL-K	: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
M-CSF	: Monosit koloni stimulan faktör
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MIP-1	: Makrofaj inflamatuvar protein 1
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
PAI-1	: Plazminojen aktivator inhibitörü 1
PWV	: Nabız dalga hızı
RAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
SOD	: Süperoksit dismutaz
SVK	: Sol ventrikül kütlesi
SVKI	: Sol ventrikül kütle indeksi
TG	: Trigliserid
TIMP-1	: Doku metalloproteinaz inhibitörü 1
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktör alfa
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VLDL-K	: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

TABLULAR

Tablo.2.1. Yüksek CRP düzeylerinin damar endoteli üzerindeki olumsuz etkileri.....	8
Tablo.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör- α 'nın vasküler biyolojideki rolü	9
Tablo 2.3. Muayenehane kan basıncı verilerine göre hipertansiyon sınıflaması (ESC2007)	16
Tablo 2.4. Değişik ölçüm metodları için kan basıncı sınıflamaları	17
Tablo 4. 1. Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri.....	26
Tablo 4.2. Çalışmaya katılan vakaların ofis kan basıncına göre sınıflanması ve özellikleri.....	27
Tablo 4.3. Hastaların hipertansiyon evrelerine göre karşılaştırılması	28
Tablo 4.4.Tümör nekrotizan faktör alfa ile ofis kan basıncı arasındaki ilişki.....	28
Tablo 4.5. Ambulatuvar kan basıncına göre gündüz ve gece kan basınçlarına göre oluşturulan grupların karşılaştırılması	29
Tablo 4.6. Yirmi dört saatlik kan basıncı ortalamalarına göre oluşturulan grupların karşılaştırılması	31
Tablo 4.7. Yüksek duyarlıklı CRP çeyreklik gruplarının karşılaştırılması	32
Tablo 4.8. Yüksek duyarlıklı CRP ile kan basıncı ve nabız basıncı arasındaki ilişki .	33
Tablo 4.9.Tümör nekrotizan faktör alfa çeyreklik gruplarının karşılaştırılması	34
Tablo 4.10. Tümör nekrotizan faktör alfa ile hedef organ hasarı ve nabız basınçları arasındaki ilişki	34
Tablo 4.11. İnterlökin-10 çeyreklik gruplarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.12. İnterlökin-10 ile hedef organ hasarı ve kan basıncı sirkadiyen değişimi arasındaki ilişki	36
Tablo 4.13. İnterlökin-18 çeyreklik gruplarının karşılaştırılması	38
Tablo 4.14. İnterlökin-18 ile kan basıncı ve hedef organ hasarı arasındaki ilişki	39
Tablo 4.15. Noktürnal sistolik kan basıncı düşüşü yüzdesine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması	40
Tablo 4.16. Noktürnal diyastolik kan basıncı düşüşü yüzdesine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması	41
Tablo 4.17. Gündüz sistolik kan basıncı değişkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	42
Tablo 4.18. Gündüz diyastolik kan basıncı değişkenliği çeyrek gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	43

Tablo 4.19. Gece sistolik kan basıncı değışkenliğı çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	43
Tablo 4.20. Gece diyastolik kan basıncı değışkenliğı çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	44
Tablo 4.21. Yirmi dört saatlik sistolik kan basıncı değışkenliğı çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	44
Tablo 4.22. Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı değışkenliğı çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması	45
Tablo 4.23. İnterlökin-18 ile gece kan basıncı değışkenliğı arasındaki ilişki	45
Tablo 4.24. Kan basıncı değışkenliğı ile sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) arasındaki ilişki	46



1. GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) günümüzde tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün yakın zamanda yayınladığı bir raporda; yüksek kan basıncı (KB) tüm dünyada ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır (1).

Hipertansiyonun inflamasyon ile ilişkisi 1990'lı yılların başından beri araştırılmaktadır. Hayvanlardaki deneysel çalışmalarda; inflamatuvar sitokinlerin, endotel disfonksiyonu ve vasküler tonüs artışına yol açarak HT gelişimine katkıda bulundukları gösterilmiştir (2,3). İnsanlardaki çalışmalarda ise, hipertansif olgularda, yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α)'nın normotansif kontrollere göre daha yüksek olduğu, hipertansiyonun yol açtığı sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbüminüri, karotis intima-medya kalınlığı (CIMT) gibi hedef organ hasarı, nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi gibi arteriyel sertlik ölçümleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3,4). Yüksek duyarlıklı CRP'nin kardiyovasküler (KV) riski öngördürücü olduğu da çeşitli çalışmalarla saptanmıştır (5). İnflamatuvar sistemin yakın zamanda tanımlanan bir diğer üyesi olan interlökin-18'inde hipertansiyonu olan bireylerde kontrol grubuna göre yüksek olduğu bazı çalışmalarla gösterilmiştir (14).

Hipertansiyon teşhis ve takibinde sıklıkla muayenehane ölçümleri kullanılmaktadır. Ancak, son zamanlarda, 24 saatlik ambulator kan basıncı (AKB) ölçümlerinin KV risk değerlendirilmesinde muayenehane ölçümlerine göre daha değerli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (6,7). Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin, 2007'de yayınlanan hipertansiyon kılavuzunda AKB ölçümlerine klinik uygulamada daha sık yer verilmesi gerektiği belirtilmiştir (8).

Ambulator kan basıncı verilerinden elde edilen KB değişkenliği ve KB sirkadiyen varyasyonunun, HT aracılı hedef organ hasarı, KV morbidite ve

mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (9). Fakat AKB ölçümü, sirkadiyen varyasyonunun ve KB değışkenliğinin, inflamasyon belirteçleri ile olan ilişkisi henüz bilinmemektedir.

Bu çalışmada bilinen KV hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde AKB, KB sirkadiyen varyasyonu ve KB değışkenliğinin inflamasyon ile olan ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyonla İnflamasyon Arasındaki İlişkiler

Hipertansiyon ile inflamasyon arasındaki ilişki 90'lı yılların başlangıcından beri araştırılmaktadır. Bazı bulgular, bize HT ile inflamasyon arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Hipertansiyon ve C-reaktif protein (CRP) ilişkisini değerlendiren kesitsel çalışmalarda, hipertansiyonu olan, fakat KV sistem hastalığı bulunmayanlarda, normotansiflere kıyasla, CRP düzeylerinin daha yüksek (10) bir başka çalışmada da, TNF- α ve hsCRP düzeylerinin normotansiflerden yüksek olduğu gösterilmiştir (11). Sağlıklı bireylerde, bazal hsCRP düzeylerinin gelecekteki HT gelişimini öngördürebildiği bilinmektedir (12). Sağlıklı yetişkinlerde, artan TNF- α seviyeleriyle HT prevalansının arttığı ve bu ilişkinin diğer faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır (13). İnterlökin-18 (İL-18) ile arteriyel HT arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise, genellikle hipertansif bireylerin İL-18 seviyelerinin, normotansif bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (14). Ateroskleroz ve koroner sendromlarla interlökin-10 (İL-10) arasındaki ilişkinin incelenmiş olmasına rağmen, insanlarda İL-10 ile esansiyel HT, KB değişkenliği ve KB sirkadiyen varyasyonu arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Öte yandan, hipertansiyonlu ve sağlıklı bireylerde KB'nın sirkadiyen ritmi ve KB değişkenliği ile inflamatuvar parametreler arasındaki ilişki henüz tam olarak belirlenmemiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir makalede daha önce HT ve kardiyovasküler (KV) hastalık tanısı almamış ya da antihipertansif tedavi kullanmayan, 30-60 yaş arasında genç ve sağlıklı vakalarda yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hsCRP) ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ile, ambulatuvar kan basıncı (AKB) monitörizasyonu ile saptanan KB sirkadiyen ritmi arasındaki ilişkiler incelenmiş ve hsCRP ile gece/ 24 saatlik sistolik ve gündüz/gece/24 saatlik diyastolik KB değişkenliği arasında, TNF- α ile de gündüz diyastolik KB değişkenliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (15).

Bu verilerin yanı sıra, literatürdeki diğer bilgiler şunlardır:

Deneysel çalışmalarda, vasküler endotel hücrelerinde, interlökin (İL) 1, 3, 4, 6,13, granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF), granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF), TNF- α gibi sitokinler için reseptörler bulunduğu ve interlökin-1 (İL-1) ve TNF- α 'nın, bu reseptörler aracılığıyla ateroskleroz oluşumu ve vasküler tonus üzerinde etkili olduğu görülmüştür (16).

İnterlökin-1 ve TNF- α 'nın, ateroskleroz oluşumu sürecinin başlangıcında rol oynayan intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi moleküllerin endotelyal ekspresyonunu artırdığı, TNF- α 'nın, vasküler tonüsü artırarak lokal beyin kan akımını azalttığı ve İL-6'nın da, arterioler kontraksiyona neden olduğu gösterilmiştir (16).

Esansiyel HT patofizyolojisinde, vasküler değişikliklerin yanı sıra böbreklerde de tübülointerstisyel değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinden edinilen bilgiye göre, spontan hipertansif ratlarda, hipertansiyon gelişimi öncesi dönemde ve erken yaşlarda, böbreklerde makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu olmaktadır (17). Yakın zamanda yapılan deneylerde bu makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun nükleer faktör kappa-beta (NF-KB) blokajı ile engellenebildiği ve bu blokajın HT gelişimini tamamen ortadan kaldırdığı ortaya konmuştur (18). Hipertansiyon öncesi dönemdeki bu nefrolojik inflamatuvar olayların nedeni bilinmemektedir. Bu bilgi ışığında, oksidatif stres ve böbreklerde oluşan immün hücre göçünün, gelecekte HT gelişimi konusundaki patofizyolojik rolünün oldukça önemli olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumun insanlarda bir karşılığının olup olmadığını henüz bilmiyoruz. Eğer bu olgu insanlar için de doğruysa, insanlarda HT gelişimi öncesi gözlenen düşük düzeydeki inflamasyonun böbreklerde oluşan sessiz bir hasarın belirtici olduğunu söyleyebiliriz.

Ayrıca, inflamasyonun, nitroz oksitin (NO) biyoyararlanımını azaltarak endotel bağımlı relaksasyonu bozduğunu bilmekteyiz (2).

Hipertansif hastalarda, hsCRP ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin hipertansiyon aracılı hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, karotis intima-medya kalınlığı (CIMT) vb), arteriyel sertlik ölçümleri (nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi), oksidatif stress ve endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3, 4,12,19).

2.2.İnflamatuvar Sitokinler

Ross'un 1999 yılında yayınladığı makalesinde, aterosklerozun büyük arterlerin kronik inflamatuvar bir hastalığı olduğunu ve CRP'nin de içinde yer aldığı inflamasyonun ateroskleroz sürecinde kritik bir öneme sahip olduğunu göstermesinden sonra, bu yenilikçi teori yaygın kabul görmüş ve inflamatuvar sistem, ateroskleroz ile ilgili araştırmaların en büyük hedeflerinden biri haline gelmiştir. Giderek artan deneysel ve klinik çalışmaların verileri ışığında, inflamasyonun, HT ve ateroskleroz için bilinen major risk faktörleriyle ilişkili olduğu hipotezi öne sürülmüştür (16).

2.2.1.C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein, enfeksiyon, hücre hasarı ve neoplazm gibi çeşitli patofizyolojik durumlarda, akut faz cevabı için, İL-6 uyarısına cevap olarak, karaciğerden sentezlenen, 115 kilodalton (KD) moleküler ağırlığa sahip pentamer yapıda bir proteindir (20). Dolaşımdaki yarılanma ömrü yaklaşık 19 saattir. Tarihsel açıdan, keşfedilen ilk özelliklerinden biri, pnömokok hücre zarındaki C- polisakkaritlere bağlanma kapasitesi olduğu için, C-reaktif protein olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, CRP'nin, hasarlı hücrelere yapışarak kompleman sistemi ve makrofaj aktivasyonuna da neden olduğu bulunmuştur (21). C-reaktif protein'in belirgin yükselişi, genellikle enfeksiyon, malignite, kollajen doku hastalıkları gibi inflamatuvar durumlarla ilişkilidir, minör yükseklikler ise, hücre hasarı ve hücresel stres durumlarında görülmektedir (22). Konvansiyonel CRP ölçüm metodları minör CRP yükseklikleri belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle daha düşük konsantrasyonları saptayabilen daha yüksek duyarlıklı metodlar kullanılmaktadır. Yüksek duyarlıklı CRP deyimi,

CRP nin ölçüldüğü metoda vurgu yapmaktadır ve farklı metodlarla yapılan CRP ölçümleri aynı molekülü ölçmektedir.

C-reaktif proteininin sağlıklı bireylerde günlük sirkadiyen değişiminin araştırıldığı bir çalışmada diüurnal değişiminin %10 seviyesinde olduğu, pik değerine saat 15'te ulaştığı ve toplam günlük değişimin %17 seviyesinde olduğu saptanmıştır (23). Yarılanma süresinin 19 saat olduğu da göz önünde bulundurulduğunda, günlük değişiminin çok belirgin olmadığı sonucunu çıkarabiliriz.

C-reaktif protein, inflamatuvar sitokinler arasında KV hastalıklarla bağlantısı en detaylı incelenmiş olan sitokindir (24). Akut koroner sendromda, akut miyokard enfarktüsünde ve perkütan koroner girişim hastalarında, CRP düzeyi ile rekürren koroner olaylar, mortalite ve morbidite arasındaki ilişkiler, çeşitli araştırmalarla incelenmiş (24,25,26), akut koroner sendromda ve akut miyokard enfarktüsünde 30 günlük ve 1 yıllık mortalite ve morbidite ile serum CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (24). Ayrıca, bazal CRP düzeylerinin, sağlıklı bireylerde gelecekteki miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı gelişimi için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir (27).

Hipertansiyon ve CRP ilişkisini değerlendiren kesitsel çalışmalarda ise, HT'u olan, fakat KV sistem hastalığı bulunmayanlarda, normotansiflere kıyasla, CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (10). Yakın zamanda Sesso ve arkadaşlarının 20525 sağlıklı kadın üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada, hsCRP düzeyinin, 7.8 yıllık ortalama takip süresinde yeni HT gelişimini öngördürdüğü ve bu özelliğinin deneklerin başlangıç KB değerlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır (28). Bu bulgular Niskanen ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanmış olan ve orta yaşlı sağlıklı erkekler üzerinde yaptığı 11 yıllık izlem süresi olan çalışmasında elde edilen verilerle de doğrulanmıştır (11). Bu çalışmada hsCRP düzeyi 3.0 mg/l nin üzerinde olan bireylerin HT geliştirme riski, hsCRP düzeyi 1.0 mg/l nin altında olanlara göre daha yüksek

bulunmuştur. Vurgulayıcı olarak, bu ilişki metabolik sendrom kriterlerine göre düzeltme yapıldıktan sonra bile istatistiksel önemini korumuştur. Yakın zamanda yayınlanan British Women's Heart and Health Study çalışmasında (29), CRP ve HT arasındaki ilişkiler incelenmiş ve CRP ile HT arasında neden ve sonuç ilişkisi bulunduğunu düşündürür sonuçlar saptanmıştır.

Yüksek KB ile yüksek CRP düzeyleri arasındaki ilişki, üç farklı mekanizma ile açıklanabilir.

1.İnflamasyon ve yüksek CRP konsantrasyonlarının hipertansiyonun nedeni olduğu hipotezi:

Çok sayıda çalışmada, CRP'nin yalnızca karaciğerden değil, ayrıca insan ateroskleroz plaklarındaki düz kas ve endotel hücrelerinden de salındığı ve damar fonksiyon ve yapısı üzerine olumsuz etkileri olduğu ortaya konmuştur (30). Tablo 2.1'de (31) yüksek CRP düzeylerinin damar endoteli üzerindeki bazı olumsuz etkileri sıralanmıştır. Yayınlar, CRP'nin, bu etkileriyle vazokonstriksiyona yol açarak hipertansiyona neden olduğu izlenimi vermektedir.

CRP'nin hipertansiyona yol açışını açıklayabilecek bir diğer yol, düşük düzeydeki inflamasyonun büyük arter elastikiyetini azaltıp sertliğini artırmasıdır. Yüksek CRP düzeylerinin, aşikar KV hastalığı olmayan sağlıklı bireylerde, artmış arteriyel sertlikle ilişkili olduğu ve bu ilişkinin, obezite dahil, geleneksel KV risk faktörlerinden bağımsız olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (32). Büyük arterlerin gerilebilirliği ile ilişkili olan ve arteriyel sertlik indekslerinden birisi olan nabız dalga hızı (PWV), CRP, İL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerle ilişkili bulunmuştur (3). Bu bulgu, inflamasyonun olumsuz etkilerini, büyük arterlerde yapısal değişiklikler oluşturarak yaptığı hipotezini desteklemektedir. Buna rağmen, CRP'nin arteriyel sertliği artırdığı bilgisi, temel olarak kesitsel çalışmalardan elde edilmiştir. Bu nedenle CRP ile arteriyel sertlik arasındaki neden-sonuç ilişkisi, arteriyel sertliğe etkisi olan diğer faktörlerin rolünün incelenmemiş olması nedeniyle netleşmiş değildir. Bu veriler ışığında

CRP veya diğer inflamatuvar mediyatörlerin direnç damarlarında morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler oluşturarak kan basıncını yükselttiğini söylebilmek için henüz erken olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo.2.1. Yüksek CRP düzeylerinin damar endoteli üzerindeki olumsuz etkileri.

Azalmış	Artmış
prostosiklin	hücre adhezyon molekülleri: E-selektin, monosit kemotaktik protein-1
doku plazminojen aktivatörü	matriks metalloproteinaz-1 ve 10
nitrik oksit sentaz	endotelin-1
endotelial progenitör hücre ömrü farklılaşması ve fonksiyonu	monosit göçü
	plazminojen aktivatör inhibitörü-1

2. Yüksek CRP konsantrasyonlarının, hipertansiyon ve artmış nabız basıncının sonucu olduğu savı (ters nedensellik): Hipertansiyonun, lökosit adezyon molekülleri, kemokinler, spesifik büyüme faktörleri, ısı şok proteinleri, endotelin-1 (ET-1) ve anjiyotensin II (AT-2) gibi bazı mediyatörleri artırarak, bazı proinflamatuvar olayları uyardığını bilmekteyiz (33). Spontan hipertansif ratlarda, aktive monosit sayısında ve monositlerin endotelial hücrelere adezyonunda artış saptanmıştır (34). Dörfell ve arkadaşları, bir çalışmada, hipertansiyonlu hastalarda periferik kan monositlerinin AT-2 aracılığıyla uyarıldığını ve bunun CRP artışı ile birlikte olduğunu saptamışlardır (35).

İlginç olarak, sistolik veya diyastolik KB değil, fakat nabız basıncı, belirgin ve diğer faktörlerden bağımsız olarak plazma CRP konsantrasyonu ile koreledir ve nabız basıncı bilindiği gibi, hipertansiyon aracılı endotel disfonksiyonunun en iyi hemodinamik göstergesidir (36). Artmış nabız basıncı, bozulmuş asetilkolin aracılı endotel bağımlı relaksasyon ile de ilişkilidir. Bu bozulmuş relaksasyon, antioksidan özelliği olan süperoksit dismutaz uygulaması ile düzeltilmektedir (37). Bu bulgu artmış nabız basıncının reaktif oksijen radikalleri üreterek endotel bağımlı relaksasyonu bozduğunu göstermektedir. Artmış nabız basıncı, artmış hidrojen peroksit üretimine neden olarak inflamatuvar sinyal iletim yollarını uymaktadır (38). Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde artmış nabız basıncının neden inflamatuvar bir belirteç olan CRP'nin artmış düzeyleri ile bağlantılı olduğu anlaşılabilir. Artmış sistolik KB ve nabız basıncı, vasküler

yatakta salınımlı (ossilatuar) yırtılma stresi yaratarak sistemik inflamatuvar bir süreci başlatabilir veya var olan süreci hızlandırabilir diyebiliriz.

Özetle, bu hipoteze göre, hipertansiyon damar duvarında inflamasyon için güçlü bir uyarıcıdır ve CRP bu süreçte önemli bir rol oynamaktadır.

3-Birlikte bulunma hipotezi: Buna göre, düşük sosyo-ekonomik düzey, sigara kullanımı, abdominal obezite, fiziksel aktivite azlığı gibi risk faktörlerinin, gerek HT ve gerekse de yüksek CRP düzeylerine neden olduğu fakat HT ve yüksek CRP düzeyleri arasında gerçek anlamda bir neden-sonuç ilişkisinin olmadığı öngörülür (13,20).

2.2.2.Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)

Tümör nekrotizan faktör alfa, hipertansiyon ile ilişkisi incelenmiş olan bir diğer sitokindir. İnsanlarda temel olarak yağ dokusunu infiltre etmiş olan mononükleer makrofajlar tarafından, 26 KD moleküler ağırlığında transmembran bir protein olarak üretilmektedir. Daha sonra bu prototip, metabolik olarak parçalanarak 17 KD'luk aktif forma dönüşmektedir. Dolaşımdaki yarı ömrü 14-18 dakikadır. Aktif formu insanlarda şu süreçlerde önemli rol oynamaktadır (23)(Tablo 2.2):

Tablo.2.2. Tümör Nekrotizan Faktör- α 'nın vasküler biyolojideki rolü

1. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu
2. Monosit kemoatraktan protein ve monosit koloni stimulant faktör'ün ekspresyonu
3. Okside LDL parçacıklarının makrofajlar tarafından alınması
4. Monosit ve makrofajlar tarafından proinflamatuvar sitokinlerin salınımı
5. Matriks metalloproteinazlar aracılığıyla aterosklerotik plakların destabilizasyonu

Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda; TNF- α 'nın renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAS) ve sempatik sinir sistemi aktivasyonuna yol açarak hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir (39). Ayrıca, endotel hücrelerini etkileyerek ET-1 salgılanmasını artırıp, asetilkolin bağımlı vazodilatasyonu azaltarak, NO sentezini sağlayan mRNA'nın stabilizasyonunu bozarak da hipertansiyona yol açtığı gösterilmiştir (40).

İnsanlardaki bazı klinik çalışmalarda; HT ve TNF- α ilişkisi, hsCRP ile birlikte değerlendirilmiş olup, hipertansif hastalarda TNF- α ve hsCRP düzeylerinin normotansiflerden yüksek olduğu olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca yüksek hsCRP ve TNF- α düzeylerinin, hipertansiyon aracılı hedef organ hasarı ve arteriyel sertlikle ilişkili olduğu da gösterilmiştir (4,12). İnsanlarda anjiyotensin- 2 (AT-2)'nin de proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir: Anjiyotensin-2, monosit, makrofaj ve vasküler düz kas hücrelerindeki AT-2 Tip 1 reseptörlerini uyararak İL-6 ve TNF- α salınımını artırmaktadır (39). Bu bulgularla uyumlu olarak hipertansif hastalarda RAS blokajı (Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACE-i) ve Anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ile İL-6 ve TNF- α nın azalmasıyla sonuçlanmıştır. Bu konuda yapılmış iyi kontrollü ilk çalışma Bautista ve arkadaşları tarafından yapılmış olup, 2005 yılında yayınlanmıştır. 196 sağlıklı yetişkin üzerinde CRP, TNF- α ve İL-6 konsantrasyonlarının KB düzeyleriyle ilişkilerinin saptanması amacıyla yapılan bu çalışmada, artan TNF- α seviyeleriyle HT prevalansının arttığı ve bu ilişkinin diğer faktörlerden bağımsız olduğu saptanmıştır (13). Bu bulgular temel tıp bilimleri ile elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde, hipertansiyon ile TNF- α arasında diğer faktörlerden bağımsız bir bağlantının olduğunu düşündürmektedir.

Sağlıklı insanlarda TNF- α nın KB yüksekliği ile ilişkisi değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda da ilişki bulunmadığı ortaya konmuştur (41,42). Bu olumsuz sonuçların alındığı çalışmaların büyük bir bölümü TNF- α ve KB düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla tasarlanmamış çalışmalar olup, ilişkiyi etkileyebilecek faktörlerin kontrolleri yapılmamıştır.

Kardiyovasküler riski artırdığı bilinen iki bağımsız faktör olan, artmış AKB değişkenliği ve inflamasyon arasındaki ilişki günümüzde hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yayınlanmış ilk çalışma Abramson ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 30-60 yaş arası 140 sağlıklı bireye, 24 saatlik AKB ölçümü yapılmış ve hsCRP ve TNF- α konsantrasyonlarına bakılmıştır. Kan basıncı değişkenliği her bir birey için

gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB standart sapması olarak adlandırılmıştır. Yüksek duyarlılıklı CRP ve TNF- α düzeyleri persentilleri belirlenerek 0.-25. persentil, 25-50. persentil, 50.-75. persentil ve 75.-100. persentil olarak dört çeyreklik gruplara ayrılarak KB standart sapma değerleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Yüksek duyarlılıklı CRP ile gece/ 24 saatlik sistolik ve gündüz/gece/24 saatlik diyastolik KB değişkenliği arasında, TNF- α ile de gündüz diyastolik KB değişkenliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (15).

2.2.3.İnterlökin-18 (İL-18)

İnterlökin-18, diğer adıyla “interferon gamma (INF- γ) indükleyici faktor” (43), makrofaj, dendritik hücre, Kupffer hücreleri, keratinositler, adrenal korteks hücreleri, bağırsak epitel hücreleri, osteoblastlar, mikroglial hücreler ve sinoviyal fibroblastlar tarafından salgılanır ve İL-1 ailesinin yakın zamanda tanımlanmış bir üyesidir. Doğuştan ve kazanılmış immün mekanizmalarda düzenleyici rol oynadığı, doku çalışmaları ve hayvan deneyleriyle ortaya konmuştur (44). Kronik inflamasyon, otoimmün hastalıklar, bazı kanser türleri ve infeksiyonlarda rol oynamaktadır (43).

İnterlökin-18, ağırlıklı olarak mononükleer fagositer hücrelerin bir ürünüdür ve olgun formunun moleküler ağırlığı 18 KD, in vivo yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. İL-18, INF- γ , İL-8, İL-1 β , İL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri, monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve makrofaj inflamatuvar protein (MIP-1) gibi kemokinleri, ICAM-1, GM-CSF, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (NOS) (yüksek kapasiteli izoformu), indüklenebilir siklooksijenaz (COX-2), matriks metalloproteinaz (MMP)-1, 9, 13 gibi ateroskleroz oluşumunda rol oynayan çeşitli medyatörlerin oluşumunu uyarır (45).

İL-18, etkilerini α ve β olarak adlandırılan iki subünitten oluşan reseptörü aracılığıyla gösterir. İL-18’in etkileri, endojen bir inhibitor olan İL-18 bağlayıcı protein (İL-18BP) tarafından bloke edilebilmektedir. İnsan aterom plakları üzerinde yapılmış olan immünohistokimyasal incelemelerde, aterosklerozlu arteriyel dokular, hasta olmayan dokulara oranla, immünoreaktif İL-18 ve İL-

18R α reseptörü açısından zengin olarak saptanmıştır. Aynı zamanda, aterom plaklarının İL-18 ile inkübasyonu, endotel hücreleri ve damar düz kas hücrelerinde artmış İL-18 reseptörleri, proinflamatuvar sitokinler ve aterom plaklarında kollojen miktarında azalmaya yol açıp, rüptür ve tromboza eğilimi artıran enzimler olan MMP-1, 9, 13 artışıyla sonuçlanmıştır (46). Benzer bulgular fareler üzerinde yapılmış deneysel çalışmalarda da gözlenmiştir .

Temel tıp bilimleri ile elde edilen verilerin yanısıra, insanlardaki klinik çalışmalarda;

Son zamanlarda artan sayıda çalışmada, İL-18'in insan yağ dokusu tarafından sentezlenebildiği, kilo verince kan İL-18 seviyesinin azaldığı ve bu azalmaya KV riskte azalmanın eşlik ettiği gözlenmiştir (47).

Yüksek İL-18 seviyelerinin obezite ve insulin direncinden bağımsız olarak metabolik sendromla ilişkili olduğu (48) ve toplum bazlı çalışmalarda da, Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) gelişimini öngördürdüğü saptanmıştır (47).

Tip 2 DM hastalarında, kontrol grubuna göre, İL-18 seviyesi daha yüksek bulunmuş, tüm çalışma grubunda (DM +/-), yüksek İL-18 seviyesi olan hastaların CIMT ölçüsünün, normal olanlara göre daha yüksek olduğu ve daha yüksek İL-18 seviyesine sahip Tip2 DM'li hastalarda karotis plak sayısının İL-18 seviyesi daha düşük olan diyabetiklere göre daha fazla olduğu bulunmuştur (49).

Akut miyokard infarktüsü hastalarda sağlıklı kontrollere göre serum İL-18 seviyesinin yüksek olduğu ve enfarktüsü olgularda 30 günlük ve bir yıllık mortalite, rekürren iskemik olay ve majör kardiyak istenmeyen olaylarla öngördürücü ilişkisinin, geleneksel risk faktörleri, İL-6 ve hsCRP'den bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna varılmıştır (50,51).

İnterlökin-18'in akut koroner sendromda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu biliyoruz, fakat İL-18 seviyelerinin bu olayları öngördürücü

özelliği olup olmadığını bilmiyoruz. Blankenberg ve arkadaşları (PRIME çalışması) bu hipotezi orta yaşlı hastalar üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmada 50-55 yaş arası KV hastalığı olmayan 10600 Avrupalı erkek, 5 yıl takip edilmiş ve takip sırasında yüksek bazal İL-18 seviyesinin, artmış koroner olay sıklığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (52).

İnterlökin 18 ile arteriyel HT arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda ise, genellikle hipertansif bireylerin İL-18 seviyelerinin, normotansif bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yüz otuz dört erkek ve 127 sağlıklı kadın deneğin alındığı, İL-18 ile antropometrik ölçümler, sigara kullanımı ve arteriyel HT varlığı arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, HT varlığı, İL-18 seviyesiyle bağlantılı bulunmuştur (14).

2.2.4.İnterlökin-10 (İL-10)

İnterlökin-10 temel olarak lipopolisakkarit ile uyarılmış monosit ve T-helper2 lenfositler tarafından salgılandığında, B lenfositler ve keratinositler tarafından da salgılanabilmektedir ve inflamatuvar sistemin önemli bir parçasıdır. Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Bu sitokin, İL-1, İL-2, İL-6, İL-8, TNF- α , GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını baskılayarak anti-inflamatuvar etkinlik göstermektedir (53). İmmün kompetan hücrelerde, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, monositlerin endotelial yüzeylere adezyonunu engellemektedir (54). Ayrıca, plak destabilizasyonunda etkili olan MMP-9 enziminin oluşumunu engellediği, bu enzimin doğal bir inhibitörü olan doku metalloproteinaz-1 inhibitörünün (TIMP-1) oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (55).

İnterlökin-10, çok sayıda proinflamatuvar sitokinin salınımını inhibe ettiği için, immün yanıtın çok güçlü bir baskılayıcısı, diğer bir deyişle anti-inflamatuvar bir sitokin olarak adlandırılmaktadır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkide İL-10'un yeri, İL-6, TNF- α ve CRP gibi proinflamatuvar sitokinlerden farklı olarak, süreci hızlandırıcı değil, aksine anti-inflamatuvar özelliği nedeniyle sürecin yavaşlaması ve aterom plağının stabilizasyonu yani koruyucu etki ile

karakterizedir (53). Aterosklerotik plaklarda İL-10 ekspresyonunun yaygın ve anstabil hastalık oluşumunu engellediği ve bu nedenle ateroprotektif olduğu yapılan hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (24,56). Fareler üzerinde yapılmış olan deneysel çalışmalarda, yüksek İL-10 düzeyinin azalmış aterosklerotik plak oluşumu ve azalmış plak aktivitesi ile ilişkili olduğunu gösterir bulgular bulunmaktadır (56).

Bu verilerin yanısıra, insanlardaki çeşitli klinik çalışmalarda, akut koroner sendromu ve kararlı anginası olanlarda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla, İL-10 kan seviyelerinin düşük olduğu, İL-10 seviyesinin hastane içi ve 1 yıllık rekürren iskemik olaylarla ters orantılı olduğu saptanmıştır (57). Son zamanlarda yapılan bazı klinik çalışmalarda, akut koroner sendromda serum İL-18/İL-10 oranının hastane içi ve 1 yıllık rekürren koroner olayları, diğer faktörlerden bağımsız olarak öngördürücü değeri olduğu saptanmıştır (57).

Ateroskleroz ve koroner sendromlarla İL-10 arasındaki ilişkinin incelenmiş olmasına rağmen, insanlarda İL-10 ile esansiyel HT, KB değişkenliği ve KB sirkadiyen varyasyonu arasındaki ilişki bilinmemektedir.

Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, ekstrakranial internal karotis arterinde ciddi darlığı bulunan asemptomatik hipertansif bireylerin atarektomi örnekleri, plak aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen bazı histokimyasal özellikler açısından ve AKB monitörizasyonu ile sabah KB artışı olup olmadığı yönünden incelenmiştir (58). Bu çalışmada daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarla hipertansif bireylerde akut koroner sendromların, iskemik ve hemorajik inme gibi KV olayların, sabah erken saatlerinde (06:00) kümелendiği bilgisinden yola çıkılarak, sabah erken saatlerde KB'nda yükselme olan hipertansiyon hastalarının aterom plaklarının, olmayanlardan daha kararsız bir yapıya sahip olabilecekleri hipotezi kurulmuştur. Çalışma sonuçları bu hipotezi destekler niteliktedir, çünkü, sabah KB yüksekliği olan hipertansif hastaların aterom plaklarında artmış plak rüptür riskiyle ilişkili histokimyasal özellikler, sabah KB yüksekliği olmayanlara göre daha zengin bulunmuştur (58). İnterlökin-10'un,

makrofajlar, T-lenfositleri, NF-KB, matriks metalloproteinazları ve kollajen içeriği gibi plak stabilizasyonu ile ilişkili faktörler üzerinde olumlu etkileri olduğunu biliyoruz. Bu nedenle eldeki tüm bu verilerle, aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan hipertansif hastalarda, kan İL-10 seviyesiyle sabah saatlerindeki KB artışı arasında ters orantı olacağını beklemek, tutarlı bir hipotez gibi görünmektedir.

2.3. Kan Basıncı ve Ölçümü

Kan basıncı, klinik pratikte en sık brakiyal arter üzerinden sfigmomanometre ile ölçülmektedir. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC), 2007 Hipertansiyon kılavuzunda hipertansiyonun tanı, takip ve tedavisi için bazı öneri ve uyarılarda bulunmaktadır. Kılavuza göre, KB ölçülürken, aşağıdakilere dikkat edilmelidir:

Kan basıncı ölçümünde dikkat edilmesi gerekenler:

1. KB ölçümlerine başlamadan önce hastanın sessiz bir odada birkaç dakika oturması sağlanmalıdır.
2. 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve ilk iki ölçüm birbirinden büyük ölçüde farklıysa, ek ölçümler yapılmalıdır.
3. Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalı, ancak şişman ve zayıf kollar için de, sırasıyla, daha büyük ve daha küçük manşonlar bulunmalıdır. Çocuklarda daha küçük manşon kullanılmalıdır.
4. Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşon kalp düzeyinde olmalıdır.
5. Sırasıyla, sistolik ve diyastolik KB'nı belirlemek için, faz I ve V (kayboluş) Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.
6. İlk muayene ziyaretinde, periferik damar hastalığına bağlı olası farklılıkları saptamak için, KB iki koldan ölçülmelidir. Bu durumda, referans olarak en yüksek değer alınmalıdır.

7. Postüral hipotansiyona sık rastlanılabilen veya bu durumdan kuşkulanan yaşlı, diyabetik vb hastalarda KB, ayakta pozisyon alındıktan 1 ve 5 dakika sonra ölçülmelidir.
8. Kalp hızı, nabız palpasyonu (en az 30 sn), oturur durumdaki ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir.

Muayenehane kan basıncı verilerine göre hipertansiyon sınıflaması, ESC 2007 kılavuzuna göre aşağıda belirtilen şekilde yapılmaktadır: (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Muayenehane kan basıncı verilerine göre hipertansiyon sınıflaması (ESC2007)

	Sistolik		Diyastolik
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

İzole sistolik hipertansiyon, diyastolik değerlerin <90 mm Hg olması kaydıyla, belirtilen aralıktaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir: Evre 1,2,3). Bu evreler, sırasıyla, hafif, orta şiddette ve şiddetli sınıflarına karşılık gelmektedir.

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu için ESC 2007 önerileri:

1. Aynı ya da değişik vizitlerde ölçülen kan basıncı değerlerinin belirgin değişiklik gösterdiği durumlar
2. Total KV riski düşük bireylerde yüksek muayenehane KB saptanması
3. Muayenehane ve ev ölçümleri arasında belirgin fark olması ve ilaç tedavisine direnç olduğu şüphesi varsa
4. Özellikle diyabetik ve yaşlı hastalarda hipotansif ataklardan şüpheleniliyorsa
5. Hamile kadınlarda yüksek muayenehane KB saptandığında ya da preeklampsi şüphesi varlığında

ESC 2007 hipertansiyon kılavuzunda, 24 saatlik AKB ölçümünde dikkat edilmesi önerilen hususlar:

1. Uluslararası standardizasyon protokolleri tarafından onaylanmış cihazlar kullanılması

2. Uygun büyüklükte manşon kullanılması ve ilk kan basıncı ölçümünün sfigmomanometre ölçümü ile karşılaştırılarak aralarındaki farkın ± 5 mm Hg'dan fazla olmamasına dikkat etmek
3. Cihazın otomatik deflasyon hızının saniyede 2 mmHg dan fazla olmaması
4. Hastaya günlük aktivitelerini devam ettirmesi yoğun egzersizden kaçınması ve ölçüm esnasında kolun sabit tutulmasının öğütlenmesi
5. Hastadan beklenmeyen olaylar uyku süresi zamanı ve kalitesi hakkında günlük tutmasının önerilmesi

Ambulatuvar kan basıncı ölçümündeki verilerin artefaktlar nedeniyle %70 den az olduğu durumlarda tetkikin tekrarlanması gerekmektedir. Değerlendirilebilir gündüz ve gece ölçümlerinin benzer oranlarda olmasına dikkat edilmelidir.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile elde edilen KB düzeylerinin, muayenehane KB düzeylerinden yalnızca birkaç mm Hg daha az olduğu unutulmamalıdır. Tablo 2.4. de görüldüğü gibi, çok sayıda toplum bazlı çalışma sonuçlarından elde edilen verilere göre 140/90 mmHg' lık muayenehane KB ölçümü, 125-130 mmHg sistolik ve 80 mmHg diyastolik AKB değerlerine karşılık gelmektedir. Bu değerlere karşılık, gündüz ve gece KB ortalamaları ise sırasıyla 130-135/85 ve 120/70 mmHg dir.

Tablo 2.4. Değişik ölçüm metodları için kan basıncı sınıflamaları

	Sistolik KB	Diyastolik KB
Muayenehane	140	90
AKB ile 24-saatlik	125-130	80
AKB ile gündüz	130-135	85
AKB ile gece	120	70
Ev	130-135	85

Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir. AKB ambulatuvar kan basıncını ifade etmektedir.

Klinik değerlendirme önemli ölçüde 24 saatlik gündüz ve gece ortalama KB'larına göre yapılmalıdır. Ambulatuvar KB verilerinden elde edilen, sabah KB artışı, KB standart sapması gibi değişkenlerin kullanımı umut vaat etse de henüz kullanımları araştırma düzeyindedir (8).

Yirmidört saatlik ambulator KB ölçümlerinin, KV risk değerlendirmesinde muayenehane ölçümlerine göre daha değerli olduğunu gösteren çok sayıda çalışma son zamanlarda yayınlanmıştır (6, 7, 59, 60). Muayenehane ölçümleriyle 24 saatlik AKB ölçümleri arasındaki korelasyonun sınırlı olduğu ve bu nedenle muayenehane ölçümlerinin günlük KB değerlerini ve değişimini yansıtmadığı vurgulanmıştır (61). Ayrıca, AKB ölçümlerinin, HT aracılı hedef organ hasarı ve tedavi ile sağlanan faydayla korelasyonunun, muayenehane ölçümlerine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (62). Tekrarlanabilirliğinin yüksek olması (7), beyaz önlük ve plasebo etkisinden bağımsız olması (2, 4), noktörsal değişimleri ölçmeye olanak sağlaması ve gece ölçümlerinin prognostik değerinin, gündüz ölçümlerinden fazla olması (4) gibi sebeplerden dolayı, ESC, 2007 HT kılavuzunda AKB ölçümlerine klinik uygulamada daha sık yer verilmesi gerektiği belirtilmiştir (8).

2.4.Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonu ve Kan Basıncı Değişkenliği

Kan basıncının sirkadiyen varyasyonu ve KB değişkenliği, AKB ölçümleri ile saptanmaktadır.

Kan basıncı sirkadiyen varyasyonunu belirleyen faktör olan noktörsal kan basıncı düşüşü (dipping)'in, hedef organ hasarı, KV mortalite ve morbidite açısından belirleyici olduğu bilinmektedir (6, 59). Bu terim, gündüz ve gece KB ortalamaları arasındaki farkın, gündüz ortalama KB'na oranı olarak ifade edilmektedir. Noktörsal düşüş oranının %10-20 arasında olduğu bireyler dipper olarak adlandırılmaktadır ve bu durum fizyolojik olarak değerlendirilmektedir. Bu oranın $\leq$ %10 olduğu durumlarda ise, hasta non-dipper olarak ifade tanımlanmaktadır ve bu hastaların artmış KV risk taşıdığı saptanmıştır (59). Bazı hastalarda bu oran $\geq$ %20 gözlenmiştir. Bu hastalar ise extreme-dipper olarak tanımlanmaktadır ve KV risk açısından dipper olanlardan farklı bulunmamışlardır (63).

Kan basıncı değışkenliği, 24 saatlik AKB kayıtlarının da kullanıldığı çalışmalarda sistolik ve diyastolik KB gündüz ve gece ölçümlerinin standart sapma değeri olarak tanımlanır (9,64). Kan basıncı değışkenliği, HT aracılı hedef organ hasarı ve KV mortalite arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Hipertansiyonlu hastalarda, artmış KB değışkenliğinin, artmış KV morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (65, 66). Bilinen hipertansiyonu olmayan deneklerin de değeriendirildiği toplum tabanlı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (9, 64). Bu alışmalarda KB değışkenliği genellikle non invazif metodlarla ölçülmüştür.

İlk olarak, Parati ve arkadaşlarının 108 hipertansif hasta üzerinde yaptığı çalışmada, intraarteriyel yolla (Oxford yöntemi) elde edilen KB kayıtlarından, yarım saatlik KB standart sapması (kısa vadeli KB değışkenliği) ve yarım saatlik standart sapmaların ortalaması da (uzun vadeli) KB değışkenliği olarak adlandırılmış ve artmış KB değışkenliğinin, artmış hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62). Bu çalışmada intraarteriyel KB'ları ile eř zamanlı olarak, sfigmomanometre ile de KB lmleri kaydedilmiş ve intraarteriyel yolla llen KB ortalama ve standart sapma değerielerinin, hedef organ hasarını belirlemedeki değeriinin, sfigmomanometre ölçümlerinden daha değerieli olduğu sonucu ortaya konmuştur. Bu stnlk, intrarteriyel yolla ölçülen ve atımdan atıma olan kısa süreli değışikliğin, kısa vadeli KB değışikliklerinin düzenlendiği sistem olan baroreseptör sisteminin fonksiyonlarını göstermesine bağlanmıştır. Hipertansif ve yaşlı hastalardaki artmış KB değışkenliği, yaşlılık ve azalmış baroreseptör duyarlılığı ve artmış arteriyel sertlik ile açıklanmaktadır. Azalmış baroreseptör duyarlılığı, mental ve fiziksel uyarılara abartılı KB yanıtı, ortostatik hipotansiyon ve postprandiyal hipotansiyon gibi anormal olaylara neden olmakta, bu da, artmış KB değışkenliğiyle sonlanmaktadır. Çalışmalarda, KB değışkenliği ile kalp hızı değışkenliği arasında ters bir ilişki saptanması, artmış KB değışkenliğinin baroreseptör aracılı nörojenik mekanizmayla olduğu tezini destekler niteliktedir.

Bu bulgular KB değişkenliği konusunda bilgi edinilebilecek, invazif olmayan metotlar üzerine ilginin artmasına neden olmuştur. Hipertansif hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ölümlerin 15 ile 20 dakikada bir yapıldığı 24 saatlik AKB cihazı ile elde edilen standart sapma değerlerinin KV mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Japonya Ohasama'da 40 yaşın üzerindeki normal popülasyon üzerinde yapılan Ohasama çalışmasında (64), yarım saate bir ölülen AKB'nın gündüz ve gece standart sapma değeri, kısa dönem KB değişkenliği olarak alınmıştır. Yirmi dört saatlik KB standart sapma değerinin, kısa dönem KB değişkenliği ölt olarak alınmamasının nedeni ise, sirkadiyen KB değişiminin bir göstergesi olan noktrnel KB düşüşü şiddetinin, 24 saatlik KB değişkenliğinin en önemli belirleyicisi olduğunun gösterilmiş olmasıydı. Hastaların gece ve gündüz sistolik ve diyastolik KB standart sapması, beşte birlik dilimlere ayrılarak ortalama 8,5 yıllık bir izlem süresi sonunda KV mortalite ve morbidite açısından değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda, artmış gündüz ve gece sistolik KB standart sapması, artmış KV riskle ilişkili bulunmuştur.

Toplum bazlı bir diğer çalışma olan PAMELA alışması (9) İtalya Monza'da 1648 denek üzerinde yapılmıştır. Bu alışmada Ohasama çalışmasından farklı olarak KB değişkenliği ölt olarak 24 saatlik KB standart sapması alınmıştır. Bu çalışmada 24 saatlik sistolik KB ortalaması, sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) ile ilişkili iken, 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB standart sapması, hedef organ hasarı ile ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmadan edinilen bilgiler, pratik ve ekonomik açıdan uygulanabilirliği daha iyi, tekrarlanabilirliği daha yüksek olan non-invazif 24 saatlik KB lmlerinin intraarteriyel ölçümlere alternatif olabileceği düşüncesini doğurmuştur.

2.5.Nabız Basıncı

Nabız basıncı, (sistolik KB -diyastolik KB) olarak tanımlanır. Günümüzde KB dalgasının arteriyel ağda tekrarlayan pulsatil bir komponent (nabız basıncı) ve devamlılık gösteren (ortalama basınç) iki faktörün birleşimi olduğu kabul edilmektedir. Nabız basıncının en önemli belirleyicileri, ventriküler ejeksiyon

şiddeti, arteriyel sertlik, ortalama KB'nın en önemli belirleyicileri ise kardiyak çıktı ve periferik vasküler dirençtir (67).

Kan basıncının damar duvarı üzerinde etkileriyle ilgili olarak son dönemlerde edinilen yeni bazı bilgiler de şunlardır:

Arter duvarı boyunca mekanik sinyallerin iletimi, KB'nın sabit yada pulsatil olmasına göre değişiklikler gösterir. Sabit basınç yükü, fokal adezyon kinaz aktivitesinin artışı yoluyla inflamatuvar hücre göçünü artırmakta, pulsatil basınç ise, etkisini serbest radikaller ve oksidatif stress artışı ile endotel disfonksiyonunu indükleyerek göstermektedir. Ancak, her ikisi de inflamasyonu uyarak vasküler yapıyı etkiler.

İnsanlar üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar bazı mekanik faktörlerin KV risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (67). Bu mekanik faktörler; ortalama arteriyel basınç, sistolik basınç, diyastolik basınç, nabız basıncı, arteriyel sertlik ve basınç yansımalarıdır. Nabız basıncı, arteriyel sertlik ve dalga yansıması, diğer faktörlerden kompleks olup, daha çok oksidatif stresin yoğunlukla bulunduğu yüksek sodyumlu diyet, yaşlı hasta, tip 2 DM, sistolik HT, kronik böbrek yetersizliği, multifokal aterosklerotik hastalık gibi durumlarla ilişkili görülmektedir (68, 69).

Artmış nabız basıncının, hipertansiyonlu hastalarda asetilkolin ile indüklenen endotel bağımlı vazodilatasyonu bozduğu, NO salınımını engellediği, reaktif oksijen radikallerini artırdığı ve bu mekanizmalarla endotel disfonksiyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda artmış nabız basıncının, artmış CRP konsantrasyonlarıyla ilişkili olduğu da bilinmektedir (70). Bu bulgu damarlarda nabız basıncının oluşturduğu etkilerin oksidatif stress ve inflamasyon ile ilişkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir.

Günümüzde, çok sayıda gözlemsel çalışmada, sistolik ve diyastolik KB'nın her ikisinin de KV morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu ve bu ilişkinin

devamlı olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılmış bazı gözlemsel çalışmalarda, yaşlı bireylerde KV riskin sistolik KB düzeyleriyle doğru orantılı iken, herhangi bir sistolik KB düzeyinde diyastolik KB'nın KV riskle ters orantılı olduğunun gösterilmiş olması, sistolik ve diyastolik KB'nın hedef organ hasarı ve klinik olaylarla ilişkisini biraz daha karmaşık hale getirmiştir (71). Bu tarz ilişki sistolik ve diyastolik KB'nın farkı (sistolik KB-diyastolik KB) olarak tanımlanan nabız basıncına olan ilgiyi artırmıştır. Bu bulgularla uyumlu olarak yakın zamanda yapılmış olan birçok çalışmada nabız basıncının KV morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72,73).

Nabız basıncının klinik prediktif değeri bireyin karakteristiklerine göre değişkenlik göstermektedir. Günümüzde gözlemsel çalışmalar üzerinde yapılmış olan en geniş meta-analizde ise, (61 çalışma ve KV hastalığı olmayan yaklaşık 1 milyon denek üzerinde) sistolik ve diyastolik KB'nın her ikisinin benzer ve bağımsız bir şekilde koroner olaylara bağlı ölüm ve inme riski ile ilişkili olduğu, nabız basıncının risk belirlemedeki katkısının görece daha az olduğu ve belirleyici özelliğinin özellikle 55 yaş üstü bireylerde daha belirgin olduğu ortaya çıkmıştır (74).

Nabız basıncı için bazı çalışmalarda sınır değer olarak 50 ve 55 mmHg gibi değerler telaffuz edilse de, normal/anormal ayrımı yapabileceğimiz bir sınır değer henüz mevcut değildir. Bu nedenle günümüzde hipertansiyon kılavuzlarında hipertansiyon sınıflaması, KV risk tayini ve tedavi hedeflerini belirlemek için hala sistolik ve diyastolik KB verileri esas teşkil etmektedir (8).

2007 ESC Hipertansiyon kılavuzunda izole sistolik HT, sistolik KB değerlerine göre evre 1, 2 ve 3 olarak tanımlanmıştır. Bu sınıflamanın bir amacı da, nabız basıncı artışı olan ve bu nedenle artmış risk altındaki popölasyonu tanımlamaktır (8).

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya, Kardiyoloji Polikliniğine başvuran, 20-60 yaş arası, bilinen herhangi bir KV hastalık hikayesi olmayan (koroner arter hastalığı, inme, periferik arter hastalığı gibi), majör sistemik hastalığı olmayan (kanser vb), hamile olmayan, sitokin düzeyini etkilemesi muhtemel enfeksiyon hastalıkları, romatolojik hastalıklar, tip 1 DM ve benzeri otoimmün ve endokrinolojik hastalıkları olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirildi ve tamamından imzalı onay formu alındı. Çalışmanın protokolü Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nca 06.02.2008 tarihli, 08/27 sayılı kararla onaylanmıştır.

3.2. Yöntem

Her denek sigara kullanımı, alkol kullanımı, egzersiz sıklığı ve ebeveynlerde hipertansiyon olup olmadığı yönünden sorgulandı. Sigara kullanımı paket*yıl, düzenli alkol kullanımı var/yok, egzersiz sıklığı haftada kaç gün egzersiz yapıldığı ve ebeveynlerde hipertansiyon varlığı ise var/yok olarak kaydedildi.

Deneklerden 12 saatlik açlığı takiben, sabah açlık kanları alındı ve tam kan sayımı, total/ HDL/LDL/VLDL kolesterol, TG , ALT, AST, hsCRP, İL-18, TNF- α , İL-10 ölçümleri yapıldı. Kan alındıktan sonra hastaların tamamından en az beş dakikalık dinlenme sonrası, dominant olmayan koldan, oturur pozisyonda, sfigmomanometreli KB ölçme cihazı ile 3 defa KB ölçümü yapıldı. Ölçümlerin ortalaması hastanın ofis KB olarak tanımlandı. Bu ölçüme göre, sistolik KB >140 mm Hg ve/veya diyastolik KB >90 mm Hg olan denekler hipertansif olarak tanımlandı. Evre 1 hipertansiyon, SKB 140-159 mm Hg ve/veya DKB 90-99 mmHg, evre 2 hipertansiyon SKB 160-179 mm Hg ve/veya DKB 100-109 mm Hg, evre 3 hipertansiyon ise SKB $\geq$ 180 mm Hg ve/veya DKB $\geq$ 110 mm Hg olarak tanımlanmıştır.

Deneklerimizin tamamına elektrokardiyografi (EKG) ve iki boyutlu ekokardiyografi yapıldı. Deneklerin EKG'sinde V1 derivasyonundaki S dalgası ile V5 derivasyonundaki R dalgalarının genlikleri toplanarak mm cinsinden Sokolow-Lyon voltaj kriteri elde edildi. Her iki cinsiyet ve tüm yaş grupları için toplamın >35 mm olması, sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriteri olarak belirlendi.

Konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlerin yanı sıra, tüm deneklerin sol ventrikül kütleleri (SVK) iki boyutlu ekokardiyografik yöntem ile ölçüldü. Deneklerimizin tamamının boyu, mezura ile ve vücut ağırlığı ise dijital tartı cihazı kullanılarak ölçüldü. Elde edilen kilo ve boy değerleri kullanılarak, vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m^2) ve vücut yüzey alanı (VYA) (m^2) hesaplandı. Sol ventrikül kütle değerleri VYA'na bölünerek sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) (gr/m^2) hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksi erkeklerde 125 gr/m^2 ve kadınlarda 110 gr/m^2 değerleri sınır olarak kabul edildi ve bu değerlerin üzerinde SVKİ olan deneklerde ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi olduğu kabul edildi.

Daha sonra Tonoport GE Medical Systems cihazı ile hastalara 24 saatlik AKB ölçümleri yapıldı. Manşon boyu kol çevresi uzunluğuna göre seçildi, kol çevresi 24 cm altındakilerde pediyatrik manşon, 24 ile 32 cm arasına standart yetişkin manşonu ve 32 cm üzerindkilerde ise geniş yetişkin manşonu kullanıldı. Her denekten günlük tutması ve uyku ve uyanıklık saatlerini kaydetmesi istenerek, her denek için gündüz ve gece sistolik ve diyastolik KB'ları ortalamaları ayrı ayrı hesaplandı. Deneklerin tamamından gündüz ve gece saatlerinde 30 dakikada bir KB ölçümü yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı cihazı tarafından otomatik olarak ölçülen gündüz, gece, 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB standart sapması değerleri ise sırasıyla gündüz, gece, 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliği olarak tanımlandı. Bu ölçümlere göre gündüz sistolik KB ortalaması (GSKB) >135 mm Hg, gündüz diyastolik KB ortalaması (GDKB) >85 mm Hg, gece sistolik KB (GeSKB) >120 mmHg, gece diyastolik KB (GeDKB) >70 mm Hg şartlarından herhangi birini sağlayan denekler hipertansif, sağlamayanlar ise normotansif olarak tanımlandı. Yirmi

dört saatlik sistolik ve diyastolik KB ortalamalarına göre ise, 24 saatlik SKB>130 mm Hg, 24 saatlik DKB>80 mm Hg olan denekler hipertansif, diğerleri ise normotansif olarak tanımlanmıştır.

Çalışma grubunun tümünün tanımlayıcı istatistikleri ve inflamatuvar sitokinler yönünden değerlendirilmesi yapıldıktan sonra, vakalar, önce ofis, sonra gündüz/gece /24 saatlik AKB verileri yönünden gruplara ayrılarak analiz edildi. Bu kapsamda elde edilen gruplar özellikle KB, sitokin düzeyleri, KB sirkadiyen varyasyonu ve KB değişkenliği yönünden analiz edildi. Daha sonra, deneklerin kan sitokin değerleri persentillerine ayrıldı ve her persentil için o grubu oluşturan üyelerin KB değişimi ve KB değişkenliği hesaplandı. Bunun da ötesinde, deneklerin KB değişkenliği değerleri persantillerine ayrıldı ve her bir grubun ortalama sitokin düzeyleri arasında anlamlı fark olup olmadığı incelendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 15,0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, III, USA) ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler (ortalama±standard sapma) olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında, kategorik değişkenler için " χ^2 Ki-kare" testi, sürekli değişkenler için "Independent-Samples T test" kullanıldı. Değerlerin <2 grup arasında karşılaştırılması ve post hoc analiz için Bonferonni ile tek yönlü ANOVA kullanıldı. Değerlerin iki grup arasında kıyaslanması "Independent-Samples T test" ile yapıldı. Korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1.Çalışma Grubunun Tanımlayıcı İstatistiksel Verileri

Çalışma grubumuz 102 kadın ve 96 erkek olmak üzere yaşları 20-60 olan 198 denekten oluşmaktadır. Deneklerimizin tanımlayıcı istatistiksel verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri

	Ortalama
Yaş (yıl)	40,94±11,62
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	27,49±8,78
Cinsiyet (kadın/erkek) (sayı/yüzde)	102/96 (51,5/48,5)
Sigara kullanım (paket*yıl)	5,21±8,46
Alkol kullanımı (sayı/yüzde)	(12/%6)
Muayenehane sistolik KB	131,68±20,14
Tip 2 DM varlığı (%)	2,5
Muayenehane diyastolik KB	81,93±11,06
Gündüz sistolik KB	128,25±13,03
Gündüz sistolik KB değişkenliği	15,92±6,15
Gündüz diyastolik KB	85,85±9,65
Gündüz diyastolik KB değişkenliği	16,00±9,65
Gece sistolik KB	116,28±15,48
Gece sistolik KB değişkenliği	10,73±4,05
Gece diyastolik KB	73,49±9,51
Gece diyastolik KB değişkenliği	10,51±6,59
24 saatlik sistolik KB	124,89±12,63
24 saatlik sistolik KB değişkenliği	16,14±5,24
24 saatlik diyastolik KB	82,29±8,96
24 saatlik diyastolik KB değişkenliği	16,29±8,98
Sol ventrikül kütlesi (gr)	167,45±42,78
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	87,26±25,43
Sokolow-Lyon (mm)	22,71±7,27
hsCRP (mg/l)	3,03±4,47
İL-10 (pg/ml)	4,70±5,13
TNF-α (pg/ml)	7,50±13,37
İL-18 (pg/ml)	84,24±101,88

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. DM : Diyabetes Mellitus KB : Kan basıncı, İL : İnterlökin, hsCRP: Yüksek duyarlıklı CRP, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

4.2. Ofis ve Ambulatuvar Kan Basıncı Verilerine Göre Elde Edilen Grupların İstatistiksel sonuçları

Deneklerimiz ofis KB verilerine göre optimal, normal, yüksek normal ve hipertansif olarak dört gruba ayrıldı. Ambulatuvar kan basıncı verilerine göre ise gündüz, gece ve 24 saatlik KB ortalama değerleri gözönüne alınarak normotansif ve hipertansif olarak iki gruba ayrıldı. Bu gruplar kendi aralarında karşılaştırıldı.

4.2.1. Ofis Kan Basıncına Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması

Denekler, ofis KB ölçümlerine göre, optimal, normal, yüksek normal ve hipertansif olarak dört gruba ayrılarak incelendi. Bu sınıflamaya göre elde edilen grupların özellikleri Tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.2. Çalışmaya katılan vakaların ofis kan basıncına göre sınıflanması ve özellikleri.

	Optimal	Normal	Yüksek-normal	Hipertansif	p
Denek sayısı/%	44 / %22,2	36 / %18,2	45 / %22,7	73 / %36,9	-----
Ofis KB (sis/dia)	108,41/69,77	119,17/76,19	131,89/80,44	151,74/93,01	-----
Yaş (yıl)	35,16±10,66	35,44±11,35	42,27 ± 10,73	46,45±10,36	<0,0001
VKİ (kg/m ²)	24,62±3,62	25,61 ±4,15	27,08 ± 4,14	30,39 ±13,00	0,002
K/E (% E)	21/23 (52)	17/19 (52)	18/27 (60)	46/27 (37)	AD
Tip2 DM var/yok	43/1	36/0	44/1	70/3	AD
Alkol (%)	2,27	11,11	8,88	4,10	AD
Sigara (p*yıl)	4,70±5,95	4,83±7,73	7,44±10,42	4,32±8,67	AD
Egzersiz (G/H)	1,55±2,05	1,89±1,93	1,76±1,99	1,41±1,90	AD
SVK (gr)	148,86±30,71	165,97±47,61	172,58±45,83	176,2±41,85	0,006
SVKİ (gr/m ²)	81,72±14,91	82,13±31,28	91,21 ± 23,46	90,53±28,01	AD
S-Lyon (mm)	20,86 ± 7,34	23,78 ± 7,17	23,31 ± 8,04	22,92 ± 6,70	AD
hsCRP (mg/l)	2,04±3,88	2,32±4,22	3,52±4,82	3,67±4,64	AD
İL-10 (pg/ml)	5,28±5,40	3,28±1,71	4,55±5,69	5,13±5,64	AD
TNF-α (pg/ml)	6,97±8,27	5,17±5,22	8,90±24,35	8,09±8,26	AD
İL-18 (pg/ml)	60,26±58,81	81,45±79,73	112,58±160,06	82,61±82,02	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

DM : Diyabetes Mellitus, E : Erkek, G/H : Gün/hafta, K: Kadın, p*yıl : paket*yıl, SVK : Sol ventrikül kütlesi,SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, S-Lyon : Sokolow- Lyon indeksi, VKİ : vücut kütle indeksi, hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, TNF-α :Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Hipertansif ve yüksek normal grupların yaş ve SVK, optimal gruba kıyasla yüksektir. Hipertansif grubun VKİ optimal ve normal gruba göre

yüksektir. Ancak, gruplar arasında hsCRP, IL-10, TNF- α , IL-18 değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 4.2).

Hipertansif hastalar, KB yüksekliğinin şiddetine göre kendi aralarında derecelendirilerek incelendiler.

Tablo 4.3. Hastaların hipertansiyon evrelerine göre karşılaştırılması

Hipertansiyon evresi	Evre1	Evre2	Evre3	p
Hasta sayısı ve yüzdesi	35(48)	31(42,5)	7(9,5)	---
Ofis KB ortalaması	140,62/89	158,16/95,16	184,28/105,71	---
Yaş	43,43 $\pm$ 10,42	49,16 $\pm$ 9,42	49,57 $\pm$ 11,19	AD
Cinsiyet (kadın/erkek)	20/15	21/10	5/2	AD
Tip 2 DM (var/yok)	1/34	2/29	0/7	AD
Alkol kullanımı (%)	0	6,45	14,28	AD
VKİ (kg/m ²)	28,63 $\pm$ 3,81	32,72 $\pm$ 19,39	28,95 $\pm$ 3,73	AD
Sigara kullanımı (paket*yıl)	4,00 $\pm$ 7,54	4,84 $\pm$ 9,88	3,57 $\pm$ 9,45	AD
SVK (gr)	168,34 $\pm$ 39,79	180,45 $\pm$ 44,73	196,86 $\pm$ 33,15	AD
SVKİ (gr/m ²)	85,58 $\pm$ 26,49	95,17 $\pm$ 27,06	94,76 $\pm$ 38,78	AD
Sokolow-Lyon(mm)	22,74 $\pm$ 6,07	22,23 $\pm$ 6,88	26,86 $\pm$ 8,55	AD
hsCRP (mg/l)	3,13 $\pm$ 4,59	3,90 $\pm$ 4,39	5,40 $\pm$ 6,09	AD
İL-10 (pg/ml)	5,68 $\pm$ 6,52	4,29 $\pm$ 3,89	6,08 $\pm$ 7,71	AD
TNF- α (pg/ml)	7,30 $\pm$ 7,12	6,13 $\pm$ 3,96	20,76 $\pm$ 15,53	<0,05
İL-18 (pg/ml)	78,29 $\pm$ 84,91	87,19 $\pm$ 80,85	83,91 $\pm$ 83,48	AD

Her grup için değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

DM : Diyabetes Mellitus, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, VKİ : Vücut kütle indeksi, hsCRP : Yüksek duyarlılık CRP, İL : İnterlökin, TNF- α :Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.4.Tümör nekrotizan faktör alfa ile ofis kan basıncı arasındaki ilişki

	r	p
Ofis sistolik kan basıncı	0,076	AD
Ofis diyastolik kan basıncı	0,032	AD

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

Hipertansiyonu olan deneklerimizi hipertansiyon evrelerine göre evre 1, 2, ve 3 olarak gruplandırdığımızda, evre 3 hipertansiyonu olanların TNF- α düzeylerini evre 1 hipertansiyonu olanlara göre yüksek saptadık (Tablo 4.3). Fakat hipertansif grup içinde TNF- α ile KB değerleri arasında korelasyon analizi yaptığımızda doğrusal bir ilişki saptamadık (Tablo 4.4).

4.2.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Verilerine Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması

Hastalar daha sonra, AKB ölçümlerine göre değerlendirildi. Gündüz ve gece sistolik ve diyastolik KB ortalamalarının herhangi biri normalin üstünde olanlar hipertansif olarak gruplandırılarak analiz edildi. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5. Ambulatuvar kan basıncına göre gündüz ve gece kan basınçlarına göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	Normotansif	Hipertansif	p
Hasta sayısı ve yüzdesi	125 (63,1)	73 (36,9)	---
Yaş	38,16±12,14	42,15±11,42	0,029
VKİ (kg/m ²)	24,89±4,27	28,55±9,94	0,008
Cinsiyet (kadın/erkek)	35/23	67/73	AD
Tip 2 DM (var/yok)	56/2	137/3	AD
Sigara kullanımı (paket*yıl)	4,53 ± 6,48	5,49±9,17	AD
Gündüz sistolik KB	116,60 ± 6,54	133,08 ± 11,96	<0,0001
Gündüz sistolik KB değ.	15,61 ± 5,17	16,05 ± 6,52	AD
Gündüz diyastolik KB	76,89 ± 5,23	89,56 ± 8,57	<0,0001
Gündüz diyastolik KB değ.	14,65 ± 5,39	16,55 ± 10,90	AD
Gece sistolik KB	103,67 ± 7,05	121,50 ± 15,02	<0,0001
Gece sistolik KB değ.	9,94 ± 2,82	11,06 ± 4,42	AD
Gece diyastolik KB	63,22 ± 4,21	77,75 ± 7,67	<0,0001
Gece diyastolik KB değ.	8,80 ± 2,62	11,22 ± 7,55	0,018
Sistolik dipping (%)	-10,96 ± 5,79	-7,90 ± 6,38	0,002
Diyastolik dipping (%)	-17,51 ± 6,74	-12,71 ± 8,51	<0,0001
Sol ventrikül kütlesi (gr)	145,98 ± 36,69	176,34 ± 42,08	<0,0001
Sol ventrikül Kİ (gr/m ²)	77,84 ± 23,60	91,05 ± 25,31	0,001
Sokolow-Lyon (mm)	20,90 ± 6,08	23,46 ± 7,60	0,024
Gündüz nabız basıncı	39,70 ± 4,92	43,52 ± 7,00	<0,0001
Gece nabız basıncı	40,45 ± 6,28	43,75 ± 12,52	AD
hs CRP (mg/l)	2,89 ± 4,73	3,08 ± 4,38	AD
İL-10 (pg/ml)	4,15 ± 4,16	4,92 ± 5,47	AD
TNF-α (pg/ml)	6,25 ± 7,63	8,01 ± 15,12	AD
İL-18 (pg/ml)	66,79 ± 60,74	91,47 ± 114,09	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Değ : Değişkenlik, DM : Diyabetes Mellitus, KB : Kan basıncı, Kİ : Kütle indeksi, VKİ : vücut kütle indeksi, hsCRP : Yüksek duyarlılık CRP, İL : İnterlökin, TNF-α :Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Hipertansif grubun yaş, VKİ, gündüz sistolik ve diyastolik KB, gece sistolik ve diyastolik KB, gece diyastolik KB değişkenliği, SVK ve SVKİ, gerek

ekokardiyografik, gerekse de Sokolow-Lyon voltaj kriterine göre belirlenen sol ventrikül hipertrofisi, gündüz nabız basıncı anlamlı olarak normotansiflerden yüksek, sistolik ve diyastolik dipping yüzdeleri düşüktü. Ancak, hipertansif olan ve olmayanlar arasında, interlökin düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).



Denekler 24 saatlik kan basıncı değerlerine göre normotansif ve hipertansif olarak ikiye ayrılarak analiz edildi ve Tablo 4.6'daki bulgular saptandı.

Tablo 4.6. Yirmi dört saatlik kan basıncı ortalamalarına göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	Normotansif	Hipertansif	p
Denek sayısı/yüzdesi	78 (39,4)	120 (60,6)	-----
Yaş (yıl)	37,86±11,65	43,02±11,40	0,002
Cinsiyet (kadın/erkek)	48/30	54/66	0,023
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24,94±4,17	29,14±10,51	0,001
Sigara kullanımı (paket*yıl)	4,68±6,78	5,55±9,41	AD
Tip2 DM (var ya da yok)	0,04±0,19	0,02±0,13	AD
Gündüz sistolik KB değişkenliği	14,71±5,41	16,71±6,49	0,025
Gündüz diyastolik KB değişkenliği	14,18±5,52	17,18±11,44	0,032
Gece sistolik KB değişkenliği	10,06±2,88	11,17±4,61	0,039
Gece diyastolik KB değişkenliği	9,14±2,85	11,40±8,03	0,006
24 saatlik sistolik KB	114,04±6,42	131,95±10,49	<0,0001
24 saatlik sistolik KB değişkenliği	14,92±4,69	16,93±5,45	0,008
24 saatlik diyastolik KB	73,91±4,15	93,46±6,20	0,006
24 saatlik diyastolik KB değişkenliği	14,33±4,64	17,56±10,74	0,013
Sistolik dipping (%)	-9,22±6,40	-8,53±6,34	AD
Diyastolik dipping (%)	-14,39±8,73	-13,93±8,06	AD
Sol ventrikül kütlesi (gr)	147,99±34,82	180,10±42,85	<0,0001
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	80,77±20,04	91,37±27,73	0,002
Sokolow Lyon indeksi (mm)	21,27±6,72	23,64±7,49	0,024
Gündüz nabız basıncı	40,11±4,78	43,90±7,31	<0,0001
Gece nabız basıncı	40,48±6,30	44,29±13,21	0,019
hs- CRP (mg/l)	2,46±4,41	3,40±4,50	AD
İL-10 (pg/ml)	4,21±4,44	5,01±5,52	AD
TNF-α (pg/ml)	5,81±6,83	8,59±16,21	AD
İL-18 (pg/ml)	57,64±56,20	101,53±119,89	0,001

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

DM : Diyabetes Mellitus, KB : Kan basıncı, hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL : İnterlökin, TNF-α :Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Hipertansif grubun yaş, VKİ, gündüz /gece / yirmi dört saatlik sistolik / diyastolik KB değişkenliği, SVK, SVKİ, Sokolow-Lyon indeksi, gündüz/gece nabız basıncı ve İL-18 düzeyleri normotansiflere kıyasla yüksek bulunmuştur (Tablo 4.6)

4.3. İnterlökün Çeyreklik Gruplarının Karşılaştırılması

Hastalar hsCRP,IL-10, TNF- α ve IL-18 değerlerine göre çeyreklik gruplara ayrıldılar (Tablo 8).Gruplar, her bir interlökün için Grup1= 0-25.persentil, Grup 2= 25-50. persentil, Grup 3: 50-75. persentil, Grup 4 : 75-100. persentil olarak tanımlandı.

4.3.1. Yüksek Duyarlıklı CRP

Tablo 4.7. Yüksek duyarlikli CRP çeyreklik gruplarının karşılaştırılması

hs-CRP çeyreklikleri	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	p
Denek sayısı/yüzdesi	90 (45,7)	12 (6,1)	46 (23,4)	49 (24,9)	----
hs-CRP (mg/l)	0,21 $\pm$ 0,22	1,14 $\pm$ 0,12	2,47 $\pm$ 0,77	9,20 $\pm$ 5,11	----
Gündüz sis. KB	125,14 $\pm$ 11,47	129,14 $\pm$ 10,84	129,30 $\pm$ 14,12	132,17 $\pm$ 13,64	0,016
Gündüz sis. KB değ.	15,95 $\pm$ 6,48	14,19 $\pm$ 4,26	17,24 $\pm$ 6,62	15,02 $\pm$ 5,37	AD
Gündüz dia. KB	84,37 $\pm$ 9,66	86,26 $\pm$ 9,77	85,76 $\pm$ 9,08	88,32 $\pm$ 9,87	AD
Gündüz dia. KB değ.	15,29 $\pm$ 6,16	15,22 $\pm$ 5,66	19,27 $\pm$ 16,44	14,42 $\pm$ 6,08	AD
Gece sis. KB	112,99 $\pm$ 11,30	118,34 $\pm$ 8,40	116,83 $\pm$ 21,52	120,50 $\pm$ 14,97	0,041
Gece sis. KB değ.	10,79 $\pm$ 3,76	10,44 $\pm$ 3,54	10,25 $\pm$ 4,56	11,04 $\pm$ 4,21	AD
Gece dia. KB	71,35 $\pm$ 8,80	74,89 $\pm$ 6,29	73,98 $\pm$ 9,45	76,19 $\pm$ 10,45	0,027
Gece dia. KB değ.	9,86 $\pm$ 3,31	10,30 $\pm$ 2,87	10,07 $\pm$ 4,77	12,09 $\pm$ 11,43	AD
24 saatlik sis. KB	121,75 $\pm$ 10,73	126,23 $\pm$ 9,77	125,87 $\pm$ 13,34	128,76 $\pm$ 13,99	0,012
24 saatlik sis. KB değ.	16,34 $\pm$ 5,69	14,50 $\pm$ 3,42	16,82 $\pm$ 5,41	15,50 $\pm$ 4,58	AD
24 saatlik dia. KB	80,77 $\pm$ 8,69	83,20 $\pm$ 8,36	81,94 $\pm$ 8,08	84,89 $\pm$ 9,82	AD
24 saatlik dia. KB değ.	15,80 $\pm$ 5,28	23,92 $\pm$ 29,39	16,69 $\pm$ 6,04	14,97 $\pm$ 5,46	AD
Gündüz nabız basıncı	40,77 $\pm$ 4,84	42,88 $\pm$ 2,92	43,54 $\pm$ 8,19	43,85 $\pm$ 7,69	0,023
Gece nabız basıncı	41,64 $\pm$ 6,16	43,45 $\pm$ 4,45	42,85 $\pm$ 18,97	44,30 $\pm$ 9,28	AD
24 saatlik nabız basıncı	40,98 $\pm$ 4,89	43,03 $\pm$ 3,18	43,93 $\pm$ 8,20	43,87 $\pm$ 8,06	0,030
SVK (gr)	159,81 $\pm$ 37,62	169,58 $\pm$ 52,31	174,59 $\pm$ 46,41	171,96 $\pm$ 42,39	AD
SVKİ (gr/m ²)	83,44 $\pm$ 22,51	80,63 $\pm$ 40,87	93,33 $\pm$ 24,47	89,12 $\pm$ 25,19	AD
Sokolow lyon(mm)	22,77 $\pm$ 7,57	23,00 $\pm$ 7,46	22,80 $\pm$ 6,48	22,29 $\pm$ 7,57	AD

Her grup için değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Dia: Diyastolik, hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, KB : Kan basıncı, Sis : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.8. Yüksek duyarlıklı CRP ile kan basıncı ve nabız basıncı arasındaki ilişki

	hsCRP	
	r	p
Gündüz sistolik kan basıncı	0,141	0,047
Gündüz diyastolik kan basıncı	0,082	AD
Gece sistolik kan basıncı	0,143	0,045
Gece diyastolik kan basıncı	0,132	AD
24 saatlik sistolik kan basıncı	0,154	0,031
24 saatlik diyastolik kan basıncı	0,101	AD
Sol ventrikül kütlesi (gr)	0,088	AD
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	0,096	AD
Gündüz nabız basıncı	0,158	0,027
Gece nabız basıncı	0,085	AD
24 saatlik nabız basıncı	0,151	0,034

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

Yüksek duyarlıklı CRP çeyreklikleri ile yapılan analizde, 4. çeyrekliğin gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve gece diyastolik KB, gündüz ve yirmi dört saatlik nabız basıncı ilk çeyreklikten yüksek bulunmuştur (Tablo 4.7). Yüksek duyarlıklı CRP ile KB ve nabız basıncı arasında korelasyon analizi yaptığımızda hsCRP ile gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik KB, gündüz ve 24 saatlik nabız basıncı arasında zayıf fakat anlamlı doğrusal bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8).

4.3.2. Tümör Nekrotizan Faktör Alfa

Tablo 4.9. Tümör nekrotizan faktör alfa çeyreklik gruplarının karşılaştırılması

	1.Çeyreklik	2.Çeyreklik	3.Çeyreklik	4.Çeyreklik	p
Denek sayısı/yüzde	54 (27,3)	45 (22,7)	50 (25,3)	49 (24,7)	--
TNF- α (pg/ml)	1,39 $\pm$ 0,77	3,47 $\pm$ 0,59	6,08 $\pm$ 1,11	19,37 $\pm$ 22,99	--
Gündüz sis. KB	126,85 $\pm$ 13,09	127,72 $\pm$ 11,09	127,15 $\pm$ 12,63	131,41 $\pm$ 14,78	AD
Gündüz sis. KB değ.	15,58 $\pm$ 6,34	16,14 $\pm$ 6,03	14,90 $\pm$ 5,97	17,15 $\pm$ 6,19	AD
Gündüz dia. KB	84,44 $\pm$ 9,27	86,63 $\pm$ 8,29	85,97 $\pm$ 9,84	86,55 $\pm$ 11,06	AD
Gündüz dia. KB değ.	15,02 $\pm$ 5,75	15,51 $\pm$ 6,86	16,71 $\pm$ 15,86	16,80 $\pm$ 6,57	AD
Gece sis. KB	115,75 $\pm$ 12,56	115,85 $\pm$ 11,65	113,78 $\pm$ 19,64	119,80 $\pm$ 16,48	AD
Gece sis. KB değ.	11,31 $\pm$ 4,49	10,25 $\pm$ 3,22	11,07 $\pm$ 4,31	10,19 $\pm$ 3,93	AD
Gece dia. KB	72,09 $\pm$ 8,61	72,84 $\pm$ 8,50	75,16 $\pm$ 9,16	73,93 $\pm$ 11,49	AD
Gece dia. KB değ.	10,11 $\pm$ 3,40	11,34 $\pm$ 11,52	10,68 $\pm$ 4,93	10,02 $\pm$ 4,20	AD
24 saatlik sis. KB	123,44 $\pm$ 12,37	124,30 $\pm$ 11,05	124,26 $\pm$ 12,41	127,69 $\pm$ 14,33	AD
24 saatlik sis. KB değ.	16,00 $\pm$ 5,60	16,23 $\pm$ 5,07	15,45 $\pm$ 5,02	16,89 $\pm$ 5,26	AD
24 saatlik dia KB	80,78 $\pm$ 8,43	82,86 $\pm$ 8,00	83,12 $\pm$ 9,16	82,57 $\pm$ 10,13	AD
24 saatlik dia. KB değ.	15,45 $\pm$ 5,02	15,86 $\pm$ 5,80	17,17 $\pm$ 15,33	16,71 $\pm$ 5,50	AD
Gündüz nabız basıncı	42,41 $\pm$ 6,57	41,09 $\pm$ 5,33	41,18 $\pm$ 6,01	44,86 $\pm$ 7,97	0,017
Gece nabız basıncı	43,66 $\pm$ 7,67	43,01 $\pm$ 7,02	38,62 $\pm$ 16,73	45,88 $\pm$ 9,28	0,010
24 saatlik nabız basıncı	42,66 $\pm$ 6,68	41,44 $\pm$ 5,50	41,15 $\pm$ 6,07	45,12 $\pm$ 8,11	0,015
SVK (gr)	167,50 $\pm$ 42,38	170,40 $\pm$ 45,90	160,50 $\pm$ 41,01	171,78 $\pm$ 42,47	AD
SVKİ (gr/m ²)	84,33 $\pm$ 27,24	87,27 $\pm$ 25,13	84,71 $\pm$ 25,38	93,07 $\pm$ 23,37	AD
Sokolow-Lyon (mm)	23,56 $\pm$ 7,55	23,64 $\pm$ 7,33	21,30 $\pm$ 7,33	22,35 $\pm$ 6,79	AD

Her grup için değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Dia.: Diyastolik, Değ. : Değişkenlik, KB : Kan basıncı, Sis. : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF- α :Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.10. Tümör nekrotizan faktör alfa ile hedef organ hasarı ve nabız basınçları arasındaki ilişki

	TNF- α	
	r	p
Gündüz nabız basıncı	0,080	AD
Gece nabız basıncı	0,043	AD
24 saatlik nabız basıncı	0,071	AD
Sol ventrikül kütlesi (gr)	0,121	AD
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	0,162	0,023

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

Tümör nekrotizan faktör alfa çeyreklikleriyle yapılan karşılaştırmada 4. çeyreklikteki deneklerin gündüz, gece ve yirmi dört saatlik nabız basıncının ikinci ve üçüncü çeyrekliğe göre yüksek olduğunu saptadık (Tablo 4.9). Fakat korelasyon analizi yaptığımızda gündüz gece ve 24 saatlik nabız basıncı ile TNF- α arasında doğrusal bir ilişki saptamadık. Çeyreklik gruplar ile yaptığımız analizde SVK ve SVKİ ile TNF- α arasında herhangi bir ilişki saptanmazken korelasyon analizinde doğrusal bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.10).



4.3.3. İnterlökün-10

Tablo 4.11. İnterlökün-10 çeyreklik gruplarının karşılaştırılması

	1.Çeyreklik	2.Çeyreklik	3.Çeyreklik	4.Çeyreklik	
Denek sayısı/yüzde	50 (25,3)	49 (24,7)	50 (25,3)	49 (24,7)	--
İnterlökün-10 (pg/ml)	1,24±0,57	2,45±0,27	3,97±0,61	11,20±6,77	--
Gündüz sis. KB	126,39±12,58	127,43±11,65	128,07±15,19	131,16±12,30	AD
Gündüz sis. KB değ.	16,49±5,44	15,69±6,87	15,32±5,55	16,20±6,76	AD
Gündüz dia. KB	84,58±8,65	85,40±9,06	85,49±10,74	87,95±9,98	AD
Gündüz dia. KB değ.	15,80±5,98	15,53±6,66	16,95±15,78	15,69±6,76	AD
Gece sis. KB	113,88±13,75	114,93±11,87	119,29±14,28	117,00±20,59	AD
Gece sis. KB değ.	10,85±3,55	10,27±3,62	10,72±3,99	11,10±4,96	AD
Gece dia. KB	71,24±9,08	71,94±8,54	75,16±9,00	75,63±10,79	AD
Gece dia. KB değ.	10,15±3,12	10,86±11,02	10,57±4,95	10,46±4,61	AD
24 saatlik sis. KB	123,06±12,47	123,78±11,26	125,71±14,57	127,05±11,93	AD
24 saatlik sis. KB değ.	16,93±4,60	16,05±5,75	15,36±4,63	16,21±5,91	AD
24 saatlik diyastolik KB	81,09±8,20	81,51±8,25	82,74±9,83	83,81±9,44	AD
24 saatlik dia. KB değ.	16,25±5,02	15,87±5,64	17,12±15,34	15,90±5,64	AD
Gündüz nabız basıncı	41,81±6,82	42,03±5,84	42,58±7,97	43,21±5,98	AD
Gece nabız basıncı	42,64±8,66	42,99±6,90	44,13±8,61	41,37±17,52	AD
24 saatlik nabız basıncı	41,97±7,19	42,27±5,92	42,97±7,93	43,24±6,11	AD
Sistolik dipping(%)	-9,90±5,80	-9,70±6,54	-6,68±5,88	-8,94±6,81	0,043
Diyastolik dipping(%)	-15,65±7,93	-15,32±8,95	-11,61±7,47	-13,89±8,48	AD
SVK (gr)	164,98±41,75	159,16±42,84	172,40±45,47	173,20±40,65	AD
SVKİ (gr/m ²)	88,90±22,95	77,15±30,21	89,70±25,60	93,20±19,61	0,010
Sokolow-Lyon (mm)	23,50±6,35	21,82±7,67	22,02±7,72	23,49±7,32	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Grup1: 0-25.persentil, Grup 2: 25-50. persentil, Grup 3: 50-75.persentil, Grup 4 : 75-100. Persentil.

Dia.: Diyastolik, Değ. : Değişkenlik, KB : Kan basıncı, Sis. : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.12. İnterlökün-10 ile hedef organ hasarı ve kan basıncı sirkadiyen değişimi arasındaki ilişki

	r	p
Sol ventrikül kütlesi (gr)	0,148	0,038
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	0,159	0,025
Sistolik dipping (%)	0,047	AD
Diyastolik dipping (%)	0,084	AD

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

İnterlökin-10 düzeylerinin dört çeyrekliğe ayrıldığında üçüncü çeyreklikteki hastaların noktürnal sistolik KB düşüş yüzdesi (sistolik dipping) ortalaması birinci çeyrekliğe göre düşük bulunmuştur . Dördüncü çeyreklik grubun SVKİ ortalaması ikinci gruba göre yüksektir (Tablo 4.11).

İnterlökin-10 seviyeleriyle sistolik ve diyastolik dipping yüzdesi arasında korelasyon analizi yaptığımızda anlamlı doğrusal bir ilişki saptamadık. İnterlökin-10 ile SVK ve SVKİ arasında ise zayıf fakat anlamlı doğrusal bir ilişki saptadık. Tablo 4.12.'de İL-10 ile kan basıncı sirkadiyen ritmi ve hedef organ hasarı arasındaki korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir.



4.3.4. İnterlökın-18

Tablo 4.13. İnterlökın-18 çeyreklik gruplarının karşılaştırılması

	1.Çeyreklik	2.Çeyreklik	3.Çeyreklik	4.Çeyreklik	p
Denek sayısı / yüzde	49 (24,7)	50 (25,3)	49 (24,7)	50 (25,3)	---
İL-18 (pg/ml)	8,54±4,14	31,68±11,43	85,05±19,80	210,2±128,29	---
Gündüz sis. KB	127,52±13,13	125,29±13,10	127,37±12,01	132,80±13,02	0,028
Gündüz sis. KB değ.	15,10±5,92	15,89±6,53	16,56±6,52	16,14±5,68	AD
Gündüz dia. KB	85,43±9,75	82,19±8,73	85,57±8,84	90,19±9,77	<0,0001
Gündüz dia. KB değ.	15,29±6,40	15,21±6,33	17,68±15,86	15,83±6,61	AD
Gece sis. KB	116,22±13,72	111,63±18,85	115,20±12,89	122,04±14,29	0,008
Gece sis. KB değ.	10,34±3,42	10,00±3,25	10,66±4,41	11,93±4,76	AD
Gece dia. KB	72,97±8,79	70,95±9,18	71,98±8,37	78,03±10,25	0,001
Gece dia. KB değ.	9,59±2,99	9,32±3,23	10,48±4,13	12,63±11,47	AD
24 saatlik sis. KB	124,35±12,86	121,89±12,09	123,66±11,50	129,65±13,02	0,014
24 saatlik sis. KB değ.	15,57±5,18	15,69±5,11	16,73±5,77	16,55±4,94	AD
24 saatlik dia. KB	82,06±8,90	78,82±7,77	81,45±7,96	86,79±9,43	<0,0001
24 saatlik dia. KB değ.	17,67±15,34	15,07±5,02	16,05±5,57	16,39±5,87	AD
Gündüz nabız basıncı	42,09±7,07	43,10±6,83	41,81±6,13	42,61±6,79	AD
Gece nabız basıncı	43,26±8,95	40,68±17,28	43,22±6,82	44,01±8,44	AD
24 saatlik nabız basıncı	42,28±7,41	43,06±6,75	42,21±6,03	42,86±7,13	AD
SVK (gr)	154,18±40,49	156,86±39,57	175,55±41,33	183,10±43,69	0,001
SV KI (gr/m ²)	83,9±24,93	82,92±23,16	89,37±25,15	92,77±27,73	AD
Sokolow lyon(mm)	22,41±7,98	21,70±6,93	23,24±6,48	23,48±7,68	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Grup1: 0-25.persentil, Grup 2: 25-50. persentil, Grup 3: 50-75.persentil, Grup 4 : 75-100. Persentil.

Değ: Değişkenlik, Dia : Diyastolik, KB : Kan basıncı, İL: İnterlökın, Sis : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKI : Sol ventrikül kütle indeksi kısaltması olarak kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.14. İnterlökin-18 ile kan basıncı ve hedef organ hasarı arasındaki ilişki

	IL-18	
	r	p
Gündüz sistolik kan basıncı	0,213	0,003
Gündüz diyastolik kan basıncı	0,223	0,002
Gece sistolik kan basıncı	0,202	0,004
Gece diyastolik kan basıncı	0,225	0,001
24 saatlik sistolik kan basıncı	0,223	0,002
24 saatlik diyastolik kan basıncı	0,243	0,001
Sol ventrikül kütlesi (gr)	0,257	<0,0001
Sol ventrikül kütle indeksi (gr/m ²)	0,187	0,008

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

Deneklerimizi IL-18 çeyrekliklerine göre gruplara ayırıp incelediğimizde dördüncü çeyreklikteki hastaların gündüz / gece / 24 saatlik sistolik / diyastolik KB ikinci çeyreklik gruba göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca dördüncü çeyrekliğin SVK birinci ve ikinci çeyreklik gruba göre yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.13).

İnterlökin-18 düzeyi ile gündüz / gece / 24 saatlik sistolik / diyastolik KB, SVK ve SVKİ arasında korelasyon analizi yaptığımızda zayıf fakat anlamlı doğrusal bir ilişki saptadık (Tablo 4.14).

4.4. Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonuna Göre Oluşturulan Grupların Karşılaştırılması

Deneklerimizi sistolik ve diyastolik noktürnal kan basıncı düşüşü yüzdesine göre non-dipper, dipper ve ekstrem dipper olarak üç gruba ayırarak analiz ettik.

Tablo 4.15. Noktürnal sistolik kan basıncı düşüşü yüzdesine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	Non-dipper	Dipper	Ekstrem dipper	p
Denek sayısı / yüzde	116 (58,6)	74(37,3)	8 (4,1)	---
Yaş (yıl)	40,87±12,41	41,00±10,51	41,38±10,93	AD
VKİ (kg/m ²)	27,52±10,90	27,53±4,12	26,67±6,40	AD
Gündüz sis. KB	127,90±13,51	128,42±12,13	131,75±15,10	AD
Gündüz sis. KB değ.	14,79±5,62	16,95±6,30	22,79±6,72	<0,0001
Gündüz dia. KB ort.	84,53±9,53	87,54±9,65	89,34±9,23	AD
Gündüz dia. KB değ.	15,51±11,20	16,21±6,60	21,11±8,30	AD
Gece sis. KB	120,87±16,50	110,62±10,72	102,01±12,48	<0,0001
Gece sis. KB değ.	10,81±3,93	10,66±4,39	10,23±2,45	AD
Gece dia. KB	76,46±9,23	69,96±8,27	63,10±5,81	<0,0001
Gece dia. KB değ.	10,88±8,03	10,11±3,77	8,90±2,31	AD
SVK (gr)	171,81±43,54	161,53±42,53	159,00±27,11	AD
SVKİ (gr/m ²)	90,60±24,61	81,57±26,90	91,44±12,35	AD
Sokolow lyon (mm)	23,14±7,11	22,11±7,57	22,00±7,19	AD
24 saatlik sis. KB	126,11±13,10	123,31±11,48	121,95±15,43	AD
24 saatlik sis. KB değ.	14,45±4,48	17,92±5,09	24,14±4,43	<0,0001
24 saatlik dia. KB	82,16±8,97	82,66±9,02	80,71±9,19	AD
24 saatlik dia. KB değ.	14,40±4,96	17,22±5,43	22,08±5,74	<0,0001
hs CRP (mg/dl)	3,34±4,89	2,56±3,63	2,81±5,49	AD
IL-10 (pg/ml)	4,73±5,18	4,55±4,71	5,44±8,16	AD
TNF-α (pg/ml)	8,11±16,03	5,95±6,92	12,93±15,65	AD
IL- 18 (pg/ml)	90,71±118,34	75,97±73,71	66,94±60,15	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Değ: Değişkenlik, Dia : Diyastolik, hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, KB : Kan basıncı, Ort. : ortalama, IL: İnterlökin , Sis : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa, VKİ : Vücut kütle indeksi anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Tablo 4.16. Noktöurnal diyastolik kan basıncı düşüşü yüzdesine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	Non-dipper	Dipper	Ekstrem dipper	p
Denek sayısı / yüzde	58 (29,3)	91 (46)	49 (24,9)	--
Yaş (yıl)	40,87±12,41	41,00±10,51	41,38±10,93	AD
VKİ (kg/m ²)	27,52±10,90	27,53±4,12	26,67±6,40	AD
Gündüz sis. KB	127,90±13,51	128,42±12,13	131,75±15,10	AD
Gündüz sis. KB değ.	14,79±5,62	16,95±6,30	22,79±6,72	<0,0001
Gündüz dia. KB ort.	84,53±9,53	87,54±9,65	89,34±9,23	AD
Gündüz dia. KB değ.	15,51±11,20	16,21±6,60	21,11±8,30	AD
Gece sis. KB	120,87±16,50	110,62±10,72	102,01±12,48	<0,0001
Gece sis. KB değ.	10,81±3,93	10,66±4,39	10,23±2,45	AD
Gece dia. KB	76,46±9,23	69,96±8,27	63,10±5,81	<0,0001
Gece dia. KB değ.	10,88±8,03	10,11±3,77	8,90±2,31	AD
SVK (gr)	171,81±43,54	161,53±42,53	159,00±27,11	AD
SVKİ (gr/m ²)	90,60±24,61	81,57±26,90	91,44±12,35	AD
Sokolow lyon (mm)	23,14±7,11	22,11±7,57	22,00±7,19	AD
24 saatlik sis. KB	126,11±13,10	123,31±11,48	121,95±15,43	AD
24 saatlik sis. KB değ.	14,45±4,48	17,92±5,09	24,14±4,43	<0,0001
24 saatlik dia. KB	82,16±8,97	82,66±9,02	80,71±9,19	AD
24 saatlik dia. KB değ.	14,40±4,96	18,63±12,68	22,08±5,74	0,001
hs CRP (mg/l)	3,34±4,89	2,56±3,63	2,81±5,49	AD
İL-10 (pg/ml)	4,73±5,18	4,55±4,71	5,44±8,16	AD
TNF-α (pg/ml)	8,11±16,03	5,95±6,92	12,93±15,65	AD
İL-18 (pg/ml)	90,71±118,34	75,97±73,71	66,94±60,15	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.

Değ: Değişkenlik, Dia : Diyastolik, hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, KB : Kan basıncı, Ort. : ortalama, İL: İnterlökin , Sis : Sistolik, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa, VKİ : Vücut kütle indeksi anlamında kullanılmıştır. Kan basıncı değerleri mmHg olarak verilmiştir.

Deneklerimizi noktöurnal sistolik ve diyastolik KB düşüşü oranına göre gruplara ayırdığımızda her iki grupta da, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliği ve gündüz sistolik KB değişkenliği non-dipper grubundan ekstrem dipper grubuna doğru artmaktaydı. Fakat hedef organ hasarı ve interlökinler açısından, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.16 ve Tablo 4.17).

4.5. Kan Basıncı Değişkenlikleri Çeyreklik Gruplarının Karşılaştırılması

Deneklerimizi 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı standart sapma değerleri persentillerine göre dört gruba ayırarak, grupları birbirleriyle karşılaştırdık. Gruplar, her bir kan basıncı değişkenliği için, Grup1= 0-25.persentil, Grup 2= 25-50. Persentil, Grup 3: 50-75.persentil, Grup 4 : 75-100. persentil olarak tanımlandı.

Tablo 4.17. Gündüz sistolik kan basıncı değişkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	Çeyreklik 1	Çeyreklik 2	Çeyreklik 3	Çeyreklik 4	p
Denek sayısı / yüzde	51 (25,8)	50 (25,3)	48 (24,2)	49 (24,7)	---
SVK (gr)	163,49±38,33	171,62±45,48	168,77±42,62	166,02±45,31	AD
SVKİ (gr/m ²)	84,20±26,70	87,12±27,89	90,73±24,85	87,18±22,14	AD
Sokolow Lyon	24,39±7,23	23,06±7,54	21,98±7,05	21,31±7,08	AD
hs CRP (mg/l)	3,33±5,38	2,77±3,63	2,49±3,39	3,48±5,14	AD
IL- 10 (pg/ml)	4,11±3,60	4,84±4,98	5,80±6,96	4,07±4,43	AD
TNF-α (pg/ml)	5,41±5,02	7,39±8,26	7,57±8,85	9,70±23,48	AD
IL-18 (pg/ml)	64,82±64,46	96,85±146,48	77,37±78,41	98,33±97,62	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır.hsCRP : Yüksek duyarlılık CRP, IL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Gündüz sistolik KB değişkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.17).

Tablo 4.18. Gündüz diyastolik kan basıncı değişkenliği çeyrek gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	Çeyreklik 1	Çeyreklik 2	Çeyreklik 3	Çeyreklik 4	p
Denek sayısı / yüzde	50 (25,3)	49 (24,7)	50 (25,3)	49 (24,7)	----
SVK (gr)	167,16±41,98	174,69±40,86	162,90±42,26	165,14±46,26	AD
SVKİ (gr/m ²)	84,65±29,01	88,52±27,49	88,99±22,19	86,90±22,88	AD
Sokolow lyon	25,04±7,54	22,55±6,49	21,30±7,42	21,92±7,23	AD
hs CRP (mg/l)	3,40±5,01	2,73±4,19	2,87±3,95	3,09±4,76	AD
İL- 10 (pg/ml)	4,49±4,55	4,17±4,28	6,16±6,88	3,93±4,11	AD
TNF-α (pg/ml)	5,72±7,50	7,90±8,66	7,06±5,81	9,33±23,66	AD
İL-18 (pg/ml)	97,01±143,29	66,50±79,67	90,55±92,97	82,52±77,02	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Gündüz diyastolik KB değişkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4.19. Gece sistolik kan basıncı değişkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	Çeyreklik 1	Çeyreklik 2	Çeyreklik 3	Çeyreklik 4	p
Denek sayısı/yüzde	49 (24,7)	52 (26,3)	51 (25,8)	46 (23,2)	--
SVK (gr)	163,02±43,80	166,17±34,59	164,45±42,13	176,93±50,14	AD
SVKİ (gr/m ²)	89,43±20,53	87,12±22,65	81,76±30,85	91,20±26,20	AD
Sokolow lyon	21,43±7,77	23,19±7,39	22,71±6,98	23,52±6,95	AD
hs CRP (mg/l)	3,44±5,26	2,69±3,69	2,77±3,90	3,25±5,04	AD
İL- 10 (pg/ml)	5,04±5,11	4,71±5,72	4,41±4,72	4,63±5,00	AD
TNF-α (pg/ml)	8,66±9,09	5,84±5,17	5,98±5,77	9,80±24,79	AD
İL-18 (pg/ml)	75,97±75,57	64,75±62,71	67,68±64,09	133,45±164,39	0,002

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Gece sistolik KB değişkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında 4. grubun İL-18 seviyeleri diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.19).

Tablo 4.20. Gece diyastolik kan basıncı değışkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	çeyreklik 1	çeyreklik 2	çeyreklik 3	çeyreklik 4	p
Denek sayısı/yüzde	50 (25,3)	50 (25,3)	49 (24,7)	49 (24,7)	-----
SVK (gr)	165,48±42,82	162,64±42,44	164,00±38,86	177,82±46,28	AD
SVKİ (gr/m ²)	89,16±22,36	82,08±29,10	87,16±22,41	90,70±27,06	AD
Sokolow Lyon	22,76±8,27	21,38±7,08	22,61±6,48	24,10±7,09	AD
hs CRP (mg/l)	3,92±5,70	2,21±3,43	2,38±3,03	3,61±5,07	AD
İL- 10 (pg/ml)	4,36±4,05	4,74±5,03	4,77±6,09	4,92±5,29	AD
TNF-α (pg/ml)	7,79±8,44	5,58±5,99	6,27±6,17	10,37±23,92	AD
IL-18 (pg/ml)	77,89±79,31	64,53±59,10	70,25±78,61	124,84±155,25	0,012

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değer anlamında kullanılmıştır.
hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Gece diyastolik KB değerkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında 4. grubun İL-18 seviyeleri diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4.20).

Tablo 4.21. Yirmi dört saatlik sistolik kan basıncı değerkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	çeyreklik 1	çeyreklik 2	çeyreklik 3	çeyreklik 4	p
Denek sayısı / yüzde	50 (25,3)	50 (25,3)	49 (24,7)	49 (24,7)	---
SVK (gr)	165,86±39,90	165,64±39,98	169,53±44,63	168,84±47,45	AD
SVKİ (gr/m ²)	85,44±26,59	84,78±27,35	90,53±25,19	88,37±22,61	NS
Sokolow Lyon	23,96±7,38	24,38±7,35	20,10±6,76	22,33±6,99	0,013
hs CRP (mg/l)	3,42±5,64	2,44±3,19	3,15±3,47	3,11±5,16	AD
İL- 10 (pg/ml)	4,90±4,91	4,00±4,36	5,52±5,66	4,38±5,51	AD
TNF-α (pg/ml)	5,49±4,74	6,50±6,11	8,34±8,90	9,71±24,13	AD
IL-18 (pg/ml)	69,59±71,38	65,35±65,28	109,25±150,68	93,47±94,98	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değer anlamında kullanılmıştır.
hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Yirmi dört saatlik sistolik KB değerkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.21).

Tablo 4.22. Yirmi dört saatlik diyastolik kan basıncı değışkenliği çeyreklik gruplarının hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırılması

	çeyreklik 1	çeyreklik 2	çeyreklik 3	çeyreklik 4	p
Denek sayısı / yüzde	51 (25,8)	48 (24,2)	51 (25,8)	48 (24,2)	--
SVK (gr)	170,71±37,14	166,65±43,55	164,86±43,82	167,54±47,40	AD
SVKİ (gr/m ²)	87,01±28,68	84,79±24,45	90,53±23,16	86,51±25,45	AD
Sokolow lyon	23,25±7,76	23,73±6,52	21,59±7,26	22,29±7,49	AD
hs CRP	3,38±5,46	2,60±3,32	3,19±4,17	2,91±4,72	AD
IL- 10 (pg/l)	4,65±4,66	4,47±5,74	5,75±5,22	3,85±4,81	AD
TNF-α (pg/ml)	5,29±5,03	7,06±6,57	7,44±8,20	10,33±24,37	AD
IL-18 (pg/ml)	79,18±83,01	87,44±146,25	88,63±88,31	81,76±80,14	AD

Her grup için değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. hsCRP : Yüksek duyarlıklı CRP, İL: İnterlökin, SVK : Sol ventrikül kütlesi, SVKİ : Sol ventrikül kütle indeksi, TNF-α : Tümör nekrotizan faktör alfa anlamında kullanılmıştır.

Yirmi dört saatlik sistolik KB değışkenliği çeyreklik grupları, hedef organ hasarı ve inflamatuvar belirteçler yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.22).

Tablo 4.23. İnterlökin-18 ile gece kan basıncı değışkenliği arasındaki ilişki

	İnterlökin-18	
	r	p
Gece sistolik kan basıncı değışkenliği	0,232	0,001
Gece diyastolik kan basıncı değışkenliği	0,571	<0,0001

P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır. r pearson korelasyon katsayısını göstermektedir.

Ayrıca kan basıncı değışkenlikleri ile IL-18 arasında yaptığımız korelasyon analizinde gece sistolik ve diyastolik KB değışkenliği ile IL-18 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki saptadık. Tablo 4.23'te gece kan basıncı değışkenliği ile IL-18 arasındaki korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 4.24. Kan basıncı değışkenliği ile sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) arasındaki ilişki

	r	p
Gündüz sistolik KB değışkenliği	0,094	AD
Gündüz diyastolik KB değışkenliği	-0,014	AD
Gece sistolik KB değışkenliği	0,066	AD
Gece diyastolik KB değışkenliği	0,139	AD
24 saatlik sistolik KB değışkenliği	0,082	AD
24 saatlik diyastolik KB değışkenliği	0,054	AD

KB : Kan basıncı, AD: istatistiksel olarak anlamlı değil anlamında kullanılmıştır. r değeri Pearson korelasyon katsayısını simgelemektedir.
P<0,05 istatistiksel anlamlı değer olarak alınmıştır.

Deneklerimizi gündüz gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değışkenliği değerlerine göre gruplara ayırdığımızda gruplar arasında hedef organ hasarı belirteçleri açısından anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4.17-4.23). Kan basıncı değışkenlikleri ile hedef organ hasarı arasında korelasyon analizi yaptığımızda da doğrusal bir ilişki saptamadık. Tablo 4.24'te kan basıncı değışkenliği ile SVKİ arasındaki korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir.

5.TARTIŞMA

5.1. Kan Basıncı ve Hedef Organ Hasarı İlişkileri

Çalışmamızda, gerek AKB ölçümüne göre gündüz ve gece KB yüksekliği yönünden 2 gruba bölündüklerinde (Tablo 4.5), gerekse de 24 saatlik KB değerlerine göre değerlendirildiklerinde (Tablo 4.6), hipertansif olanlarda, hedef organ hasarı belirteci olan ekokardiyografik SVK, SVKİ ve EKG ile saptanan Sokolow-Lyon indeksi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Oysa denekler ofis kan basıncına göre evrelenerek dört gruba ayrıldığında (Tablo 4.2), bu belirteçler açısından anlamlı bir sonuç bulunmamıştır. Bu durum AKB ölçümlerinin, hipertansiyon aracılı hedef organ hasarını belirlemede muayenehane ölçümlerine göre daha değerli olduğunu gösteren diğer çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (7, 61, 75).

5.2. Kan Basıncı ve İnflamasyon İlişkisi

Yüksek duyarlıklı CRP çeyreklikleri ile yapılan analizde (Tablo 4.7), 4. çeyrekliğin gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve gece diyastolik KB, ilk çeyreklikten yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, hsCRP ile gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik KB arasında zayıf fakat doğru orantılı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 4.8). Artan sistolik KB değerlerine artan hsCRP konsantrasyonları eşlik etmektedir. Bu bulgumuz da hipertansiyon ile yüksek hsCRP değerleri arasında ilişkinin saptandığı literatür verileri ile uyumludur (3, 32).

Çalışmamızda, ofis (Tablo 4.2) ve AKB ölçümüyle gündüz/gece kan basıncının değerlendirmesine göre yapılan incelemelerde (Tablo 4.5 ve 4.6), normotansif ve hipertansif gruplar arasında kan interlökin düzeyleri açısından anlamlı fark saptamadık da, ofis kan basıncı verilerine göre evre 3 hipertansiyonu bulunan hastaların TNF- α seviyeleri, evre 1'e kıyasla yüksekti (Tablo 4.3). Ancak, ofis kan basınçları ile TNF- α düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 4.4). Oysa, AKB ölçümüyle elde edilen 24 saatlik kan basıncı değerlerine göre yapılan analizde (Tablo 4.6), hipertansiflerde, IL-18 yüksekliği olduğunu ve tüm çalışma grubunda AKB ortalamaları (gündüz, gece

ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB ortalamaları) ile IL-18 seviyeleri arasında doğru orantılı bir ilişki görüldüğünü saptadık (Tablo 4.14). Bu konuda literatürde bulabildiğimiz en geniş çaplı araştırma, Blankenberg ve arkadaşları'nın KV hastalığı olmayan 50-55 yaş arası 10600 hasta üzerinde yaptığı (PRIME) çalışması olup, onda, IL-18 seviyeleri ile HT arasında ilişki saptanmamıştır (52). Bu çalışma, IL-18 seviyeleriyle gelecekte koroner hadise geçirme riski arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla tasarlanmış, dar bir yaş aralığında, yalnızca erkeklerde ve ofis KB ölçümüyle çalışılmıştır. Biz, PRIME çalışmasında IL-18 ile HT arasında ilişki saptanmamasını bu nedenlere bağlıyoruz. Aksine, Vilarrasa ve arkadaşlarının 15-70 yaş arası 261 sağlıklı denek üzerinde yaptığı çalışmada, IL-18 seviyeleri, HT ile ilişkili bulunmuştur (14). Bu çalışma, KB'nın sadece ofis ölçümüyle değerlendirilmiş olması nedeniyle çalışmamızdan farklılık gösterse de, incelenen yaş aralığının geniş olması (15-70 yaş) ve elde edilen korelasyon katsayısının benzerliği bakımından çalışmamızdaki tasarım ve sonuçlarla oldukça uyumludur. Bunun da ötesinde, çalışmamızda AKB verilerini kullanmış olmamızın bir üstünlük olduğunu düşünüyoruz. Böylece IL-18 ile KB arasındaki ilişkiyi daha güçlü bir şekilde ortaya koymuş olduk.

5.3. İnflamatuar Belirteçler ve Hedef Organ Hasarı İlişkisi

Tümör nekrotizan faktör alfa çeyreklikleriyle yaptığımız analizde (Tablo 4.9) gruplar arasında SVKİ açısından anlamlı bir fark bulmamış olmamıza rağmen, tüm çalışma grubunun verileri incelendiğinde, TNF- α seviyeleri ile SVKİ arasında zayıf fakat anlamlı bir ilişki olduğunu gördük (Tablo 4.10). Bu bulgumuz hipertansiyon ile artmış TNF- α düzeylerinin ilişkili olduğunu gösteren çalışma bulguları ile uyumludur (13).

İnterlökin-10'un dördüncü çeyreklik grubunun SVKİ, ikinci gruba göre yüksektir (Tablo 4.11). İnterlökin-10 ile SVKİ arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon saptadık (Tablo 4.12). Bu bulgu, artan IL-10 kan düzeyleriyle birlikte bireylerin SVKİ'nin arttığını göstermektedir. Sol ventrikül kütle indeksi yüksek olan bireylerin artmış KV risk ile karşı karşıya oldukları bilinen bir gerçektir.

Bizim bulgumuz ise, literatürde İL-10 seviyelerinin akut miyokard infarktüsü, kararlı ve kararsız anjina pectoris gibi vasküler olaylarda kötü prognoz ile ters orantılı olduğu gerçeği (53, 57) ile çelişir görünmektedir. Bu çelişkili bulgunun nedeni çalışmamızdaki küçük örneklem hacmi ile kısmen açıklanabilir.

İnterlökin-18'in dördüncü çeyrekliğinin SVK ve SVKİ, birinci ve ikinci çeyreklik gruba göre yüksektir (Tablo 4.13). İnterlökin-18 ile SVKİ arasında korelasyon analizi yaptığımızda da, zayıf fakat anlamlı bir ilişki saptadık (Tablo 4.14). Artan İL-18 seviyeleri ile artmış sol ventrikül kütle indeksi ile ilişkilidir. Bu bulgu beklediğimiz bir bulgudur çünkü çalışmamızda 24 saatlik AKB verileriyle deneklerimizi ikiye ayırdığımızda, normotansiflere göre hipertansiflerin İL-18 seviyelerinin yaklaşık iki kat yüksek olduğunu ve tüm çalışma grubunda KB ortalamaları ile İL-18 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunu saptamıştık (Tablo 4.5 ve 4.14). Bu sonuçlar doğal olarak hipertansiyon aracılı bir hedef organ hasarı belirteci olan SVKİ ile İL-18 arasında doğrusal bir ilişki saptamamıza neden olmuştur. İnterlökin-18 ile ilgili bulgularımız hep birlikte değerlendirildiğinde gelecekte İL-18'in bir hipertansiyon belirteci olarak kullanılabileceğini öngörmek mümkündür.

5.4. Kan Basıncı Değişkenliği ve İnflamasyon İlişkisi

Kan basıncı değişkenliği, hedef organ hasarı ve KV olaylarla ilişkilidir. (76). Bu değişkenlik, kısa ve uzun vadeli olarak ikiye ayrılır, invaziv ve non invaziv yollarla ölçülebilir. Kısa süreli KB değişikliğini düzenleyen sistemin baroreseptörler olduğu düşünülür. Bu teoriye göre, hipertansif yaşlılarda görülen artmış KB değişkenliği, yaşlılık yüzünden azalan baroreseptör duyarlılığı ve artmış arteriyel sertlik ile açıklanmaktadır. Azalmış baroreseptör duyarlılığı, mental ve fiziksel uyarılar karşısında abartılı KB yanıtı, ortostatik hipotansiyon ve postprandiyal hipotansiyon gibi anormal olaylara neden olmakta, bu da, artmış KB değişkenliğiyle sonlanmaktadır. Çalışmalarda, KB değişkenliği ile kalp hızı değişkenliği arasında ters bir ilişki saptanması da, artmış KB değişkenliğinin baroreseptör aracılı nörojenik mekanizmayla olduğu tezini dolaylı olarak destekler niteliktedir.

Bu nedenlerle, KB değişkenliğini ölçmekte kullanılacak bir yöntemin baroreseptör fonksiyonlarını ortaya koyabilecek kadar hassas olması gerekliliği kaçınılmazdır. Kan basıncı değişkenliğinin intraarteriyel yolla ölçülmesi, atımdan atıma olan değişiklikleri bile ölçmeye izin verdiği için, bu konuda altın standart sayılmaktadır. Ancak, invazif olması, maliyetinin yüksek olması ve vasküler giriş yeriyle ilgili komplikasyonlara açık olması bakımından çeşitli dezavantajlara da sahiptir.

Kan basıncı değişkenliğinin 24 saatlik AKB ile ölçülmesi, az önce saydığımız dezavantajların bertaraf edilmesini sağlamakta, fakat başka dezavantajları da beraberinde getirmektedir. Ateroskleroz sürecinde arter duvarında gözlenen fiziksel değişiklikler, özellikle yaşlılık, diyabet, kronik böbrek yetersizliği gibi durumlarda manşon ölçümlerinin arter lümenindeki basıncı yansıtmadaki duyarlılığının azalmasına neden olmaktadır. Ayrıca AKB lmnn sürekli değil, periyodik olarak KB lmne olanak tanınması, ölçüm sıklığını KB değişkenliğini yansıtmadaki en önemli faktör haline getirmektedir. lm sıklığının artmasının baroreseptör duyarlılığını göstermek açısından bir avantaj olduğu düşünülebilir. Bu noktada en yüksek ölçüm aralığının ne olduğu sorusu akla gelmektedir. Ambulatuvar kan basıncı değişkenliği ile hipertansiyon aracılı hedef organ hasarı ve KV mortalite ve morbidite arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda, ilk olarak 15-20 dakikada bir yapılan ölçüm sonuçlarından elde edilen değişkenliğin KV risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76). Daha sonra benzer bulgular 30 dakikada bir ölçüm yapılan çalışmalarla da elde edilmiştir (64). Bilindiği gibi, baroreseptör aracılı KB ve kalp hızı yanıtları, nöroendokrin yollar aracılığıyla oluşmaktadır. Bu yanıtların dakikalar-saniyeler içinde oluştuğu gerçeği, AKB lm ile saptanan KB değişkenliğinin sadece baroreseptör fonksiyonlarına ve kısa vadeli nöroendokrin yanıtlara bağlanmasını zorlaştırmaktadır. Günümüzde, 24 saatlik AKB lm ile saptanan KB değişkenliğini, azalmış baroreseptör duyarlılığı dışında anlamlandırabilecek yeni teorilere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda hipertansiyon, aterosklerotik hastalıklar ile inflamasyon arasında ilişkilerin bulunduğunu gösteren artan sayıda veri bulunmaktadır. Hipertansiyon hastalarında hsCRP ve TNF- gibi inflamatuvar belirteçlerin normotansiflere göre

yüksek olması, damar duvarı üzerinde salınımlı basınç yükünün inflamasyon ve oksidatif stresi tetiklediği gibi bilgiler ve hipertansiflerde artmış kan basıncı değişkenliğinin sıkça görülmesi, bizi KB değişkenliği ile inflamasyon arasında da bir ilişkinin olması gerektiği düşüncesine yönlendirmiştir.

Çalışmamızda 24 saatlik AKB verilerine göre hastaları normotansif ve hipertansif olarak iki gruba ayırdığımızda, hipertansif grupta, gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliğinin normotansif gruba göre daha yüksek olduğunu saptadık (Tablo 4.6). Bu bulgumuz, hipertansiyon ile artmış KB değişkenliği arasındaki ilişkiyi ortaya koyan diğer çalışma verileriyle uyum içerisindedir.

Kan basıncı değişkenliği ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla gündüz/gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliğini çeyreklik gruplara ayırdığımızda, gece sistolik ve diyastolik KB değişkenliği en yüksek olan dördüncü çeyreklikteki deneklerin İL-18 seviyelerinin ,diğer çeyreklik gruplardan yüksek olduğunu saptadık (Tablo 4.19 ve 4.20). Aynı zamanda İL-18 seviyeleri ile gece sistolik ve diyastolik KB değişkenliği arasında korelasyon analizi ile doğrusal bir ilişki bulduk (Tablo 4.23). Gece kan basıncı değişkenliği, artmış İL-18 seviyeleri ile ilişkilidir diyebiliriz.

İnterlökin-18'in, aterosklerotik plak oluşumu ve aktivitesi ile ilgili olduğunu, artmış İL-18 konsantrasyonlarının, artmış aterosklerotik plak oluşumu ve artmış aterom plak rüptürü riski ile bağlantılı olduğu çeşitli deneysel ve klinik çalışmalarla ortaya konmuştur. Akut miyokard infarktüsü, kararsız anjina pectoris gibi KV olayların, sabah 06-08 arasındaki zaman aralığında kümelenme eğiliminde olduğu gerçeğini de göz önünde bulundurursak, gece KB değişkenliğinin artışı ile, artmış İL-18 arasında saptadığımız bu ilişkinin, artmış plak aktivitesi ile de ilintili olabileceğini düşünmek mümkündür. Bildiğimiz kadarıyla bu bulgu tıp literatüründe yeni bir bulgudur ve çalışmamızda irdelediğimiz KB değişkenliği ile inflamasyon/plak aktivitesi arasındaki ilişkiyi aydınlatmaya yönelik çalışmaları özendirmektedir.

İnterlökin-18 dışında diğer sitokin düzeyleriyle AKB değişkenlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık.

5.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Hedef Organ Hasarı İlişkisi

Ohasama (64) ve Pamela (9) verilerinin aksine, tüm çalışma grubunda gündüz, gece ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliği grupları arasında (Tablo 4.24) ile SVKİ arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Bu durumun nedeni, üzerinde çalıştığımız denek sayısının (n=198) Ohasama ve Pamela'ya kıyasla azlığı olabilir (Ohasama'da 1542, Pamela'da ise 1648 denek ile çalışılmıştır).

5.6. Kan Basıncı Sirkadiyen Varyasyonu ve İnflamasyon İlişkisi:

Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada, ekstrakranial internal karotis arterinde ciddi darlığı bulunan asemptomatik hipertansif bireylerin atarektomi örneklerinde plak aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülen histokimyasal özellikler (artmış makrofaj infiltrasyonu, artmış metalloproteinaz düzeyleri vb) incelenmiş ve vakalarda AKB monitörizasyonu ile sabah KB artışı olup olmadığı araştırılmıştır (58). Bu çalışmada, sabah erken saatlerde KB'nda yükselme olan hipertansiyon hastalarının aterosklerotik plaklarının, olmayanlardan daha kararsız bir yapıya sahip olabilecekleri hipotezi kurulmuştur. Çalışmanın sonuçları bu hipotezi destekler nitelikte olup, sabah KB yüksekliği olan hipertansiflerin aterosklerotik plaklarında, artmış plak rüptür riski ile ilişkili histokimyasal özellikler, sabah KB yüksekliği olmayandan daha zengin bulunmuştur (58). Biz sabah saatleri ile gündüz uyanıklık saatleri arasındaki KB farkını tanımlamak amacıyla dipping yüzdelerini kullandık. Bu sayede nokturnal KB düşüş yüzdesi yüksekten düşüğe doğru ekstrem dipper, dipper ve non-dipper olarak sıralanabilir. Hipotezimize göre İL-10 seviyelerinin de bu sıraya göre büyükten küçüğe doğru sıralanıyor olmasını bekleriz.

İnterlökin-10'un, makrofajlar, T-lenfositleri, NF-KB, matriks metalloproteinazları ve kollajen içeriği gibi plak stabilizasyonu ile ilişkili faktörler üzerinde olumlu etkileri olduğunu biliyoruz (54, 56). Bu nedenle, literatür bilgileriyle, aşikar aterosklerotik hastalığı olmayan hipertansif hastalarda, kan İL-10 seviyesiyle sabah saatlerindeki KB artışı arasında ters orantı olacağını beklemek, tutarlı bir hipotez gibi görünmektedir. Çalışmamız sonuçları incelendiğinde ise, İL-10 düzeyleri dört çeyreklige ayrıldığında, üçüncü

eyreklikteki hastaların noktrnel sistolik KB düşüş yüzdesi, birinci çeyrekliğe göre düşük bulunmuştur (Tablo 4.11). Ayrıca, İL-10 ile sistolik ve diyastolik dipping arasında korelasyon analizi yapıldığında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.12). Bu bulgular hipotezimizle çelişmektedir, çünkü hipotezimiz İL-10 düzeyleri arttıkça sistolik ve/veya diyastolik dipping yüzdesinin artmasını öngörmektedir. Bu durum, örneklem hacmimizin, bu hipotezi test etmeye yetecek büyüklükte olmaması olabilir. Diğer bir açıklama, kan İL-10 seviyesinin, noktrnel KB düşüş paterninden daha çok, bireyin aktif ateroskleroz plağı yükü ile ilişkili olması ve noktrnel dipping'in tek başına İL-10 seviyesini etkilememesi olabilir.

Deneklerimizi noktrnel KB sirkadiyen değişim yüzdesine göre non-dipper, dipper ve ekstrem-dipper olarak üç gruba ayırarak incelediğimizde (Tablo 4.15 ve 4.16), sirkadiyen KB değişimi arttıkça, 24 saatlik sistolik ve diyastolik KB değişkenliğinin de arttığını gözlemledik. Bunun nedeni gece KB düşüş yüzdesi arttıkça, doğal bir sonuç olarak, 24 saatlik süreçte kaydedilen KB değerlerinin dağılım genişliğinin de artmasıdır. Kan basıncı değişkenliği ölçütü olarak standart sapma değerlerini kullanmaktayız, standart sapma da bir yaygınlık ölçütüdür ve yüksekliği, temsil ettiği değişkenin dağılım hacminin de yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle biz bu bulguyu gruplandırmanın doğasında olan matematiksel bir sonuç olarak kabul ediyoruz. Bu bulgumuzla uyumlu olarak, Ohasama çalışmasında (64) 24 saatlik KB değişkenliğinin, noktrnel KB düşüş yüzdesinden önemli ölçüde etkilendiği, noktrnel düşüş yüzdesi ne kadar yüksekse, 24 saatlik KB değişkenliğinin de o kadar yüksek olduğu saptanmıştır.

Biz alışmamızda KB sirkadiyen varyasyonu farklı olan gruplarda, çalıştığımız interlökinler arasında İL-10'da saptadığımız, ancak hipotezimize ters olan bulgu (Tablo 4.15 ve 4.16) dışında herhangi bir ilişki saptamadık. Bunun nedeninin, incelediğimiz interlökinlerin yarılanma ömrünün, kan basıncının sirkadiyen varyasyonunu interlökinler üzerine olan etkilerini tek bir İL-10 ölçümüyle değerlendirebilmek için gerekenden daha kısa olması olabilir. lğmz sitokinler arasında, yarılanma ömrü en uzun olan 19 saat ile hsCRP'dir, fakat literatür verileri, hsCRP'nin de, daha çok total KV risk ile

bağlantılı olduğunu göstermektedir (5). Kan basıncı yüksekliği ve artmış KB değişkenliği ise, total KV riski oluşturan faktörlerden yalnızca bir tanesidir. Bu nedenle interlökinlerin kan basıncı sirkadiyen ritmi tarafından bağımsız bir şekilde etkilendiğini öngörmek bizce tutarlı değildir.

5.7.Nabız Basıncı ve İnflamasyon İlişkisi

Bir milyon, KV hastalığı olmayan denek üzerinde yapılmış olan 61 çalışmanın meta-analizinde; sistolik ve diyastolik KB yüksekliğinin koroner olaylara bağlı ölüm ve inme riski ile ilişkili olduğu ve risk belirlemedeki önemlerinin birbirine benzer olduğu, nabız basıncının, risk belirlemedeki katkısının görece daha az olduğu ve bu belirleyici özelliğinin özellikle 55 yaş üstü bireylerde daha belirgin olduğu sonuçları ortaya çıkmıştır. Bu bilgi, büyük çoğunlukla muayenehane KB ölçümü ile yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (8).

İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılarda, artmış nabız basıncının artmış mortalite ve morbiditeyle ilişkili olması, yaşlı bireylerde artmış nabız basıncının artmış arteriyel sertliğin dolaylı bir göstergesi olmasına bağlanmaktadır (75). Çalışmamızda nabız basıncını değerlendirmekle beraber, arteriyel sertlikle ilişkili herhangi bir değerlendirme yapmadık. Bu durum, sunacağımız ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçların arteriyel sertlikle ilişkisini değerlendirmemizi zorlaştırmaktadır.

Biz çalışmamızda hs-CRP konsantrasyonlarına göre hastaları çeyreklik gruplara ayırarak, AKB ölçümü verilerinden elde ettiğimiz nabız basıncı değerleri ortalamalarını karşılaştırdık. En yüksek çeyreklikteki hastaların gündüz nabız basıncı ve yirmi dört saatlik nabız basıncının, en düşük çeyreklikteki hastalardan yüksek olduğunu saptadık (Tablo 4.7). Ayrıca korelasyon analizi yaptığımızda, hs-CRP ile gündüz nabız basıncı ve yirmi dört saatlik nabız basıncı arasında zayıf fakat anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (Tablo 4.8).

Sağlıklı denekler üzerinde artmış nabız basıncının artmış CRP düzeyleriyle ilişkili olduğu ilk olarak Abramson ve arkadaşlarının 2002’de yayınladıkları makalede ortaya konmuştur (75). Bu çalışmada 17 yaşın üzerinde 9867 denek ile çalışılmış ve nabız basıncı muayenehane ölçümleri üzerinden hesaplanmıştır. Deneklerin geniş bir yaş aralığında bulunması, çalışmamıza benzese de, bizim AKB ölçümü verilerinden elde ettiğimiz nabız basınçlarını kullanmamız bir üstünlük olarak düşünülebilir. Biz böylece muayenehane ölçümleriyle elde edilmiş olan bu ilişkiyi AKB ölçümü ile pekiştirmiş olduk. Çalışmamızda 20 ile 60 yaş arası denekler üzerinde çalıştık ve deneklerimizin %82,8’i 55 yaşın altındaydı. Deneklerin gündüz, gece ve 24 saatlik nabız basıncı değerlerinin %80’den fazlası (sırasıyla %88,4, %84,3 ve %87,4) nabız basıncı sınır değeri olarak öngörülen 50 mm Hg’dan azdı, bu nedenle, mevcut bilgilere göre nabız basıncının KV mortalite ve morbiditesini belirlemedeki değerinin nispeten daha düşük olduğu bir grup üzerinde çalışmış olduğumuzu söyleyebiliriz. Bu sınırlayıcı duruma rağmen nabız basıncı ile KV mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu bilinen yüksek duyarlıklı CRP ile nabız basıncı arasında bulduğumuz bu anlamlı ilişki nabız basıncı ile inflamasyon arasındaki ilişkinin bizce önemini artırmaktadır. Bu bulgu belki de total KV riski henüz düşük olan ve görece genç olan çalışma topluluğumuzda, artmış nabız basıncının, artmış arteriyel sertliğin bir göstergesi ve AKB verilerinden elde edilen nabız basıncı değerlerinin yaşlı hastalar için olduğu kadar genç bireyler için de önemli olduğunu gösteriyor olabilir. Çalışmamızda 55 yaş ve üzeri olan 33 denek vardı, aynı analizi bu denekler üzerinden yaptığımızda ise, gündüz, gece ve 24 saatlik nabız basıncı ile hsCRP arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşamadık. Literatür ile uyumsuz görünen bu bulgu, 55 yaş üstü denek sayımızın az olması ile açıklanabilir. Çalışmamızda görece düşük sayıda deneğin kullanılmış olması elde ettiğimiz bulguları topluma genelleştirmemizi zorlaştırmaktadır, bu nedenle, bu konuda söylenecek son söz, bu hipotezin toplum bazında test edilmesi sonrası söylenebilecektir.

Aynı şekilde TNF- α çeyreklikleriyle yapılan karşılaştırmada (Tablo4.9) en yüksek çeyreklikteki (4.çeyreklik) hastaların gündüz nabız basıncı, gece nabız

basıncı ve yirmi dört saatlik nabız basıncının, ikinci ve üçüncü çeyreklikteki hastalara göre yüksek olduğunu saptadık .Tümör nekrotizan faktör alfa düzeyleri ile gündüz, gece ve 24 saatlik nabız basıncı arasında korelasyon analizi yaptığımızda ise, anlamlı sonuçlar elde edemedik (Tablo 4.10). İnterlökin- 10 ve İL-18 çeyreklikleri ile nabız basıncı düzeyleri arasında ise, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=NS$).



6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; hsCRP ile gündüz/gece/24 saatlik sistolik KB yüksekliği arasında doğrusal ilişki bulunduğu saptanmıştır (Tablo 4.7). Benzer olarak, hsCRP ile nabız basıncı arasında doğrusal ilişki olduğu bulunmuştur (Tablo 4.8). TNF- α ile hedef organ hasarı belirteci olarak kullanılan; SVKİ (Tablo 4.10), İL- 18 seviyeleri ile, gece KB değişkenliği ve KB ortalamaları,SVK ve SVKİ (Tablo 4.13 ve 4.14), İL-10 ile SVK ve SVKİ arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo 4.12). Bu bulgular üzerinde çalıştığımız konunun henüz küçük bir bölümünü aydınlatabilmektedir.

Muhtemelen KB düzeyi; KB sirkadiyen değişimi ve değişkenliği, nörohümorale, inflamatuvar ve oksidatif stres gibi faktörlerin tamamından, henüz tam olarak aydınlatılamamış karmaşık yollarla etkilenmektedir. Bu nedenle, saydığımız bu faktörlerin yalnızca birinin, tek başına bu büyük tabloyu açıklıyor olması mümkün görünmemektedir. İnflamasyonun ile KB düzeyi, sirkadiyen varyasyonu ve kan basıncı değişkenliği arasındaki ilişkilerin tam olarak aydınlatılabilmesi için daha geniş çapta ve daha büyük örneklem hacmiyle araştırmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of the disease. *Lancet* 2002; 360:1347-1360.
2. Kharbanda RK, Walton B, Allen M, et al. Prevention of inflammation-induced endothelial dysfunction. *Circulation* 2002; 105:2600-2604.
3. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension*. 2005; 46:1118-1122.
4. Naya M, Tsukamoto T, Morita K, et al. Plasma interleukin-6 and tumor necrosis factor- α can predict coronary endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2007; 30: 541–548.
5. Pickering TG .Stress, inflammation, and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9(7):567-71.
6. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005; 46:156–161.
7. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med*. 2003; 348:2407–2415.
8. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007; 28 1462-1536.
9. Sega R, Corrao G, Bombelli M, et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population. Results from the PAMELA Study. *Hypertension*. 2002; 39:710-714.
10. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, et al. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension?. *J Hypertens* 2001; 19:857-861.

11. Niskanen L, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Inflammation, abdominal obesity, and smoking as predictors of hypertension. *Hypertension* 2004; 44:859e65.
12. Jialal I, Devaraj S. Role of C-reactive protein in the assessment of cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2003; 91:200e2.
13. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, et al. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF- α) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2005; 19:149-154.
14. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, et al. IL-18: relationship with anthropometry, body composition parameters, leptin and arterial hypertension. *Horm Metab Res*. 2006; 38:507-12.
15. Abramson JL, Lewis Cs, Murrah NV, et al. Relation of C-Reactive protein and tumor necrosis factor- α to ambulatory blood pressure variability in Healthy Adults. *Am J Cardiol*. 2006; 98:649-652.
16. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115–26.
17. Park JB, Touyz RM, Chen X, et al. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002; 15:78–84.
18. Inada Y, Wada T, Ojima M, et al. Protective effects of candesartan cilexetil (TCV-116) against stroke, kidney dysfunction and cardiac hypertrophy in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1997; 19:1079–1099.
19. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347:1557e65.
20. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111:1805.
21. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102:2165e8.

22. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med* 2006; 119:166.e17e28.
23. Rudnicka A. R., Rumley A, et al. Diurnal, seasonal, and Blood-Processing patterns in levels of circulating fibrinogen, fibrin D-Dimer, C-Reactive Protein, tissue plasminogen activator, and von Willebrand factor in a 45-year-old population. *Circulation* 2007; 115:996-1003.
24. Zebrack JS, Muhlestein JB, Horne BD et al. C-reactive protein and angiographic coronary artery disease: independent and additive predictors of risk in subjects with angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:632–7.
25. Ferreiros ER, Boissonnet CP, Pizarro R, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. *Circulation* 1999; 100:1958–63.
26. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42:240–245.
27. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*. 2003; 107:363–369.
28. Sesso HD, Wang L, Buring JE, et al. Comparison of Interleukin-6 and C-Reactive Protein for the Risk of Developing Hypertension in Women. *Hypertension* 2007; 49:304-310.
29. Patel R, Lawlor DA, Whincup P, Montaner D, et al. The detection, treatment and control of high blood pressure in older British adults: cross-sectional findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *J Hum Hypertens* 2006; 20 :733-41.
30. Sattar N, McConnachie A, O'Reilly D, et al. Inverse association between birth weight and C-reactive protein concentration in the MIDSPAN Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:583e7.
31. Schilaci G, Pirro M. C-reactive protein in hypertension: clinical significance and predictive value. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006; 16: 500-508.

32. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hypercholesterolemia. *Eur J Clin Invest* 2004; 34:335e41.
33. Schmid-Schonbein GW, Seiffge D, DeLano FA, et al. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 1991;17:323e30.
34. Bush E, Maeda N, Kuziel WA, et al. Chemokine receptor 2 is required for macrophage infiltration and vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 360e3.
35. Dörffel Y, Latsch C, Stuhlmüller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34:113e7.
36. Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, et al. High C-reactive protein levels in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 2003; 21:1841e6.
37. Ryan SM, Waack BJ, Weno BL, et al. Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation. *Am J Physiol* 1995; 268:H359e.
38. Lacy F, Kailasam MT, O'Connor DT, et al. Plasma hydrogen peroxide production in human essential hypertension: role of heredity, gender, and ethnicity. *Hypertension* 2000; 36:878e84.
39. Zhang ZH, Wei SG, Francis J, et al. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF in rat: the role of central prostaglandins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284:R916-R927.
40. La Marca BB, Cockrell K, Sullivan E, et al. Role of endothelin in mediating TNF- α induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension* 2005; 46: 82-86.
41. Mendall MA, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 273-277.
42. Sheau WHH, et al. Plasma tumor necrosis factor alpha levels and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Clin Exp Hypertens* 2000; 22: 595-606.
43. Nakamura, K, Okamura, H, Wada M, et al. Endotoxin-induced serum factor that stimulates gamma interferon production. *Infect. Immun.* 1989; 57:590–595.

44. Whitman SC, Ravisankar P, Daugherty A. Interleukin-18 enhances atherosclerosis in apolipoprotein E(-/-) mice through release of interferon-gamma. *Circ Res* 2002; 90:E34–8.
45. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of Interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: Implications for atherogenesis. *J Exp Med*. 2002; 195:245-57.
46. Mallat, Z. et al. Interleukin-18/interleukin-18BP signaling modulates atherosclerotic-lesion development and stability. *Circ. Res*. 2001; 89, e41–e45.
47. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:3864-3866.
48. Hung J, Brendan M. McQuillan, et al. Elevated interleukin-18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25:1268-73.
49. Aso Y, Okumura K, Takebayashi K, et al. Relationships of plasma interleukin-18 concentrations to hyperhomocysteinemia and carotid intima-media wall thickness in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:2622-7.
50. Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, et al. Plasma interleukin (IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6. *Atherosclerosis* 2006; 188:450–454
51. Seta Y, Kanda T, Tanaka T, et al. Interleukin 18 in acute myocardial infarction. *Heart* 2000; 84:668.
52. Blankenberg S, Luc G, Ducimetière P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108:2453-2459.
53. Pérez Fernández R, Kaski JC. Interleukin-10 and coronary disease. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jul;55:738-50.

54. Mostafa ME, Chollet-Martin S, Oudghiri M, et al. Effects of interleukin-10 on monocyte/endothelial cell adhesion and MMP-9/TIMP-1 secretion. *Cardiovasc Res* 2001; 49:882–890
55. Li J-J, Li Z, Li J. Is inflammation a contributor for in-stent restenosis? *Med Hypotheses* 2007; 68:945–51.
56. Mallat Z, Besnard S, Duriez M, et al. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res.* 1999; 85:e17– e24.
57. Chalikias GK, Tziakas DN, Kaski JC, et al. Interleukin-18:Interleukin-10 ratio and in-hospital adverse events in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis* 2005; 182:135–43.
58. Marfella R, Siniscalchi M, Portoghese M, et al. Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension* 2007; 49(4):784-91.
59. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, et al. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; 45:499 –504.
60. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit.* 1996; 1:251–254.
61. Mancia G, Omboni S, Parati G, et al. Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19:1755-1763.
62. Parati G, Pamidossi G, Casadei V, et al. Lack of alerting reactions and pressor responses to intermittent cuff inflations during non-invasive blood pressure monitoring. *Hypertension* 1985; 7:597-601
63. Ben-Dov ZI, Kark DJ, Ben-Ishay D, et al. Predictors of all cause mortality in clinical ambulatory monitoring: Unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; 49:1235-1241
64. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, et al: Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: The Ohasama Study. *Hypertension* 2000; 36:901-906.

65. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993; 11:1133–1137.
66. Sander D, Kukla C, Klingelhofer J, et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis. *Circulation*. 2000; 102:1536–1541.
67. Safar ME, Levy BI, Srujker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003; 107:2864–2869.
68. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, et al. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens*. 2002;15:426–444.
69. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005; 112:3722–3728.
70. Shillaci P, Desgeorges A, Mazzolai L, et al. Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001; 38:1162-1166.
71. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: metaanalysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865–872.
72. Millar JA, Lever AF. Implications of pulse pressure as a predictor of cardiac risk in patients with hypertension. *Hypertension* 2000; 36:907–11.
73. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation* 2001; 103:2579–2584.
74. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913
75. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V, et al. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39:197-202.

76. Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, et al. Prognostic significance of blood pressure variability in essential hypertension. *Blood Press Moni.* 1996; 1:3-11.

