

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

NORMOTANSİF BİREYLERDE KAN BASINCI PATERİNİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Hazırlayan
Arş. Grv. Dr. Cem KORUCU

Danışman
Doç. Dr. Zafer YALIM

2025 –AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

NORMOTANSİF BİREYLERDE KAN BASINCI PATERİNİN
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Arş. Grv. Dr. Cem KORUCU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Zafer YALIM

2025 - AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Adı Soyadı: Cem KORUCU

İmza :

Danışmanın

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Zafer YALIM

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Normotansif Bireylerde Kan Basıncı Paterninin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkisi

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Cem KORUCU

Tez Savunma Tarihi: 25.09.2025

Tez Kabul Tarihi : 25.09.2025

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Zafer YALIM

İş bu çalışma jürimiz tarafından KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Serkan GÖKASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji A.D.

Üye

Doç. Dr. Zafer YALIM
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

Üye

Doç. Dr. Uğur AKSU
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji A.D.

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca emek, bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen; tezimin belirlenmesi, planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında bana destek olan değerli danışman hocam, Doç.Dr. Zafer YALIM'a,

Uzmanlık eğitimimde ölçülemez katkıları olan bölüm başkanımız Prof.Dr. Ersel ONRAT'a ve kıymetli hocam Prof.Dr. Alaettin AVŞAR'a, görüntülemecilik konusunda beni yüreklendiren ve kalp yetersizliği alanında uzmanlaşmamı sağlayan kıymetli hocam Doç.Dr. Serkan GÖKASLAN'a, aritmi alanında her zaman yanımda hissettiğim sevgili hocam Doç.Dr.İ.Etem DURAL'a, invazivde çekingenliğimi yenmemi sağlayan birlikte birçok ilki başardığımız kıymetli hocam Doç.Dr.Uğur AKSU'ya,

Asistanlık eğitim ve çalışma hayatım süresince usta – çırak ilişkisi dahilinde yetişmemde büyük emekleri olan isimlerini sayamadığım tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum , başından beri yol arkadaşlarım olan bu yola beraber çıktığım tüm asistan arkadaşlarım, poliklinik , yoğun bakım, servis, kateter laboratuvarı ve efor-holter hemşire ve personeline,

Bu günlere gelmemde emeklerin en büyüğünün sahibi olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen beni gökyüzünden izlediğine inandığım bu dünyadaki en yakın arkadaşım sevgili büyükbabam olmak üzere tüm aileme,

Ve en çok da tek ve tek başıma kendime

Sonsuz sevgi, saygı minnet ve teşekkürlerimle...

Dr. Cem KORUCU

Afyonkarahisar, Eylül 2025

NORMOTANSİF BİREYLERDE KAN BASINCI PATERNİNİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Arş. Grv. Dr. Cem KORUCU

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi

Eylül - 2025

Danışman: Doç.Dr. Zafer YALIM

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, normotansif bireylerde gözlenen farklı kan basıncı paternlerinin (özellikle dipper, non-dipper ve reverse dipper gruplarının) oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran, 21-68 yaş aralığında, sistemik hastalığı olmayan toplam 127 sağlıklı birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Tüm katılımcılara 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu uygulanmış; gece ve gündüz kan basıncı ortalamalarına göre bireyler dipper ,non-dipper ve reverse dipper olarak üç gruba ayrılmıştır. Katılımcılardan alınan venöz kan örneklerinde, oksidatif stres parametreleri olan Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSI) spektrofotometrik yöntemlerle ölçülmüştür.

Bulgular: Yapılan analizler sonucunda, TOS ortalamaları dipper grubunda 34,63 $\mu\text{mol/L}$, non dipper grubunda 73,67 $\mu\text{mol/L}$,reverse dipper grubunda ise 85,23 $\mu\text{mol/L}$ TAS ortalamaları dipper grubunda 106,00 $\mu\text{mol/L}$, non dipper grubunda 39,59 $\mu\text{mol/L}$,reverse dipper grubunda ise 45,86 $\mu\text{mol/L}$, ve OSI ortalamaları ise dipper grubunda 22,05 $\mu\text{mol/L}$, non dipper grubunda 84,74 $\mu\text{mol/L}$,reverse dipper grubunda ise 86,32 $\mu\text{mol/L}$ olarak hesaplanmıştır. Yapılan analizlerde ise OSI ve TOS düzeylerinin dipper ve revers dipper grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek, TAS düzeylerinin ise anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Özellikle reverse dipper grubunda oksidatif stres belirteçlerinin en belirgin şekilde bozulduğu gözlenmiştir. Ayrıca bireylerin yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ve lipid profilleri (LDL, HDL, TG) ile bazı oksidatif stres parametreleri arasında anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Holter ölçümleri ile TOS, TAS ve OSI değerleri arasında güçlü ilişkiler saptanmış; gece kan basıncı düşüşü azaldıkça OSI değerinin arttığı gözlemlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda kan basıncı sirkadiyen paternlerinin, bireylerdeki oksidatif stres düzeyi üzerinde belirgin bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Normotansif olmalarına rağmen non-dipper ve özellikle reverse dipper bireylerde oksidatif stresin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. Bu durum, bu bireylerin kardiyovasküler sistem açısından sessiz fakat ilerleyici bir risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, sadece hipertansiyon hastalarında değil, normotansif bireylerde de ambulatuvar kan basıncı izlemi ile patern analizi yapılması, potansiyel risk gruplarının erken saptanmasında etkili bir araç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon , Kan Basıncı Paterni , Oksidatif Stres

EFFECT OF BLOOD PRESSURE PATTERN ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN NORMOTENSIVE PATIENT

Res. Dr. Cem KORUCU

Afyonkarahisar Health Sciences University, Faculty of Medicine

Department of Cardiology, Medical Specialization Thesis

September - 2025

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Zafer YALIM

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to investigate the effects of different blood pressure patterns (especially dipper, non-dipper and reverse dipper groups) observed in normotensive individuals on oxidative stress parameters.

Materials and Methods: A total of 127 healthy normotensive individuals aged 21-68 years, without systemic disease who applied to the Department of Cardiology at Afyonkarahisar Health Sciences University, were included in the study. All participants underwent 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Based on their daytime and nighttime blood pressure averages, individuals were divided into three groups: dipper, non-dipper and reverse dipper. Oxidative stress parameters such as Total Oxidant Level (TOS), Total Antioxidant Level (TAS), and Oxidative Stress Index (OSI) were measured spectrophotometrically in venous blood samples taken from the participants.

Findings: As a result of the analyzes, TOS averages were calculated as 34.63 $\mu\text{mol/L}$ in the dipper group, 73.67 $\mu\text{mol/L}$ in the non-dipper group, and 85.23 $\mu\text{mol/L}$ in the reverse dipper group. TAS averages were calculated as 106.00 $\mu\text{mol/L}$ in the dipper group, 39.59 $\mu\text{mol/L}$ in the non-dipper group, and 45.86 $\mu\text{mol/L}$ in the reverse dipper group, and OSI averages were calculated as 22.05 $\mu\text{mol/L}$ in the dipper group, 84.74 $\mu\text{mol/L}$ in the non-dipper group, and 86.32 $\mu\text{mol/L}$ in the reverse dipper group. In the analyzes, it was determined that OSI and TOS levels were statistically significantly higher in the dipper and reverse dipper groups, while TAS levels were significantly lower ($p<0.001$). Oxidative stress markers were particularly significantly impaired in the reverse dipper group. Furthermore, significant correlations were found between age, body mass index (BMI), and lipid profiles (LDL, HDL, and TG) of the individuals and some oxidative stress parameters. Strong correlations were found between Holter measurements and TOS, TAS, and OSI values; OSI values were observed to increase as nocturnal blood pressure decreases.

Conclusion: The findings reveal that circadian blood pressure patterns have a significant impact on oxidative stress levels in individuals. Oxidative stress has been shown to increase significantly in non-dippers, and particularly in reverse dippers, despite being normotensive. This suggests that these individuals may be at a subtle but progressive risk for cardiovascular disease. Therefore, pattern analysis using ambulatory blood pressure monitoring, not only in hypertensive patients but also in normotensive individuals, may be an effective tool for the early identification of potential risk groups.

Keywords: Hypertension, Blood Pressure Pattern, Oxidative Stress

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	I
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	II
KABUL ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	X
TABLolar DİZİNİ	XII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	XIII
GRAFİKLER DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. HİPERTANSİYON	4
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	4
2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırılması.....	4
2.1.2.1. Hipertansiyon Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması.....	7
2.1.3. Hipertansiyon Patofizyolojisi	8
2.1.3.1. Genetik Faktörler	9
2.1.3.2. Fetal Gelişim Dönemi	10
2.1.3.3. Renal Sodyum Tutulumu	10
2.1.3.4. Renin -Anjiotensin -Aldosteron Sistemi (RAAS).....	11
2.1.3.5. Endotel Disfonksiyonu.....	12
2.1.3.6. Sempatik Sinir Sistemi.....	13
2.1.3.7. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	13
2.1.3.8. Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler.....	14
2.1.4. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri.....	15
2.1.4.1. Kardiyak Etkileri.....	15
2.1.4.2. Renal Etkileri	16
2.1.4.3. Serebrovasküler Etkileri.....	16
2.1.4.4. Retinal Etkileri	16

2.1.5. Kan Basıncı Ölçümleri	17
2.1.5.1. Ofis Ölçümü.....	18
2.1.5.2. Evde Kan Basıncı Ölçümü.....	19
2.1.5.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	20
2.1.6. Dipper ve Non-Dipper Kavramı	20
2.2. OKSİDATİF STRES	22
2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri	22
2.2.1.1. Süperoksit Radikali.....	23
2.2.1.2. Hidrojen Peroksit	24
2.2.1.3. Hidroksil Radikali.....	25
2.2.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri	25
2.2.1.5. Singlet Oksijen.....	26
2.2.1.6. Hipokloröz Asit (HOCl)	27
2.2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri	28
2.2.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri.....	28
2.2.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri	29
2.2.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri	30
2.2.3. Antioksidan Savunma.....	30
2.2.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)	31
2.2.3.2. Katalaz	31
2.2.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz	31
2.2.3.4. E Vitamini.....	32
2.2.3.5. C Vitamini.....	33
2.2.3.6. β -Karoten	33
2.2.3.8. Diğer Antioksidanlar.....	34
2.2.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres	34
2.2.4.1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri	35
2.2.4.1.1. Endotel Disfonksiyonu.....	35
2.2.4.1.2. Ateroskleroz	35
2.2.4.1.3. Hipertansiyon	36
2.2.4.1.4. Kalp Yetersizliği	37
2.2.4.1.5. Reperfüzyon Hasarı.....	37
3. MATERYAL ve METOD.....	39

3.1. HASTA SEÇİMİ	39
3.2. AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜLMESİ	40
3.3. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ	40
3.3.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü.....	40
3.3.2. Serum TOS ve TAS Düzeylerinin Ölçümü	40
4. BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. KAYNAKÇA	70
8. EKLER.....	82
EK 1: ETİK KURUL ONAYI.....	82
EK 2: ORJİNALLİK RAPORU.....	83

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABPM: Ambulatory blood pressure monitoring	HOCI: Hipokloröz Asit
ADP: Adenozin difosfat	H ₂ SO ₄ : Sülfürik asit
AHA: Amerikan Kalp Derneği	HT: Hipertansiyon
ALT: Alanin transaminaz	İL-1: İnterlökin-1
ANP: Atriyalnatriüretik peptit	İL-6: İnterlökin-6
AST : Aspartat transaminaz	JNC-8: Joint National Comitte-8
ATP: Adenozin trifosfat	KAH: Koroner arter hastalığı
BNP: B-tipi natriüretik peptit	KKB: Kalsiyum kanal blokeri
BKİ: Beden kitle indeksi	KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı
BY: Böbrek yetersizliği	KY: Kalp yetersizliği
CoQH•: İndirgenmiş koenzim Q	L•: Lipid radikali
CRP: C-reaktif protein	LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
Cu+: Bir değerlikli bakır	LH: Yağ asidi molekülü
Cu+2: İki değerlikli bakır	LOH: Lipid hidroksit
DM: Diabetes mellitus	LOO•: Lipid peroksil
DNA: Deoksiribonükleik asit	LOOH: Lipid hidroperoksit
DKB: Diastolik Kan Basıncı	MCP-1: Monosit kemotaktik protein-1
DM: Diabetes mellitus	MDA: Malondialdehid
EKG: Elektrokardiografi	MI: Myokart enfarktüsü
EKO: Ekokardiyografi	MMP: Matriks metalloproteinaz
ESC: European Society of Cardiology	NaCl: Sodyum klorür
Fe+2: İki değerlikli demir	NAD+: Nikotinamid adenin dinükleotid
Fe+3: Üç değerlikli demir	NADH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid
GSH: Glutasyon	NADP+: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
GSSG: Glutasyon disulfid molekülü	NADPH: Redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
H•: Hidrojen radikali	
H+: Hidrojen iyonu	
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein	
HT: Hipertansiyon	
H ₂ O: Su	
H ₂ O ₂ : Hidrojen peroksit	

NICE: National Institute for Health
and Care Excellence

NO: Nitrik oksit

NO•: Nitrik oksit

NO₂•: Azot dioksit

NO₂⁺: Nitronyum iyonu

O₂: Oksijen molekülü

O₂• -: Süperoksit radikali

O₂↑↓: Singlet oksijen

OH•: Hidroksil radikali

OH-: Hidroksil iyonu

ONOO-: Peroksinitrit

OS: Oksidatif stres

OSİ: Oksidatif stres indeksi

OSS: Otonom sinir sistemi

SKB: Sistolik kan basıncı

SOD: Süperoksit dismutaz

TAS: Total antioksidan Seviye

TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa

Toc-O •: Vitamin E radikali

Toc-OH: Vitamin E

TOS: Total oksidan seviye

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon
molekülü

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. NICE 2011 Kılavuzu Hipertansiyon Sınıflandırması	5
Tablo 2. JNC 8 Ofis Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması	6
Tablo 3. ESC 2024 Hipertansiyon Evrelendirmesi	6
Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Şüphesini Artıran Özellikler.....	7
Tablo 5. Keith Wagener ve Barker Hipertansif Retinopati Sınıflaması.....	17
Tablo 6. Korotkoff Seslerinin Fazları.....	18
Tablo 7. Bazı Reaktif Oksijen Türleri	23
Tablo 8. Antioksidanlar	30
Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Toplam 127 Hastanın Demografik Verileri	42
Tablo 10. Hastaların Yaş,Boy,Kilo ,BMI Değerleri.....	44
Tablo 11. Hastaların Laboratuar Ve Tansiyon Holter Sonuçları.....	45
Tablo 12. Verilerin Normalizasyon Ölçümleri.....	47
Tablo 13. Kan Basıncı Paternine Göre Oksidan Ve Antioksidan Seviye Değerlendirilmesi.....	51
Tablo 14. Kan Basıncı Paterni İle Oksidan Ve Antioksidan Düzey Arasındaki İlişki	53
Tablo 15. Oksidan Ve Antioksidan Düzey İle Kan Basıncı Paterni Arasındaki Korelasyon Analizi.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Kan Basıncının Düzenlenmesinde Etkili Faktörler.....	9
Şekil 2. Kan Basıncı Artışına Verilen Fizyolojik Cevap	11
Şekil 3. Keith Wagener Ve Barker Hipertansif Retinopati Sınıflamasının Fundoskopik Görüntülemesi	17
Şekil 4. Süperoksit Radikali Oluşumu	23
Şekil 5. İndirgenmiş Koenzim Q'dan Elektron Aktarılmasıyla Süperoksit Oluşumu	24
Şekil 6. Reaktif Azot-Oksijen Türleri	26
Şekil 7. Oksijen, Singlet Oksijen Ve Süperoksit Elektronlarının Orbital Dağılımı.	27

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa
Grafik 1. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı	43
Grafik 2. Hastaların holter sonuçlarına göre cinsiyet dağılımı.....	43
Grafik 3. Holter sonuçlarının dağılım grafiği.....	43
Grafik 4. Gruplara Göre 24 Saat Sistolik Kan Basıncı Ortalaması	48
Grafik 5. Gruplara Göre 24 Saat Diastolik Kan Basıncı Ortalaması.....	49
Grafik 6. Gruplara Göre Total Oksidan Seviye	49
Grafik 7. Gruplara Göre Total Anti-Oksidan Seviye	50
Grafik 8. Gruplara Göre Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri.....	50
Grafik 9. Kan Basıncı Paternine Göre Tos/Tas/Osi Ortalamaları Grafiği.....	52
Grafik 10. Kan Basıncı Paternine Göre TOS/TAS/OSİ Medyanları Grafiği.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncı, kalbin kan pompalamasıyla oluşan basınçtır. Kan basıncı, damarların direnci, kan hacmi, kalp atım hızı ve kalp atım gücü gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Kan basıncı, gün içinde farklı zamanlarda farklı değerler alabilir. Bu değişim, kan basıncının sirkadiyen ritmi olarak adlandırılır. Sirkadiyen ritim, yaklaşık 24 saatlik bir periyotta tekrarlanan biyolojik olaylardır. Kan basıncının sirkadiyen ritmi, uyku-uyanıklık döngüsü, hormonal salgı, sempatik aktivite, böbrek fonksiyonu ve çevresel faktörler gibi etmenlerden etkilenir (1).

Kan basıncının sirkadiyen ritmi, normotansif ve hipertansif bireylerde farklılık gösterebilir. Normotansif bireylerde, kan basıncı gündüz saatlerinde daha yüksek, gece saatlerinde daha düşüktür. Gece kan basıncının, gündüz kan basıncına göre %10'dan fazla azalması, dipper kan basıncı paterni olarak tanımlanır. Dipper kan basıncı paterni, normal bir bulgudur. Ancak, bazı normotansif bireylerde, gece kan basıncı gündüz kan basıncına göre yeterince azalmaz. Gece kan basıncının, gündüz kan basıncına göre %10'dan az azalması, non-dipper kan basıncı paterni olarak tanımlanır. Non-dipper kan basıncı paterni, kan basıncının sirkadiyen ritminde bir bozulma olduğunu gösterir. Non-dipper kan basıncı paterni, hipertansif bireylerde daha sık görülür. Ancak, normotansif bireylerde de non-dipper kan basıncı paterni görülebilir (1).

Non-dipper kan basıncı paterni, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) gelişimi ve prognozu için bir risk faktörüdür. Non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, dipper kan basıncı paterni olan bireylere göre, sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı, inme, böbrek hasarı, diyabet, ateroskleroz, tromboz ve inflamasyon gibi hedef organ hasarları daha sık görülür (2). Non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, ölümcül ve ölümcül olmayan KVH olayları da daha sık meydana gelir(2). Non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, KVH riskini değerlendirmek için, klinik kan basıncı ölçümü yeterli değildir. Bu nedenle, non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, kan basıncının sirkadiyen ritmini değerlendirmek için, 24 saatlik ambulator kan basıncı izlemesi (AKBİ) yapılması önerilir.

Non-dipper kan basıncı paterninin oluşum mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, non-dipper kan basıncı paterninin oluşumunda, oksidatif

stresin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (3). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan serbest radikallerin, antioksidan savunma sisteminden daha fazla üretilmesi veya daha az temizlenmesi sonucu oluşan bir durumdur (4-6). ROT, hücrelerin normal fonksiyonları için gerekli olan moleküllerdir (7). Ancak, ROT seviyesi arttığında, hücre zarı, protein, DNA ve lipit gibi hücresel bileşenlere zarar verebilir. Bu da, hücre hasarı, ölümü ve inflamasyona yol açabilir (8-9).

Oksidatif stres, kan basıncının sirkadiyen ritmini etkileyebilir. Oksidatif stres, kan damarlarının kasılmasını ve genişlemesini sağlayan nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör moleküllerin aktivitesini azaltabilir. Bu da, kan damarlarının direncini artırarak, kan basıncını yükseltebilir. Ayrıca, oksidatif stres, böbreklerin sodyum ve su dengesini bozarak, kan hacmini artırabilir. Bu da, kan basıncını yükseltebilir. Oksidatif stres, sempatik sinir sisteminin aktivitesini de artırabilir. Bu da, kalp atım hızını ve gücünü artırarak, kan basıncını yükseltebilir. Oksidatif stres, melatonin gibi sirkadiyen ritmi düzenleyen hormonların salgılanmasını da etkileyebilir. Bu da, kan basıncının sirkadiyen ritminde bozulmaya neden olabilir (10-12).

Oksidatif stresin, non-dipper kan basıncı paterni ile ilişkisi olduğuna dair bazı çalışmalar vardır (13). Bu çalışmalarda, non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, dipper kan basıncı paterni olan bireylere göre, oksidatif stres belirteçleri olan total oksidan düzeyi, oksidatif stres indeksi, malondialdehit, isoprostane, 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin gibi moleküllerin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, non-dipper kan basıncı paterni olan bireylerde, antioksidan savunma sistemi belirteçleri olan total antioksidan kapasite, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, paraoksonaz gibi moleküllerin seviyeleri daha düşük bulunmuştur (14).

Bu çalışmalar, oksidatif stresin, non-dipper kan basıncı paterninin oluşumunda ve KVH riskinin artmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (15-16). Ancak, bu çalışmaların çoğu, hipertansif bireyler üzerinde yapılmıştır. Normotansif bireylerde, non-dipper kan basıncı paterni ile oksidatif stres arasındaki ilişki henüz yeterince araştırılmamıştır. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, normotansif bireylerde, dipper, non-dipper ve reverse dipper kan basıncı paternlerinin, total oksidan ve antioksidan düzeyleri üzerine

etkisini incelemektir. Bu çalışma, oksidatif stresin, kan basıncının sirkadiyen ritmi ve KVH riski üzerine etkisini anlamak için önemli bir katkı sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi

Hipertansiyon kan basıncı yüksekliğiyle kendini gösteren sistemik bir hastalık olup ciddi komplikasyonları ve yaygınlığı sebebiyle önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Hipertansiyon kan basıncının normal kan basıncı sınırları üzerinde olması veya hedef organ hasarına neden olacak kan basıncı yüksekliğinin olmasıdır. Hipertansiyon kan basıncı regülasyon bozukluğu olarak tanımlanabilse de genel kabul gören haliyle sistolik kan basıncın 140 mmHg üzerinde olması ve /veya diastolik kan basıncın ise 90 mmHg ve üzerinde olmasıdır (17).

Hipertansiyon genellikle asemptomatik olarak seyreden önemli mortalite ve morbitideye sebep olan kompleks bir hastalıktır. Hipertansiyon önlenebilir ölüm sebepleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup kardiyovasküler ölümlerin en az %45'inden ve serebrovasküler olaylara bağlı ölümlerin en az %51'inden sorumlu tutulmaktadır (2).

Ülkemizde önlenebilir ölümlerin sebeplerinin %25'i hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyon prevalansı 2017 Amerikan Kalp Derneği (AHA) kongresi sonrası yapılan bir çalışmada ABD'de yetişkinler arasında %45.6 olarak tespit edilmiştir (18). Uluslararası yapılan çalışmalarda da benzer oranlar görülmüştür (19). Güncel çalışmalarda tüm dünyada hipertansiyonu olan kadınların %41'inin ve erkeklerin %51'inin daha önce tanı almadığı görülmüştür. Tedavi oranları ise kadınlarda %47 ve erkeklerde %38 olarak bulunmuştur. Tedavi edilen hipertansiyon hastalarının ise cinsiyet bağımlı olarak kadınlarda %23 erkeklerde %18 hedef tansiyon değerlerine ulaşıldığı görülmüştür (19). Türkiyede yapılan çalışmalarda da benzer oranlar görülmüştür (20).

2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırılması

Hipertansiyon için belirlenen eşik değerler yıllar içerisinde değişiklik göstermektedir. Yayınlanan ilk kılavuzlar olan Joint National Committee-1 (JNC-1) kılavuzu diastolik kan basıncına göre tedavi kriterlerini ve hedeflerini

belirlemektedir. 1993 yılında yayınlanan JNC -5 ilaveten sistolik kan basıncının önemini vurgulamıştır (21).

Günümüzde güncel hipertansiyon tanı ve tedavisinin yönetiminde 3 ana kılavuz kabul edilmektedir. Bunlardan ilki 2011 yılında yayınlanan National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu (Tablo 1’de tanı kriterleri özetlenmiştir.), ikinci olarak 2014 yılında yayınlanan Joint National Committee-8 (JNC-8) kılavuzu (Tablo 2’de tanı kriterleri özetlenmiştir.) ve son olarak Avrupa Kardiyoloji Topluluğu tarafından yayınlanan 2024 ESC Guidelines for the Management of Elevated Blood Pressure and Hypertension kılavuzudur. (Tablo 3’de tanı kriterleri özetlenmiştir.)

Tablo 1. NICE 2011 Kılavuzu Hipertansiyon Sınıflandırması

EVRE	KRİTER
Evre 1 Hipertansiyon	Ofis tansiyon ölçümünün 140/90 mmHg ve ya üzerinde olması ve sonrasında ABPM(ambulator kan basıncı takibi) ve ya evde kan basıncı takiplerinin 135/85 mm Hg ve üzerinde olması
Evre 2 Hipertansiyon	Ofis tansiyon ölçümünün 160/10 mmHg ve ya üzerinde olması ve sonrasında ABPM ve ya evde kan basıncı takiplerinin 150/95 mm Hg ve üzerinde olması
Şiddetli Hipertansiyon	Ofis tansiyon ölçümünün sistolik ≥ 180 mmHg veya diastolik ≥ 110 mmHg olması

NICE 2011 kılavuzunda ofis kan basıncı ölçümüne ilaveten evde kan basıncı ölçümü ve ambulator kan basıncı ölçümünün gerekliliği vurgulanmıştır.

Tablo 2. JNC 8 Ofis Kan Basıncı Ölçümlerine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

	SİSTOLİK TANSİYON (mmHg)	DİYASTOLİK TANSİYON (mmHg)
NORMAL	<120	<80
PRE-HİPERTANSİYON	120-139	80-89
EVRE-1 HİPERTANSİYON	140-159	90-99
EVRE-2 HİPERTANSİYON	≥160	≥100

JNC 8 kılavuzunda en az iki kere farklı zamanda yapılan ofis kan basıncı ölçümlerinin ortalama değeri esas alınarak hipertansiyon tanı ve evrelendirilmesini önermiştir.

60 yaş altında olan hastalarda SKB≥140 mmHg ve/veya DKB≥90 mmHg olması halinde farmakolojik tedaviye başlanmasını önermiştir. Geriatrik popülasyonda kan basıncı tedavisinin düzenlenmesinde daha ılımlı davranılmasını vurgulamış olup genel olarak bu popülasyonda SKB >160 mmHg üzerini tedaviye başlama sınırı olarak belirtmiştir (22).

Tablo 3. ESC 2024 Hipertansiyon Evrelendirmesi

	OFİS KB (MMHG)	EVDE KB (MMHG)	GÜNDÜZ AKBİ (MMHG)	24 SAATLİK AKBİ (MMHG)	GECELİK AKBİ (MMHG)
YÜKSELMEMİŞ KAN BASINCI	<120/70	<120/70	<120/70	<115/65	<110/60
YÜKSELMİŞ KAN BASINCI	120/70- 140/90	120/70- <135/85	120/70- <135/85	115/65- <130/80	110/60- <120/70
HİPERTANSİYON	>140/90	>135/85	>135/85	>130/80	>120/70

2.1.2.1. Hipertansiyon Etiyolojisine Göre Sınıflandırılması

Hipertansiyon temel olarak primer (esansiyel ya da idiyopatik) ve sekonder hipertansiyon olarak ikiye ayrılabilir. Esansiyel hipertansiyon hastaları kabaca hipertansiyon hasta popülasyonunun %90-95 ini kapsar (23). Esansiyel hipertansiyon tanısı konan hastalarda genel olarak kan basıncını yükselten belirli bir neden bulunamamıştır. Geleneksel olarak hareketsiz yaşam, sigara, duygusal stres , alkol, obezite , genetik varyasyonlar vb. patolojilerin primer hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (24).

Sekonder hipertansiyonda ise kan basıncı yüksekliğine sebep olacak tanımlanabilir belirli bir neden vardır. Bu hasta grubu hipertansiyon hastalarının %5-10 unu oluşturmaktadır (25). Kan basıncı yüksekliği olan hastalarda kendi yaş gruplarındaki normotansif bireylere göre kardiyovasküler olay görülme riski artmıştır ve ortalama yaşam süresi belirgin derecede azalmıştır (26). Sekonder hipertansiyon az görülmesine rağmen altta yatan neden tespit edilip nedene yönelik tedavi verildiğinde normal kan basıncı değerlerine dönüldüğü ve primer hipertansiyon hastalarına göre daha kolay tedavi edildiği görülmüştür (27). Bu sebepten dolayı hipertansif hasta grubunda sekonder hipertansiyon şüphesini artıran özellikleri (Tablo 4'te özetlenmiştir.) ve sekonder hipertansiyon nedenlerini iyi bilmek gereklidir. (Tablo 5'de özetlenmiştir.)

Tablo 4. Sekonder Hipertansiyon Şüphesini Artıran Özellikler

Anamnezde sekonder hipertansiyonu düşündürecek durumlar(horlama, terleme çarpıntı atakları, ilaç kullanımı)

Dirençli hipertansiyonu olan hastalar (biri diüretik olmak üzere en az üçlü hipertansif kullanımı)

Antihipertansif tedavi altındayken kan basıncı regülasyonu ani bozulan hastalar

Genç yaşta tanı alan hastalar (otuz yaş altı)

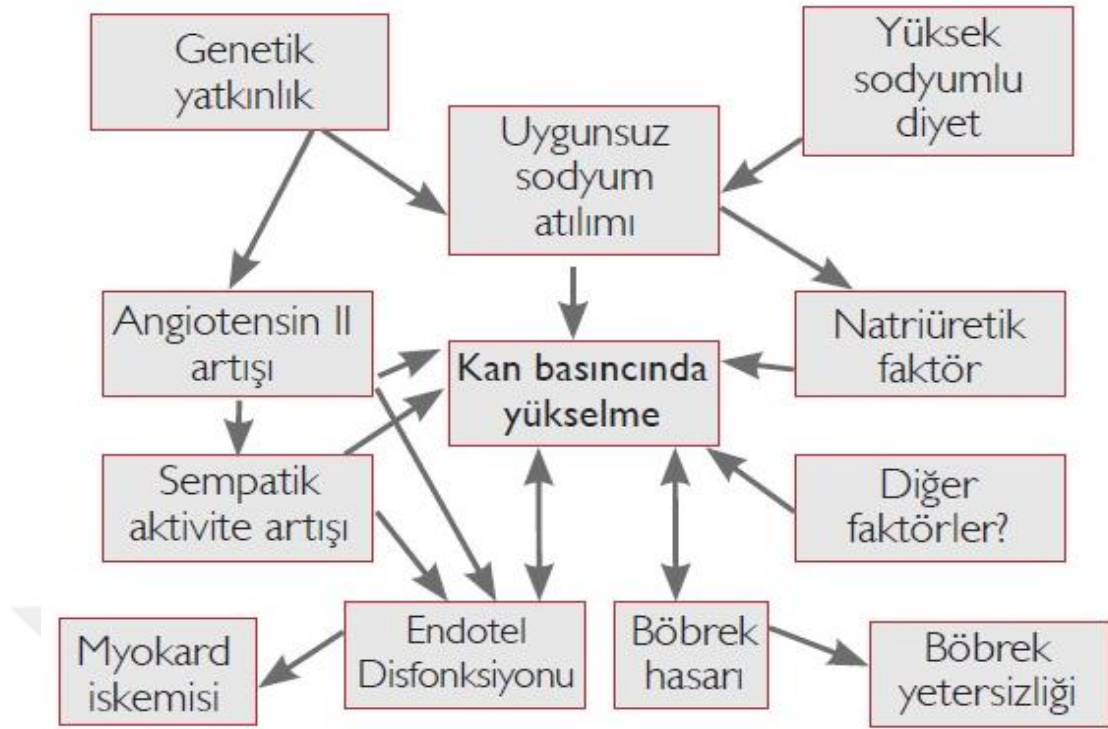
ACE veya ARB kullanımı sonrası kreatinde ciddi yükselme olan hastalar(>%30

Rutin tetkiklerinde hipokalemi saptanan hastalar

2.1.3. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Hipertansiyon kan basıncını belirleyen birçok faktörün sebep olduğu kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Kan basıncı regülasyonunda rol oynayan birbiriyle ilişkili pek çok faktör olması nedeniyle tek bir neden veya patofizyolojiden söz etmek mümkün değildir (23). Bu nedenle idiyopatik ya da esansiyel hipertansiyon olarak adlandırılır. Kan basıncı regülasyonu renal sistem , santral sinir sistemi , periferik sinir sistemi, vasküler endotelial sistem ve adrenal bez ile ilişkili kompleks bir etkileşimle sağlanır. Kişinin genetik özellikleri, yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu , çevresel faktörler, demografik ve metabolik özellikleri gibi faktörler kan basıncı değişikliğini etkiler (29).

Kan basıncı kalp debisi ve periferik vasküler direnç tarafından oluşturulur (30). Hipertansiyona neden olan faktörler bu parametrelerden birinde veya ikisinde birlikte değişikliğe sebep olarak kan basıncı regülasyonunu bozar. Özellikle genç hastalarda hiperkinetik bir dolaşım varlığından bahsedilebilir. Bu hiperkinetik durum intravasküler volüm artışı veya nöral uyarı artışından dolayı kalp kası kontraktilitesinin artmasına bağlı olabilir. Başlangıçta kalp debisi yüksek bulunsa da tipik hemodinamik bulgu, artmış periferik vasküler direnç eşlik eden normal kalp debisidir (31). Kan basıncı regülasyonu vazodilatatör ve vazokonstriktör faktörlerin dengede olduğu bir terazi gibidir. Bu dengeyi bozan başlıca patofizyolojik nedenler; genetik yatkınlık, sinir sisteminin aşırı aktivasyonu, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, vasküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon ve çevresel faktörlerdir (31). Kan basıncı regülasyonundaki bu sistem Şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. Kan Basıncının Düzenlenmesinde Etkili Faktörler

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Hipertansiyon patogeneğinde genetik önemli bir rol oynar. Genlerin önemine dair güçlü kanıtlar mevcuttur ki örneğin yapılan bir çalışmada iki hipertansif ebeveyni olan bireylerde hipertansiyonun 2.4 kat daha yaygın olduğu gösterilmiştir (32).

Hipertansiyon öyküsü olan ailelerde prevalansın arttığı gösterilmiş olmasına ve hipertansiyonla ilgili çeşitli genler tanımlanmasına rağmen aile içi geçiş Mendel veya multifaktöriyel kalıtım türlerine uymamaktadır (33). Aile fertleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda hipertansiyon oluşumunda genetik katkının oranının %30-60 arasında olduğu gösterilmiştir (34).

Tek gen ve poligenik formlar olmak üzere iki grup genetik bozukluk tanımlanmıştır. Poligenik formdaki genetik defektlere, esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda daha sık rastlanmaktadır. Poligenik hipertansiyonda tuza duyarlı hipertansiyon, idrarda artmış kortizol, eritrosit membranında iyon geçiş bozuklukları, barorefleks duyarlılığı gibi çeşitli bozukluklar görülmektedir (35).

Çeşitli gen loküsleri incelendiğinde kan basıncını belirleyen 29 tek nükleotid polimorfizmi saptanmıştır. Hipertansiyonda genlerle direkt ilişkili üç nadir tip tespit edilmiştir (36). Monogenik anormallikler, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle sendromu, Adducin gen defektleri, AME sendromu, GYS-1 mutasyonu bu gen defektlerine bağlı hastalıkların başında sayılabilir (37). Bu sendromların ortak özelliği ise sodyum tutulumundaki anormal artışa bağlı hipertansiyonun erken yaşta ortaya çıkması ve bundan dolayı morbitide ve mortalitenin daha erken yaşlarda görülmesidir.

2.1.3.2. Fetal Gelişim Dönemi

Hipertansiyon gelişiminde intrauterin faktörlerin etkisi üzerine fazla sayıda çalışma yapılmıştır. Düşük doğum ağırlığına sahip bireylerin ilerleyen yaşlarında hipertansiyon gelişme riskinin fazla olduğu ve doğum ağırlığıyla sistolik kan basıncı arasında negatif bir ilişkinin var olduğu güncel çalışmalarda gösterilmiştir (38, 39). İntrauterin gelişme geriliğinin nefron sayısında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (40). Nefron sayısındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak hipertansiyon gelişimine neden olacağı düşünülmektedir (36). Bu bulguların ışığında hipertansiyon gelişiminin önlenmesinde fetal büyümeyi destekleyen stratejilere önem verilmesi faydası görülmektedir.

2.1.3.3. Renal Sodyum Tutulumu

Renal sodyum tutulumu primer hipertansiyon patofizyolojinde çok önemli bir yer tutar. Normal süreçte kan basıncında bir artış olduğunda renal perfüzyon basıncında da yükselme olur ve buna bağlı olarak renal sodyum ve su atılımı artar (Şekil 2’de özetlenmiştir). Fakat hipertansiyon hastalarında bu fizyolojik sürecin oluşması için gereken kan basıncı değeri normal popülasyondan daha yüksektir (42).



Şekil 2. Kan Basıncı Artışına Verilen Fizyolojik Cevap

Sodyum alımı ve kan basıncı arasındaki ilişki irdelendiğinde sodyum alımı ile yüksek kan basıncı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (43). Primer hipertansiyonu olan hastalarda sodyum atılımında defekt vardır. Bunun muhtemel sebepleri arasında basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, nefron sayısında azalma ve /veya glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalma , sodyum pompasının edinsel inhibisyonu, sodyum taşınmasındaki anormallikler, natriüretik hormon salınımındaki değişiklikler sayılabilir (44).

2.1.3.4. Renin -Anjiotensin -Aldosteron Sistemi (RAAS)

Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi (RAAS) kan basıncını ve kan hacmini düzenleyen en majör faktör olarak sayılabilir. Bu hormonal kaskat renal afferent arteriollerin juxtaglomerüler hücreleri tarafından renin sentezlenmesiyle başlar. Bir preprohormon olarak sentezlenen renin proteolitik reaksiyonlar sonrası matür renin halini alarak juxtaglomerüler hücre granüllerinde depolanır ve uyarıcı bir nedenle sistemik dolaşıma salınır (45). Esas olarak karaciğerden sentezlenen anjiotensinojen sistemik dolaşımdaki renin tarafından anjiotensinojen -1'e dönüştürülür. Anjiotensin-1 inaktif olup anjiotensinojen dönüştürücü enzim (ACE) tarafından hidrolize edilerek biyolojik olarak aktif, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiotensin-2'ye dönüştürülür (46). Anjiotensin-2 vazokonstriktör etkinliğine ek olarak böbrek üstü bezlerinden aldosteron üretimini de artırır. Anjiotensin 2'nin periferik ve merkezi bölgelerde de

sempatik aktivasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Merkezi sinir sistemi sempatik aktivasyon artışını doğrudan uyararak da kan basıncını arttırabilir (47).

Günlük tuz alımı azaldığında veya plazma hacmi azaldığında renin salınımında ve anjiotensin 2 de olan artış aldosteron salınımında da yükselmeye neden olur. Aldosteron distal tübüllerde ve toplayıcı tübüllerde su ve sodyum emilimini artırır ve potasyum atılımını sağlar (48). Kalp ve vasküler yapılarda yüksek afiniteli mineralokortikoid reseptörleri mevcut olup aldosteron ve glukokortikoidlerin bu reseptörleri uyararak perivasküler ve interstisyel fibrozise sebep olduğu gösterilmiştir (49). Tedaviye dirençli hipertansif hastaların dörtte birinde hiperaldosteronizm görülebilmektedir (50).

Kan basıncı yükselmesi renin salınımında negatif etkiye sahiptir. Hipertansif hastalar üzerinde yapılan çalışmalar hipertansif popülasyonun yarısının normal renin aktivitesine sahip olduğunu ve yaklaşık %20'sinin yüksek %30'unun ise düşük renin aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir (51). Bu değişkenliğin temel sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı nefronlarda aşırı renin üretimine karşılık diğer nefronlarda renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (52). Renin-anjiotensin aldosteron sisteminin hipertansiyondaki rolü kompleks olup tek bir mekanizmayla açıklanması olası değildir.

2.1.3.5. Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücreleri vasküler tonusun düzenlenmesinde salgıladığı mediatörler ile önemli rol oynamaktadır. Bu mediatörler vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon dengesini sağlamaktadır. Nitrik oksit (NO) ve endotelin bu dengenin sağlanmasındaki en önemli iki mediatördür. NO vazodilatatör bir mediatör olup hem lokal hem sistemik etkinlik göstermektedir. Endotel disfonksiyonuna bağlı olarak periferik damarlarda NO salgılanmasında azalma veya NO sentezi normal olsa bile NO'ye karşı yanıtta bozulma mevcuttur. Endotelin vasküler yapıda vazokonstrüksiyona neden olur.

Hipertansiyon patogenezinde endotel disfonksiyonuna bağlı olarak endotelin ve NO dengesinin bozulmasının önemli bir rolü vardır (54).

2.1.3.6. Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sistemi (SSS) hipertansif ve sağlıklı popülasyonda ; kalp , vasküler yapılar , nefronlar ve RAAS üzerindeki etkilerinden dolayı kardiyak output ve vasküler direnç artışına neden olarak kan hacminin artmasına ve kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (55). Hipertansif genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi gösterilmiştir. Bu kişilerde kan katekolamin düzeyinde yükseklik, kalp atım sayısının artması ve alfa adrenerjik agonistlere karşı belirgin hassasiyet saptanmıştır (56).

Sempatik sinir sistemindeki hiperaktivite esansiyel hipertansiyon, obezite, uyku apnesi, Tip 2 DM, insülin direnci, kalp yetersizliği ve kronik böbrek hastalığı gibi durumlarda da görülebilmektedir (57). Esansiyel hipertansiyon patogenezinde sempatik sinir sistemi aktivasyonunun yeri iyi bir şekilde belirlenmiş olsa da SSS deki fonksiyon bozukluğunun kesin patofizyolojisi henüz tam aydınlatılamamıştır. Hipertansiyonu olan hastalarda kardiyak sempatik sinir liflerinde patolojik nöradrenalin geri alımının kanıtları mevcuttur (58). Hipertansif hasta popülasyonun kalıcı vazomotor alarm reaksiyonları görülmektedir. Katekolamin düzeyinin artması direkt olarak veya renin salınımında artışa sebep olarak kan basıncında yükselmeye sebep olmaktadır. Bu gruptaki popülasyon emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışıyla cevap vermektedir (59). Sempatik hiperaktivitesi olan hastalarda stres durumunda visseral organlara giden kan akımında azalma olmaktadır. Bu durum normal basınç natriürezini bozarak böbrek hasarıyla indüklenen kronik hipertansiyona neden olabilmektedir (60). Sempatik sinir sistemi ve RAAS gibi mekanizmaların anlaşılmasıyla hipertansiyon patogenezi ve kan basıncı regülasyonunun temeli açıklanabilmektedir (61).

2.1.3.7. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci başlangıçta insülin etkilerine karşı direnç olarak gözüksede en doğru tanımı dokuların insülin tarafından yönetilen glukoz uptake ve metabolizmasında bozulma meydana gelmesidir (62).

Hipertansiyon genellikle diğer metabolik risk faktörleri ile birliktelik gösterir. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalar sonucunda hipertansif grubun normotansif gruba oranla diyabetes mellitus, insülin direnci ve dislipidemi

insidansının daha fazla olduğu belirlenmiştir (63). İnsülin direnci temelde iskelet kaslarında glikozun kullanımının azaldığı metabolik bir bozukluktur ve kan basıncı yükselmesine katkısı yüksektir (64). Primer hipertansiyonu olan kişilerde insülinin metabolik bozunum oranının azaldığı ve açlık insülin düzeylerinin bozulduğu görülmüştür. Düşük metabolik bozunum oranının da hiperinsülinemiye katkıda bulunduğu düşünülmüştür (65). Hiperinsülinemi sempatik sinir sistemi aktivasyonuna neden olarak aşırı ketakolamin salınımı teşvik eder, kardiyak output artışına ve periferik vasküler direnç artışına sebep olur (66). Artmış katekolamin düzeyleri vasküler düz kas hücre proliferasyonuna neden olur (67). Aynı zamanda vasküler growth hormon olarak da görev yapan insülin, vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve vasküler duvar kalınlaşmasını artırır (68). Ayrıca RAAS aktivitesini artırarak proksimal tübülden sodyum emiliminin artmasına neden olarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (69). Yüksek insülin düzeyleri vasküler endotelin sentezini ve salınımını artırarak prostasiklin (PGI₂) ve prostaglandin E₂ (PGE₂) sentezini azaltarak hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur (70). İnsülinin vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofi artırıcı etkisi, sempatik sinir sisteminin aktivitesini artırması, böbrek sodyum geri emilimini artırması, miyokard hipertrofisi yapması ve intrasellüler kalsiyum düzeyini artırarak vasküler tonusu artırması hipertansiyona neden olan temel mekanizmalarıdır (71).

2.1.3.8. Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler

Hipertansiyonda tek bir etyolojiden bahsetmek mümkün değildir ve obezite ,sigara , kafein ve aşırı alkol alımının kan basıncı regülasyonunu bozduğu açıktır. Sigara insülin direncini artırır ve lipid profilini bozar. Sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını artırarak ve NO bağımlı vazodilatasyon mekanizmasını bozarak kan basıncında yükselmeye sebep olur (72). Kafein özellikle hipertansif hasta grubunda sempatik aktivasyon artışına bağlı olarak plazma noradrenalinini artırarak ve vazodilatatör adenosin reseptörlerini bloke ederek kan basıncı yüksekliğine sebep olur (73). Alkol tüketimi ve kan basıncı yüksekliği arasında doğrusal bir ilişki söz konusudur. Erkeklerde 30 gram/gün'ü , kadınlarda 20 gram/gün'ü aşan alkol tüketimi sempatik sistem aktivasyonunu ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivitesini artırır. Aşırı alkol alımı siroz, stroke , hipertansiyon riskini artırır (74). Obez olan bireylerde ise hipertansiyon insidansı

daha yüksektir. Obeziteye bağlı insülin direnci, intravasküler volümde artış, artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu kan basıncı yüksekliği izlenmektedir. Obez hasta popülasyonundaki bir kilogramlık azalma sonucu sistolik kan basıncında 1,6mm/Hg, diastolik kan basıncında 1,3mm/Hg bir düşme gözlenmektedir. Obez olan bireylerde daha çok görülen uyku apne sendromu da sempatik sinir sistemi aktivasyonuna ve hipoksemiye sekonder endotelin artışına bağlı kan basıncı değerlerinde yükselmeye sebep olmaktadır (75).

2.1.4. Hipertansiyonun Sistemik Etkileri

Hipertansiyon birçok sistem ve organ üzerine akut veya kronik olarak olumsuz etki oluşturan multisistem bir hastalıktır. Esansiyel hipertansiyon serebral, renal ve kardiyovasküler olay riskini arttıran nedeni tam olarak bilinmeyen kan basıncı yüksekliği olarak tanımlanabilir. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı doğrudan kan basıncı yüksekliği ile ilgili olabildiği gibi hipertansiyonun belirgin risk faktörü olduğu ateroskleroza bağlı olarak da gelişebilmektedir. Hipertansiyon stroke, miyokard infarktüsü, aort diseksiyonu, kalp yetmezliği ve periferik arter hastalıklarının majör risk faktörüdür (76).

2.1.4.1. Kardiyak Etkileri

Hipertansiyon erken dönem kardiyovasküler hastalıkların değiştirilebilir nedenleri arasında ilk sırada gelmektedir (77). Dünya genelinde tüm iskemik kalp hastalığı olaylarının %47'sinden hipertansiyon sorumlu tutulmaktadır. Sistolik kan basıncındaki 20 mmHg artış kardiyovasküler hastalık riskini iki katına çıkartmaktadır (78). Aynı yaştaki normotansif bireylere göre hipertansif bireylerde kardiyovasküler hastalık riski 3 kat daha fazladır (79). Hipertansiyon hastalarındaki basınç yüküne bağlı kalpte görülen remodeling sonucu konsantrik hipertrofi gelişmesi başlangıçta olumlu bir kompanzasyon mekanizmasıdır. Sol ventrikül hipertrofisi sol ventrikül kitlesinde bir artıştır. Hipertansif hastalarda on kat daha fazla görülmektedir. Gelişen bu patolojik hipertrofi miyokartta miyosit hipertrofisine ilaveten kollajen birikimine bağlı olarak miyokardın kompliyansını azaltır ve kalp fonksiyonları bozulmaya başlar (80). Her iki cinsiyette de konjestif kalp yetersizliği ve ani ölüm sol ventrikül hipertrofisi olanlarda daha sık görülmüştür (81).

2.1.4.2. Renal Etkileri

Esansiyel hipertansiyondaki nefropati ; intimal hiperplazi, düz kas hipertrofisi ve böbrek arteriyol duvarında hiyalinizasyon ile karakterize bir arteriyolopatidir (82) . Böbrek tutulumu uzun süre asemptomatik olabilir. İntrarenal vazodilatör cevabın azalması sonucu mikroalbuminüri ortaya çıkar. Mikroalbuminüri tübülointersitisyel hasardan sorumlu tutulmaktadır . Mikroalbuminüri böbrek hasarını erken gösteren önemli bir bulgu olarak kabul edilir (83). Hipertansiyon diyabetten sonra kronik böbrek hasarının en önemli risk faktörüdür (84).

2.1.4.3. Serebrovasküler Etkileri

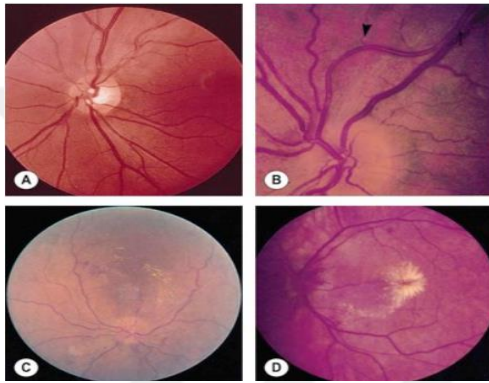
Hipertansiyon demans ve stroke etyolojisinde majör risk faktörüdür. İnme vakalarının yaklaşık %50'sinden sorumlu tutulmaktadır. Hipertansiyona bağlı inme vakalarının %80'i iskemik ve %20'si hemorajik karakterdedir. Özellikle izole sistolik hipertansiyonu olan bireylerde iskemik inme daha fazla görülmektedir (57). Hipertansiyon inme için düzeltilebilir risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalar sistolik kan basıncında 12mmHg bir düşüşün inme riskini %36 oranında azalttığını göstermiştir (85). Hipertansiyon nörolojik sistemde sadece inme ile ilişkili olmayıp, beyindeki küçük arter, arterioller ve kapillerleri etkileyen patolojik bir süreçtir. Bu süreç bilişsel fonksiyonlarda azalma depresyon ve miks tip demansın da önemli bir nedenidir (86).

2.1.4.4. Retinal Etkileri

Kan basıncı yüksekliğinin göz üzerindeki etkisi fundusta meydana gelir. Hipertansiyonda ilk olarak vazokonstriksiyona bağlı diffüz arteriolar daralma izlenir. Daha sonra arteriol duvarındaki vazospazma bağlı olarak fokal arteriolar daralma izlenir. Bu değişiklikler geri döndürülebilir (87). Daha ileri safhalarda retinada yumuşak eksudalar oluşur. Anormal vasküler permeabilite sonucunda retinada hemorajiler ve sert eksuda oluşur. Son dönemde papilla ödemi izlenir (88). Hipertansif retinopati sınıflandırılması için Keith Wagener ve Barker sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 6). İzlenen retina değişiklikleri hipertansiyona bağlı mikrovasküler hasarın belirlenmesinde önemli bir yol gösterici olup hipertansiyon tanı ve tedavisinde risk belirleyici olarak da kullanılmaktadır (89).

Tablo 5. Keith Wagener ve Barker Hipertansif Retinopati Sınıflaması

Evre - 1	Retina arteriollerinde yaygın orta dereceli daralma
Evre - 2	Arteriollerde ciddi daralmaya ek fokal daralmalar arter-ven çaprazlaşmalarının olduğu yerlerde venin yön değişmesi (Salus belirtisi)
Evre - 3	Retinal hemoraji ve eksuda arter ven çaprazlaşma yerlerinde alttaki venin ezilmesi(Gunn belirtisi) ve distalde ki venin genişlemesi (Bonnet belirtisi)
Evre - 4	Papilla ödemi koroidde iskemik infarktlar (Elsching Spot)



Keith Wagener ve Barker Hipertansif Retinopati Sınıflamasının fundoskopik görüntülemesi

Evre -1 : Şekilde A sekmesinde görülmektedir.
Evre -2 : Şekilde B sekmesinde görülmektedir.
Evre -3 : Şekilde C sekmesinde görülmektedir.
Evre-4 : Şekilde D sekmesinde görülmektedir.

Şekil 3. Keith Wagener ve Barker Hipertansif Retinopati Sınıflamasının Fundoskopik Görüntülemesi

2.1.5. Kan Basıncı Ölçümleri

Hipertansiyon ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan multisistem bir hastalık olup erken dönemde tedavi başlanması gerekmektedir. Hipertansiyon tedavisinin başlanması için doğru tanı koymak gereklidir. Doğru kan basıncı ölçümü, gerekli donanım ve koşulların sağlanması ve doğru bir teknikle ölçüm yapılması ile mümkündür. Kan basıncı ölçümünde altın standart arteriyel monitörizasyon olsa da invazif bir işlem olduğu için her hastada uygulanması olası değildir. Kan basıncı ölçümü standart kriterlere uygun tansiyon aletleri (sfigmomanometre) ile yapılmalıdır. Ölçüm sırasındaki koşulların kan basıncı üzerine önemli etkisi vardır. Yemek veya egzersiz sonrası ölçümler normalden düşük sonuçlanırken ,sigara veya kahve sonrası ölçümler normalden yüksek olarak Mümkünse ölçümden önceki yarım saat içinde çay veya kahve içilmemiş, yemek yenilmemiş, efor sarf edilmemiş, herhangi bir ilaç kullanılmamış olmalıdır. Ölçüm 5 dakika dinlenme sonrası oda

sıcaklığına sahip bir mekanda yapılmalıdır. Tansiyon aletinin manşonunun şişen kısmı kol çevresinin en az %80 ini kapsamalı ve genişliği üst kol uzunluğunun üçte ikisi kadar olmalıdır (90).

Kan basıncı ölçümü sırasında duyulan sesler kalp kapaklarının kapanmasıyla ilişkili kalp sesleriyle aynı değildir. Kalp kasıldığında sağlıklı bir kişide (koroner arter hastalığı olmayan) brakial arter üzerine stetoskop konulduğunda ses duyulmaz. Arter lümeninin laminer kan akışı sonucu ses üretilmez. Bir tansiyon manşonuyla sistolik kan basıncının üstünde şişirilirse kan akımı olmayacağı için yine ses duyulmaz. Manşon indirilmeye başladığı sırada manşon basıncı kan basıncıyla aynı seviyeye indiğinde (Korotkoff faz 1) ilk ses duyulduğundaki basınç sistolik kan basıncına eşittir. Manşon indirilmeye devam ettiğinde seslerin artık işitilemez olduğu (Korotkoff faz 5) andaki basınç değeri diyastolik basınca eşittir. Diyastolik basıncın çok düşük olduğu durumlarda korotkoff faz 4 diyastolik basınç olarak kabul edilir (91). Korotkoff sesleri Nikolai Sergeevich Korotkoff tarafından 1905 yılında tanımlanmıştır. Bu seslerdeki değişimler 5 faz ile ayrılmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6. Korotkoff Seslerinin Fazları

FAZ 1	Vurma seslerinin başlaması
FAZ2	Vurma seslerine ek olarak ıslık sesi gibi hışırtı duyulması
FAZ 3	Hışırtılı sesin kuvvetlenmesi
FAZ 4	Sesin giderek boğuklaşması ve zayıf bir üfleme sesi
FAZ 5	Sesin artık duyulmadığı tamamen kesildiği nokta

2.1.5.1. Ofis Ölçümü

Erişkin hastaların her muayenede kan basınçları muhakkak ölçülmeli ve en az 1 dakika nabızları sayılmalıdır. İlk muayenede hastanın iki kolundan ölçüm yapılmalı ve arada fark varsa ölçümler tekrar edilmelidir. Eğer 15 mmHg üzerinde fark varsa nedeni araştırılmalıdır. Takiplerinde kan basıncının yüksek olduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Ölçüm öncesi hasta oturur durumda beş dakika dinlendirilmeli, avuç açık ve kol kalp seviyesinde olacak şekilde 2 dakika arayla en az 2 ölçüm yapılarak kaydedilmelidir. Tekrarlanan ölçümler sonucu kan basıncı sistolik 180mmHg

ve/veya diyastolik 110mmHg üzerinde ise hipertansiyon tanısı konulabilir. Ölçümler sistolik 140mmHg ve/veya diyastolik 90mmHg üzerinde ise tanının kesinleştirilmesi için mümkünse ofis dışı ölçümler yapılmalıdır.

Hipertansiyon tanısı koyulacak bu hastalara mümkünse ambulator kan basıncı takibi yaptırılmalı ya da en az beş gün süreyle evde sabah akşam kan basıncı takibi istenmelidir. Ofis dışı kan basıncı ölçümü mümkün olmayan hastalar da kontrol muayenesine çağırılarak hipertansiyon tanısı kesinleştirilmelidir (28).

Yaşlı, diyabetik hastalarda ve ortostatik hipotansiyonun sık görülebildiği veya şüphesi olan durumlarda hasta ayağa kaldırıldıktan sonra 1. ve 3. dakika tansiyon ölçümü yapılmalıdır. 3. dakika yapılan ölçümde sistolik kan basıncında 20mmHg ve/veya diyastolik kan basıncında 10mmHg ve üzerinde bir düşüş olması ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanmakta ve bu hasta grubunun mortalite ve kardiyovasküler olaylar için kötü prognoza sahip olduğu görülmüştür (92).

2.1.5.2. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Evde kan basıncı ölçümü uygun manşonlu bir tansiyon aleti kullanılarak hastanın kendisinin veya bir yakının yardımıyla evde kan basıncı değerlerini ölçmesi ve bunu kaydetmesi esasına dayanır. Ölçüm öncesi standart önlemlere dikkat ederek sabah ve akşam en az iki kere ve 5 gün, mümkünse 7 gün boyunca tansiyon ölçümünü yapması ve bunu kaydetmesi gerekir.

Maskeli hipertansiyon veya maskeli hipertansiyon şüphesi varsa ev ölçümleri istenmelidir. Kan basıncı değerinin sistolik 135 mmHg ve/veya diyastolik 85mmHg ve üzerinde olması durumunda hipertansiyon tanısı konulur. Ofis ölçümüyle karşılaştırıldığında ev ölçümleri daha tekrarlanabilir kan basıncı değerleri sağlar. Yapılan meta-analizlerde kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirlemede ev ölçümünün ofis tansiyon ölçümüne göre daha üstün olduğunu göstermiştir (93,94). Ayrıca hastanın evde kendi tansiyonunu takip etmesinin verilecek danışmanlıkla birlikte ilaç uyumu ve kan basıncı kontrolleri üzerine olumlu etkileri vardır (95).

2.1.5.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü taşınabilir bir kan basıncı ölçüm cihazıyla kişinin günlük aktivitelerini etkilemeyecek şekilde bir veya daha fazla gün , belirli aralıklarla kan basıncının otomatik olarak ölçülüp kaydedilmesi ve bunun belirli programlarla yazılı bir rapor haline getirilmesi ilkesine göre yapılmaktadır (96). Bu takip esnasında genellikle gündüz 15 dakika gece ise 30 dakika aralıklarla ölçüm yapılır. Yapılan çalışmalar hedef organ hasarını belirlemede ofis kan basıncı ölçümüne göre daha ideal ve kullanışlı olduğunu göstermiştir (97).

Refrakter ya da dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi, antihipertansif tedavinin 24 saatlik etkinliğinin değerlendirilmesi, beyaz önlük hipertansiyonun tespiti, nokturnal hipertansiyon tanısı, epizodik hipertansiyonun değerlendirilmesi gibi durumlar ambulatuvar kan basıncı ölçümünün başlıca kullanım alanlarıdır. NICE 2011 kılavuzu yeni tanı almış hipertansif hastalarda en az bir kez ambulatuvar kan basıncı ölçümüyle tanının kesinleştirilmesini önermektedir (98).

2.1.6. Dipper ve Non-Dipper Kavramı

Ayaktan kan basıncı takibinin klinik uygulamada yaygınlaşması ve geliştirilmesi bize sirkadyen kan basıncı profilinin kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde klasik kan basıncı ölçüm yöntemlerinden daha anlamlı olduğunu göstermiştir. ABPM non-dipper hipertansiyon tanısının konmasının tek yöntemi olmaya devam etmektedir (6).

Sağlıklı kişilerde kan basıncının sirkadyen bir ritmi vardır. Genellikle kan basıncı sabah en yüksek seviyelerine ulaşmakta, akşam saatlerinde ise düşme göstermekte ve gece yarısı en düşük seviyelerine gelmektedir (99). Gece kan basıncındaki azalmanın gündüz kan basıncı değerlerine göre %10 dan daha fazla olması normal olarak kabul edilmekte olup bu durum dipper pattern olarak sınıflandırılmıştır. Gece kan basıncında bu düşmenin görülmeişi ise non-dipper patern olarak tanımlanmış olup düşme görülmemesi ise revers dipper patern olarak tanımlanmıştır (6).

Non-dipper paternin hipertansiyonun ciddiyetini gösterdiği ve yüksek kardiyovasküler riskin bir belirtici olabileceği düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda

ileri yaş, obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler ve renal hastalıklar non-dipper hasta grubunda dipper gruba göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Non-dipper hasta grubunda tedavi için daha fazla sayıda antihipertansif ilaç kullanımının gerektiği ve kan basıncı regülasyonunun daha zor olduğu görülmüştür (8).

Gece kan basıncı düşüşündeki her %5 lik azalmanın rölatif olarak kardiyovasküler mortalitede yaklaşık %20 lik bir azalışa neden olduğu çalışmalarla ispatlanmıştır (8).

Hipertansif hastalarda gece azalan kan basıncı düşüşü kardiyovasküler olaylar için kötü prognozla ilişkilidir. Bununla birlikte sol ventrikül hipertrofisi, plazma ANP ve BNP düzeyleri, mikroalbuminüri, serebrovasküler olay sıklığı non-dipper hastalarda artmış olduğu görülmüştür. Bu hasta grubunda BNP artışı ve sol ventrikül hipertrofisi gelişiminin yakından ilişkili olduğu ve artmış insülin direncinin bu süreçte anahtar rol oynadığı da ilave olarak düşünülmektedir (12). Fiziksel aktivite ve uyku, kan basıncı sirkadyen ritmini etkileyen en önemli faktörlerdendir. Kötü uyku kalitesine sahip olmak ve gün içinde sedanter yaşam gece kan basıncında daha az düşme olmasına sebep olabilir (100). Gece shiftinde çalışan kişilerde kan basıncındaki ki dipper paternin ilk günden itibaren bozulduğu ve uyku periyodunun olduğu zaman aralığında kan basıncının düştüğü görülmüştür. Kan basıncındaki gece düşüş teriminin uyku ile değiştirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir (101). Azalmış uyku süresine sahip bireylerde gece kan basıncında düşmenin azaldığı izlenmiştir (102). Gece kan basıncında, kalp hızında, sempatik aktivitede bir azalma ve barorefleks duyarlılığında bir artış olduğu ve farklı olarak non-dipper hasta grubunda barorefleks mekanizmasının bozulduğu ve sempatik aktivite deşarjına bağlı olarak gece kan basıncında yeterli düşme olmadığı görülmüştür (103). Ayrıca yapılan çalışmalarda sodyum duyarlı non-dipper hasta grubunda aşırı tuz alımının kısıtlanmasıyla dipper paterne dönüşüm yaşanabileceği gösterilmiştir (104). Non-dipper hastaların kardiyovasküler risk profilinin, hipertansiyon tedavi planlamasının, hedef organ hasarının, uzun dönem komplikasyonlar açısından dipper hasta grubundan farklı olduğu açıktır. Non-dipper hasta grubunu erken dönemde belirleyip, tedavisini planlamak büyük öneme sahiptir (105).

2.2. OKSİDATİF STRES

2.2.1. Reaktif Oksijen Türleri

Normal şartlarda atomun orbital denem yörüngelerinde birbirine zıt yönde dönen iki adet elektron (e) vardır. En dış yörüngesinde çiftlenmemiş tek elektron bulunan atomlara veya moleküllere serbest radikaller denir (106).

Serbest radikaller molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilirler ($X\bullet$, X^-) (107). Serbest radikaller ortaklanmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktiftirler. Kararsız yapılı ve çok kısa ömürlü olup, biran önce kararlı hale ulaşmak için çevredeki moleküllerden elektron alarak zincir tepkimelerini başlatma eğilimleri vardır (108).

Organizmada meydana gelen fizyolojik reaksiyonlar sonucunda çeşitli serbest radikaller oluşmaktadır ve bu radikaller sıklıkla oksijen, azot, karbon ve kükürt kökenlidirler (109). Bununla birlikte organizmada en sık karşılaşılan radikal oksijen kaynaklıdır (110).

Kararlı olmaları, zincir tepkimeleri başlatmamaları ve hücre proteinlerine bağlı halde bulunmaları nedeniyle üç değerlikli demir (Fe^{+3}) ve iki değerlikli bakır (Cu^{+2}) gibi geçiş metalleri serbest radikal olarak kabul edilmezler (110).

Oksijen molekülü (O_2) iki ayrı yörüngede aynı yönde dönen çiftleşmemiş iki tane tek elektron taşıması nedeniyle çift-radikal (biradikal) olarak tanımlanmaktadır. Ancak bu molekülün tek elektronları hızlı tepkimeye girmez, reaktif bir özelliği bulunmamaktadır. Biradikal oksijen, radikal olmayan maddelerle yavaş reaksiyona girmesine karşın, radikal olanlarla hızlıca reaksiyona girmektedir (111).

Oksijen; organizmada adenosin trifosfat (ATP) üretilmesi, oksidasyon tepkimeleri ve detoksifikasyonda önemli rol oynamaktadır. Ancak bu kimyasal olaylar sırasında oksijen tek elektron alarak serbest oksijen radikallerine ve bunların da çeşitli reaksiyonları ile diğer reaktif oksijen türlerine dönüşebilmektedir. Sonuçta organizmada özellikle hücrelerin lipidleri, proteinleri ve deoksiribonükleik asitlerine (DNA) yönelik zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilmektedir.

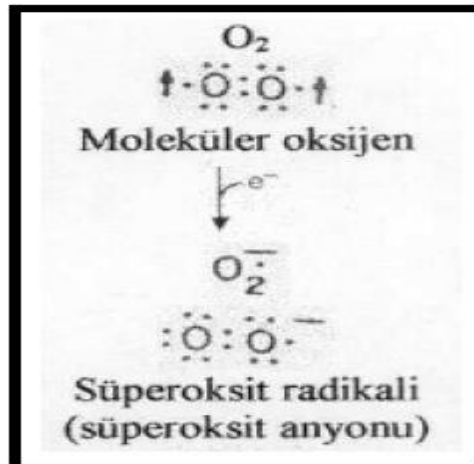
Reaktif oksijen türleri terimi (Tablo 7), gerek serbest oksijen radikallerini gerekse bir kısım radikal olmayan oksijen kaynaklı ürünleri kapsayan bir terimdir (112).

Tablo 7. Bazı Reaktif Oksijen Türleri

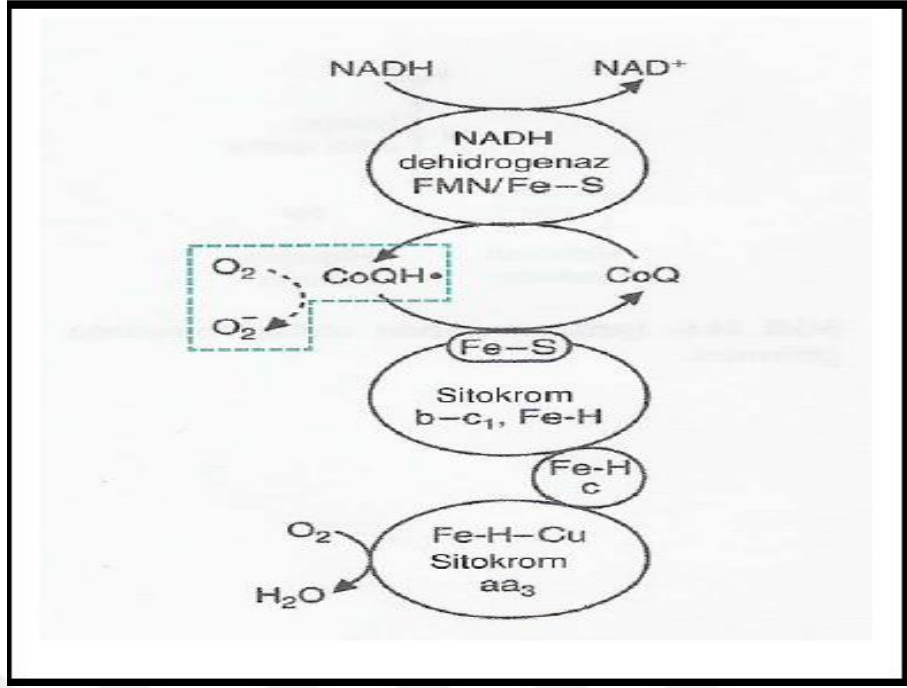
RADİKALLER	RADİKAL OLMAYANLAR
Süperoksit ($O_2^{\bullet -}$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Hidroksil ($OH^{\bullet}$)	Hipokloröz asit ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO^{\bullet}$)	Lipit Hidroperoksit ($LOOH$)
Lipit Peroksil ($LOO^{\bullet}$)	Singlet oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)

2.2.1.1. Süperoksit Radikali

Süperoksit radikali ($O_2^{\bullet -}$) oksijenin bir elektron alarak indirgenmesiyle oluşur (Şekil-4) (113). Mitokondriyal elektron transport sisteminde, oksijenin elektron alarak suya (H_2O) indirgenir. Bu ATP oluşum sürecinde, oksijenin yaklaşık olarak %1-3'ü süperoksit radikaline dönüşür (114). Diğer üretim yolağında mitokondriyal elektron transfer zincirinde redükte nikotinamid adenin dinükleotid ($NADH$)'in okside nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+)'e okside olması sırasında koenzim Q'dan ($CoQH^{\bullet}$) oksijene elektron aktarılması ile süperoksit radikali oluşumudur (Şekil-6) (115).



Şekil 4. Süperoksit Radikali Oluşumu (115)



Şekil 5. İndirgenmiş Koenzim Q'dan Elektron Aktarılmasıyla Süperoksit Oluşumu (115)

Süperoksit radikali yukarıda belirtilen yollar dışında enzimatik yollar veya otooksidasyon tepkimeleri sonucunda da meydana gelebilmektedir (116). Hipoksantinden ksantin oluşumu ve ksantinden ürik aside değişim basamaklarında etkili olan ksantin oksidaz süperoksit radikal oluşumunun enzimatik yolla oluşumuna örnek olarak verilebilir. Ksantin oksidaz aktivitesinde elektron alıcısı olarak oksijen yerine NAD^+ kullanılmaktadır.

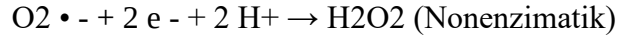
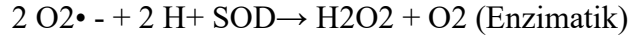
İskemi durumlarında adenosin difosfatın (ADP) ATP'ye fosforilasyonu azalır ve ADP yıkımı dolayısıyla adeninin ksantin oksidaz aktivitesi artar. Bu durumda süperoksit oluşumu da artmaktadır (117).

Moleküler oksijen varlığında non-enzimatik otooksidasyonla süperoksit oluşumuna metalloproteinler, hormonlar, Fe^{+2} ve Cu^+ aracılık etmektedir (118).

Süperoksitin kendisi direkt olarak zararlı değildir, hidrojen peroksit kaynağı olması açısından önem arz etmektedir (118).

2.2.1.2. Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2); enzimatik (süperoksit dismutaz (SOD) enzimi) veya enzimatik olmayan yollardan meydana gelebilmektedir (119).



H₂O₂ lipitde çözünebilir olamasından dolayı hücre membranlarından rahatlıkla geçebilme özelliğine sahiptir. Ortaklanmamış elektron içermediğinden radikal özelliği taşımaz. Ancak hidroksil (OH•) ve hipokloröz asitin (HOCl) kaynağı olduğu için reaktif oksijen türleri içinde anılır (120).

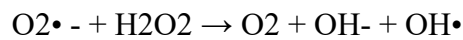
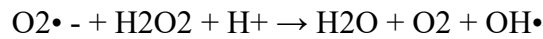
2.2.1.3. Hidroksil Radikali

Hidroksil radikali Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları veya radyasyon maruziyeti sonrasında meydana gelir (121). Biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir (121).

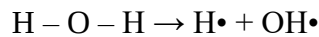
Fenton reaksiyonunda geçiş metalleri ile H₂O₂ reaksiyona girer, metal okside olurken OH• oluşur (121).



Haber-Weiss reaksiyonunda da süperoksit ile hidrojen peroksitin enzimatik olmayan yoldan tepkimeye girmesiyle de OH• oluşur (122).



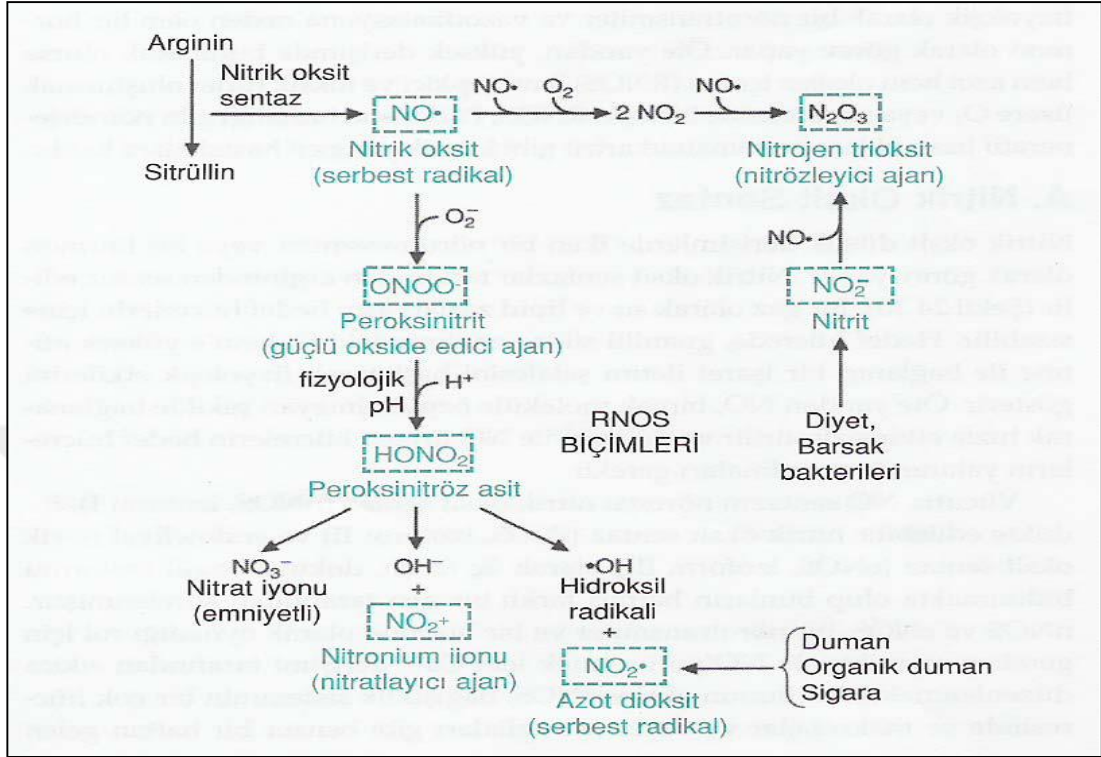
Dokular radyasyona maruz kaldıklarında da hidroksil radikali oluşabilir. Enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorbe edilir ve radyasyon ile oksijen-hidrojen arasında kovalent bağ yıkılır. Sonuçta hidrojen (H•) ve OH• meydana gelir (123).



2.2.1.4. Reaktif Azot-Oksijen Türleri

Nitrik oksit (NO•) argininden nitrik oksit sentazlar tarafından sentezlenir (124). Lipit zarlardan kolaylıkla hücre içine geçmekte, hem hidrofilik hem de lipofilik özellik taşımaktadır (125). Yüksek konsantrasyonda oksijen veya süperoksit ile

reaksiyona girerek diğer reaktif azot-oksijen türlerini oluşturmaktadır. Düşük konsantrasyonlarda vazodilatör etkinlik göstermektedir (Şekil 7) (124).



Şekil 6. Reaktif Azot-Oksijen Türleri (125)

Peroksinitrit (ONOO-) nitrik oksitin, süperoksitle reaksiyonu sonucunda meydana gelir, oksitleyici bir ajan olup, doğrudan proteinlere zararlı etkileri olan moleküllerdir (125). Ayrıca azot dioksit (NO₂•), OH• ve nitronyum iyonu (NO₂+) gibi toksik ürünlere dönüşürler (125).

2.2.1.5. Singlet Oksijen

Oksijenin atom yapısı, bir çekirdek ve çekirdek çevresinde bulunan değişik sayıda elektronlardan oluşmaktadır. Elektronlar orbital denilen yörüngelerde dönerler. Normal şartlarda atomlarda her orbitalde birbirine zıt yönde dönen çift elektron vardır. Dolayısıyla oksijen iki ayrı orbitalde aynı yönde dönen çiftlenmemiş iki tane tek elektron taşımaktadır. Oksijen elektronlarından birinin kendi dönüş yönünün tersi yönde dönmesi neticesi singlet oksijen (O₂↑↓) (Şekil 7) oluşabilmektedir (126). Singlet oksijen çeşitli durumlarda oluşabilmektedir bunlar; prostaglandin endoperoksit sentaz, bazı sitokrom p450 tepkimeleri ve miyelo/kloro/laktoperoksidaz

gibi enzimatik reaksiyonlar, pigmentlerin (flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorplaması ve dismutasyon tepkimeleridir (126).

	1s	1s	2s	2s	2p	2p	2p
Oksijen	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ↑↓	↑ ↑
Singlet Oksijen	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ↑↓	↑↓ ○
Süperoksit	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ ↑↓	↑↓ ↑

Şekil 7. Oksijen, Singlet Oksijen Ve Süperoksit Elektronlarının Orbital Dağılımı (126)

Singlet oksijen serbest radikal olmamakla birlikte radikal reaksiyonlarını indüleme yetenekleri olduğu için reaktif oksijen türleri sınıfına dâhil edilmiştirler (126).

2.2.1.6. Hipokloröz Asit (HOCl)

Çeşitli etkenlere karşı savuna amaçlı meydana gelen olaylar ile beraber fagositer hücrelerde aktivasyon meydana gelir. Bu hücreler hızlı ve yoğun miktarda oksijen harcamaları sebebiyle bu duruma “solunum patlaması” adı verilir (127).

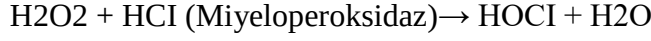
$O_2^\bullet$, H_2O_2 , $OH^\bullet$, reaktif azot-oksijen türleri ve HOCl radikalleri solunum patlaması sırasında oluşmaktadır. Fagositer hücre aktivasyonu sırasında oluşan bu serbest radikaller savunma sisteminin bir parçası olup, yabancı mikroorganizmalara karşı vücudun korunmasında etkin rol oynarlar (128).

Fagositer hücre membranında bulunan redükte nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın aktive olmasıyla süperoksit üretimi başlamaktadır (128).



Süperoksit üretimi sonrası H₂O₂, OH• ve NO varlığında reaktif oksijen-azot türleri oluşur.

HOCl ise miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla olmaktadır .



HOCl güçlü bir toksin olup, halojenasyon ve oksidasyon tepkimeleri ile bakterileri tahrip eder. Demir-kükürt merkezleri, hem-proteinlerinin sülfidril gruplarını okside eder. Proteinlerin peptid bağlarını parçalar. Organizmada fagositoya uğratılan hücrenin, zarı ve diğer bileşenlerinin yapısının bozulması ve hücrenin parçalanması solunum patlaması olayının sonucudur (128).

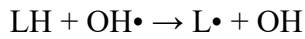
2.2.2. Reaktif Oksijen Türlerinin Hücre Bileşenlerine Etkileri

Lipitler, proteinler ve nükleik asitler gibi hücre bileşenleri oksidatif etkileşim sonucu hücrede harabiyete neden olabilmektedir (129).

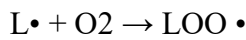
2.2.2.1. Lipitler Üzerine Etkileri

Lipit peroksidasyonu, hücre organellerinin zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest oksijen radikalleri tarafından oksidatif yıkımıdır. Lipit peroksidasyonu bir kez başladı mı zincir tepkimesi şeklinde devam etmekte ve sonuçta zarlardaki normal yapı bozulmakta, hücre harabiyeti giderek artmaktadır (130).

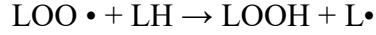
Serbest oksijen radikalının çoklu doymamış yağ asidi moleküllerinden (LH) bir hidrojen atomu sökmesiyle lipit peroksidasyonu başlar ve böylece bir lipit radikali (L•) oluşur



Oluşan lipit radikali dayanıksız bir moleküldür. Öncelikle molekül içi bir çift bağı yer değiştirir. Sonra oksijen ile tepkimeye girerek lipit peroksile (LOO•) dönüşür (130).



Bu süreç içerisinde oluşan lipit peroksil radikalleri diğer çoklu doymamış yağ asidi moleküllerinden hidrojen atomu sökmesiyle lipit radikalleri oluşturur ve lipit hidroperoksitlerine (LOOH) dönüşürler.



Oluşan lipit radikalleri ile zincir tepkimeler sürerken lipit peroksidasyonu sonucu meydana gelen lipit hidroperoksitlerinin yıkımı sonucu malondialdehid (MDA) gibi aldehydler oluşurlar. Lipit peroksidasyonun direkt zarlar üzerine yıkıcı etkisi yanı sıra oluşan aldehydlerinde sitotoksik etkileri bulunmaktadır (131). MDA kan ve idrarda saptanabilir ve lipit peroksidasyonunun bir belirteci olarak kullanılmaktadır (132).

Hücre membranlarının bütünlüğü lipit peroksidasyonu sonucunda bozulur ve hücre permeabilitesi artar (128). Hücre içine aşırı kalsiyum girer ve fazla kalsiyum proteazları aktive ederek hücre hasarını artırır. Ayrıca mitokondriyal zar bütünlüğünün bozulmasını daha fazla serbest radikal üretimi ve hasar şiddetinin artması takip eder (129).

2.2.2.2. Proteinler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türlerinin proteinlere etkisi, proteinlerin aminoasid içeriğine göre değişir. Lizin, prolin, histidin, metiyonin, arginin ve sistein gibi aminoasidler ve peptid bağları oksidatif harabiyete oldukça duyarlıdır. Oksidatif harabiyet sonucu proteinlerin temel yapısı bozulur, aminoasid yan zincirlerinde hidroksil ve karbonil grupları oluşur ve proteinler parçalanır. Böylece proteinlerin yapı ve fonksiyonu bozulur. Ayrıca proteinlerin proteolize yatkınlığı artar (132).

Sisteinin sülfidril gruplarının oksidasyonu sonucunda serbest radikal harabiyetine karşı koruyucu etkisi bulunan glutatyonun da (γ -glutamil-sisteinil-glisin) yapısında bozulmalar meydana gelir. Bunun sonucunda oksidatif harabiyetin şiddeti daha fazla artmaktadır.

Lipit peroksidasyonu sonucu oluşan aldehydler de lizin, histidin ile veya sisteinin sülfidril grupları ile kovalent bağlar oluşturarak protein yapısını bozmakta ve protein parçalanmasına katkıda bulunmaktadır (132).

2.2.2.3. Nükleik Asitler Üzerine Etkileri

Reaktif oksijen türleri nükleik asitlerin de yapısında hasara yol açabilmektedir. Bu yapısal hasar DNA'da baz değişiklikleri ile kendini göstermektedir. Bu değişiklikler başlıca pürin, pirimidin bazları ile deoksiriboz şekerinde parçalanmayı ve DNA zincir kopmalarını kapsar. Oksidatif hasar sonucu DNA ve protein arasında çapraz bağlanma oluşabilir (133).

Günümüzde birçok oksidatif olarak değişikliğe uğramış DNA molekülü tanımlanmıştır. Bunlar içerisinde üzerinde en kapsamlı çalışılan DNA lezyonu 8-hidroksiguanindir. Guaninin hidroksil radikali tarafından 8-hidroksiguanine çevrilmesi sonucu DNA'nın yapısı değişmektedir. 8-hidroksideoksiguanozin nükleoziti oksidatif DNA hasarını değerlendirilmesinde çok sık kullanılan bir belirteçtir (134).

2.2.3. Antioksidan Savunma

Organizmada reaktif oksijen türleri tarafından meydana gelen oksidatif hasarın önlenmesinde, birçok antioksidan savunma sistemi mevcuttur. Antioksidan sistemi; enzimleri, yağda ve suda çözünen radikal tutucuları ve metalleri bağlayan proteinleri içerir (Tablo 8) (135).

Tablo 8. Antioksidanlar

ENZİMLER	YAĞDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	SUDA ÇÖZÜNEN RADİKAL TUTUCULAR	METAL İYONLARINI BAĞLAYAN PROTEİNLER
Süperoksit dismutaz	E vitamini	Glutasyon	Transferrin
Katalaz	β -Karoten	C vitamini	Ferritin
Glutasyon peroksidaz	Flavonoidler	Ürik asit	Seruloplazmin
Glutasyon transferaz	Bilirubin		Albümin
Glutasyon redüktaz			Haptoglobulin

2.2.3.1. Süperoksit Dismutaz (SOD)

İnsanlarda iki adet SOD izoenzimi mevcuttur. İlki Bakır ve çinko içermekte olup, sitozolde yer almaktadır. İkincisi ise mangan içermekte ve mitokondride bulunmaktadır. SOD substrat olarak serbest radikal kullanan tek enzimdir. Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar (136).



Böylece geçiş metal iyonlarının indirgenmesi engellenmektedir (136).

2.2.3.2. Katalaz

Katalaz, yapısında 4 adet demir-hem bileşiği içeren bir enzimdir. Esas olarak peroksizomda bulunmasına rağmen, az miktarda mitokondri ve sitozolde de bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene parçalanmasında etkilidir (136).



Böylece Haber-Weiss ve Fenton tepkimeleriyle hidrojen peroksitten $OH\bullet$ oluşur. Fagositoz yapan hücreler tarafından hidrojen peroksitten miyeloperoksidaz enzimi aracılığıyla üretilen $HOCl$ oluşumunu önler (137).

2.2.3.3. Glutasyon, Glutasyon Peroksidaz, Glutasyon Transferaz, Glutasyon Redüktaz

Glutasyon (GSH) glutamat, sistein ve glisinden oluşan bir tripeptiddir. Proteinlerdeki sülfidril gruplarının oksidasyona karşı korunması ve aminoasitlerin hücre içine taşınmasında etkilidir. Glutasyon antioksidan molekül olarak reaksiyonlara doğrudan katılmakla birlikte ilaveten antioksidan savunmada rol oynayan glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz ve glutasyon transferaz gibi enzimlerin fonksiyonları içinde gereklidir (138).

Glutasyon peroksidaz aracılığıyla iki adet glutasyon molekülünün okside olmasıyla tek bir glutasyon disulfid molekülü (GSSG) oluşur. Bu reaksiyonda aynı zamanda hidrojen peroksit suya veya lipid hidroperoksit ise toksik olmayan alkol ve suya indirgenir. Glutasyon peroksidaz enziminin selenyuma bağımlı formu hem

hidrojen peroksit hem de lipid hidroperoksit indirgenmesinde, selenyum gerektirmeyen formu ise sadece lipid hidroperoksit indirgenmesinde etkilidir (138).



Glutasyon peroksidaz esas olarak sitozol ve mitokondride bulunur. En önemli görevi peroksizomlar dışında oluşan hidrojen peroksitin uzaklaştırılmasıdır. Yabancı maddelerin biyotransformasyonunda önemli rolleri olan glutasyon transferazların bazı izoenzimleri mevcuttur. Bu izoenzimler de glutasyon peroksidaz gibi aktivite göstererek lipid hidroperoksitin indirgenmesinde rol oynarlar (138).



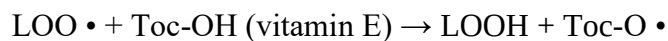
Okside olmuş glutasyon, glutasyon redüktaz ile tekrar glutasyona indirgenebilmektedir.

Böylece antioksidan savunmada glutasyon tekrar etkin olabilmektedir. Bu tepkimede glutasyonun indirgenmesinde gerekli olan elektron NADPH'dan gelmektedir. NADPH'ın ana kaynağı ise pentoz fosfat yoludur (139).



2.2.3.4. E Vitamini

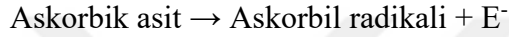
E vitamini yağda çözünen bir vitamindir. Diyetle en çok bitkisel yağlar, karaciğer ve yumurta sarısında bulunur. Yağlarla birlikte emilir ve kanda lipoprotein tanecikleri içinde taşınır (140). E vitamini, metilasyon kalıbı yönünden birbirinden farklı bir grup olan tokoferolü kapsar. Bunlar arasında α -tokoferol kuvvetli antioksidan özelliğe sahip olup diyetle en fazla miktarda bulunanıdır (140). E vitamini (α -tokoferol); serbest radikal zincir reaksiyonlarını enzim gereksinimi olmadan sonlandırır. Özellikle lipid peroksil radikallerine tek elektron vererek lipid peroksidasyonunun sonlanmasında ve membran bütünlüğünün korunmasında etkilidir.



E vitamini bir elektron verdiği zaman serbest radikal şekline dönüşmektedir. Ancak bu molekülün kimyası, serbest radikal gibi davranmak yerine ikinci bir elektronu verme ve tamamen okside olarak tokoferol kinona dönüşme eğilimindedir (140). Ayrıca E vitamini, askorbik asit veya glutatyon aracılığıyla tekrar eski haline dönebilmektedir (140).

2.2.3.5. C Vitamini

C vitamini (askorbik asit) suda çözünen bir vitamindir. Diyetle en çok portakal, limon, domates, patates ve yeşil sebzelerde bulunmaktadır. Organizmada askorbik asit dehidroaskorbik asite okside olmaktadır (141).



Bu oksidasyon esnasında açığa çıkan tek elektronlar serbest radikallere bağlanmakta ve böylece antioksidan etki göstermektedir. Ayrıca C vitamini kan ile zarlarda ve lipoproteinlerde bulunan yağda çözünen E vitamininin bulunduğu bölgelere ulaşabilmektedir.

Oksidasyonu sırasında ortaya çıkan bu tek elektronuyla E vitamininin tazelenmesine katkıda bulunmaktadır. Bu etkisiyle lipid peroksidasyonunun sonlanmasına da etkili olabilmektedir (141).

2.2.3.6. β-Karoten

β-karoten A vitamininin öncüsüdür. Yağda çözünme özelliğine sahiptir. Havuçta bol miktarda bulunur. Antioksidan etkisini; singlet oksijeni inaktive etmesi, peroksil radikalleriyle direkt olarak reaksiyona girmesi ve lipid peroksidasyonunu önlemesi ile göstermektedir (141).

2.2.3.7. Flavonoidler

Flavonoidler çikolata, meyve kabukları, soğan ve yeşil çayda bol miktarda bulunur.

Ksantin oksidaz enzimi inhibisyonuyla süperoksit üretimini azaltırlar. Süperoksite veya lipit peroksid radikallerine elektron vererek, demir veya bakır gibi metalleri bağlayarak Fenton reaksiyonuna katılmalarını engellemeleri ile antioksidan etki göstermektedirler (141).

2.2.3.8. Diğer Antioksidanlar

Bunlar arasında transferrin, ferritin, haptoglobulin, ürik asit, albumin ve bilirubin bulunmaktadır. Transferrin ve ferritin demiri bağlayarak, seruloplazmin ve albumin bakırı bağlayarak bu metallerin Fenton reaksiyonuna katılmalarını engellerler. Hem metalloproteini, moleküler oksijen varlığında enzim aracısız olarak otookside olabilmekte ve sonuçta süperoksit oluşabilmektedir.

Haptoglobulin hem metalloproteinini bağlamakta ve böylece otooksidasyon engellenmektedir. (142). Pürinlerin yıkımıyla oluşan ürik asit; kanda, tükürük ve akciğeri kaplayan sıvılarda bulunur. Serbest radikal tutucusu olarak işlev görmektedir. Bunun dışında hem katabolizması sonucunda meydana gelen bilirubinde lipit peroksidasyonuna karşı koruyucudur. Albumine bağlı olarak taşınmaktadır. Albumin kandaki yağ asitlerini de taşır. Muhtemelen bilirubinin lipit peroksidasyonuna karşı koruyucu etkisi albumine bağlı yağ asitlerine yöneliktir (142).

2.2.4. Oksidan-Antioksidan Denge ve Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçler ve organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlarda meydana gelebilirler. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılırlar. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma sonucunda (oksidan/antioksidan denge) oksidatif taraf lehine kayar. Sonuçta pek çok hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (142).

2.2.4.1. Kalp Hastalıklarında Oksidatif Stresin Etkileri

2.2.4.1.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel çeşitli mediyatörler salgılar. Bu mediatörler vasküler tonus, trombosit adezyonu, inflamasyon, fibrinoliz ve vasküler proliferasyonu regüle ederler. Endotelin fonksiyonunda bozulma bu olayların akışını bozar ve kardiovasküler hastalıklara zemin hazırlar (149).

OS sonucu etkilenmiş endotel hücreleri tarafından sentezlenen proinflamatuvar moleküller arasında vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) sıralanabilir (150).

Serbest oksijen radikalleri, NO inaktivasyonu ile vazomotor fonksiyonu etkilerler (151). Endotel kaynaklı büyüme faktörlerinin artışı hücre proliferasyonuna ve apoptotik sinyal aktivasyonu ile endotel hücre kaybına neden olur (152).

2.2.4.1.2. Ateroskleroz

Hiperlipidemi, DM, HT, sigara ve yaşlanma gibi ateroskleroz risk faktörleri endotel, düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden serbest oksijen radikallerinin salınımını indükler. Serbest oksijen radikalleri de vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonuna, adezyon molekülü ekspresyonuna, endotelde apoptoz, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu (okside LDL) ve proteolitik matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonuna yol açarak aterogenez sürecine etki ederler (152).

Aterogenezi başlatan olaylarda sorumlu tutulan mekanizmalarda bir de LDL'nin oksidatif modifikasyonudur (153). LDL oksidasyonu serbest radikaller ve bazı enzimler sayesinde başlatılır ve hızlandırılır. LDL oksidasyonunun arter duvarındaki mikro-ortamda, anti-oksidanlar tükendiği zaman meydana geldiği düşünülmektedir (154). Damar duvarındaki bütün hücreler (endotel ve düz kas hücreleri, makrofajlar ve lenfositler) LDL'yi modifiye edebilirler (155). Okside LDL'nin makrofajlar tarafından hızla fagosite edilerek köpük hücresine dönüşürler. Ayrıca okside LDL makrofajlar ve düz kas hücreleri için kemotaktik etki gösterir. Monositlerin endotele yapışmasına ve subendotelyal boşluğa girmesine olanak tanır.

Aynı zamanda okside LDL arteryel endotel hücreleri için sitotoksik olup nitrik oksit salınımını ve buna bağımlı endotel kaynaklı vazodilatasyonu inhibe eder. Akut koroner sendrom ve karotis ateroskleroza olan kişilerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek miktarda okside-LDL düzeylerine rastlanılmıştır. Ayrıca okside LDL immünojen özellik göstermektedir. İnsan serumunda okside LDL'nin çeşitli epitoplara cevap olarak oluşturulan otoantikorlara rastlanmıştır. Aterosklerotik doku paraçlarının histolojik incelemelerinde bu epitoplara spesifik olan immünoglobulin (IgG) bulunmuştur. Okside LDL, arter duvarı hücrelerinde kemotaktik faktörler, adezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörü

salınımını arttırarak plağın gelişmesinde rol oynamaktadır (156-163). Ayrıca insan koroner arterlerinden elde edilen örneklerde SOD aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, oksidatif stres ve ateroskleroz ilişkisinin güçlü bir kanıtıdır (164).

2.2.4.1.3. Hipertansiyon

Damar endoteli; kimyasal, hormonal ve hemodinamik değişikliklere bağlı fonksiyonundaki düzenlemeler ile vasküler homeostaz kontrolünü sağlar. Endotel ile ilişkili (prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit) vazodilatatör sistem ile vazokonstriktör sistem arasındaki dengenin bozulması hipertansiyona neden olmaktadır. Özellikle serbest oksijen radikali artışına bağlı NO yıkımındaki artış HT'da kritik rol oynamaktadır. Yapılan birçok çalışmada, hipertansif olgularda OS'nin mikrovasküler düzeyde arttığı, NAD(P)H oksidaz ve ksantin oksidazın yükseldiği gösterilmiştir (165-168).

SOD endotel disfonksiyonunu düzeltebilmekte ve kan basıncını düşürebilmektedir (169,170). Hipertansif popülasyonda serum SOD aktivitesinde düşmenin meydana geldiği bilinmektedir (171). Hipertansiyonun neden olduğu böbrek hasarı, kardiyak hipertrofi, inmenin gelişmesinde süperoksit anyonlar rol oynamaktadır (172). Kan basıncı normal olan sıçanlarda, tuz yüklemesi ile dirençli damarlarda serbest oksijen radikali üretim artışı ortaya konmuştur. Ayrıca, hipertansiyonda vazokonstriktör siklooksijenaz ürünlerinin artış olmaktadır. Ksantin oksidaz yolundan oluşan süperoksit ve hidroksil radikalleri bu olayda rol almaktadır. Tüm bunlar, reaktif oksijen türlerinin hipertansiyondaki önemini ortaya koymaktadır (171,172).

2.2.4.1.4. Kalp Yetersizliği

KY gelişen hastalarda SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz ve E vitamini gibi miyokardiyal antioksidanlar azalırken, serbest oksijen radikalleri ve OS'nin arttığı gösterilmiştir (173). İlaç tedavisiyle antioksidan rezervde artmanın, bu karşılık oksidatif strese azalmanın olduğu gösterilmiştir (174). Son dönem KY ve geçirilmiş Mİ olan hastalarda miyositlerin apoptozu söz konusudur. Ayrıca, in vitro çalışmalar ve hayvan modellerinde, iskemi/reperfüzyon, MI ve kronik basınç yüklenmesi oluşturan olgularda meydana getirilen OS'in apoptoz yoluyla miyosit kaybına neden olduğu saptanmıştır. OS'nin apoptozdaki rolü birçok hücre tipinde ortaya konmuştur. Adriamisin, ultraviyole radyasyon ve tümör nekroz faktörü serbest radikal oluşturarak apoptozu hızlandırır. Öte yandan SOD, E vitamini ve troloks gibi antioksidanların da apoptozu engellediği gösterilmiştir (175-179).

2.2.4.1.5. Reperfüzyon Hasarı

Tıkanan koroner arterin açılmasından sonrasında oksijenden zengin kanın gelmesini takip eden süreçte miyokard hücre hasarının artmasına reperfüzyon hasarı denir. Bu hasarda endotel hücreleri, kan hücreleri ve kardiyak miyositlerden artmış serbest oksijen radikali oluşumu sorumlu tutulmaktadır (180-185). İskemi sonrası miyokardda serbest oksijen radikal artışının gösterilmesi bu durumu destekleyen bir bulgudur.

Hayvan deneylerinde, serbest oksijen radikal oluşumunun reperfüzyonun başlamasından 10-30 saniye sonra ortaya çıktığı, en fazla görülen radikalin endotelden kaynaklanan süperoksit tip olduğu ve bazı lipit radikallerin üç saate kadar oluşmaya devam edebildiği görülmüştür (185).

Farklı bir reperfüzyon örneği olan koroner baypas sonrası reperfüzyonda da serbest oksijen radikali oluşumunda artış ve bununla ilgili bulgular gösterilmiştir (185).

Dışarıdan serbest oksijen radikali verilmesi ile iskemi/reperfüzyon hasarına benzer hasar oluşturulabildiği gösterilmiştir. Hidrojen peroksit dışarıdan verilmesi ile hücrel K⁺ kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, intraselüler kalsiyum (Ca²⁺) artışı, miyosit kasılma gücünün zayıflayıp gevşemenin bozulması,

metabolik fonksiyonun yavaşlaması ve aritmiler gibi bozuklukların meydana geldiği izlenmiştir. Bu bozuklukların altında yatan mekanizması olarakta; serbest oksijen radikallerinin mitokondri, sarkoplazmik retikulumdaki iyon transport proteinleri ve enzimleri inaktive etmesi; lipid peroksidasyonu bu yapıları hasara uğratması ve Ca^{+2} homeostazını bozulması sorumlu tutulmaktadır (186).



3. MATERYAL ve METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (Karar No:2024/4) onayı sonrası başlandı. Çalışma öncesi katılan tüm bireylerin yazılı onamları alındı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğimize 2024 Mart – 2024 Ağustos tarihinde başvuran 18-65 yaş aralığındaki hastalar, ardışık şekilde çalışma kriterlerine uygun olanlar dâhil edildi. Hastaların tüm klinik özellikleri kayıt altına alındı.

Minimum örneklem büyüklüğü hesaplamak için Gönenç ve arkadaşlarının yaptığı çalışma kullanıldı. Çalışmanın örneklem büyüklüğünü belirlemek için G-power analiz programı kullanıldı. Çalışmanın tip 1 hata değeri 0,05 ve gücü %85 olarak değerlendirildiğinde çalışmaya alınması öngörülen minimum örneklem sayısı toplam 125 kişi olarak hesaplandı. ABPM kayıtlarına 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı 130mmHg ve/veya diyastolik 80mmHg üzeri olanlar ve gündüz ortalama sistolik kan basıncı 135mmHg üzeri olanlar hipertansiyon hastası olarak kabul edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Kan basıncı değerleri bu sınırların altında kalanlar normotansif çalışma grubu olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan hastalardan gece kan basıncı gündüz seviyelerine göre %10 dan fazla düşenler dipper hasta grubu gece kan basıncı gündüz seviyelerine göre %10 dan az düşüş gösterenler non-dipper hasta grubu olarak belirlenmiştir. Gece kan basıncı düşmeyen ya da artan hastalar ise revers dipper hasta grubu olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar dipper, non-dipper ve revers-dipper normotansif hastalar olarak üç gruba ayrıldı. Çalışmamızın örneklemini herhangi bir kronik hastalığı olmayanlar ve kan basıncını etkileyebilecek medikal tedavi almayan hastalar arasından seçildi.

Tüm hasta kayıtları taranarak herhangi bir nedenle ilaç kullanımı olanlar, diyabetes mellitus, hipertansiyon, karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da aktif enfeksiyonu olanlar, böbrek yetersizliği, kalp kapak hastalığı, kalp yetersizliği,

koroner arter hastalığı, inme hikâyesi, intermitan kladükasyo, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, oral kontraseptif veya östrojen replasman tedavisi alanlar, istirahat EKG'sinde sinüs ritmi dışında ritim saptanan olgular (atriyal fibrilasyon, atriyal fltter gibi), anemi, sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜLMESİ

Çalışmaya alınan hastalara Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalına bağlı poliklinik holter bölümünde GE (General Electric Company) Tonoport V marka tansiyon holter cihazı takılmıştır. Gündüz saatlerinde 30 dakika aralıklarla gece saatlerinde 60 dakika aralıklarla 24 saat ölçüm yapılmıştır. Holter cihazında gece başlangıç saati 22:00 , gündüz başlangıç saati 06:00 olarak belirlenmiştir. ESC 2024 Hipertansiyon kılavuzuna göre holter sonuçları değerlendirilmiştir.

3.3. LABORATUAR ÖLÇÜMLERİ

3.3.1. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

On iki saatlik açlıktan sonra venöz kan örnekleri alındı. Serumda Kreatin,CRP, ALT, AST, Total Kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid ölçümü Otoanalizör Roche Cobas 8000 c702 (Hitachi High-Technologies Corporation Tokyo, Japonya and Roche Diagnostics Mannheim, Germany) cihazında ölçüldü. Hemogram ölçümü ise Sysmex XN 2000 (Sysmex Corporation Kobe, Japan) cihazında yapıldı.

3.3.2. Serum TOS ve TAS Düzeylerinin Ölçümü

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyonunda hidroksit (OH) radikali ortaya çıkmaktadır. Bu radikalın düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyonunda oluşan renk değişikliği ile TAS değerlendirildi. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilip birimi ise mmol/L olarak verildi. Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ferrik iyonların asidik ortamda xilenol orange ile oluşturduğu rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle de TOS hesaplandı.

Birimi $\mu\text{mol/L}$ olarak verilmiştir. Serumda TOS ve TAS ölçümü Rel Assay Diagnostics marka TOS ve TAS ölçüm kitleri ile yapıldı. Absorbans okuması ise Thermo Scientific Multiscan FC marka elisa okuyucu cihazında yapıldı. Sonuçlar TOS için $\mu\text{mol/L}$, TAS için mmol/L olarak verildi. OSI hesaplamasında aşağıdaki formül kullanıldı.

$$\text{OSI} = \text{TOS} / (\text{TAS} \times 100)$$

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki veriler SPSS programı (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 kullanılarak analiz edildi. Sürekli veriler dağılımına göre ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve 25-75 persentiller ile ifade edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Kolmogrov-Smirnov testi, ShapiroWilk Testi yanında Skewness ve Kurtosis ölçütleri kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalar, holter sonuçlarına göre üç gruba (Dipper, Non– Dipper ve Reverse Dipper) ayrıldı. Bu gruplarla; normal dağılıma uyum gösteren sürekli verilerin kıyaslanmasında Tek Yönlü Varyans Analizi (OneWay ANOVA), normal dağılıma uyumsuzluk gösteren sürekli verilerin kıyaslanmasında ise non parametrik varyans analizi Kruskal Wallis H-Testi kullanıldı. Alt grup karşılaştırmalarında post-hoc testlerden Bonferonni ve Tukey ile ikili kıyaslamalar yapıldı. TOS, TAS ve OSI verilerinin normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilmesi sebebiyle karşılaştırılmalarında spearman korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ değeri olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

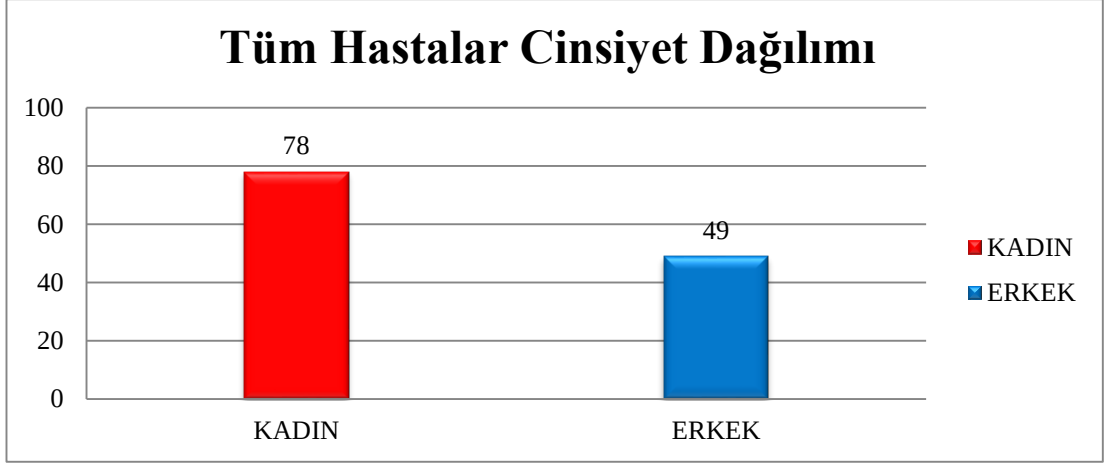
Çalışmaya dahil edilen hastaların %38,6'sı (49 kişi) kadın , %61,4'ü (78 kişi) erkek cinsiyette olduğu tespit edildi. Bu dağılım holter sonucu gruplarına göre tekrar incelendiğinde ise Dipper grubunda; %65,1'i (28 kişi) kadın, %34,9'u (15 kişi) erkek, Non Dipper grubunda; %62,2'si (28 kişi) kadın, %37,8'i (17 kişi) erkek, Reverse Dipper grubunda; %56,4'ü (22 kişi) kadın, %43,6'sı (17 kişi) erkek cinsiyet olarak saptandı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 127 hastanın demografik verileri incelendi ve incelenen verilerin dağılımı Tablo 9'da gösterildi.

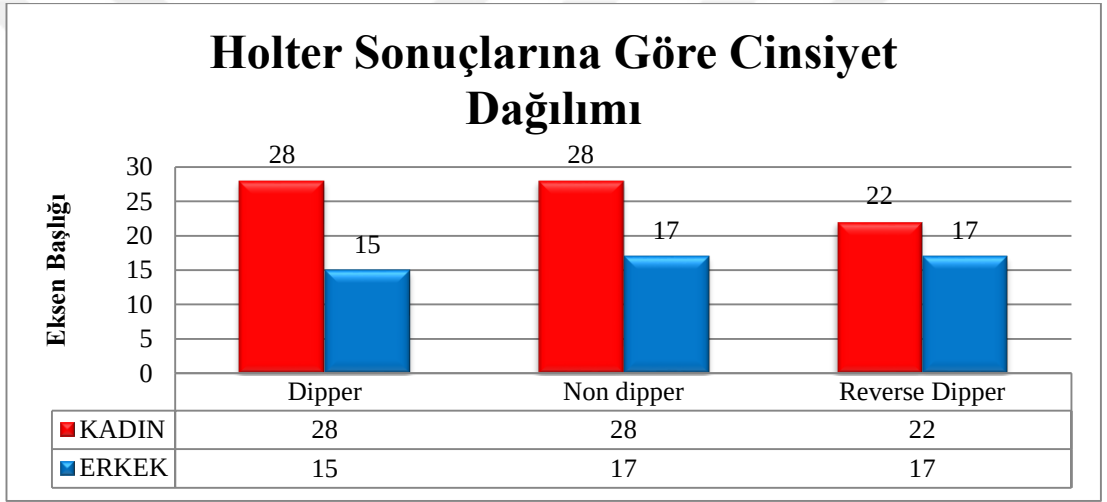
Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Toplam 127 Hastanın Demografik Verileri

		Sayı	%	
CİNSİYET	Kadın	49	38,6	
	Erkek	78	61,4	
	Toplam	127	100,0	
CİNSİYET	Dipper	Kadın	28	65,1
		Erkek	15	34,9
		Toplam	43	100,0
	NonDipper	Kadın	28	62,2
		Erkek	17	37,8
		Toplam	45	100,0
	ReverseDipper	Kadın	22	56,4
		Erkek	17	43,6
		Toplam	39	100,0
HOLTER SONUÇ	Dipper	43	33,9	
	NonDipper	45	35,4	
	ReverseDipper	39	30,7	
	Toplam	127	100,0	

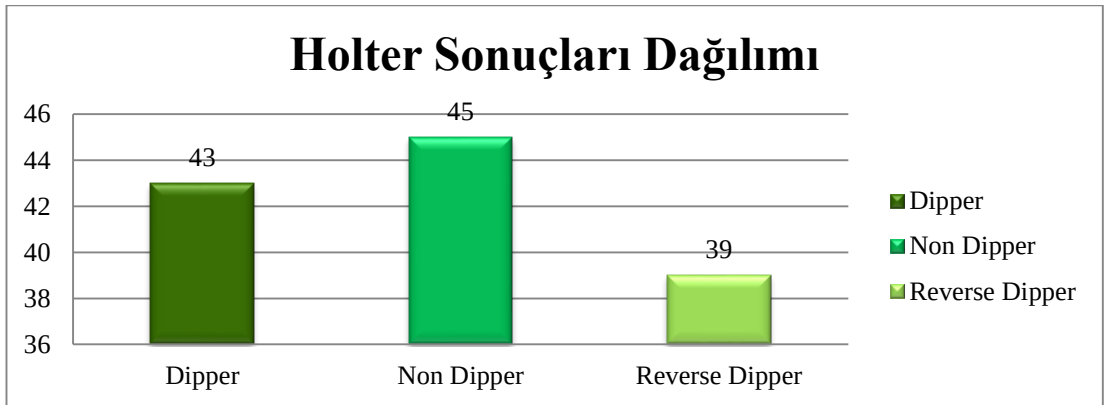
Holter sonuçlarına göre dağılım incelendiğinde ise; %33,9 hasta (43 kişi) Dipper, %35,4 hasta (45 kişi) Non Dipper ve %30,7 hasta (39 kişi) Reverse Dipper grubundaki hastalar olduğu görüldü.



Grafik 1. Hastaların cinsiyetlere göre dağılımı



Grafik 2. Hastaların holter sonuçlarına göre cinsiyet dağılımı



Grafik 3. Holter sonuçlarının dağılım grafiği

Tablo 10. Hastaların Yaş, Boy, Kilo, BMI Değerleri

Değişken	N	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maximum	25 Persentil	Medyan (Ortanca)	75 Persentil
Yaş	127	51,81	16,85	21,00	68,00	39,00	55,00	63,00
Boy	127	1,69	0,06	1,58	1,82	1,65	1,69	1,74
Kilo	127	76,31	10,01	50,00	102,00	72,00	78,00	82,00
BMI	127	26,76	3,48	19,11	36,25	24,80	26,70	29,40

Hastaların yaş,boy,kilo ,BMI değerleri dağılımları Tablo-10 'da gösterildi. Buna göre; yaş için ortalama 51,81 yıl medyan değer 55 yıl iken minimum değer 21 yıl, maksimum değer 68 yıl , boy için ortalama 1,69 cm ,medyan değer 1,69 cm iken minimum değer 1,58 cm , maksimum değer 1,82 cm, kilo için ortalama 76,31 kg, medyan değer 78 kg iken minimum değer 50 kg , maksimum değer 102 kg, vücut kitle indeksi için için ortalama 26,76 kg/m² medyan değer 26,7 kg/m² , minimum değer 19,11 kg/m², maksimum değer 36,25 kg/m² olarak saptandı.

Tablo 11. Hastaların Laboratuvar Ve Tansiyon Holter Sonuçları

Değişken	Sayı	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maximum	25 Persentil	Medyan (Ortanca)	75 Persentil
Kreatin	127	0,77	0,15	0,42	1,08	0,69	0,75	0,85
ALT	127	20	9	5	48	13	19	24
AST	127	20	6	10	46	15	18	23
CRP	127	1,27	0,93	0,16	4,70	0,65	0,94	1,70
HDL	127	47	10	23	93	39	45	52
LDL	127	115,0	32,8	47,0	188,0	89,0	112,0	141,0
Trigliserit	127	140,6	56,7	46,0	314,0	103,0	126,0	176,0
Total Kolesterol	127	188	40	99	371	160	190	214
Gündüz Sistolik	127	118	12	89	141	110	118	128
Gündüz Diastolik	127	73	9	51	92	66	72	79
Gece Sistolik	127	113	15	30	141	104	113	124
Gece Diastolik	127	68	10	45	90	60	68	76
24 Saat Sistolik	127	117	12	85	140	108	116	127
24 Saat Diastolik	127	71	9	52	89	63	71	78
TOS(μ mol/L)	127	13,710	4,904	1,959	25,000	11,284	13,446	17,500
TAS(mmol/L)	127	5,350	5,742	0,685	21,600	1,393	1,870	11,400
OSİ	127	0,511	0,479	0,009	1,990	0,071	0,370	0,850

Hastaların laboratuvar ve tansiyon holter sonuçları Tablo – 11 ' de gösterildi. Buna göre ; “Kreatin” değişkeni için ortalama 0,77 , medyan değer 0,75 iken minimum değer 0,42, maksimum değer 1,08 ,“ALT” değişkeni için ortalama 20, medyan değer 19 iken minimum değer 5, maksimum değer 48 ,“AST” değişkeni için ortalama 20, medyan değer 18 iken minimum değer 10, maksimum değer 46 “CRP” değişkeni için ortalama 1,27 , medyan değer 0,94 iken minimum değer 0,16, maksimum değer 4,7 , “HDL” değişkeni için ortalama 47 , medyan değer 45 iken minimum değer 23, maksimum değer 93 , “LDL” değişkeni için ortalama 115, medyan değer 112 iken minimum değer 47, maksimum değer 188, “Trigliserit” değişkeni için ortalama 140,6 medyan değer 126 iken minimum değer 46, maksimum değer 314 , “Total Kolesterol” değişkeni için ortalama 188, medyan değer 190 iken minimum değer 99, maksimum değer 371 , “Gündüz Sistolik” değişkeni için ortalama 118 , medyan değer 118 iken minimum değer 89, maksimum değer 141 , “Gündüz Diyastolik” değişkeni için ortalama 73 , medyan değer 72 iken minimum değer 51, maksimum değer 92 olarak saptandı. “Gece Sistolik” değişkeni için ortalama 113, medyan değer 113 iken minimum değer 30, maksimum değer 141 olarak saptandı. “Gece Diastolik” değişkeni için ortalama 68 , medyan değer 68 iken minimum değer 45, maksimum değer 90 olarak saptandı. “24 Saat Sistolik” değişkeni için ortalama 117 , medyan değer 116 iken minimum değer 85, maksimum değer 140 olarak saptandı. “24 Saat Diastolik” değişkeni için ortalama 71 , medyan değer 71 iken minimum değer 52, maksimum değer 89 olarak saptandı. “TOS” için ortalama değer 13,71 , medyan değer 13,44 , minimum değer 1,95 , maksimum değer 25 olarak saptandı. “TAS” için ortalama 5,35, medyan değer 1,87 iken minimum değer 0,685, maksimum değer 21,60 olarak saptandı. “OSİ” için ortalama 0,511, medyan değer 0,370 iken minimum değer 0,009, maksimum değer 1,99 olarak saptandı.

Tablo 12. Verilerin Normalizasyon Ölçümleri

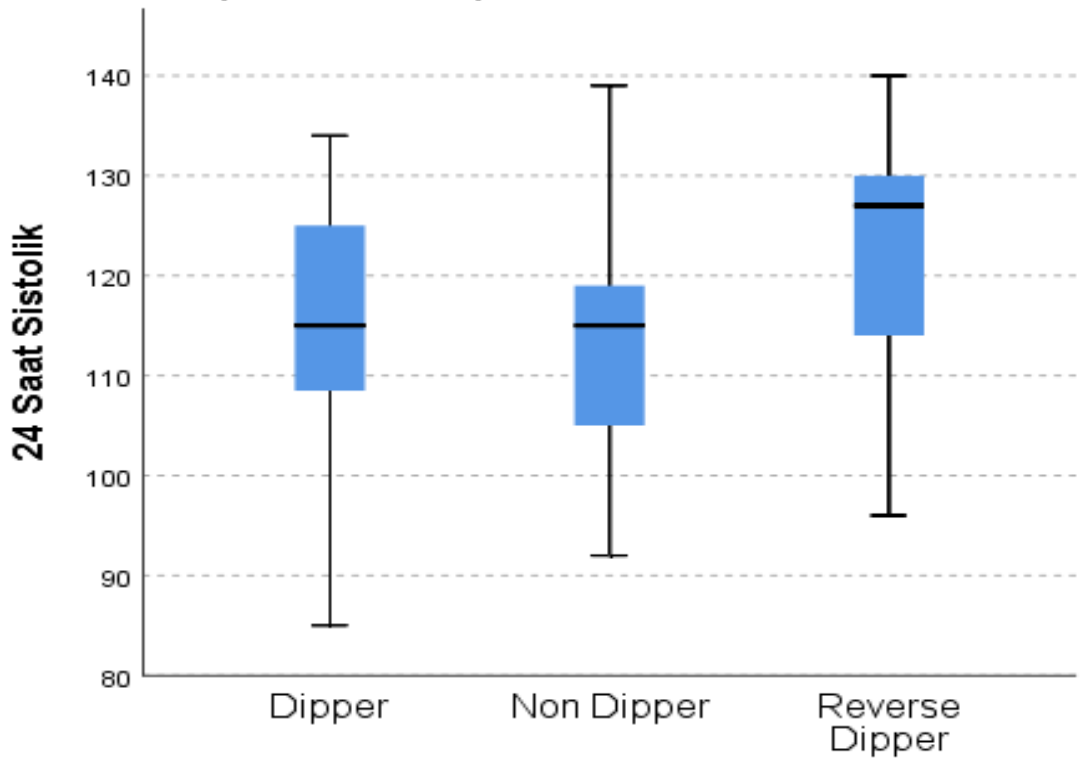
<i>DEĞERLER</i>	<i>Kolmogorov-Smirnov(p)</i>	<i>Skewness</i>	<i>Kurtosis</i>
Yaş	0,020	-0,107	-0,601
Boy	<0,001	0,266	-0,546
Kilo	<0,001	-0,407	0,264
BMI	0,200	-0,070	-0,150
24 Saat Sistolik	0,017	-0,277	-0,464
24 Saat Diastolik	0,056	-0,001	-0,817
Gündüz sistolik	0,003	-0,371	-0,406
Gündüz Diastolik	0,200	0,127	-0,593
Gece sistolik	0,200	-1,296	6,113
Gece Diastolik	0,012	0,144	-0,774
Kreatin	0,200	-0,079	-0,251
ALT	<0,001	0,948	0,925
AST	<0,001	1,195	2,138
CRP	<0,001	1,523	2,312
HDL	0,019	1,096	2,948
LDL	0,028	0,185	-0,560
Trigliserit	<0,001	0,719	0,305
Total kolesterol	0,200	0,552	2,501
TOS (μmol/L)	<0,001	-0,445	0,017
TAS(mmol/L)	<0,001	1,085	-0,237
OSİ	<0,001	0,845	-0,015

Çalışmaya dahil edilen 127 hastadan alınan örneklerden yapılan ölçümlerde “Yaş, Boy, Kilo, BMI, 24 Saat Sistolik, 24 Saat Diastolik, Gündüz sistolik, Gündüz Diastolik, Gece sistolik, Gece Diastolik, Kreatin, ALT, AST, CRP, HDL, LDL, Triglicerit, Total kolesterol, TOS (μmol/L), TAS(mmol/L) ve OSİ” değişkenleri için normal dağılım testleri uygulandı. Buna ek olarak histogram, steam-leaf, saçılım ve

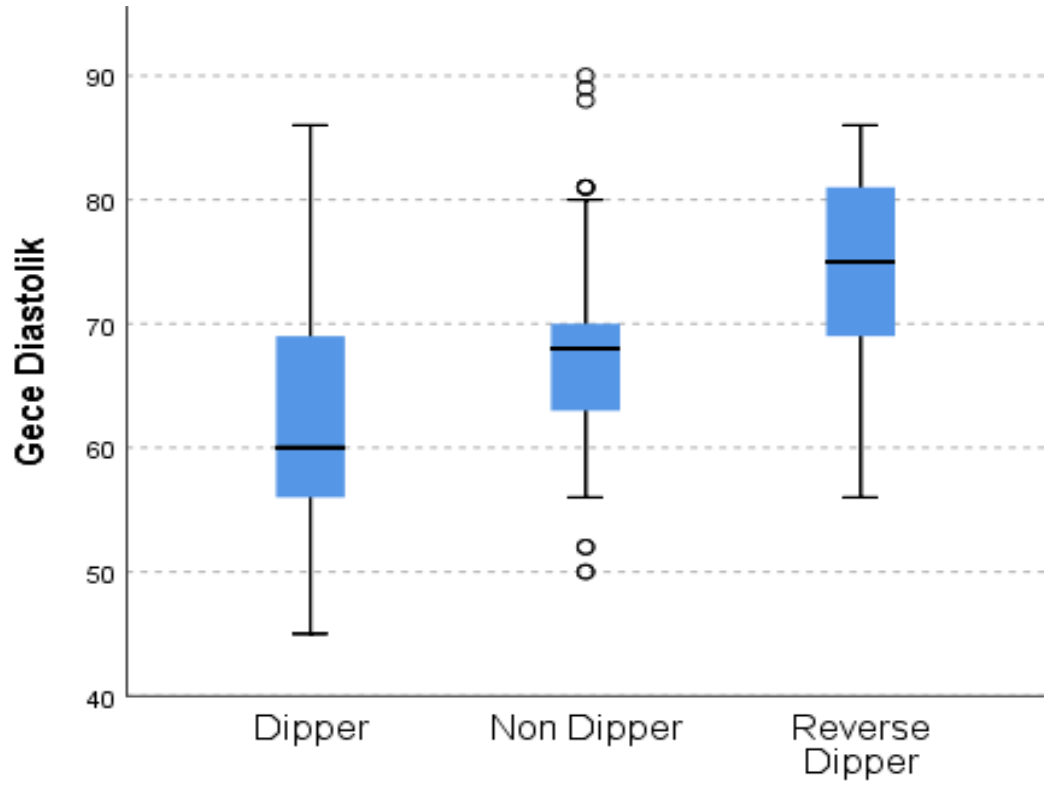
box-plot grafikleri üzerinden normal dağılım eğrileri kontrol edilerek ve Z değerleri hesaplanarak uç değerlerin olup olmadığı ortaya konuldu.

Test sonuçlarına göre; analize katılan “Yaş, Boy, Kilo, 24 Saat Sistolik, Gündüz Sistolik, Gece Diyastolik, ALT, AST, CRP, HDL, LDL, Trigliserit, TOS ($\mu\text{mol/L}$), TAS (mmol/L) ve OSİ” değişkenleri için Kolmogorov-Smirnov Testi $p < 0,05$ ve buna ek olarak incelenen saçılım grafikleri ve histogramlarda normal dağılım eğrileri ile uyumluluk gözlemlenemedi. “BMI, 24 Saat Diastolik, Gündüz Diastolik, Gece sistolik, Kreatin ve Total kolesterol” değişkenleri için Kolmogorov-Smirnov Testi $p > 0,05$ ve buna ek olarak incelenen saçılım grafikleri ve histogramlarda normal dağılım eğrileri ile uyumluluk gözlemlendi.

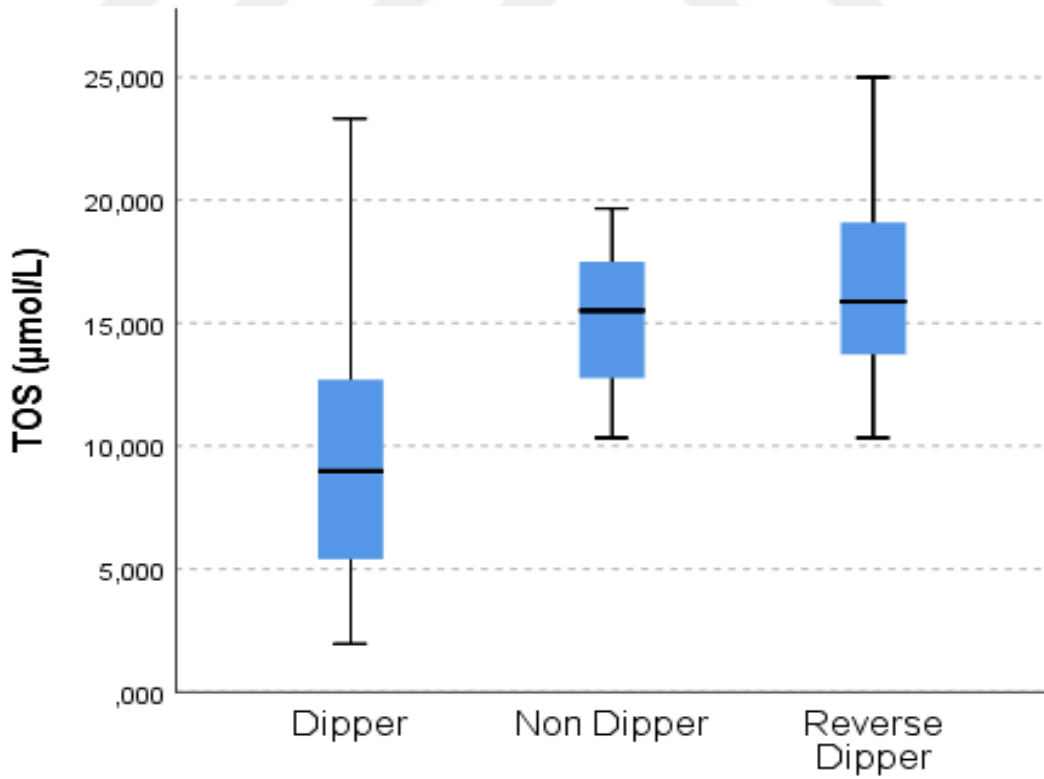
Sonuç olarak, yapılan normal dağılım testleri, analize katılan “BMI, 24 Saat Diastolik, Gündüz Diastolik, Gece sistolik, Kreatin ve Total kolesterol” değişkenlerinin normal dağılıma uygunluk gösterdiği, diğer tüm değişkenlerin ise normal dağılıma uygunsuzluk gösterdiği sonucuna varıldı. Bu sebeple, bu değişkenlerin dahil olacağı analizlerde Parametrik ve Non-Parametrik testlerden uygun olanlar seçilerek analizlere devam edildi.



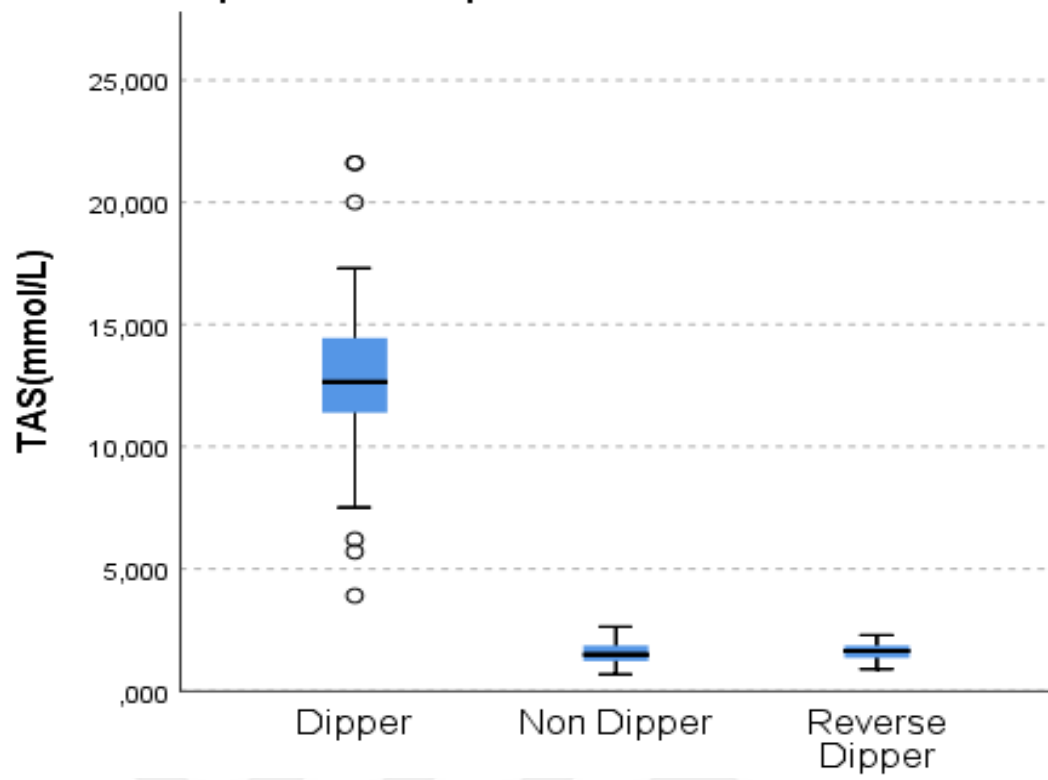
Grafik 4. Gruplara Göre 24 Saat Sistolik Kan Basıncı Ortalaması



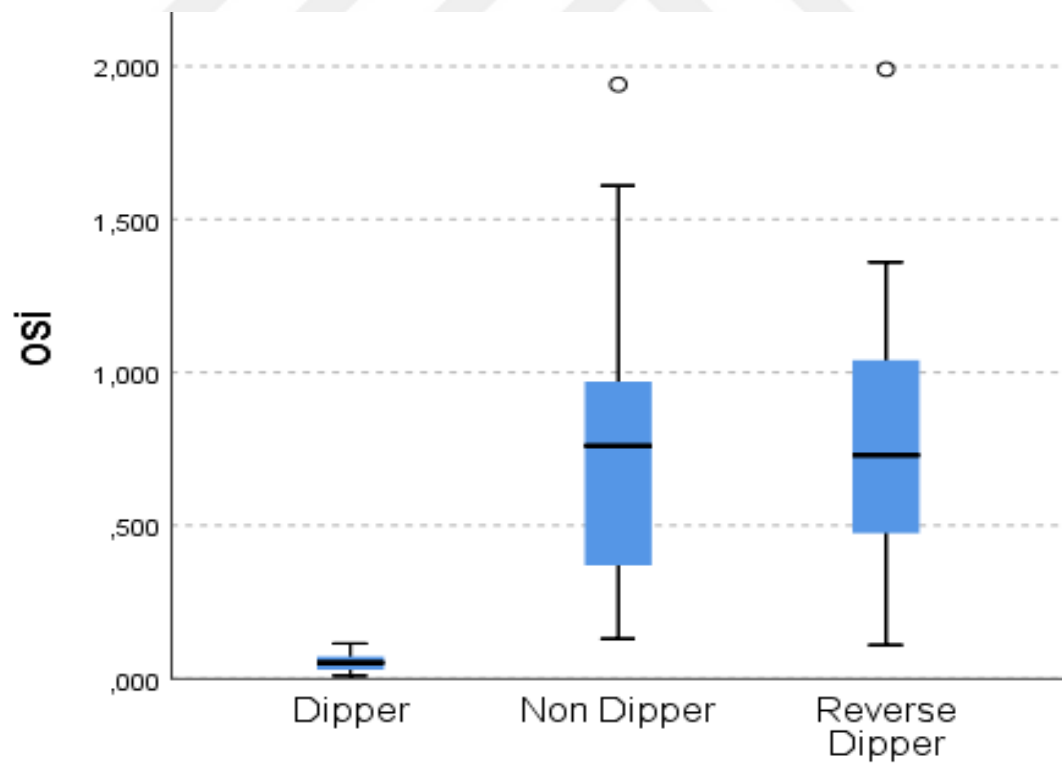
Grafik 5. Gruplara Göre 24 Saat Diastolik Kan Basıncı Ortalaması



Grafik 6. Gruplara Göre Total Oksidan Seviye



Grafik 7. Gruplara Göre Total Anti-Oksidan Seviye



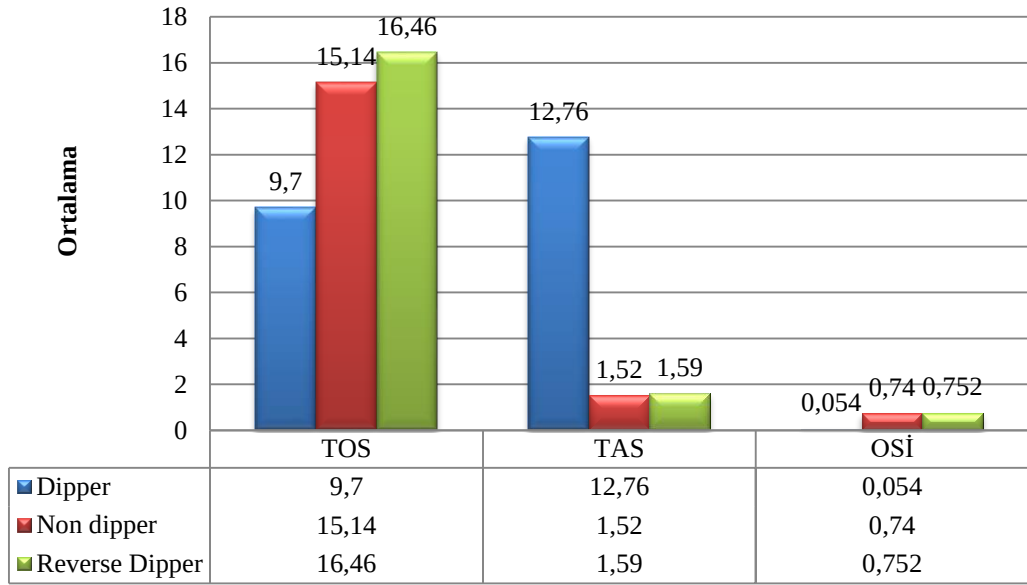
Grafik 8. Gruplara Göre Oksidatif Stres İndeksi Seviyeleri

Tablo 13. Kan Basıncı Paternine Göre Oksidan Ve Antioksidan Seviye Değerlendirilmesi

Değişkenler	Holter Sonuç	N	Sıra ortalaması	Persentiller			X ²	p
				25.	50.	75		
TOS (μmol/L)	Dipper	43	34,63					
	NonDipper	45	73,67	11,28	13,44	17,5	43,489	<0,001*
	ReverseDipper	39	85,23					
TAS(mmol/L)	Dipper	43	106,00					
	NonDipper	45	39,59	1,393	1,87	11,4	85,273	<0,001*
	ReverseDipper	39	45,86					
OSİ	Dipper	43	22,05					
	NonDipper	45	84,74	0,071	0,37	0,85	84,524	<0,001*
	ReverseDipper	39	86,32					

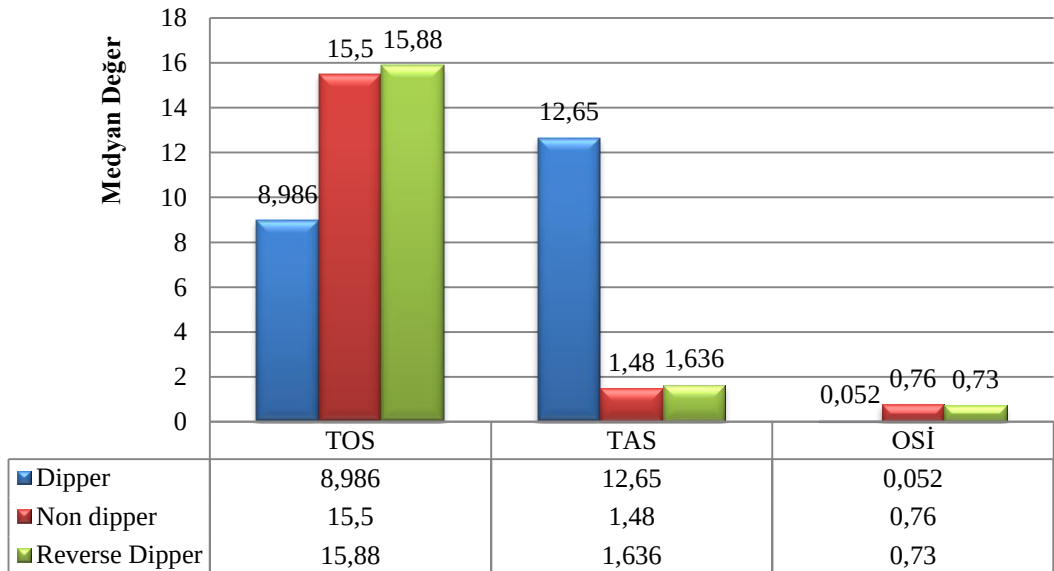
Kan basıncı paternine göre oksidan ve antioksidan seviye arasında istatistiki açıdan fark olup olmadığını ölçmek için, analize katılan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilmiş olması sebebiyle, bağımsız ikiden fazla grupta farkın bulunması adına Kruskal Wallis H-Test seçilerek analizlere devam edildi. Test sonucuna göre $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde, kan basıncı paternine göre TAS ($p < 0.001$), TOS ($p < 0.001$) ve OSİ ($p < 0.001$) değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptandı. Bu aşamadan sonra alt gruplarından hangisi veya hangilerinin farktan sorumlu olduğunu anlamak adına post-hoc ikili karşılaştırmalarla istatistiki farkın düzeyi kontrol edildi. Yapılan post hoc analiz sonuçlarına göre; “TAS” ve “OSİ” değişkeni için farktan sorumlu grup “Dipper” alt grubu olup, bu alt grubun sıra ortalamaları diğer alt gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde düşük bulundu. “TOS” değişkeni için farktan sorumlu grup “Dipper” alt grubu olup, bu alt grubun sıra ortalamaları diğer alt gruplara göre istatistiki açıdan anlamlı biçimde yüksek bulundu.

Kan Basıncı Paternine Göre TOS/TAS/OSİ Ortalamaları Grafiği



Grafik 9. Kan Basıncı Paternine Göre Tos/Tas/Osi Ortalamaları Grafiği

Kan Basıncı Paternine Göre TOS/TAS/OSİ Medyanları Grafiği



Grafik 10. Kan Basıncı Paternine Göre TOS/TAS/OSİ Medyanları Grafiği

Tablo 14. Kan Basıncı Paterni İle Oksidan Ve Antioksidan Düzey Arasındaki İlişki

Değişken	Holter Sonuç	N	Sıra ortalaması	Persentiller			p
				25.	50.	75	
TOS (μmol/L)	Dipper	43	29,63	11,283	13,445	17,500	<0,001*
	Non Dipper	45	58,71				
TAS (mmol/L)	Dipper	43	67,00	1,392	1,869	11,400	<0,001*
	Non Dipper	45	23,00				
OSİ	Dipper	43	22,00	0,0708	0,3700	0,8500	<0,001*
	Non Dipper	45	66,00				
TOS (μmol/L)	Dipper	43	27,00	11,283	13,445	17,500	<0,001*
	Reverse Dipper	39	57,49				
TAS (mmol/L)	Dipper	43	61,00	1,392	1,869	11,400	<0,001*
	Reverse Dipper	39	20,00				
OSİ	Dipper	43	22,05	0,0708	0,3700	0,8500	<0,001*
	Reverse Dipper	39	62,95				
TOS (μmol/L)	Non Dipper	43	27,00	11,283	13,445	17,500	0,066
	Reverse Dipper	39	57,49				
TAS (mmol/L)	Non Dipper	43	61,00	1,392	1,869	11,400	0,240
	Reverse Dipper	39	20,00				
OSİ	Non Dipper	43	22,05	0,0708	0,3700	0,8500	0,760
	Reverse Dipper	39	62,95				

TOS, TAS ve OSİ sürekli değişkenleri ile “Holter Sonuç” kategorik değişkeni arasında istatistiki açıdan fark olup olmadığını ölçmek için, analize katılan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olmadığı tespit edilmiş olması sebebiyle, bağımsız ikiden fazla grupta farkın bulunması adına Mann-Whitney U testi seçilerek analizlere devam edildi.

Test sonucuna göre $p < 0.05$ anlamlılık düzeyinde, “Dipper - Non Dipper” grupları ile TOS ($p < 0,001$), TAS ($p < 0,001$) ve OSİ ($p < 0,001$) değişkenleri arasında ve “Dipper - Reverse Dipper” grupları ile TOS ($p < 0,001$), TAS ($p < 0,001$) ve OSİ ($p < 0,001$) değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptandı. Test sonuçlarına göre Non Dipper ve Reverse Dipper grupları arasında TOS, TAS ve OSİ sürekli değişkenleri açısından istatistiki açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 15. Oksidan Ve Antioksidan Düzey İle Kan Basıncı Paterni Arasındaki Korelasyon Analizi

		24 Saat Sistolik	24 Saat Diastolik	Gündüz sistolik	Gündüz Diastolik	Gece sistolik	Gece Diastolik
TOS	R katsayısı	-0,046	0,109	-0,147	-0,017	0,198	0,296
	P değeri	0,604	0,222	0,099	0,852	0,026	0,001
TAS	R katsayısı	0,014	-0,144	0,131	-0,023	-0,181	-0,268
	P değeri	0,873	0,105	0,144	0,801	0,041	0,002
OSİ	R katsayısı	0,012	0,200	-0,106	0,063	0,229	0,361
	P değeri	0,891	0,024	0,235	0,482	0,010	<0,001

TOS, TAS ve OSİ sürekli değişkenleri ile “24 Saat Sistolik, 24 Saat Diastolik, Gündüz sistolik, Gündüz Diastolik, Gece sistolik ve Gece Diastolik” sürekli değişkenleri arasında istatistiki açıdan anlamlı bir korelasyon ilişkisi olup olmadığını anlamak adına, normal dağılıma uymadığı tespit edilen veri setinde, spearman korelasyon analizi uygulandı.

Test sonuçlarına göre, 24 Saat Diastolik ile “OSİ” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve pozitif yönde [$R = -0,200$ $p = 0,024$], Gece sistolik ile “TOS” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve pozitif yönde [$R = 0,198$ $p = 0,026$], Gece sistolik ile “TAS” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve negatif yönde [$R = -0,181$ $p = 0,041$], Gece sistolik ile “OSİ” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve pozitif yönde [$R = 0,229$ $p = 0,010$], Gece Diastolik ile “TOS” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve pozitif yönde [$R = 0,296$ $p = 0,001$], Gece Diastolik ile “TAS” değişkeni arasında “Düşük Düzeyde” ve negatif yönde [$R = -0,268$ $p = 0,002$], Gece Diastolik ile “OSİ” değişkeni arasında “Düşük-Orta Düzeyde” ve pozitif yönde [$R = 0,361$ $p < 0,001$], korelasyon saptandı. Diğer parametreler arası korelasyona rastlanmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bu araştırmanın temel amacı, normotansif bireylerde saptanan sirkadiyen kan basıncı paternlerinin (özellikle dipper, nondipper ve reverse-dipper ayırımına göre) oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkisini kapsamlı biçimde değerlendirmektir. Bu amaç, yalnızca kan basıncının seviyesel ölçümüne odaklanan klasik yaklaşımların ötesine geçerek, kan basıncı değişiminin zamansal ritmini de dikkate alan bir perspektifi esas almaktadır. Çünkü günümüzde giderek artan sayıda çalışma, hipertansiyon gelişimi öncesinde dahi gece-gündüz kan basıncı ritminin bozulmasının, oksidatif dengesizlik, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon gibi subklinik patofizyolojik süreçlerle yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (5, 38, 39, 164). Nitekim yalnızca gündüz ofis ölçümleriyle normotansif kabul edilen bireylerin önemli bir kısmında, gece saatlerinde sistolik ve diyastolik kan basıncında beklenen fizyolojik düşüşün (dipping) gerçekleşmediği, bunun da başta kardiyovasküler sistem olmak üzere çok sayıda sistemik regülasyon mekanizmasında bozulmalara yol açtığı çeşitli kohort çalışmalarıyla desteklenmiştir (64, 88, 90). Özellikle nondipper paternin, hipertansif bireylerde sol ventrikül hipertrofisi, arteriyel sertlik ve mikroalbuminüri ile ilişkilendirilmesi (84, 102), bu paternin erken dönemde oksidatif stres yoluyla subklinik organ hasarını başlatabileceğini düşündürmektedir. Ancak literatürde, bu ilişkinin normotansif bireylerde de geçerli olup olmadığına dair sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (104, 105). Bu araştırma da tam olarak bu boşluğu hedef alarak, klinik olarak hipertansif kabul edilmeyen ancak sirkadiyen kan basıncı paternleri bozulan bireylerde oksidatif stres düzeylerinin anlamlı düzeyde farklılık gösterip göstermediğini, objektif biyokimyasal ölçümler aracılığıyla ortaya koymayı amaçlamaktadır. Böylece kan basıncının sadece "seviyesel" değil aynı zamanda "ritmik" davranışının da oksidatif hasarı tetikleyip tetiklemediği, ileriye dönük kardiyovasküler risk taramaları açısından belirleyici bir gösterge olup olamayacağı değerlendirilecektir. Bu bağlamda çalışmamız, hipertansiyonun patogeneze dair geleneksel eşik-odaklı yaklaşımı sorgulamakta ve erken dönemde sirkadiyen disritminin, sessiz oksidatif stres profilleriyle birlikte değerlendirilmesi gerektiğine dikkat çekmektedir.

Bu çalışmanın amaç yönünden literatürde benzer nitelikte değerlendirilebilecek bazı örnekler bulunmaktadır. Örneğin, Kitamura ve arkadaşları,

vardiyalı çalışanlarda dipper paternden nondipper paterne geçişi izleyerek sirkadiyen bozulmanın sistemik sonuçlarını tartışmışlardır (101). Aynı şekilde, Hermida ve ekibi, metabolik sendromun varlığının nondipping paterni artırdığını ve oksidatif belirteçlerle ilişkili olabileceğini vurgulamıştır (102). Bu tür çalışmalar daha çok hipertansif veya yüksek riskli gruplarda yürütülmüşken, çalışmamızın özgünlüğü, normotansif bireylerde bu paternlerin oksidatif stresle ilişkisini doğrudan değerlendiren nadir araştırmalardan biri olmasından kaynaklanmaktadır. Yine, Surdacki ve arkadaşlarının nitrik oksit biyobelirteçlerini hipertansif bireylerde değerlendirdiği çalışması (44), veya Guyton ve ekibinin uzun dönem kan basıncı regülasyonuna dair biyolojik modelleri (42) gibi araştırmalar, kan basıncı düzenlenmesinin oksidatif mekanizmalarla ilişkisini teorik ve deneysel düzeyde ortaya koysa da, bu bağlantının sirkadiyen ekseninde nasıl işlediğine dair ampirik veri sunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamız hem literatürdeki biyolojik modellerin bir uzantısı olarak görülebilir hem de sirkadiyen paternlerin klinik dışı bireylerde bile oksidatif stresle ilişkili olabileceğini göstererek literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmayı hedeflemektedir.

Araştırmanın yöntemi, bu amaç doğrultusunda dikkatli biçimde yapılandırılmıştır. Araştırma prospektif, kesitsel ve karşılaştırmalı bir tasarım ile yürütülmüş; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2024 ile Ağustos 2024 arasında polikliniğe başvuran, ambulatuvar kan basıncı ölçümünde (ABPM) normotansif kabul edilen bireyler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu bireyler, holter cihazı ile elde edilen 24 saatlik izlem verilerine göre dipper, nondipper ve reverse-dipper olarak üç gruba ayrılmıştır. Bu sınıflama yapılırken European Society of Hypertension (ESH) ve European Society of Cardiology (ESC) tarafından önerilen kriterler esas alınmış; gece kan basıncı değerinin gündüz değerine göre %10'dan fazla düşmesi dipper, %10'dan az düşmesi nondipper, hiç düşmemesi ya da artış göstermesi reverse-dipper olarak tanımlanmıştır (88).

Laboratuvar yöntemlerinde ise özellikle oksidatif stres parametreleri olarak TOS (Total Oxidant Status), TAS (Total Antioxidant Status) ve OSI (Oxidative Stress Index) tercih edilmiştir. Bu parametreler hem uluslararası biyokimya çevrelerince kabul görmüş (116, 122, 135), hem de çalışmamızda kullanılan Reel

Assay Diagnostics kitleri ile daha önce de benzer biçimde doğrulanmış yöntemlerdir. OSI hesaplamasında kullanılan formül ($TOS / TAS \times 100$) literatürde oksidatif stresin toplam yükünü değerlendirmede önerilen bir yöntemdir (117, 118, 120). Bu yöntem, oksidatif stresin hem üretim hem de savunma bileşenlerini bir arada değerlendirerek daha bütüncül bir bakış açısı sunar. Ayrıca, bireylerin biyokimyasal profili açlık kan örnekleriyle değerlendirilmiş, potansiyel karıştırıcı faktörlerin (diyabetes mellitus, kronik hastalıklar, sigara, alkol, düzenli ilaç kullanımı vb.) dışlanması ile örneklemin homojenliği sağlanmıştır.

Literatürde benzer istatistiksel yaklaşımların kullanıldığı araştırmalar da mevcuttur. Örneğin, Staessen ve arkadaşlarının PAMELA çalışmasında ambulatuvar ve ev kan basıncı ölçümleri arasında hedef organ hasarı riskini tahmin etme gücü karşılaştırılmıştır. Bu yönüyle, çalışmamızda izlenen yöntemsel yaklaşım hem veri güvenliği hem de istatistiksel güç açısından literatürle uyumludur.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular, normotansif bireylerde kan basıncı paterninin oksidatif stres profili ve dolaşım hemodinamisi üzerindeki yansımalarını çok yönlü biçimde ortaya koymuştur. İlk olarak, ambulatuvar izlem sonucunda dippers (%33,9), nondippers (%35,4) ve reverse-dippers (%30,7) şeklindeki dağılımımız, prospektif toplum temelli kohortlarda hipertansif popülasyonlarda bildirilen oranların (dipper baskınlığı) tersine, normotansif örneklemelerde patern dağılımının daha homojen olabileceğini göstermiştir (6, 8, 9, 92, 96, 101, 104). Dünya çapındaki kan basıncı mortalite meta-analizleri (1) ve hipertansiyonun “sessiz salgın” niteliğine vurgu yapan WHO raporu (2), normotansif evrede saptanan patern anomalisinin kardiyovasküler kümülatif riske katkıda bulunabileceğini öngörmüş, nondipper ve reverse-dipper olasılığının insülin direnci (10–17, 62–71) ya da tuz duyarlılığı (42, 60–61, 104) gibi subklinik mekanizmalarla ilişkilendirilebileceğini belirtmiştir. Bizim örneklemimizin yaş ortalaması (≈ 52 yıl) ve VKİ profilinin (ortalama $\approx 26,8$ kg/m²) literatürde “erken kardiyometabolik pencere” olarak tanımlanan sınırlar içinde yer alması (63, 72–75) da bu öngörü ile uyumludur.

Cinsiyet dağılımının paternlere göre belirgin farklılık göstermemesi, ancak kadın oranının dipper grubunda nispeten yüksek olmasıdır. Postmenopozal dönemde östrojen kaybının vasküler nitrik oksit biyoyararlanımını sınırlayarak non-dipping eğilimini artırabileceği ileri sürülmüş (5, 30, 48, 54), buna karşın kadınlarda

antioksidan savunma kapasitesinin erkeklere göre bir süre daha korunabildiği bildirilmiştir (136, 142–146). Çalışmamızda TOS yüksekliğinin dipper grupta görülmesi, antioksidan tampon kapasitesinin baskılandığı bireylerde (özellikle perimenopozal kadınlarda) reaktif türlerin daha hızlı temizlenmesi olasılığını akla getirmektedir.

24 saatlik sistolik ortalamanın reverse-dipper grupta anlamlı biçimde yüksek bulunması, bu paterni kronik sempatik tonus fazlalığı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi hiperaktivitesiyle ilişkilendiren deneysel verileri desteklemiştir (47–52, 54, 56, 58). Reverse-dipping ile miyokard iskemisi veya sessiz serebrovasküler olay insidansının artışı daha önce koroner arter hastalığı vakalarında gösterilmişti (7, 79–81, 90). Kılavuzlar (18, 21, 22, 88, 98) gece-gündüz farkının <10 mmHg olmasını “maskeli risk” parametresi olarak tanımlarken, çalışmamız kardiyovasküler rahatsızlığı olmayan normotansif bireylerde bile benzer bir seyir izlenebileceğini göstermektedir.

Gece diyastolik basıncın grup farklarının çok belirgin çıkmasıdır. Reverse-dipperlarda diyastolik yükün artması, uyku esnasında artmış periferik direnç ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (54, 92, 103, 170). Dipper grubunun en düşük gece diastolik değerlerine sahip olması, böbrek kontrollü sodyum atılımının ve nitrik oksit-bağımlı vazodilatasyonun daha etkin olduğunu düşündürmektedir (42, 60, 172). Buna karşın nondipper ve reverse-dipperlardaki diyastolik yükselişin sirkadiyen melatonin baskılanması (101, 102) ve endotelin-1 artışı (68) ile sinerjistik etkiler doğurabileceği bildirilmiştir.

Oksidatif stres profiline ilişkindir: Dipper grubunda TOS medyanının yüksek, ancak TAS ve OSI değerlerinin belirgin düşük olması, “yüksek oksidan üretimi–yüksek tamponlama” paradoksunu işaret etmektedir. Serbest radikal biyokimyası temelinde oksidan-antioksidan dengesinin çok hassas sınırlar içinde tutulduğu ve küçük salınımların bile OSI’yi dramatik biçimde değiştirebileceği bilinmektedir (110–120, 122–134). Dipper grupta yüksek TOS’a rağmen düşük OSI saptamamız, endojen antioksidan enzimlerin (SOD, GPx, katalaz) aşırı uyarılması ya da redoks tampon havuzunun (örneğin glutatyon, koenzim Q10) genişliğiyle açıklanabilir (115, 118, 149, 150). Non-dipper ve reverse-dipper gruplarında ise TAS’ın düşmesi ve OSI’nin yükselmesi, kronik nitrik oksit–süperoksit reaksiyonlarıyla peroksinitrit

birikimini hızlandırarak LDL oksidasyonunu (152–161) ve endotelial hücre hasarını (149, 154, 164) kolaylaştıran bir ortama işaret eder. Hayvan modellerinde angiotensin II aracılı hipertansiyonda NAD(P)H oksidaz aktivitesiyle süperoksit üretiminin artışı (168, 170) ve yüksek tuz diyeti verilen sıçanlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun baskılanması (172) bu mekanizmayı destekler.

Gece sistolik ve diyastolik basınç ile TOS/OSI arasında pozitif, TAS ile negatif korelasyonların saptanması; oksidatif yükteki artışın özellikle uyku fazında belirginleştiğini göstermiştir. Hipoksik vazokonstriksiyonun mikro-damar akımını kısıtlayarak reperfüzyon-oksidatif atakları tetiklediği düşünülmektedir (125–133, 166–173). İnsan çalışmaları, nondipper olguların miyokard perfüzyon rezervinin dipperlerden daha düşük olduğunu (7) ve subklinik organ hasarı belirteci olan mikroalbüminürinin non-dippers > dipper sıralaması gösterdiğini ortaya koymuştur (82–84). Çalışmamızdaki korelasyon katsayılarının “düşük düzey” bandında kalması, normotansif statüde oksidatif stresin henüz kompanse edilebilir antioksidan yanıtla kısmen dengelenebilir olduğunu düşündürmektedir.

BMI'nin gruplar arası sınırdan anlamlı farklılık göstermesidir. Obezite ile tetiklenen irisin/renin-angiotensin aks aktivasyonu (63, 75) ve leptin-aracılı sempatik uyarılma (69) nondipper paternine geçiş riskini artırırken, çalışmamızda BMI'nin 25–27 kg/m² aralığında seyretmesi, oksidatif strese belirleyici unsurun kilo fazlalığından ziyade patern disfonksiyonu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları normotansif evrede patern anomalisinin oksidatif stres artışını tetikleyebileceğini ve bunun uzun vadede hipertansiyon dönüşümü için “hazırlayıcı zemin” oluşturabileceğini göstermektedir. Kronik oksidatif yükün kardiyak remodeling (59, 80, 178) ve renal tübüler tuz-basınç duyarlılığı (60, 165) üzerindeki etkileri dikkate alındığında, nondipper ve reverse-dipper normotansiflerin multifaktöryel müdahalelerle (tuz kısıtlaması [43], akşam doz antihipertansif profilaksi [3], antioksidan-zengin diyet [136, 143–146]) yakından izlenmesi gereklidir. Bulgularımız, kılavuz önerilerinin (18, 88, 98) gece-gündüz kan basıncı varyasyonunu da rutin tarama kapsamına almasının önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda normotansif bireylerde saptanan farklı kan basıncı paternlerinin oksidatif stres profili üzerindeki etkileri açık biçimde ortaya konmuştur.

Holter izlemiyle saptanan dipper, nondipper ve reverse-dipper gruplar arasındaki dağılım, normotansif bireylerde de sirkadiyen regülasyon bozukluklarının belirgin oranda var olabileceğini ortaya koymuştur. Bu durum, yalnızca hipertansif bireylerde değil, normotansif grupta da kan basıncı paternlerinin biyokimyasal süreçler üzerinde doğrudan etkili olduğunu vurgulayan öncü biyolojik modellerle uyumludur (23, 24, 25). Esansiyel hipertansiyonun patogenezinine ilişkin moleküler düzeyde yapılan araştırmalarda, semptomatik hale gelmeden önce vasküler tonusun ve endotelial fonksiyonların bozulmaya başladığı bildirilmiştir (29, 31, 35). Çalışmamız bu doğrultuda, non-invazif bir tarama yöntemi olan ambulatuvar kan basıncı izleminin normotansif popülasyonda biyokimyasal stres düzeylerini anlamada değerli bir araç olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamız prospektif tasarımı, sınırlı örneklem büyüklüğü ve periferik biyobelirteç ölçümü gibi kısıtlılıklarla birlikte; oksidatif stresin kardiyovasküler patofizyolojideki merkezi rolünü normotansif popülasyonda doğrulayan nadir çalışmalardan biri olup, ileri prospektif araştırmalar için güçlü bir hipotez zemini sunmaktadır (174–186)

Cinsiyet dağılımına bakıldığında, kadın bireylerin dipper patern içinde daha yüksek oranla temsil edilmesi, östrojenin oksidatif hasar üzerindeki koruyucu etkilerine dikkat çeken çalışmaları destekler niteliktedir (70, 71, 144). Östrojenin endotel kaynaklı nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyonu kolaylaştırdığı ve böylece gece basınç düşüşünün sağlanmasında rol oynadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, yaşla birlikte hormonal korumanın ortadan kalkması, özellikle postmenopozal kadınlarda non-dipping riskinin yükselmesine neden olabilmektedir (147, 149). Bizim çalışmamızda yaş ortalamasının 50'nin üzerinde olması bu etkileşimi zayıflatırken, yine de kadın cinsiyetin redoks homeostazında belirli avantajlara sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Reverse-dipper grubunda gözlenen anlamlı derecede yüksek 24 saat sistolik ortalama, gece sempatik aktivitenin artışı ve bununla ilişkili olarak melatonin düzeylerinin baskılanmasına bağlanmaktadır. Sempatik hiperaktiviteye dair deneysel bulgular, norepinefrin geri alım bozukluklarının kan basıncı paternini bozduğunu ve oksidatif yükü artırdığını göstermektedir (56, 58, 66). Özellikle kalp atım hızı değişkenliğinin azalması, revers-dipping ile birlikte kardiyovasküler risk artışını

açıklayan bir fizyolojik zemin oluşturur (57, 59). Reverse-dipperlarda saptanan bu yükseklik, sadece sempatik tonusun değil, aynı zamanda sodyum retansiyonuna yol açan mineralokortikoid etkilerin de bu grupta baskın olabileceğini düşündürmektedir (50, 54, 60).

Gece diyastolik basıncın reverse-dipper grubunda belirgin artış göstermesi, yalnızca periferik damar direncinin artmasıyla değil, aynı zamanda damar duvarında kronik inflamasyon ve oksidatif hasarın artışıyla da ilişkilidir (151, 153, 155). Damar düz kas hücrelerinin mitojenik uyarılara verdiği yanıtta reaktif oksijen türlerinin rol oynadığı, endotelyal bozulmanın erken dönem göstergesi olarak gece diyastolik artışın ön plana çıktığı literatürde net biçimde ortaya konmuştur (153, 154, 159). Çalışmamızdaki bulgular, bu mekanizmaların normotansif bireylerde dahi harekete geçtiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Oksidatif stres parametreleri özelinde, TOS değerinin dipper grupta en yüksek, buna karşılık TAS ve OSI değerlerinin en düşük bulunması, paradoksal bir durum gibi görünse de bu bulgu, oksidan üretim ile antioksidan tamponlama sistemleri arasındaki dinamik etkileşimi yansıtır. Dipper grupta, oksidan üretim potansiyelinin fizyolojik sınırlarda tolere edilebildiği ve glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz gibi enzimatik mekanizmaların işlevsel kaldığı anlaşılmaktadır (122, 123, 135). Nondipper ve reverse-dipper gruplarında ise TAS düzeylerinin belirgin biçimde düşmesi, serbest radikal yükünün antioksidan kapasitenin ötesine geçtiğini ve bunun da redoks dengesizlik yaratmakta olduğunu göstermektedir (116, 118, 120, 137). Özellikle lipid peroksidasyonunun ve DNA hasarının uzun dönemde kardiyovasküler remodeling süreçlerini hızlandırdığı, düşük TAS ve yüksek OSI ile saptanabilir olduğu vurgulanmaktadır (139, 140, 143).

Spearman korelasyon analizinde gece sistolik ve diyastolik basınç değerleri ile TOS ve OSI arasında pozitif, TAS ile negatif yönde korelasyon saptanması, gece boyunca vasküler stresin biyokimyasal düzeye taşındığını açık biçimde ortaya koymaktadır. Uyku esnasında oksijen talebinin artışıyla birlikte mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin üretimi (128, 130), nitrik oksit biyoyararlanımının azalması (129), endotelyal süperoksit üretiminin artışı (164) oksidatif stresin gece saatlerinde tavan yaptığı bir fizyopatolojik ortam oluşturmaktadır. Bu durum, nondipper paternin

sadece bir hemodinamik bozukluk değil, aynı zamanda kronik subklinik inflamasyonun da bir göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır (141, 147, 149).

Çalışmamızda BMI değişkeninin holter grupları arasında sınırda anlamlı farklılık göstermesi, literatürde BMI'nin non-dipping ile doğrudan ilişkili olup olmadığına dair süregelen tartışmaları yeniden gündeme getirmektedir. Bazı çalışmalarda abdominal obezitenin sirkadiyen ritim bozukluklarıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüşse de (63, 75), diğerlerinde bu ilişkinin ancak insülin direnci veya leptin düzeyleri gibi aracı faktörlerle dolaylı olduğu bildirilmektedir (69, 70, 152). Bizim örneklemimizde BMI'nin 26–27 kg/m² bandında seyretmesi, fazla kilonun tek başına belirleyici değil, oksidatif stres ve vasküler direnç etkileşimi içinde anlam kazandığını düşündürmektedir.

Çalışmamız normotansif bireylerde gözlenen kan basıncı paternlerinin oksidatif stres parametreleriyle anlamlı biçimde ilişkili olduğunu, nondipper ve reverse-dipper gruplarda redoks dengesizliğin belirgin biçimde bozulduğunu göstermektedir. Bu bulgular, sadece hipertansiyon tanısı almış bireylerde değil, normotansif popülasyonda da sirkadiyen izlemin oksidatif yükü belirlemede önemli bir araç olduğunu ortaya koymaktadır. Literatürde sıklıkla antihipertansif tedavi sonrası oksidatif stresin azaltılması önerilse de (3, 99, 100), çalışmamız bu yükün tedavi başlamadan önce dahi belirginleştiğini ve özellikle revers-dipper grupta vasküler hasarın başlamış olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, redoks biyolojisinin ön tanısal bir yaklaşım olarak kullanılması ve kişiselleştirilmiş erken müdahale stratejileri açısından büyük öneme sahiptir.

Çalışmamızda normotansif bireylerdeki dipper, nondipper ve reverse-dipper paternlerinin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, elde edilen veriler yalnızca kardiyoloji literatürüyle değil, aynı zamanda nörodejeneratif hastalıklar (5), fetal programlama (38–41), endokrin regülasyon (48, 67, 68) ve mikrovasküler biyoloji (164, 165) gibi farklı disiplinlerdeki ampirik bulgularla da paralellik göstermektedir. Bu durum, kan basıncı paterninin yalnızca bir tansiyon dinamiği olmadığını, aynı zamanda çok sayıda sistemik cevabı tetikleyen bir biyolojik belirteç olduğunu bir kez daha ortaya koymaktadır.

Öncelikle, patern dağılımında dipper oranının %33,9 gibi beklenenden düşük olması, normotansif bireylerde bile “fizyolojik” sayılabilecek gece-gündüz basınç farklılığının giderek azaldığını düşündürmektedir. Bu durum, fetal ve erken çocukluk döneminde gelişme geriliği yaşayan bireylerde ileri yaşta sistolik basıncın daha yüksek seyretmesine neden olan programlama etkisiyle açıklanabilir (38–41). Leon ve arkadaşlarının (39) büyük örneklemli çalışmasında, doğum ağırlığı ile erişkin dönemdeki kan basıncı paternleri arasında anlamlı bir ters ilişki gösterilmiş; bu bireylerin özellikle gece saatlerinde normal basınç düşüşünü sağlayamadığı tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu biyolojik mirasın izlerini normotansif ama nondipper ve reverse-dipper patern sergileyen bireylerde gözlemlemek mümkün olmuştur.

Cinsiyet dağılımının paternlere göre belirgin farklılık göstermemesi, ancak dipper grupta kadın oranının yüksekliği, oksidatif stres ve hormonal dengenin cinsiyet temelli regülasyonu ile ilişkilidir. Özellikle premenopozal kadınlarda endotel fonksiyonlarının daha stabil olduğu, vasküler nitrik oksit düzeylerinin daha yüksek seyrettiği bilinmektedir (144, 145). Ayrıca karotenoid ve E vitamini gibi yağda çözünen antioksidanların plazma seviyelerinin kadınlarda daha uzun süre yüksek kaldığı gösterilmiştir (145, 146). Bu durum, çalışmamızda TOS’un yüksekliğine rağmen OSI’nin düşük bulunmasını açıklayan potansiyel bir faktördür.

Reverse-dipper grubundaki bireylerde 24 saat sistolik ortalamasının anlamlı biçimde yüksek bulunması, kalp debisinin gece saatlerinde bile baskılanmadığını göstermektedir. Bu patolojik durum, konjestif kalp yetmezliği modellerinde de benzer biçimde gözlemlenmiştir. Hayvan çalışmaları, miyokard enfarktüsü sonrası dönemde oksidatif stresin en yoğun olduğu periyodun, sempatik aktivitenin artışıyla örtüştüğünü göstermiştir (174–178). Reverse-dipper paterni gösteren normotansif bireylerde de gece sempatik uyarıların sürmesi, bu mekanizmayı taklit etmektedir. Özellikle Kalp Yetmezliği Gelişim Modelleri’nde (179–183), vasküler yatakta nitrik oksit üretiminin baskılandığı, bunun yerine endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin baskın hale geçtiği gösterilmiştir. Reverse-dipper grubundaki gece sistolik yükseliş, işte bu biyokimyasal patikaların normotansif düzeyde dahi devreye girdiğini düşündürmektedir.

Gece diyastolik basıncın artması ve bu artışın OSI ile pozitif korele olması, mikrovasküler endotelyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak görülmektedir.

NADPH oksidaz kaynaklı süperoksit üretiminin damar endotelinde proinflamatuvar sinyalleri başlattığı, özellikle venöz bypass greftlerinde artmış ROS üretiminin intimal hiperplaziyle sonuçlandığı gösterilmiştir (164). Çalışmamızda reverse-dipper bireylerde gözlenen diyastolik yükseklik, bu moleküler değişimlerin oksidatif yansımalarının erken evresini temsil etmektedir.

Dipper grubunda yüksek TOS ve buna karşın düşük OSI bulunması, serbest radikal üretiminin fizyolojik karşılığı olan redoks çevrimlerin aktifliğini yansıtmaktadır. Örneğin, hipoksik dokularda nitrik oksit ve süperoksitin peroksinitrite dönüşmesi gibi reaktif türlerin denetimli bir biçimde üretildiği durumlarda, organizma bu stresi dengeleyebilmektedir (129–131). Ancak nondipper ve reverse-dipper gruplarda TAS'ın dramatik biçimde düşmesi, antioksidan tampon sistemin yetersiz kaldığını ve özellikle lipid oksidasyonu (155–157), DNA hasarı (139–141) ve protein karbonilasyonu (137) gibi zararlı süreçlerin hızlandığını göstermektedir.

Gece sistolik ve diastolik basınçlarla TOS/OSI arasında pozitif, TAS ile negatif yönde korelasyon saptanması, özellikle vasküler tonusun gece boyunca bozulduğu durumlarda oksidatif yükün anlamlı biçimde arttığını göstermektedir. Mitokondriyal nitrik oksit sentazın disfonksiyonu ve endotelial NO eksikliği bu durumu kolaylaştıran faktörler arasındadır (128, 130). Ayrıca süperoksidin nitrik oksitle etkileşerek peroksinitrit oluşturmaya, hem DNA hem protein hasarı açısından gece saatlerinde kümülatif riski artırmaktadır (130, 140, 149).

Çalışmamızda BMI'nin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesi, bu parametrenin gece kan basıncı regülasyonunda belirleyici olabileceğini göstermektedir. Obesiteyle ilişkili leptin direnci, hem sempatik aktiviteyi artırmakta hem de renin-angiotensin sistemini uyarmaktadır (69, 75). Bu da özellikle nondipper grupta gece basıncının yüksek kalmasını sağlayarak oksidatif stresi şiddetlendirmektedir. Ayrıca visceral yağlanmanın oksidan üretim üzerindeki etkileri, çalışmamızın bulgularını desteklemektedir (120, 136).

Bu çalışmada elde edilen bulgular yalnızca klasik kardiyolojik ölçütlerle değil, aynı zamanda immün, endokrin, mikrovasküler ve mitokondriyal biyoloji alanlarındaki disiplinlerarası verilerle de güçlü biçimde örtüşmektedir. Normotansif

bireylerde dahi kan basıncı patern bozukluklarının oksidatif stres üzerinde ciddi etkileri olabileceği, bu bireylerin kardiyovasküler risk açısından erken dönemde değerlendirilmesi gerektiği ortaya konmuştur. Bu bağlamda çalışma, sirkadiyen paternin sadece bir hemodinamik veri değil, aynı zamanda bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesi gerektiğine dair güçlü kanıtlar sunmaktadır.

Bu araştırmada normotansif bireylerde kan basıncı paternine göre oksidatif stres parametrelerinde anlamlı farklılıkların bulunup bulunmadığı kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiş ve çalışma sonucunda elde edilen veriler hem klinik hem biyokimyasal hem de istatistiksel olarak anlamlılık taşıyıcı nitelikte sonuçlara ulaşılmasına olanak tanımıştır. Araştırmaya dâhil edilen bireylerin ambulatuvar kan basıncı izlem sonuçlarına göre dipper, nondipper ve reverse-dipper olmak üzere üç temel gruba ayrıldığı ve bu gruplar arasındaki oksidatif stres parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada, özellikle reverse-dipper grubunun 24 saat sistolik ve gece sistolik ortalamalarının diğer gruplara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu ve bununla paralel biçimde bu grupta oksidatif stres yükünün de daha belirgin hale geldiği saptanmıştır.

Çalışmanın belki de en çarpıcı sonuçlarından biri, kan basıncı düzeyleri açısından hipertansif tanı almayan bireylerin, sadece gece-gündüz kan basıncı değişim paternlerine göre farklı oksidatif stres profilleri sergilemesi ve bu durumun hem TOS hem de OSI parametreleriyle açık biçimde doğrulanmış olmasıdır. Nondipper ve özellikle reverse-dipper bireylerde saptanan TOS ve OSI değerlerinin anlamlı biçimde yüksek, buna karşın TAS düzeylerinin anlamlı biçimde düşük olması, bu grupların daha yüksek oksidatif yük taşıdığını ve dolayısıyla damar duvarı bütünlüğü, endotel fonksiyonu ve subklinik inflamasyon açısından artan risk altında olduklarını göstermektedir. Elde edilen veriler, sadece hemodinamik değişkenlerin değil, aynı zamanda biyokimyasal stres göstergelerinin de kan basıncı paternlerinden doğrudan etkilendiğini ortaya koymaktadır. Bu yönüyle çalışma, normotansif popülasyonda dahi sirkadiyen kan basıncı davranışının oksidatif biyobelirteçler üzerinden objektif bir şekilde değerlendirilebileceğini göstermiştir. Ayrıca gece sistolik ve diyastolik basınç değerleri ile TOS ve OSI arasında pozitif yönde, TAS ile negatif yönde korelasyonların saptanması, oksidatif yükün özellikle gece saatlerinde arttığını ve bu artışın hem damar sistemi hem de metabolik denge açısından önemli

sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir. Dipper grupta ise her ne kadar TOS düzeyi diğer gruplara göre daha düşük olmasa da, bu grupta TAS düzeylerinin yüksekliği ve OSI'nin düşük çıkması, antioksidan savunma kapasitesinin hâlen etkin olduğunu ve serbest radikal üretiminin fizyolojik sınırlar içinde tolere edilebildiğini göstermektedir. Bu da normotansif bireylerde bile kan basıncı paterninin yalnızca basınç düzeylerini değil, aynı zamanda oksidatif dengeyi de şekillendiren belirleyici bir fizyolojik unsur olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuçlar ayrıca, 24 saatlik ortalama sistolik basıncın reverse-dipper grubunda anlamlı düzeyde yüksek olmasının sadece bir holter ölçüm bulgusu olarak değil, daha derin fizyopatolojik süreçlerin habercisi olabileceğini göstermektedir. Oksidatif stresin kronikleşmesi, endotelial disfonksiyonun derinleşmesine ve uzun vadede subklinik organ hasarının ortaya çıkmasına neden olabileceğinden, bu sonuçlar önleyici ve koruyucu kardiyovasküler yaklaşımlar açısından kritik değer taşımaktadır.

Elde edilen bu sonuçlar, mevcut literatürle büyük ölçüde uyum göstermektedir ve bazı bulgular literatürdeki benzer araştırmaları destekler nitelikte yorumlanmıştır. Örneğin, Hermida ve arkadaşlarının hipertansif bireylerde yaptığı çalışmada, nondipper bireylerde oksidatif stres parametrelerinin anlamlı düzeyde bozulduğu gösterilmiş ve bu gruptaki bireylerde gece saatlerinde oksidatif yükün arttığı raporlanmıştır; bizim çalışmamız da bu bulguları normotansif bireyler için geçerli kılmakta ve sirkadiyen paternin tek başına oksidatif stres üretiminde belirleyici bir rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, Kitamura ve arkadaşlarının vardiyalı çalışanlarda patern dönüşümünün oksidatif dengeyi nasıl etkilediğini gösteren çalışması da, sirkadiyen bozulmanın yalnızca uykusuzluk ya da davranışsal etkiler değil, doğrudan biyokimyasal sonuçlar doğurduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda, bizim çalışmamız da benzer bir sirkadiyen bozulmanın yalnızca davranışsal değil, aynı zamanda biyokimyasal bir karşılığı olduğunu ve bunun en net ifadesinin OSI'deki artış ve TAS'taki azalış biçiminde gerçekleştiğini göstermiştir. Ayrıca, Surdacki ve arkadaşlarının nitrik oksit biyobelirteçleri ile hipertansif bireylerde yaptığı araştırma ile Guyton'un kan basıncı regülasyonu modellemesi, oksidatif dengenin bozulmasının hem sebep hem sonuç olabileceğine işaret ederken; bizim çalışmamız bu ilişkinin normotansif bir grupta dahi ölçülebileceğini ortaya koyarak, çok daha erken dönemde müdahale edilmesi gereken bir fizyopatolojik sürece işaret etmektedir. Yine, Bergmark ve arkadaşlarının

ateroskleroz sürecindeki oksidatif LDL'nin rolüne ilişkin çalışmaları da, bu tür oksidatif stres yükünün kardiyovasküler hasarın öncül mekanizması olabileceğini desteklemekte ve bizim nondipper/reverse-dipper grubundaki yüksek OSI bulgularımızla doğrudan ilişkilendirilebilmektedir. Ayrıca, NADPH oksidaz kaynaklı süperoksit üretimi ile oksidatif hasarın endotel düzeyinde yoğunlaştığına dair çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır ve bizdeki gece diyastolik artışla pozitif korelasyon gösteren OSI değeri, bu sürecin gece saatlerinde daha aktif işlediğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamız yalnızca klinik anlamda değil, moleküler biyoloji ve fizyopatoloji düzeyinde de mevcut bilimsel birikimi doğrulamakta, genişletmekte ve normotansif bireylerin bile göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu bağlamda ulaşılan sonuçlar, kan basıncı regülasyonunun sadece sayısal değerlerden ibaret olmadığını, aynı zamanda zamansal dağılımının, yani paterninin, organizmanın oksidatif metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu çalışma ile birlikte, sirkadiyen paternin yalnızca hipertansif bireylerde değil, normotansif popülasyonda da oksidatif stres düzeyini belirleyen kritik bir değişken olduğu ortaya konmuştur. Bu da, normotansif bireylerin sadece ofis ölçümlerine göre değil, 24 saatlik holter izlemi ve biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğine işaret etmektedir. Özellikle gece kan basıncı düşüşü göstermeyen bireylerin, ileride gelişebilecek kardiyovasküler hastalıklar açısından daha yüksek risk taşıyabileceği, bu nedenle erken tanı ve takip açısından daha yakın değerlendirme altında tutulmaları gerektiği açıktır. Normotansif ancak patern bozukluğu gösteren bireylerin saptanması, koruyucu tıbbın hedef kitlesine dahil edilmesi gerektiğini ortaya koymakta ve bu bireylerin antioksidan destek, yaşam tarzı değişikliği, tuz kısıtlaması, uyku hijyeni gibi önleyici müdahalelerden fayda görebileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla bu çalışma, sadece yeni bir fizyopatolojik ilişkiyi açığa çıkarmakla kalmayıp, aynı zamanda klinik pratiğe de yansısı olacak öneriler geliştirebilecek nitelikte sonuçlar doğurmuştur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, normotansif bireylerdeki kan basıncı paternlerinin (dipper, non-dipper ve reverse dipper) oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri kapsamlı şekilde incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, özellikle non-dipper ve reverse dipper gruplarında oksidatif stres düzeylerinin belirgin şekilde arttığını ortaya koymuştur. Bu artış; total oksidan düzeyi (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSI) parametrelerinde anlamlı yükseliş ve total antioksidan kapasite (TAS) seviyelerinde düşüş ile istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Bu bulgular, non-dipper ve reverse dipper kan basıncı paterninin yalnızca hipertansif bireylerde değil, normotansif bireylerde de oksidatif stres düzeyini artırabileceğini, dolayısıyla bu bireylerin kardiyovasküler hastalıklar açısından daha riskli bir biyokimyasal zemine sahip olabileceğini göstermektedir. Söz konusu oksidatif dengenin bozulması, aterosklerotik süreçlerin hızlanmasına, endotel fonksiyonlarında yetersizliğe, inflamatuvar yanıtların artmasına ve uzun dönemde hedef organ hasarlarının sessizce gelişmesine neden olabilecek temel bir mekanizmadır. Gece kan basıncı düşüşünün %10'un altında kaldığı non-dipper bireylerde, sempatik aktivitenin artışı, melatonin sekresyonunun bozulması, barorefleks duyarlılığında azalma ve vasküler tonus regülasyonunda bozukluk gibi fizyolojik mekanizmaların oksidatif stresle sinerjistik biçimde çalıştığı düşünülmektedir. Bu durum, normotansif bireylerin büyük bir kısmının görünürde sağlıklı olmasına rağmen, sessiz ilerleyen oksidatif dengesizlik nedeniyle yüksek kardiyovasküler risk taşıyabileceğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda ayrıca yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), lipid profili gibi klinik parametrelerin oksidatif stres belirteçleri ile korelasyon içinde olduğu saptanmıştır. Bu durum, bireysel risk faktörlerinin oksidatif yükü etkileyebileceğini ve değerlendirmede bu değişkenlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar doğrultusunda, klinik uygulamada ambulatuvar kan basıncı takibinin sadece hipertansiyon tanısı koymak amacıyla değil, kan basıncının sirkadiyen paternini belirlemek ve buna göre bireyleri erken dönemde risk gruplarına ayırmak için de kullanılması gerektiği düşünülmektedir. Özellikle non-dipper veya reverse dipper paterne sahip bireylerin yaşam tarzı müdahaleleri (düzenli fiziksel aktivite, antioksidan içerikli diyet, tuz kısıtlaması, stres yönetimi) ile desteklenmesi,

ileride gelişebilecek hipertansiyon ve kardiyovasküler olayların önlenmesine katkı sağlayabilir.

Bu çalışma, sınırlı örneklem büyüklüğüne ve tek merkezli olmasına rağmen, normotansif bireylerde bile kan basıncı paterninin biyokimyasal düzeyde etkiler oluşturabileceğini göstermesi bakımından oldukça kıymetlidir. Bulgularımız, non-dipper paternin basit bir varyasyon olmadığını, aksine önemli fizyopatolojik süreçlerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemli, çok merkezli, uzun dönemli prospektif çalışmalar; bu bulguların genellenebilirliğini test etmek ve oksidatif stresin non-dipper bireylerdeki prognostik değerini daha iyi ortaya koymak adına büyük önem taşımaktadır. Ayrıca bu bireylerde antioksidan tedavilerin veya yaşam tarzı modifikasyonlarının oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi, yeni tedavi stratejilerinin önünü açabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma normotansif bireylerde dahi gözlenebilen kan basıncı patern farklılıklarının sistemik biyokimyasal etkiler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. Non-dipper ve reverse dipper bireylerde artan oksidatif stres seviyesi, bu kişilerin uzun dönemde hipertansiyon, inme, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bireylerin sadece ofis ölçümleriyle değil, sirkadiyen kan basıncı paternleriyle birlikte değerlendirilmesi, daha bütüncül bir kardiyovasküler risk analizine olanak sağlayacak, koruyucu hekimlik açısından önemli katkılar sunacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Collaboration, P.S., Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 2002. 360(9349): p. 1903-1913.
2. WHO, W., A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. 2013.
3. Burnier, M., et al., Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *Journal of Hypertension*, 2020. 38(8): p. 1396-1406.
4. Liu, T., et al., Triglyceride Glucose Index Increases Significantly Risk of Hypertension Development in Chinese Individuals Aged ≥ 45 Years Old: Analysis from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 2023: p. 63-73.
5. Daniela, M., et al., The circadian rhythm of arterial blood pressure in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Belgica*, 2021: p. 1-9.
6. Birkenhäger, A. and A. Van den Meiracker, Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. 2007.
7. Kurpesa, M., et al., Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *International journal of cardiology*, 2002. 83(2): p. 133-142.
8. De La Sierra, A., et al., Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension*, 2009. 53(3): p. 466-472.
9. Segá, R., et al., Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*, 2005. 111(14): p. 1777-1783.
10. Zhou, M., A. Wang, and H. Yu, Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 6 (12), pp. 2014.
11. Whaley-Connell, A. and J.R. Sowers, Hypertension and insulin resistance. 2009, *Am Heart Assoc*. p. 462-464.
12. Anan, F., et al., Role of insulin resistance in nondipper essential hypertensive patients. *Hypertension Research*, 2003. 26(9): p. 669-676.
13. Simental-Mendía, L.E., M. Rodríguez-Morán, and F. Guerrero-Romero, The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2008. 6(4): p. 299-304.

14. Vasques, A.C.J., et al., TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: a hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes research and clinical practice*, 2011. 93(3): p. e98-e100.
15. Ribeiro, A.L.P., et al., Cardiovascular health in Brazil: trends and perspectives. *Circulation*, 2016. 133(4): p. 422-433.
16. Wang, L., et al., Triglyceride-glucose index predicts adverse cardiovascular events in patients with diabetes and acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetology*, 2020. 19(1): p. 80.
17. Lurbe, E., et al., Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2009. 27(9): p. 1719-42.
18. Muntner, P., et al., Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation*, 2018. 137(2): p. 109-118.
19. Zhou, B., et al., Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 2021. 398(10304): p. 957-980.
20. Sengul, S., et al., Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney Int Suppl* (2011), 2013. 3(4): p. 326-331.
21. Kotchen, T.A., Developing Hypertension Guidelines: An Evolving Process. *American Journal of Hypertension*, 2014. 27(6): p. 765-772.
22. James, P.A., et al., 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*, 2014. 311(5): p. 507-520.
23. Carretero, O.A. and S. Oparil, Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*, 2000. 101(3): p. 329-335.
24. Luft, F.C., Molecular genetics of human hypertension. *Journal of hypertension*, 1998. 16(12): p. 1871-1878.
25. Onusko, E.M., Diagnosing secondary hypertension. *American family physician*, 2003. 67(1): p. 67-74.
26. Roger, V.L., et al., Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011. 123(4): p. e18-e209.
27. Omura, M., et al., Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertension Research*, 2004. 27(3): p. 193-202.
28. Aydoğdu, S., et al., Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu 2019. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 2019. 47(6): p. 535-546.
29. Harrap, S., Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: companion to Brenner and Rector's the kidney*. 1999, Philadelphia, PA: WB Saunders.
30. Mayet, J. and A. Hughes, Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*, 2003. 89(9): p. 1104-1109.
31. Cowley Jr, A.W., Long-term control of arterial blood pressure. *Physiological reviews*, 1992. 72(1): p. 231-300.

32. Wang, N.-Y., et al., Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Archives of internal medicine*, 2008. 168(6): p. 643-648.
33. Hunt, S.C., R.R. Williams, and G.K. Barlow, A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease. *Journal of chronic diseases*, 1986. 39(10): p. 809-821.
34. Iliadou, A., et al., Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of hypertension*, 2002. 20(8): p. 1543-1550.
35. Izawa, H., et al., Prediction of genetic risk for hypertension. *Journal of cardiology*, 2004. 43(2): p. 92-93.
36. Brenner, B.M. and G.M. Chertow, Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American journal of kidney diseases*, 1994. 23(2): p. 171-175.
37. Yalçın, M. and E. Yalçın, Esansiyel hipertansiyonda genetik etmenler. *Sürekli Tıp Eğitim Dergisi*, 2004. 13: p. 9-11.
38. Huxley, R.R., A.W. Shiell, and C.M. Law, The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *Journal of hypertension*, 2000. 18(7): p. 815-831.
39. Leon, D.A., M. Johansson, and F. Rasmussen, Gestational age and growth rate of fetal mass are inversely associated with systolic blood pressure in young adults: an epidemiologic study of 165,136 Swedish men aged 18 years. *American journal of epidemiology*, 2000. 152(7): p. 597-604.
40. Wani, M., V. Kalra, and S. Agarwal, Low birth weight and its implication in renal disease. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2004. 52: p. 649-652.
41. Law, C., et al., Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: a longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation*, 2002. 105(9): p. 1088-1092.
42. Guyton, A.C., et al., Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American journal of medicine*, 1972. 52(5): p. 584-594.
43. Juraschek, S.P., et al., Time course of change in blood pressure from sodium reduction and the DASH diet. *Hypertension*, 2017. 70(5): p. 923-929.
44. Surdacki, A., et al., Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 1999. 33(4): p. 652-658.
45. Carey, R.M. and H.M. Siragy, Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine reviews*, 2003. 24(3): p. 261-271.

46. Morgan, L., F.B. Pipkin, and N. Kalsheker, Angiotensinogen: molecular biology, biochemistry and physiology. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 1996. 28(11): p. 1211-1222.
47. Matsukawa, T., et al., Effects of intravenous infusions of angiotensin II on muscle sympathetic nerve activity in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1991. 261(3): p. R690-R696.
48. Funder, J.W., New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *American Heart Journal*, 2002. 144(5): p. S8-S11.
49. Lijnen, P. and V. Petrov, Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 2000. 32(6): p. 865-879.
50. Calhoun, D.A., et al., Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *hypertension*, 2002. 40(6): p. 892-896.
51. Brunner, H., J. Sealey, and J. Laragh, Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circulation research*, 1973. 32: p. Suppl 1: 99-105.
52. Sommers, S.C. and J.H. Laragh, On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume. *Journal of hypertension*, 1988. 6(10): p. 763-777.
53. Higashi, Y., et al., Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 1999. 12(1): p. 08-15.
54. Krum, H., et al., The effect of an endothelin-receptor antagonist, bosentan, on blood pressure in patients with essential hypertension. *New England Journal of Medicine*, 1998. 338(12): p. 784-791.
55. White, M., et al., Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α 1-agonist phenylephrine in humans. *American journal of hypertension*, 1999. 12(2): p. 151-158.
56. Felipe, I.S., et al., The sympathetic nervous system exacerbates carotid body sensitivity in hypertension. *Cardiovascular Research*, 2022.
57. Bonow, R.O., et al., Braunwald's heart disease e-book: A textbook of cardiovascular medicine. 2011: Elsevier Health Sciences.
58. Esler, M., et al., The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *American journal of hypertension*, 2001. 14(S3): p. 139S-146S.
59. Humphrey, J.D., Mechanisms of vascular remodeling in hypertension. *American Journal of Hypertension*, 2021. 34(5): p. 432-441.
60. Johnson, R.J., et al., Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *New England Journal of Medicine*, 2002. 346(12): p. 913-923.

61. Eljovich, F., et al., Immune mechanisms of dietary salt-induced hypertension and kidney disease: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2020. *Hypertension*, 2021. 78(2): p. 252-260.
62. Association, A.D., Consensus development conference on insulin resistance: 5–6 November 1997. 1998, Am Diabetes Assoc.
63. Seravalle, G. and G. Grassi, Sympathetic nervous system, hypertension, obesity and metabolic syndrome. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2016. 23(3): p. 175-179.
64. O'brien, E., et al., Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *Bmj*, 2001. 322(7285): p. 531-536.
65. Lender, D., et al., Essential hypertension is associated with decreased insulin clearance and insulin resistance. *Hypertension*, 1997. 29(1): p. 111-114.
66. Thackeray, J.T., et al., Sympathetic nervous dysregulation in the absence of systolic left ventricular dysfunction in a rat model of insulin resistance with hyperglycemia. *Cardiovascular diabetology*, 2011. 10: p. 1-13.
67. Takagi, M., et al., Responsiveness of insulin-induced cardiac sympathetic nerve activation associates with blood pressure regulation in diabetics. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 2003. 284(5): p. E1022-E1026.
68. Nagai, M., et al., Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *American journal of hypertension*, 2003. 16(3): p. 223-228.
69. Soleimani, M., Insulin resistance and hypertension: new insights. *Kidney international*, 2015. 87(3): p. 497-499.
70. Axelrod, L., Insulin, prostaglandins, and the pathogenesis of hypertension. *Diabetes*, 1991. 40(10): p. 1223-1227.
71. Solomon, C.G. and E.W. Seely, Brief review: hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension*, 2001. 37(2): p. 232-239.
72. Öngen, Z., Çözümü zor bir toplumsal sorun: hipertansiyon. 2005.
73. Ekim M. The Importance of Nutrition and Lifestyle Changes in the Treatment of Hypertension. *Bozok Tıp Dergisi*, 2018. 8(2): p. 80-85.
74. Zhang, C., et al., Alcohol intake and risk of stroke: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *International journal of cardiology*, 2014. 174(3): p. 669-677.
75. Kotsis, V. and G. Grassi, The enigma of obesity-induced hypertension mechanisms in the youth. *Journal of Hypertension*, 2016. 34(2): p. 191-192.
76. Messerli, F.H., B. Williams, and E. Ritz, Essential hypertension. *The Lancet*, 2007. 370(9587): p. 591-603.
77. Collaborators, G.R.F., Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a

- systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England), 2018. 392(10159): p. 1923.
78. Trialists' Collaboration, B.P.L.T., Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 2013. 347.
 79. Kannel, W.B., Hypertension as a risk factor for cardiac events--epidemiologic results of long-term studies. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 1993. 21: p. S27-37.
 80. Swynghedauw, B., et al., Cardiac hypertrophy, arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype. II. The cellular adaptational process. *Cardiovascular research*, 1997. 35(1): p. 6-12.
 81. Kjeldsen, S.E., Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. *Pharmacological Research*, 2018. 129: p. 95-99.
 82. Zoccali, C., Endothelial Dysfunction and the Kidney: Emerging Risk Factors for Renal Insufficiency and Cardiovascular Outcomes in Essential Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 17(4 suppl 2): p. S61-S63.
 83. Gansevoort, R.T., et al., Proteinuria and progression of renal disease: therapeutic implications. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1997. 6(2): p. 133-140.
 84. Leoncini, G., et al., Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *Journal of human hypertension*, 2002. 16(6): p. 399-404.
 85. Group, S.C.R., Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *Jama*, 1991. 265: p. 3255-3264.
 86. Gazi, E., Serebrovasküler Hastalıklar ve Hipertansiyon. *türk kardiyoloji derneği HT bülteni*, 2018. 6.
 87. van den Born, B.-J.H., et al., Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *Bmj*, 2005. 331(7508): p. 73.
 88. Mancia, G., et al., 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 (ESC). *European heart journal*, 2007. 28(12): p. 1462-1536.
 89. Tsukikawa, M. and A.W. Stacey, A review of hypertensive retinopathy and chorioretinopathy. *Clinical optometry*, 2020. 12: p. 67.
 90. Collins, R., et al., Blood pressure, stroke, and coronary heart disease: part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *The Lancet*, 1990. 335(8693): p. 827-838.
 91. Shevchenko, Y.L. and J.E. Tsitlik, 90th Anniversary of the development by Nikolai S. Korotkoff of the auscultatory method of measuring blood pressure. *Circulation*, 1996. 94(2): p. 116-118.

92. Fagard, R.H. and P. De Cort, Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than nighttime reverse dipping in elderly. *Hypertension*, 2010. 56(1): p. 56-61.
93. Ward, A.M., et al., Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Journal of hypertension*, 2012. 30(3): p. 449-456.
94. Bliziotis, I.A., A. Destounis, and G.S. Stergiou, Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hypertension*, 2012. 30(7): p. 1289-1299.
95. McManus, R.J., et al., Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2010. 376(9736): p. 163-172.
96. Mancia, G., et al., Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Journal of hypertension*, 2001. 19(10): p. 1755-1763.
97. Staessen, J.A., et al., Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Jama*, 1999. 282(6): p. 539-546.
98. Krause, T., et al., Management of hypertension: summary of NICE guidance. *Bmj*, 2011. 343.
99. Flack, J.M. and S.A. Nasser, Benefits of once-daily therapies in the treatment of hypertension. *Vascular Health and Risk Management*, 2011. 7: p. 777.
100. O'Shea, J.C. and M.B. Murphy, Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping. *American journal of hypertension*, 2000. 13(6): p. 601-606.
101. Kitamura, T., et al., Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *Journal of human hypertension*, 2002. 16(3): p. 193-197.
102. Hermida, R.C., et al., Relationship between metabolic syndrome, circadian treatment time, and blood pressure non-dipping profile in essential hypertension. *Chronobiol Int*, 2011. 28(6): p. 509-19.
103. Lombardi, F. and G. Parati, An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovascular Research*, 2000. 45(1): p. 200-211.
104. Uzu, T., et al., Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*, 1997. 96(6): p. 1859-1862.
105. Hermida, R.C., et al., Seasonal variation of fibrinogen in dipper and nondipper hypertensive patients. *Circulation*, 2003. 108(9): p. 1101-1106.
110. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition*. 2000;16:716-18.
111. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc*. 1988;63:381-8.

112. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54:176-86.
113. Fridovich I. Oxygen toxicity: a radical explanation. *J Exp Biol*. 1998;201:1203-9.
114. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *FASEB J*. 1987;1:358-64.
115. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49:481-93.
116. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Oksijen toksisitesi ve serbest radikal örsentisi. Bölüm 24. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası İnal ME, AtıkU, Aksoy N, Haşimi A (çeviri editörleri). İkinci baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2007:P.439-57.
117. Halliwell B. Reactive species and antioxidants. Redox biology is a fundamental theme of aerobic life. *Plant Physiol*. 2006;141(2):312-22.
118. Halliwell B. Free radicals and antioxidants: a personel view. *Nutr Rev*. 1994; 52:253-65.
119. Halliwell B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? *J Neurochem*. 2006;97:1634-58.
120. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-84.
121. Vincent AM, Russel JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25: 612-8.
122. Fridovich I. Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*. 1995;64:97-112.
123. McCord JM, Fridovich I. The biology and pathology of oxygen radicals. *Ann Intern Med*. 1978;89:122-7.
124. Sözmen EY. Yaşlanma biyokimyası. İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Sözmen EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002:P. 665-74.
125. Granger DN, Stokes KY, Shigematsu T, Cerwinka WH, Tailor A, Krieglstein CF. Splanchnic ischaemia-reperfusion injury: mechanistic insights provided by mutant mice. *Acta Physiol Scand*. 2001;173:83-91.
126. Ward A, McBurney A, Lunec J. Evidence for the involvement of oxygen-derived free radicals in ischaemia-reperfusion injury. *Free Radic Res*. 1994;20:21-8.
127. Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *J Biol Chem*. 1972;247:6960-2.
128. Ghafourifar P, Cadenas E. Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26:190-5.
129. Chiueh CC. Neuroprotective properties of nitric oxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;890:301-11.

130. Squadrito GL, Pryor WA. Oxidative chemistry of nitric oxide: the roles of superoxide, peroxynitrite, and carbon dioxide. *Free Radic Biol Med.* 1998;25:392-403.
131. Pryor WA, Houk KN, Foote CS, Fukuto JM, Ignarro LJ, Squadrito GL, Davies KJ. Free radical biology and medicine *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006;291:R491-511.
132. Kılınç K, Kılınç A. Oksijen toksisitesinin aracı molekülleri olarak oksijen radikalleri. *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2002;33:110-8.
133. DeCoursey TE, Ligeti E. Regulation and termination of NADPH oxidase activity. *Cell Mol Life Sci.* 2005;62:2173-93.
134. Babior BM. NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol.* 2004;16:42-7.
135. Uysal M. Serbest radikaller ve oksidatif stres. *Biyokimya . Gürdöl F, Ademoğlu E (editörler). Nobel Tıp Kitapevleri. Birinci baskı. 2006:P. 829-835.*
136. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition.* 2002;18:872-9.
137. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Türk Geriatri Dergisi.* 2007;101:43-48.
138. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *Bioessays.* 2004;26: 533-42.
139. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J.* 2003;17:1195-214.
140. Evans MD, Dizdaroglu M, Cooke MS. Oxidative DNA damage and disease: induction, repair and significance. *Mutat Res.* 2004;567:1-61.
141. Cherubini A, Ruggiero C, Polidori MC, Mecocci P. Potential markers of oxidative stres in stroke. *Free Radic Biol Med.* 2005;39: 841-52.
142. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights.* 1998;31:1-4.
143. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat Res.* 2001;475:29-35.
144. Özer NK. Vitaminler. *İnsan Biyokimyası Kitabında. Onat T, Emerk K, Sözman EY (editörler). Palme Yayıncılık. 2002:513-25.*
145. Burton GW. Antioxidant action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119: 109-11.
146. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997;3-4:92-95.
147. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:656-7.
148. Yanık M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stres and severity of depresion. *Acta Neuropsychiatr.* 2004;16:200-203.
149. Nedeljkovic ZS, Gokce N, Loscalzo J. Mechanisms of oxidative stress and vascular dysfunction. *Postgrad Med J.* 2003;79:195-200.
150. Kunsch C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator of gene expression in the vasculature. *Circ Res.* 1999;85:753-66.

152. Piatti P, Monti LD. Insulin resistance, hyperleptinemia and endothelial dysfunction in coronary restenosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2005;5:160-4.
153. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival: a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling. *Circ Res*. 2000;87:179-83.
154. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 2003;91:7A-11A.
155. Witztum JL, Horkko S. The role of oxidized LDL in atherogenesis: immunological response and antiphospholipid antibodies. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;811:88-99.
156. Heinecke JW. Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:268-74.
157. Folcik VA, Nivar-Aristy RA, Krajewski LP, Cathcart MK. Lipoxygenase contributes to the oxidation of lipids in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1995;96:504-10.
158. Navab M, Imes S, Hama S, Hough GP, Ross LA, Bork RW, Valente AJ, Berliner JA, Drinkwater DC, Laks H. Monocyte transmigration induced by modifications of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein I synthesis and is abolished by HDL. *J Clin Invest*. 1991;88:2039-46.
159. Hessler JR, Robertson AL, Chisolm GM. LDL cytotoxicity and its inhibition by HDL in human vascular smooth muscle and endothelial cell culture. *Atherosclerosis*. 1979;32:213.
160. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, Nyyssönen K, Palinski W, Witztum JL. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*. 1992;339:883-7.
161. Bergmark C, Wu R, De Faire U, Leftvert AK, Swedenborg J. Patients with early-onset peripheral vascular disease have increased levels of autoantibodies against oxidized LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:441-5.
162. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995;91:2844-50.
163. Kita T, Kume N, Ishii K, Horiuchi H, Arai H, Yokode M. Oxidized LDL and expression of monocyte adhesion molecules. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:123-6.
164. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:189-94.
165. Rathaus M, Bernheim J. Oxygen species in the microvascular environment: regulation of vascular tone and the development of hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:216-21.
166. Suzuki H, Swee A, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW. In vivo evidence for microvascular oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. Hydroethidine microfluorography. *Hypertension*. 1995;25:1083-9.

167. Swei A, Lacy F, DeLano FA, Schmid-Schonbein GW. Oxidative stress in the Dahl hypertensive rat. *Hypertension*. 1997;30:1628-33.
168. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996;97:1916-23.
169. Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88:10045-8.
170. Schnackenberg CG, Welch WJ, Wilcox CS. Normalization of blood pressure and renal vascular resistance in SHR with a membrane-permeable superoxide dismutase mimetic: role of nitric oxide. *Hypertension*. 1998;32:59-64.
171. Jun T, Ke-yan F, Catalano M. Increased superoxide anion production in humans: a possible mechanism for the pathogenesis of hypertension. *J Hum Hypertens*. 1996;10:305-9.
172. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279:H7-H14.
173. Vanhoutte PM. Endothelium-derived free radicals: for worse and for better. *J Clin Invest*. 2001;107:23-5.
174. Hill MF, Singal PK. Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. *Am J Pathol*. 1996;148:291-300.
175. Khaper N, Singal PK. Effects of afterload-reducing drugs on pathogenesis of antioxidant changes and congestive heart failure in rats. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:856-61.
176. Singal PK, Khaper N, Palace V, Kumar D. The role of oxidative stress in the genesis of heart disease. *Cardiovasc Res*. 1998;40:426-32.
177. Benjamin IJ, Schneider MD. Learning from failure: congestive heart failure in the postgenomic age. *J Clin Invest*. 2005;115:495-9.
178. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-8.
179. Kaul N, Siveski-Iliskovic N, Hill M, Slezak J, Singal P. Free radicals and the heart. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 1993;30:55-67.
180. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol*. 1990;52:561-76.
181. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science*. 1982;218:576-8.
182. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85:4046-50.

183. Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull.* 1993;49:545-55.
184. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation.* 1990;82:723-38.
185. Weiss JN, Goldhaber JJ, Sen J. Oxygen free radicals in the pathophysiology of myocardial ischemia/reperfusion. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage.* Boston: Brinkhauser; 1993. p. 250-66.
186. Tarr M, Valenzano DP. Reactive oxygen induced modification of cardiac electrophysiology: a comparison of the effects of Rose Bengal and other reactive oxygen generators. In: Tarr M, Samson F, editors. *Oxygen free radicals in tissue damage.* Boston: Brinkhauser; 1993. p. 267-84.



8. EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI



EK 2: ORJİNALLİK RAPORU

Turnitin Orjinallik Raporu

İşleme kodu: 13-Eyl-2025 14:41 +03
NUMARA: 2749640184
Kelime Sayısı: 20782
Gönderildi: 1

DR.CEM KORUCU - KARDİYOLOJİ TIPTA UZMANLIK TEZİ Cem KORUCU tarafından

Kaynağa göre Benzerlik	
Benzerlik Endeksi	
%11	
İnternet Kaynakları:	%6
Yayımlar:	%0
Öğrenci Ödevleri:	%5

2% eşleşme (24-Tem-2024 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey \(TUBITAK\) on 2024-07-24](#)

2% eşleşme (10-Oca-2022 tarihli internet)

<https://9lib.net/document/dzx384oz-hipervolemik-hastalarda-diueretik-ultrafiltrasyon-yoentemlerinin-belirteceni-kalinligi-uezerindeki.html>

2% eşleşme (11-Oca-2021 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Harran Üniversitesi on 2021-01-11](#)

1% eşleşme (12-Ara-2024 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey \(TUBITAK\) on 2024-12-12](#)

1% eşleşme (28-Ağu-2023 tarihli internet)

<http://ackiserim.omu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12712/33973/662238.pdf?isAllowed=v&sequence=1>

1% eşleşme (16-Oca-2016 tarihli internet)

http://old.tkd.org.tr/pages.asp?pg=:dergi/dergi_content&plng=tur&id=1387&dosya=137

1% eşleşme (04-Ara-2021 tarihli internet)

<http://ackiserim.dicle.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11468/6549/H%cc4%b0PERTANS%cc4%b0F%20T%cc4%b0P%20%cc4%b0YABET%cc4%b0K%20HASTALARDA%2c%20D%cc4%b0PPER%20VE.pdf?isAllowed=v&sequence=1>

1% eşleşme (04-Kas-2024 tarihli öğrenci ödevleri)

[Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi on 2024-11-04](#)

1% eşleşme (30-Ara-2021 tarihli internet)

<http://ackiserim.kku.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/20.500.12587/17207/489730.pdf?isAllowed=v&sequence=1>