

T.C.

NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KARDİYO VASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YENİ TANI ALMIŞ HİPERTANSİF HASTALARDA SERUM SALUSİN ALFA (α) VE
SALUSİN BETA (β) DÜZEYLERİNİN SAPTANMASI

Burçin DOĞAN

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şeref ALPSOY

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
desteklenmiştir.

(Proje Numarası: NKUBAP.02.YL.18.161)

TEKİRDAĞ – 2019

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli danışman hocam Doç. Dr. Şeref ALPSOY'a,

Tekirdağ Sağlık Müdürlüğü Hayrabolu Devlet Hastanesi Müdürü olan talep ettiğim hiçbir konuda desteğini esirgemeyen ve öngörüsünden, pozitifliğinden, aydınlığından her zaman yararlandığım sayın Erkan BOZKURT'a,

NKÜ Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya laboratuvarında laboratuvar çalışmalarımı yürüten sayın Biyolog Çiğdem FİDAN'a ve bizlere desteği olan tüm laboratuvar ekibine, imkan ve desteğini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı sayın Savaş GÜZEL'e,

Tüm tez sürecinde bana her zaman destek olan Biyolog Berna ÖZKOYUNCU'ya,

Çalışmayı anlattığımızda rızası ile çalışmaya dahil olan tüm hastalara,

Yüksek Lisans dönemim süresince gerekli özveri ve fedakarlıkla oluşan bu tezde üzerine düşen fedakarlığı yapmaktan geri kalmayan eşim Ersel DOĞAN'a ve biricik kardeşim Burcu KURU'ya, annem Gönül KOLCU'ya, babam Rıdvan KOLCU'ya sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir. (NKUBAP.02.YL.18.161)

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR VE SİMGELER.....	iii
2. ÖZET	vi
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	1
3.1 Hipertansiyon Tanısı ve Epidemiyolojisi.....	2
3.2 Hipertansiyon Sınıflandırması.....	4
3.3 Hipertansiyon Tanısı Alan Hastalarda Klinik Değerlendirme.....	10
3.4 Dipper ve Nondipper Hipertansiyon.....	13
3.5 Salusin	15
4. AMAÇ.....	21
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	21
5.1 Hasta Seçimi.....	21
5.2 Çalışma Protokolü.....	22
5.3 Biyokimyasal İncelemeler.....	22
5.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitarizasyonu.....	23
5.5 Ekokardiyografik İncelemeler.....	23
5.6 İstatistiksel analiz.....	23
6. BULGULAR.....	24
6.1 Demografik Veriler.....	24
6.2 Laboratuvar Verileri.....	24
6.3 Ekokardiyografik Veriler.....	25
6.4 Kan Basıncı Verileri.....	26
6.5 Korelasyon Analizleri.....	27
7. TARTIŞMA	28
8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	30
9. SONUÇ	30
KAYNAKLAR	31

1. KISALTMALAR VE SİMGELER

A, A': Diastolde Geç Dalga

α : Alfa

ACAT-1: Acyl-CoA Cholesterol Acyltransferase-1

ACE: Anjiotensin Converting (Dönüştürücü) Enzim

AKBİ: Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

AV: Atrio Ventriküler

AVP: Arjinin Vazo Pressin

β : Beta

BKİ: Beden Kitle İndeksi

Ca: Kalsiyum

cm: Santimetre

Cr: Kreatinin

DHT: Dipper Hipertansiyon

DKB: Diastolik Kan Basıncı

dl: Desilitre

DM: Diabetes Mellitus

DT: Deselerasyon Time (Deselerasyon Zamani)

E, E': Diastolde Erken Dalga

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

GFR: Glomerul Filtrasyon Rate (Glomerul Süzme Hızı)

gr: Gram

HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

Hgb: Hemoglobin

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

IV: İntra Venöz

IVRZ: İzovolumik Relaksasyon Zamanı

K: Potasyum

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

kg: Kilogram

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

L: Litre

LDL: Low Dansity Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)

LV: Left (Sol) Ventrikül

MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)

MetS: Metabolik Sendrom

mg: Miligram

mIU: Miliünite

mm: Milimetre

mmHg: Milimetre Civa

mmol: Milimol

msn: Milisaniye

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

N: Kişi Sayısı

Na: Sodyum

NAD (P) H: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen

NB: Nabız Basıncı

NDHT: Non Dipper Hipertansiyon

NO: Nitrik Oksit

OKB: Ortalama Kan Basıncı

OSS: Otonom Sinir Sistemi

PVN: Paravenrtiküler Nükleus

RAA: Renin Anjiotensin Aldesteron

RVLM: Rostral Ventro Lateral Medulla

S: Sistolik Dalga

SKB: Sistolik Kan Basıncı

sn: Saniye

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

SVO: Serebro Vasküler Olay

TG: Trigliresid

TK: Total Kolesterol

TOR2A: Torsiyon Distoni Bağlantılı Gen

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

2. ÖZET

DOĞAN, B. Yeni Tanı Almış Hipertansif Hastalarda Serum Salusin Alfa (α) ve Salusin Beta (β) Düzeylerinin Saptanması, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2019.

Giriş: Hipertansiyon, belirli bir süre takip sonucunda elde edilen kan basıncı sonuçlarının 140/90 mmhg düzeyinin üstünde olmasıdır. Salusin- α ve salusin- β ; endojen, multifonksiyonel, biyoaktif, hipotansif ve bradikardik etkili peptidler olup temel olarak kardiyovasküler sistemi etkilemektedirler. Salusin α 'nın ateroskleroz oluşumunda inhibitör olduğu ve salusin β 'nin ise aterosklerozu indüklediği; salusin β 'nin salusin α ile kıyaslandığında oldukça zayıf bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir.

Amaç: Biz bu çalışmamızda yeni tanı almış hipertansif hastalarda dipper ve nondipper gruplarda kanda salusin α ve salusin β düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza AKBİ ile DHT ve NDHT olduğu tespit edilen ve ilk kez HT tanısı konan 88 hasta dahil edildi. Yaşları ortalama 46 olan hastaların 37'si erkek, 51'i kadındı. Hastaların 47'si NDHT, 41'i DHT grubunda idi. Rutin biyokimya, hemogram, salusin α ve salusin β değerlerinin incelenmesi amacıyla kan alındı. Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) ve 24 saat ayaktan AKBİ yapıldı.

Bulgular: Dipper ve nondipper hipertansiyon grubu hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BKİ, Hemoglobin, T κ , TG, HDL, LDL, Cr, TSH, Na, K, Ca ve AKŞ düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Non dipper hasta grubunda DHT grubuna göre kanda salusin α düzeyi anlamlı düşük bulundu ($p=0.002$), salusin β düzeyi ise anlamlı yüksek bulundu ($p=0.001$). Ekokardiyografik bulgular açısından değerlendirildiğinde; sol atrium çapı, aort kökü, diastolik ve sistolik çap, EF, E, A, E/A, DT, IVRZ, Septal E'-A'-S', Lateral E'-A'-S', E/Septal E', E/Lateral E' verileri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark ($p\geq 0.05$) bulunmadı. Nondipper hipertansiyon grubu hastalarda DHT grubu hastalara göre septum ($p=0.012$), arka duvar kalınlığı ($p=0.019$) ve LV kitlesi ($p=0.034$) anlamlı olarak fazla saptandı. Tansiyon Holter sonucunda: Klinik SKB-DKB, 24 saat SKB-DKB, Gündüz SKB-DKB, Gece SKB-DKB değerleri NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak fazla saptandı ($p<0.05$). Klinik SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon, salusin β arasında pozitif korelasyon; 24 saat SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon, salusin β arasında pozitif korelasyon; gece SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif

korelasyon, salusin β arasında pozitif korelasyon; gece DKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon ($p<0.05$) saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada NDHT grubunda DHT grubuna göre salusin β düzeylerinin daha yüksek olduğu; salusin α düzeylerinin ise daha düşük olduğu görüldü. Normalde olması gereken gece kan basıncı düşüşünün olmaması ve yüksek kan basıncına daha fazla maruz kalmanın bu peptidlerin düzeylerindeki değişiklikte rolü olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda hipertansiyon tanısı almış bireylerin salusin α düzeylerini arttırmaya ve salusin β düzeylerini düşürmeye yönelik geliştirilecek yeni tedavi stratejileri ile morbidite mortalite açısından tehlikeli olan NDHT şeklindeki KB profilinin DHT profiline çevrilebileceğini belki de bu peptidlerin hipertansiyonun tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

DOĞAN, B. Determination of Serum Salusine Alpha (α) and Salusin Beta (β) Levels in Newly Diagnosed Hypertensive Patients. Namık Kemal University Health Sciences Institute, Department of Cardiovascular Physiology Master Thesis, Tekirdağ, 2019.

Introduction: Hypertension is the result of blood pressure results over 140/90 mmhg after the observation of a (few times) certain period of time. Salusin- α and salusin- β are endogenous, multifunctional, bioactive, hypotensive and bradycardic peptides that primarily affect the cardiovascular system. Salusin α is an inhibitor of atherosclerosis and salusin β induces development of atherosclerosis; salusin β is known to have a very weak effect compared to salusin α .

Objective: In this study, we aimed to investigate the levels of salusin α and salusin β in dipper and nondipper groups in newly diagnosed as hypertensive patients.

Material and Method: In our study, 88 patients who were included, were detected as DHT and NDHT by ABPM and diagnosed HT for the first time. The overage of the patients was 46; and in the group, 37 patients were male and 51 were female; 47 patients were nondipper hypertension and 41 patients were dipper hypertension. Blood samples were collected for routine biochemistry, hemogram, salusin α - salusin β values. Transthoracic Echocardiography (TTE) and Ambulatory Blood Pressure Monitoring (for 24 hours) were performed for.

Results: No significant difference was found between the groups in terms of age, gender, smoking, BMI, hemoglobin, TC, TG, HDL, LDL, Cr, TSH, Na, K, Ca and blood glucose levels. Salusin α levels were significantly lower ($p=0.002$), salusin β levels were significantly higher ($p=0.001$) in the NDHT patient group compared to the DHT patient group. According to echocardiographic datas; there was no significant difference between groups in terms of the left atrial diameter, aortic root, diastolic and systolic diameter, EF, E, A, E/A, DT, IVRT, Septal E'-A'-S', Lateral E'-A'-S', E/Septal E', E/Lateral E' parameters ($p\geq 0.05$). In patients with nondipper hypertension group, septum ($p = 0.012$) and posterior wall thickness ($p = 0.019$) and LV mass ($p = 0.034$) were significantly higher than dipper hypertension group. Blood pressure holter results: Clinical SBP-DBP, SBP-DBP, Daytime SBP-DBP, Nighttime SBP-DBP values were found significantly more in the NDHT group compared to the DHT group ($p < 0.05$). There was a negative correlation found between the levels of salusin α with

the levels of clinical SBP and positive correlation between the levels of salusin β with the levels of clinical SBP, negative correlation between the levels of 24 hour SBP with the levels of salusin α , positive correlation between the levels of 24 hour SBP with the levels of salusin β , negative correlation between the levels of nighttime SBP with the levels of salusin α , positive correlation between the levels of nighttime SBP with the levels of salusin β , negative correlation between the levels of nighttime DBP with the levels of salusin α ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study, salusine β levels were higher and salusin α levels were lower in the NDHT group compared to the DHT group. We also think that the absence of nighttime blood pressure reduction and increased exposure to high blood pressure have a role in the change in the levels of these peptides. At the same time, we think that new treatment strategies to increase salusin α levels and decrease salusin β levels of individuals with hypertension may be converted to DHT profile of NDHT-like BP profile which is dangerous for morbidity - mortality and perhaps these peptides can be used in the treatment of hypertension.

3.GİRİŞ

Tüm dünyadaki mortalitenin temel nedeni olarak görülen kalp-damar hastalıklarının önemli nedenlerinden biri olan hipertansiyon felç, vasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, renal hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür; tedavi edilmesi oluşabilecek komplikasyonların prevalansında azalmayla birlikte uzun bir yaşam süreci sağlayabilir [1]. Prevalansı ileriki yıllarda, dünya nüfusunun yaş ortalamasının yükselmesi ile artacaktır [1, 2]. Yapılan araştırmalar 30'lu yaşlarda %20 - %25 olan yüksek tansiyon prevalansının yaşın artmasına bağlı olarak bir yükselme göstererek, 60 yaş üstünde %50'lere çıktığını bildirmektedir [2]. Günümüzde hipertansiyon (HT) yetişkin mortalitesinin % 6'sından sorumludur [3].

Türkiye'de HT görülme sıklığının erişkin erkeklerde %36, erişkin kadınlarda ise %49 olarak tespit edildiği bildirilmiştir [1]. 2000 yılı istatistiklerine göre dünyadaki yetişkin popülasyonun % 26'sının HT olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29'a yükseleceği öngörülmektedir [4]. Amerika kıtasını, Güneydoğu Asya, Okyanusya, Uzak Doğu ve Avrupa'nın birçok farklı bölgelerinin dahil olduğu bir çalışmada, hipertansiyonun kalp krizi riskini ortalama 2,5 kat artırdığı tespit edilmiştir [5]. Tedaviyle elde edilen kontrol altında olma yüzdesi %30'ları geçmemektedir. Sağlık hizmetlerinin iyi düzeyde olmadığı ülkelerde ise bu oran maalesef %10'un altındadır [6].

Kan basıncı, nabız ve koroner tonus gibi kardiyovasküler göstergeler gün içerisinde sirkadyen ritim ile değişmektedir. Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı izlemi (AKBİ) verilerine göre, kan basıncı (KB) en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir düşme göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. AKBİ ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan az düşme olması nondipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır [7]. Ambulatuvar kan basıncı takibi ile kan basıncının günlük değişimleri hakkında daha fazla bilgi sahibi olmaktayız. Gün içinde gerçekleşen tansiyon değişimindeki mekanizma hala tam olarak netlik kazanmamıştır [8]. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarla hipertansiyonun fizyopatolojisinde hem aminoasit türevi hormonların, hem de peptid yapıdaki hormonların bazı roller üstlendiği tespit edilmiş olup bu hormonların kan basıncındaki diüurnal değişimlere etki edebileceği tahmin edilmektedir. 2003 yılında Shichri ve arkadaşları tarafından (salusin- α ve salusin- β) iki peptid yapılı hormon keşfedilmiştir [9, 10, 11]. Bu peptidlerin hipotansif ve bradikardik etkili oldukları yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [9, 12].

GENEL BİLGİLER

3.1. Hipertansiyon Tanısı ve Epidemiyolojisi

Dünya sağlık örgütüne göre HT, kan basıncının normal olarak kabul edilen düzeyin üzerinde olmasıdır. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin belirli bir süre takibi sonucunda elde edilen sonuçların 140/90 mmhg'nın üstünde olması sonucunda bireyde HT sorunu varlığı düşünülür. Yetişkin birey sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) ile kardiyovasküler risk arasında çok kuvvetli bir korelasyon vardır. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2018 yılı hipertansiyon sınıflaması Tablo 1'deki gibidir [13].

Tablo 1 : Avrupa Kardiyoloji Derneği 2018 Hipertansiyon Sınıflaması

Kan Basıncı Sınıflandırması ve Hipertansiyon Derecesi Tanımları			
Sınıflandırma	Sistolik (mmHg)		Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120–129	ve/veya	80–84
Yüksek normal	130–139	ve/veya	85–89
Evre 1 HT	140–159	ve/veya	90–99
Evre 2 HT	160–179	ve/veya	100–109
Evre 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

Yetişkin birey kardiyovasküler risk ile sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB) arasında çok kuvvetli bir bağ vardır [13]. Sebebi doğrudan HT' ye bağlanan morbidite ve mortaliteye ilaveten HT çeşitli kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkma olasılığını arttıran kuvvetli bir risk faktörüdür [14]. Kan basıncı seviyesi yükseldikçe kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı, kardiyovasküler riskin uzun dönemde saptanmasında eşik bir tansiyon değerinin olmadığı ortaya konmuştur [15]. Cinsiyet ayrımı olmadan incelendiğinde, koroner arter hastalığı (KAH) risk faktörü olarak obeziteden sonra gelen hipertansiyona, çoğu zaman diğer risk faktörleri de eşlik etmektedir [6]. Bir araştırmada, risk faktörü olarak sadece yüksek kan basıncı olan vakaların tüm HT'li vakaların %20'sinin altında olduğunu göstermiştir.

Olguların %80'ine ise sırası ile yüksek kolesterol düzeyi, obezite, sigara gibi risk faktörleri de eşlik etmektedir. Yüksek tansiyon tek başına bir risk faktörü olarak değerlendirildiğinde, 115/75 mmHg sınırının geçilmesi sonucunda KAH riski yükselmeye başlamaktadır. Bu sınırın üstündeki her 20 mmHg'lık sistolik ile her 10 mmHg'lık diyastolik basınç artışı KAH riskini iki kat arttırmaktadır [16].

Genel olarak HT insidansı yaşa bağlı olarak artmaktadır. Dünya genelinde tahmini olarak bir milyar bireyde yüksek tansiyon olduğu, yılda yaklaşık yedi milyon bireyin yüksek tansiyona bağlı olarak yaşamını yitirdiği düşünülmektedir [17]. Yaşın ilerlemesiyle beraber HT prevalansı artar. 70 yaş ve üzeri erkekte %60, kadınlarda ise %70 seviyelerine ulaşır [18].

ABD'de hipertansiyon varlığını farkında olma oransal olarak %70 iken tedavi edilme oranı %59, tansiyonun kontrol altına alınma oranı ise %34'tür [19]. Türk hipertansiyon prevalans araştırmasına göre yetişkin bireylerin 1/3'ünde yüksek tansiyon mevcuttur. Aynı araştırmadan elde edilen verilerde ülkemizde hipertansiyonun farkında olma oranı %40 civarındayken tedavi edilme oranı ise sadece %31'dir. Yüksek tansiyonun kontrol altına alınma oranı tedavi alanlarda %20 iken tüm HT'lilerde %8'dir [20]. 60 yaş ve üzeri bireylerde HT'ye bağlı risklerin SKB ile bağlantısının daha fazla olduğu tespit edilmiştir [21].

TEKHARF araştırmasına göre ülkemizde hipertansiyon prevalansı % 33,7' dir. Erişkin nüfus on yıllık yaş dilimleriyle cinsiyet bazında değerlendirildiği zaman, HT prevalansının yaşa bağlı olarak arttığı ve her yaş aralığında kadın popülasyonda erkek popülasyondan daha fazla olduğu bulunmuştur. TEKHFARF araştırmasının on yıllık takip süresinde kan basıncı ortalamalarının giderek arttığı da tespit edilmiştir. Erkeklerde ortalama sistolik basınç yuvarlama 4 mmHg, diyastolik basınç yaklaşık 3 mmHg artarken, kadınlarda bu artışın sırasıyla yaklaşık olarak 6 mmHg ve 4 mmHg olduğu tespit edilmiştir [18]. Türkiye Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent çalışması)'na göre, HT' nin yaşla ve cinsiyete göre görülme sıklığı yaklaşık olarak %32' dir [20].

Hipertansiyonla ilgili yapılan "Patent Çalışması"nda, örneklemdaki 4910 yetişkinin yaklaşık %32'si daha önce tansiyonlarını ölçtürmemişti. Yüksek tansiyonu bulunan grubun ise yaklaşık %41'i hastalıklarının farkında iken ilaç tedavisi alan HT'li oranı %31, tansiyonu kontrol altında olanların oranı %8 idi. Sadece ilaç tedavisi alan gruba bakıldığında, kontrol altında tutulma oranı yaklaşık %21'e yükselmekte idi [20]. TEKHFARF araştırmasındaki sonuçlara göre tansiyonu yüksek vakalar içinde kadınların yaklaşık %47'si erkeklerin %38,5'i ilaç kullanmaktadır. Bu araştırmada kontrol altında olan olgu oranı totalde %13'tür [18].

Sistolodiyastolik HT'si olan bireylerde, antihipertansif ilaçlar kullandıkları zaman felç riskinin %40'tan fazla azaldığı tespit edilmiştir. KAH açısından değerlendirildiğinde, antihipertansif tedavinin KAH'ta %20'ye yakın düşme sağladığı belirtilmektedir. Hipertansiyonun sebep olduğu kardiyovasküler hastalıklara bağlı tüm ölümler değerlendirildiğinde, tansiyonu düşürücü tedaviyle %25 civarında bir düşme elde edildiği belirtilmektedir. Sıklıkla yaşlı bireylerde görülen izole yüksek SKB'nin tedavisiyle de çoğunlukla aynı sonuçlara ulaşılmaktadır. Tedaviyle beraber serebro-vasküler olay (SVO) riskindeki düşme %35 seviyesindeyken, KAH'a bağlı vakalarda bu seviye %25 seviyesine gelmektedir [6].

3.2. Hipertansiyonun Sınıflandırması

Hipertansiyon temelde esansiyel hipertansiyon (primer, idiyopatik) ve sekonder hipertansiyon (aldosteronizm, renovasküler hastalık, aort koarktasyonu, renal yetmezlik, feokromasitoma vb. nedenlerle ilişkili olarak ortaya çıkan) olmak üzere 2 temel sınıfa ayrılır.

Primer (Esansiyel) Hipertansiyon

Primer hipertansiyon patogenezinde genetik yatkınlıkla birlikte diabetes mellitus, yağ metabolizmasının bozulması, insülin direnci, obezite, yaş gibi birçok antropometrik ve metabolik etkenler rol oynamaktadır. Obezite ve yağ metabolizmasının bozulması bireylerde nitric oksit (NO) etkinliğinin düşmesi, sodyum reabsorbsiyonunun yükselmesi, sempatik aktivitenin uyarılması, serbest yağ asitlerinin ve adipokinlerin vücutta vazokonstrüksiyona sebep olması kan basıncını arttırmaktadır [22].

Primer (Esansiyel) Hipertansiyon Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Böbrekte Sodyum Tutulumu

Esansiyel hipertansif bireylerde böbrekten sodyum atılımında defekt var olmakla birlikte bunun muhtemel sebepleri arasında sodyum transportunda anormalliklerin olması, sodyumun idrarla atılımının yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü vücuttan atmak için daha yüksek kan basıncının gerekli olması, nefron heterojenliği mevcut olması ve sayısında düşüş olması, filtrasyon yüzey alanında düşüş, sodyum pompası engeli ya da atrial natriüretik hormonun etkisidir [23].

Genetik Yatkınlık

Yapılan araştırmalarda genetik mutasyonların esansiyel HT'ye sebep olabileceği öngörülmektedir. İkizler ve aile üyeleri arasında yapılan araştırmalarda HT'nin meydana gelmesinde genetiğin rolü %30 ve %60 arasında belirtilmektedir. Yüksek tansiyonun az rastlanan 3 tipinin genlerle direkt bağlantısı bulunmuştur. Bunlar, monogenik anormallik, glukokortikoidin normal olmayan salınımı ile seyreden yüksek aldesteron düzeyleri ve Liddle Sendromu olarak sayılabilmektedir [24, 25].

Fetal Gelişim

Gebelikte yetersiz beslenmeyle ilişkili normalin altında doğum ağırlığı olan bebekte total nefron sayısında düşüşe sebep olmakta ve ileriki yıllarda HT oluşumu için büyük bir risk taşımaktadır [26].

Vasküler Hipertrofi

Damarsal yapı ile endotel işlevleri hakkında bilginin çoğalması yüksek kan basıncının gelişimine sağladıkları katkının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Hipertansiyonda kanın sirkülasyonuna karşı periferik bir rezistans mevcuttur. Bu mukavemete pekçok etkenin katkısı olmakla beraber oral yolla aşırı sodyum alınması ve böbrekler tarafından aşırı sodyum reabsorbsiyonu sonucunda damarsal yatakta sıvı yükselmesi meydana gelmesi, kalbin debisinde artma olması ilk sebeplerdendir [1].

Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

Renin - Anjiyotensin - Aldosteron (RAA) sistemi vücutta kan basıncını ve kan hacmini ayarlayan hayati mekanizmalardan biridir. Böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin, karaciğerden salgılanan anjiyotensinojeni anjiyotensin-I'e dönüştürür ve ardından anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) anjiyotensin-I'i anjiyotensin-II'ye çevirir. Adrenal korteksten aldosteron salınımı anjiyotensin-II tarafından uyarılır. Gün içinde sodyum alımı düştüğünde veya etkin plazma hacmi azaldığında anjiyotensin II'de olan yükseliş aldosteron salınımının da artmasına sebep olur. Vücutta artan aldosteron böbreklerden su ve sodyumun reabsorbsiyonuna sebep olur [27, 28].

İnsülin Direnci

İskelet kaslarında kan şekerinin kullanımının düşmesiyle seyreden metabolik bir disfonksiyon durumu olmakla beraber tansiyon artışına katkı sağlamaktadır [29].

Endotel Disfonksiyonu

Damar endoteli, damarlar için pekçok konstriktör ve dilatatör madde salgılayarak damar tonusunun regülasyonunda temel görev alır. Primer HT tanısı almış hastalarda endotel bağımlı dilatasyonda defekt olduğu bilinmekle beraber vasküler duvarda normal gevşemenin disfonksiyonu periferik damarlarda rezistansın artmasına sebebiyet vermektedir. Primer HT hastalarında NO üretiminde düşme olmakla birlikte, NO olağan sınırlarda olsa bile NO tarafından regüle edilen asetilkoline karşı damar gevşeme cevabında bozulma olmaktadır [30, 31].

Sempatik Sinir Sistemi (SSS) Aktivasyonu

Bu aktivasyon primer HT'si olan genç bireylerde ve hipertansiyonu olan bireylerde tanımlanmıştır. Bu bireylerde sirkülasyondaki katekolamin seviyesindeki artma, taşikardi ve alfa adrenerjik agonistlere karşı duyarlılık tespit edilmiştir [32, 33].

Sigara: Sigara, içinde bulunan nikotinin etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından noradrenalin salınmasını uyarak tansiyonu artırır [1].

Obezite: Hipertansiyon ile vücut ağırlığı arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Çocuk ve adolesanlarda obezitenin HT ile birlikteliği AKBİ ölçümleri ile gösterilmiştir [22]. Genel olarak obezlerde insülin direnci, damar içi sıvı yükselmesi ve artan SSS aktivasyonuna bağlı olarak tansiyon yükselmektedir. Obez vakalarda görülen fizyolojik adaptasyon sorunu yükselen böbrek plazma akımına bağlı artan glomerular filtrasyon hızı (GFR) yüzdesi ve süzme bölüğüünün sebep olduğu yüksek filtrasyona sebebiyet vermektedir [22, 34]. Obezlerde böbrek hasarını yükselten diğer bir sebep obezitenin sebep olduğu yüksek kan basıncı sonucunda idrarla protein kaybının artmasıdır. Proteinüri ile obezite arasındaki bağ başka araştırmalarla da bildirilmiştir [22, 34, 35]. Genel olarak vücuttan 1 kg kaybı SKB'de yaklaşık 2 mmHg, DKB'de ise 1 mmHg azalmaya neden olur [1]. Hipertansiyon ve obezite arasındaki bu sıkı bağlantının mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da hemodinamik etkenler, nöroendokrin düzenlemeler ve adipoz dokudan kaynaklanan faktörlerin görev aldığı öngörülmektedir. Bir çalışmada hem SKB hem de DKB değerleri BKİ'nin yüksek olduğu

çocuklarda daha fazla bulunmuştur [22]. Obez bireylerde RAA sistem aktivasyonuna bağlı meydana gelen hipervoleminin de HT oluşumunda rolü mevcuttur. Aşırı beslenme vücutta noradrenalin seviyelerini artırır ve sonuçta SSS aktivasyonu artar. Yağ kitlesi arttıkça artmış insülin direncine bağlı HT meydana gelme olasılığı artar [22, 36]. Klinik araştırmalarda HT tanısı olan obezlerde insülin seviyeleri normal tansiyon değeri olan obezlere göre yüksek bulunmuştur [35, 36]. Obez bireylerde meydana gelen önemli sorunlardan bir diğeri dislipidemi olmakla birlikte bazı araştırmalarda obezite tanısı olan bireyler arasında esansiyel HT ile beraber HL de tespit edilmiştir [37, 38].

Sedanter yaşam: Fiziksel olarak aktif olmayan yaşam tarzı yüksek tansiyona zemin hazırlar. Günlük fiziksel aktivite, endotel bağımlı damar gevşemesini regüle ederek tansiyonun azalmasına katkı sağlar.

Uyku apnesi: Yüksek kan basıncına etkisi bulunan faktörlerden birisi de uyku apnesi olmakla birlikte bu sorun sonucunda meydana gelen SSS aktivasyon artışı ve dokularda oksijenlenmenin azalmasına bağlı ikincil endotelin salınımı sonucu tansiyon artışı olabilir.

Alkol tüketimi: Yüksek miktarda ve düzenli alkol alımı arteriyel duvarda sertliği arttırarak kan basıncını yükseltir [1].

Primer HT tüm HT nedenlerinin %95'i gibi bir kısmından sorumludur [1].

Sekonder Hipertansiyon

Hastaların %5 ila %10'unda HT bir başka sorunla bağlantılıdır. Yüksek tansiyon belirli bir nedene bağlı ise sekonder HT'den söz edilir. HT'ye neden olan hastalıkların büyük çoğunluğunun orijini böbrek sorunlarıdır. Bir diğer önemli grubu ise endokrin nedenler sebebiyledir. Bu sağlık sorunlarının tedavisi ile yüksek tansiyon sorunu da düzeleceğinden her HT hastası ikincil HT bakımından değerlendirilmelidir.

Sekonder Tansiyon Nedenleri

1) Böbreğe Bağlı Hipertansiyon

-Böbrekle ilgili Parankimal HT (Akut ve Kronik Glomerülonefrit, Kronik Piyelonefrit, Polikistik Böbrek, DM'ye bağlı Nefropati, Hidronefroz, Amiloidoz, Üreter Tıkanıklıkları)

-Renovasküler HT (Ateroskleroza bağlı Renal Arter Hastalığı, Renal Arter Fibröz Displazisi, Renal Arter Embolisi, Renal Arter Basıları (Tümör, Fibroz, Kanama)

Böbrek Tümörleri (Wilms Tümörü ve Renin Salgılayan Tümörler)

-Perinefritik Kese

-Primer Na Retansiyonu (Liddle Sendromu, Gordon Sendromu)

2) Aort Koarktasyonu

3) Gebeliğe Bağlı Yüksek Tansiyon

4) Akut Stres Durumları (Travmaya bağlı, Metabolik, Cerrahi, Psikolojik, Yoksunluk Sendromu vb.)

5) Kalp Debisini Artıran Durumlar (Aort Kapağı Yetersizliği, AV Fistül, Yüksek Tiroid Hormonu Salınımı, Beriberi vb.)

6) Endokrin Sebepi Yüksek Tansiyon

-Tiroide bağlı Hastalıklar

-Böbrek Üstü Beziyle İlgili Hastalıklar

- Korteks kaynaklı (Cushing Sendromu, Aldosteronizm, Doğumsal Sürrenal Hiperplazi)
- Medulla kaynaklı (Feokromasitoma Hastalığı)
- Kromaffin Tümörler
- Kanserler

-Akromegali

-Yüksek Serum Kalsiyum Düzeyi

- Dışa Salınan Hormonların Etkisi

7) İyatrojenik

- Antidepresanlar (Trisiklik Grubu, MAO İn. vb.)

- Steroidler

- Soğuk Algınlığı İlaçları (Fenilpropanolamin vb.)
- Doğum Kontrol İlaçları
- Yüksek D Vitamini Alımı
- Siklosporin
- Sempatomimetik Tedavi
- Radyasyona Bağlı Böbrek ve Arter İltihabı
- Meyan Kökü

8) Sinir Sistemiyle İlgili Hastalıklar

- Kafa İçi Basınç Artışı
- Solunuma Bağlı Alkaloz
- Tümör
- Beyin İltihabı
- SVO
- Uyku Apnesi
- Kurşun Zehirlenmeleri
- Porfirin Biyosentezinde Doğuştan ya da Kazanılmış Bozukluk
- Ailesel OSS İşlev Bozukluğu
- Çocuk Felci
- Guillian-Barre Hastalığı
- Felç

9) İnvasküler Hacim Artışı

10) Aortta Rijidite Artışı (Senil Hipertansiyon) [39].

Sekonder Hipertansiyonda Araştırılması Gereken Durumlar

- Hikaye,
- Fiziksel muayene,
- Yüksek kan basıncının şiddeti veya rutin laboratuvar incelemelerinin ikincil HT'yi düşündürdüğü bireyler (Örn; 50 yaşın üstünde - 20 yaşın altında HT başlangıcı, muayenede abdominal üfürüm duyulması, öyküde ailede renal hastalık, terleme, taşikardi ve titremeyle birlikte değişen tansiyon, tansiyonun 180/110 mmHg' dan yüksek olması, kanda potasyum seviyesinin düşük olması, serum kreatinin düzeyinin 1.5 mg/dl'dan büyük olması),
- Farmakoterapi cevabı az olan bireyler,
- Tansiyon normalken herhangi bir neden olmadan tansiyonun yükselişe geçtiği bireyler,
- Akut başlayan yüksek kan basıncı olan bireyler [1].

3.3. Hipertansiyon Tanısı Alan Hastalarda Klinik Değerlendirme

Hipertansiyon tanısı alan bir hastayı değerlendirirken;

- Hastanın anamnezi alınmalıdır.
- Kan basıncı düzeyleri doğru bir şekilde belirlenmelidir.
- Ayrıntılı (tüm sistemleri içeren) fizik muayene yapılmalıdır.
- Hipertansiyonun olası sekonder sebepleri araştırılmalıdır.
- Hedef organ hasarı ve eş zamanlı hastalıklar araştırılarak kardiyovasküler risk değerlendirilmelidir.
- Gerekli laboratuvar tetkikleri istenmelidir.
- Klinik muayenede şüphe varsa bu bireyler ikincil HT yönünden ayrıntılı incelenmelidirler çünkü hipertansif bireylerin %92 ila %95'ini esansiyel HT'li bireyler oluşturmaktadırlar, diğerleri ikincil nedenlere bağlıdırlar [1].

Kan Basıncı Ölçümü

Bireye hipertansiyon tanısı koymak ve yüksek kan basıncını sınıflandırmak için öncelikle standardize edilmiş tansiyon ölçümü yapılması gerekmektedir. Yüksek tansiyon tanısı klinikte en az iki tansiyon takibine ve en az 2 ila 3 muayene sonucu elde edilen verilerle belirlenmek

suretiyle konabilir. Fakat şiddetli olgularda tanı bir muayene ve ölçümle de konulabilmektedir.

Kişinin ses olmayan sakin bir ortamda oturur pozisyonda, en az 5 dk. dinlenmesine izin verilmelidir. Ölçüm yapılacak kolun kalp seviyesinde desteklenmesi ve 10-15 dk. ara ile tansiyonun en az 2 defa ölçülmesi gerekmektedir. Ölçülen tansiyon değerinin tüm ölçümlerde 140/90 mmHg ve üstünde olması sonucunda hipertansiyon varlığı düşünülür [4, 18]. Kişinin tansiyonu muayenede ilk defa ölçülecekse ölçüm işlemi iki koldan ayrı ayrı yapılmalıdır ve sonraki muayenelerde tansiyon değerinin daha yüksek ölçüldüğü taraftan ölçüm tekrar edilmelidir. Tansiyon ölçümü yapılacak birey ölçüm yapmadan bir saat içinde kafein almamış olmalı, koyu demli çay vb. içmemiş olmalı, son yarım saat içerisinde tütün ürünü kullanmamış ve adrenerjik uyaran almamış olması gerekmektedir. Ölçüm yapılacak bölgeye steteskop yerleştirilmeden evvel radyal arter palpasyonu yapılmalı ve manşon radyal nabız hissedilmemeye başladıktan sonra yaklaşık 20 mmHg daha şişirmeye devam edilmelidir. Tansiyon aletinin basıncı bir saniyede ortalama 2-3 mmHg kadar düşürülmelidir. İlk duyulan korotkof sesi SKB, son duyulan korotkof sesi DKB olarak değerlendirilir. Korotkof seslerinin 0 mmHg'ya kadar duyulduğu hastalar, çocuklar, gebelerde seslerin azalmaya başladığı ses DKB olarak kabul edilir [1].

Ancak, ne kadar uygun şartlar altında doğru bir ölçüm yapılırsa yapılsın; sağlık kurumu, işyeri vb. ortamlarda yapılan ölçümler HT tanısını koymak için bazen yeterli olmamaktadır. Hastanın sağlık kurumunda veya ölçüm yapılan ortamda heyecanlanması (beyaz önlük hipertansiyonu) hatalı yüksek sonuçlara neden olabilmektedir. Kan basıncı gerçek seviyesini görebilmek ve doğru tanı koyabilmek için ölçümler en az bir ay boyunca tekrarlanmalıdır. Hastada tansiyon yükselmesi belirginse, yüksek kan basıncına bağlı organ harabiyeti varsa, kalp-damar hastalıkları riski artmışsa gün içinde de ölçümlerin tekrarlanması gerekir.

Sonuçta rutin tansiyon takibinde elde edilen sonuçlar, bireyin duyu durumu, fiziksel aktivitesi ve uygun olmayan manşonla ölçüm, korotkof seslerini duymada sorun yaşama ve buna bağlı yanlış değerlendirme vb. pekçok etmenden negatif olarak etkilenebilir. Bu sebeple hipertansiyon varlığının net olarak irdelenmesinde ambulatuvar kan basıncı takibi önemlidir.

Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi

Son yıllarda taşınabilir, hafif, kan basıncı takip ile ilgili teknolojik cihazların üretiminin yapılmaya başlanmasıyla AKBİ yapılmaya başlanmıştır. Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile

elde edilen KB değerlerinin yüksek kan basıncının sebep olduğu komplikasyonları ve kardiyovasküler hastalık riskini belirlemede daha başarılı olduğu bilinmektedir [40]. Tansiyonun 24 saatlik izleminde genellikle osilometrik otomatik tansiyon ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar kan basıncı izlemi gün içinde tansiyonda oluşan varyasyonun tespit edilmesi, düşük tansiyon ataklarının belirlenmesi, beyaz önlük hipertansiyonunun saptanması, yüksek tansiyonda farmakoterapinin etkinliğinin belirlenmesi ve 24 saat boyunca devam edip etmediğinin tespit edilmesinde kullanılmaktadır [41, 42]. Ambulatuvar kan basıncı izlemi katkısıyla gün boyu süren her zamanı kapsayabilen kan basıncı ölçümleri elde edilir. 24 saatlik tansiyon takibinde uluslararası standartlara sahip cihazlar tercih edilmeli ve klinikte ölçülen tansiyon değeri ile ambulatuvar izlem cihazının tespit ettiği tansiyon değeri arasındaki farkın 5 mmHg'dan daha yüksek veya düşük olmadığı teğit edilmelidir. Takipler maksimum yarım saat aralıklarla yapılmalı ve cihazın havası bir saniyede en çok 2 mmHg indirilmelidir. Cihaz takılan bireylere günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları söylenmelidir [1]. Ambulatuvar kan basıncı izlemi ile izlenen tansiyon değerleri klinikte izlenenden; SKB 10 mmHg, DKB 5 mmHg daha az izlenmektedir [43].

- Muayenede yapılan izlemlerde önemli varyasyon tespit edilmesi,
- Beyaz önlüğe bağlı gelişen yüksek tansiyondan şüphelenilen olgular,
- Farmakoterapiye dirençli yüksek tansiyon,
- Epizodik yüksek tansiyon,
- İleri yaşlarda ve diyabet hastalarında düşük tansiyon ataklarından şüphelenilmesi,
- Antihipertansif ilaçlara bağlı olduğu düşünülen hipotansif semptomlar,
- Hedef organ hasarı olmayan HT,
- Ve farmakoterapinin değerlendirilmesinde AKBİ faydalıdır [2].

Aslında AKBİ'nin ilk kullanım sebebi hipertansiyonu tedavi etmede kullanılan ilaçların etkinlik düzeyinin ve etki etme sürelerinin, vadi-tepe yüzdesinin tespit edilmesi olmuştur. Tansiyonun diurnal seyirinin noninvaziv bir yöntemle belirlenmesi, AKBİ'nin klinik araştırmalarda da kullanımına yol açmıştır. Bu çalışmalar diurnal ortalama kan basıncı (OKB), gece OKB, kan basıncının diurnal paterni, tansiyon varyasyonu, diurnal ortalama

nabız basıncı (NB) vb. verilerin hipertansiyon hastalarında gidişatı saptamada oldukça önemli olduğunun bilinmesine olanak sağlamıştır [2].

Ambulatuvar kan basıncı izleminin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde standart tansiyon ölçümlerine göre daha hassas ve özgül olduğu gösterilmiştir [44, 45]. Bu yöntemle 24 saatlik, gündüz SKB-DKB, gece SKB-DKB ile beraber gece kan basıncı ölçümlerindeki düşüş seviyesine göre tanımlanan kan basıncında gece düşme-gece düşmeme gibi durumlar da belirlenir. Sonuçta bu izlem cihazlarının klinikte kullanılmaya başlanmasıyla yeni bir HT tanımlaması meydana çıkmıştır. Bu tanımlamalar "dipper hipertansiyon (DHT)" ve "nondipper hipertansiyon (NDHT)"dur.

3.4. "Dipper Hipertansiyon" ve "Nondipper Hipertansiyon"

Nabız, tansiyon ve koroner tonus gibi kardiyovasküler değişkenler gün içinde sirkadiyen ritmle değişmektedir [46]. Sempatovagal tonus, sirkadiyen ritmin temel belirleyicisidir ve bunun uyku uyanıklık aktivitesi ile düzenlendiği bildirilmiştir [1]. Erişkinlerde kan basıncının gece düşüş gösterdiğini birçok çalışma bildirmiştir. Kan basıncında gece meydana gelen düşme oranı bireyden bireye farklılık göstermekle birlikte popülasyonun çoğunluğunda %10-20 arasında değişebilmektedir. Normal kişilerden elde edilen AKBİ verilerine göre; kan basıncı maksimum değerlerine sabah ulaşmakta, gün içerisinde yavaş bir düşüş izlemekte ve gece uyku esnasında minimum değere ulaşmaktadır. Bu durumun izahında iki mekanizma yer almaktadır. Birincisinde; KB ritminin aktivite, dinlenme vb. ile regüle edildiği düşünülmektedir. İkinci mekanizma ise; kan basıncının serum-kortizol seviyesi ya da beden ısısı gibi faktörlere bağlı olarak değişmesidir [47].

Hipertansiyon tanısı olan hastalarda, gece düşmenin %10'dan fazla olduğu kişilerdeki tansiyona "dipper hipertansiyon", kan basıncındaki düşmenin %10'un altında saptandığı kişilerdeki tansiyona ise "nondipper hipertansiyon" denilmektedir [41, 42, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Bununla beraber, gece ölçülen KB gündüzden daha yüksek seviyede olan gruba "reverse DHT" denilmekte, eğer gece tansiyon düşüşü % 20 ve üzerinde ise bu grup da "ekstrem DHT" olarak adlandırılmaktadır [2]. Ekstrem dipper hipertansif hastalarda koroner iskemi ile serebral enfarktüs meydana geldiği bildirilmiştir [2].

Gece kan basıncı düşüşünün %10 dan az olmasının artmış felç, uç organ hasarı ve kardiyovasküler olay sayısı ile bağlantılı olduğu gösterilmiş olmakla beraber bu ayrımın bazı istisnaları vardır. Özellikle gece çalışan ya da uyku düzeni değişken olan bireylerde bu ayrım

kolaylıkla yapılamamaktadır [53]. Nondipper HT meydana gelmesinde; kötü uyku hijyeni, SSS aktivasyonunda artış, parasempatik sistem aktivasyonunda düşüş, glukokortikoid alımı, böbrek hastalığı gibi etkenler rol oynamaktadır.

Dipper ve nondipper olarak iki ayrı gruplandırma yapılmasının nedeni iki grup arasında kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranlarının farklı olmasıdır [54, 55]. Nondipper HT'si olan bireylerde kardiyovasküler hastalık ve ölüm oranlarının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir [50, 54, 55, 56, 57].

Dönmez ve arkadaşları nondipper HT'nin; obezite, obstrüktif uyku apnesi, yüksek sodyum alımı, nöropati, ileri yaş, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, kronik renal yetmezlik gibi olgulara bağlı gelişebileceğini öne sürmüşlerdir [4]. Doppler ekokardiografi çalışmalarında nondipper HT' de artmış sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül sistolik-diyastolik disfonksiyon ve artmış sol ventrikül dolum basıncı olduğu gösterilmiştir [58]. Nondipper HT hastalarında artmış otonomik disfonksiyon [59], artmış sempatik aktivite [60], insülin direnci [61], artmış inflamatuvar aktivite [62, 63], endotele bağımlı vazodilatör disfonksiyon nedeniyle artmış oksidatif stres mevcuttur [64]. Karaağaç ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada nondipper HT hastalarında torasik aort çaplarının artmış olduğu gösterilmiştir [65]. Yapılan bir çalışmada hipertansif retinopati ve nefropati açısından DHT ve NDHT birey sayıları kıyaslandığında, her iki komplikasyon NDHT grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur [22]. Yine bazı araştırmalara göre nondipper hipertansiyon; hedef organ harabiyeti, sol ventrikül hipertrofisi, KAH, miyokard infarktüsü, felç, mikroalbuminüri ve renal hasar [66] ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) [7] ile ilişkilidir. Yine çalışmalarda gece kan basıncı düşüğü olmayan bireylerde hedef organ harabiyetinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve kalp damar hastalıkları için önemli bir risk etmeni olduğu bildirilmiştir [50, 56, 57]. Nondipper HT saptanan hastalarda SVO, kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar artmaktadır [51, 66, 67, 68]. Kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonlar açısından NDHT olan hastalar DHT olan hastalarla kıyaslandığında daha yüksek risk grubundadırlar. Bu durum ise NDHT olanlarda, DHT olanlara göre endotel işlevlerinde daha yüksek dejenerasyon ile açıklığa kavuşturulmuştur [7]. Yukihito ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada arter içine asetilkolin infüzyonu sonrası NDHT olanlarda damarların endotel bağımlı gevşemesinin DHT olanlara göre daha fazla bozulduğu ve NO üretiminin NDHT hastalarında daha az miktarda olduğu saptanmıştır [69].

3.5. Salusin

Salusin- α (28 aa) ve salusin- β (20 aa), endojen, multifonksiyonel biyoaktif peptidler olup, Shichri ve arkadaşları tarafından 2003'te keşfedilmiştir [9, 10, 11]. Yapılan araştırmalarda insan vücudunda bazı dokularda salusin- α ve salusin- β ' nin immünohistokimyasal varlığı [70] insan plazması ve idrarında gösterilmiştir [71, 72]. Olası rollerinin insan vücudunda peptid hormonlar olduğu tahmin edilmektedir [73]. Bu çok fonksiyonlu biyoaktif peptidler kan, idrar ve dokularda salusin- α ve salusin- β olarak iki şekilde bulunur [9, 70]. Her iki molekül de preprosalusinden türetilmiş olup salusin- α ve salusin- β ' nin preprosalusinden biyosentezlenen torsiyon distoni bağlantılı genin (TOR2A) alternatif ürünü olduğu düşünülmektedir [9]. Dahası, salusin- α ve salusin- β ' nin enflamasyon hücreleri tarafından eksprese edildiği bildirilmiştir [74, 75]. Salusin- α ve β aynı prekürsör preprosalusinden sentezlendiği halde sentezlenmedeki düzenleyici mekanizmalar hala tam olarak belirlenememiştir [74].

Salusinler damar düz kas endotelial dokularından, böbreklerden, merkezi sinir sisteminden (MSS), monosit ve makrofajlardan sentezlenir ve eksprese edilir [9, 74]. Salusinler MSS'de hipotalamo-pitüiter yol nöronal hücrelerinde exprese edilir [76].

Salusinler temel olarak kardiyovasküler sistemi etkiler [12, 75]. Salusinlerin çok fonksiyonlu biyoaktif peptidler olduğu; hemodinamik sistem, aterogenezis ve bağışıklık sistemini düzenledikleri bildirilmiştir [9, 75]. Bu peptidler hipotansif ve bradikardik etkilidirler [9, 12].

Salusin- α veya salusin- β 'nin intravenöz yönetiminin arteriyel kan basıncında hızlı bir düşmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Ancak depresör salusin- β ' nin yanıtı salusin- α ' ninkinden daha büyüktür. Dahası, bu depresör yanıtlar kalp hızında bir azalma ile eşzamanlıdır [9]. Bir muskarinik reseptör antagonisti olan atropin ile tedavi öncesi tamamen engellenmiş kardiyovasküler yanıtlar muhtemelen kardiyak negatif inotropik ve kronotropik eylemlere dayandırılabilir [12]. Ancak, başka bir olasılık da salusinlerin merkezi sinir sisteminde sempatik sinir aktivitesi ve arteryal kan basıncının düşmesinde rol oynayabilmeleridir [11].

Salusinlerin vücutta birçok kardiyovasküler etkileri olduğu gösterilmiştir. Özellikle, salusin- β en güçlü hipotansif peptiddir ve dolaylı vazodilatatör etkisi vardır. Bu peptid kolinerjik mekanizmayla hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyonu indükler. Salusinler insanlardaki düz kas hücrelerinde hipertrofi meydana gelmesine öncülük ederler [74, 77, 78].

Dolaşımda ve vasküler dokularda salusin- α sentezinin azalması ile ateroskleroz arasında ters bir korelasyon mevcuttur [74, 78, 73, 79]. Serum salusin- α düzeylerinin KAH olan hastalarda

ve karotid aterosklerozlu HT hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmiştir [75, 79]. Yapılan bir çalışmada renal yetmezliği olan hastalarda karotid arter plak skoru ile salusin- α arasında ters bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir [70]. Başka bir çalışmada salusin- α vücutta kolesterol ester birikimini azaltırken salusin- β 'nin bu birikimi arttırdığı tespit edilmiştir [78]. Yine bazı çalışmalarda koroner arter stenozu olan ve anjiyografik bulgularda ılımlı HT' si olan hastalarda serum salusin- α düzeyinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında düşük olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar HT hastalarında serum salusin- α düzeyinin (antiaterojenik peptid) düşük olmasının ateroskleroz ile ilişkili olduğunu göstermiştir [75, 73, 79]. Düşük serum salusin- α düzeyi ile iskemik kalp hastalığının şiddetinin birbiriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler ışığında salusin- α 'nın ateroskleroz oluşumunda inhibitör faktör olarak rol oynadığı söylenebilir [80]. Çalışmalar akut koroner sendromda salusin- α düzeyinin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca birden fazla vasküler hastalığı olanlarda tek vasküler hastalığı olanlara kıyasla serum salusin- α daha düşük bulunmuştur. Serum salusin- α düzeyi iskemik kalp hastalarında ılımlı HT' si olanlara kıyasla daha düşük bulunmuştur [75].

Salusin- α tedavisiyle salusin- β 'nin düz kas hücrelerine bağlanmasının azaldığı ve salusin- β 'nin salusin- α ile karşılaştırıldığında oldukça zayıf bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu iki biyoaktif molekülün farklı afiniteler ile aynı reseptöre bağlandıkları düşünülebilir. Çalışmalar salusin- α ve β 'nin makrofaj köpük hücre oluşumu esnasında çeşitli reseptörler vasıtasıyla zıt etkiler oluşturduğunu göstermiştir. Salusin- α ve salusin- β asetil koenzim A üzerinde ters düzenleyici etkileri nedeniyle ateroskleroz üzerinde ters etki göstermektedirler. Hem makrofaj köpük hücrelerinin oluşumu hem de ateroskleroz gelişimi salusin- α tarafından bastırılır [75].

Salusin- β peptidleri ve ateroskleroz gelişimi arasında açık bir bağlantı mevcuttur [9]. Bununla beraber bu peptidler ateroskleroz gelişimi için endojen modülatör role sahiptirler [113]. Endojen salusin- β ateroskleroz gelişimi için aşırı derecede vasküler lezyonlara sebep olur [71, 75, 80]. Salusin- β ateroskleroz gelişimi için otokrin/parakrin bir rol olarak insan monositleri ve makrofajlarından salınır [74, 81].

Salusinlerin KAH oluşmasında patofizyolojik süreçlerde rol aldığı ve aterosklerozun patogenezinde iki izoformun zıt etkilere sahip olduğu kanıtlanmıştır [32]. Salusin- α insan köpük hücresi oluşumunu baskılamaktadır ve dolayısıyla anti-aterosklerotik etkilere sahiptir. Ancak salusin- β , insan makrofaj köpük hücre oluşumunu uyarır ve ateroskleroz gelişmesini hızlandırır [80]. Yani salusin- β sistemik proaterojenik etkinlik gösterirken, salusin- α karşıt bir

anti-aterojenik etki gösterir [75, 81]. Salusin- β 'nin aksine, salusin- α vasküler düz kas hücrelerinde [9] ve fibroblastlarda [73] marjinal mitojenik etkilere sahiptir. Sonuçta salusinler hem hemodinamik homeostazın korunması ve düzenlenmesinde hem de ateroskleroz gelişmesinde rol alırlar [73].

Makrofajlardan türemiş monositlerde salusin- α kolesterol ester birikimini ve acyl-CoA kolesterol acyltransferase-1 (ACAT-1) ekspresyonunu inhibe eder, her iki durum da makrofajların köpük hücrelere dönüşümüyle bağlantılıdır [75].

Salusin- α , salusinın insan plazmasında en önemli dolaşım formudur [79, 80]. Salusin- α seviyeleri akut koroner sendromda düşüktür [80]. Maksimum intima media kalınlığı ve esansiyel HT hastalarındaki karotid aterosklerozu ile salusin- α seviyeleri arasındaki korelasyon negatiftir [75]. Serum salusin- α seviyesi ve KAH gelişim süreci arasındaki bağlantı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki KAH hastaları oldukça düşük bir salusin- α seviyesine sahiptir. Anjiyografik KAH varlığı ile serum salusin- α seviyeleri arasında negatif korelasyon vardır [82]. Bununla beraber salusin düzeyi ile KAH şiddeti arasında korelasyon olabileceği savunulmaktadır. Salusin- α , ACAT-1 ekspresyonunu baskılayabilir [83]. Bu nedenle salusin- α , down regülasyon yoluyla köpük hücre oluşumunu bastırır. Köpük hücre oluşumu KAH gelişimini başlatırsa, salusin- α KAH gelişimi için baskılayıcı bir faktördür. Tüm bu sonuçlar salusin- α 'nın kardiyovasküler koruyucu rolünü desteklemektedir ve KAH değerlendirilmesinde salusin- α potansiyel biyomarker olabilir [82].

Serum salusin- α düzeyi esansiyel hipertansiyonda ve akut koroner sendromda da düşüktür. Koroner damarlarda plak oluşmuş HT hastalarının serum salusin- α düzeyleri plak olmayanlarla karşılaştırıldığında düşüktür. Benzer şekilde sol ventrikül hipertrofisi olan HT hastaları en düşük serum salusin- α düzeyine sahiptirler. Sonuçta serum salusin- α düzeyi ile sol ventrikül kitlesi arasında negatif korelasyon mevcuttur. Ti Y. ve arkadaşlarının aktardığına göre serum salusin- α düzeyi HT'de ateroskleroz ve sol ventrikül disfonksiyonu ile bağlantılıdır. Ateroskleroz gelişiminin salusin- β tarafından hızlandırılmış olabileceği, akut koroner sendromda ACAT-1 regülasyonu üzerinden salusin- α 'nın baskılanmış olabileceği düşünülmektedir [84].

Bir araştırmada salusin- β 'nin kardiyovasküler ve sempatik etkileri keşfedilmiştir. Hipertansif sıçanlara salusin- β verildiğinde NAD (P) H oksidaz enzim kompleksi ve süperoksit anyonu üretimi üzerinden tansiyonu arttırmak için sempatik sinir sistemini aktive ettiği keşfedilmiştir. Matsumura, kapsamlı bir yorumda, bu mekanizmanın, spontan hipertansif sıçanın

medullasındaki glutamata olan aşırı baskın tepkisinin anjiyotensin reseptör antagonisti ile kronik tedaviyle hafifletildiğine dair önceki bulgularından sorumlu olabileceğini ileri sürmektedir ancak süperoksit anyonların medulla içindeki salusin- β 'nin kardiyovasküler etkisine aracılık etmesi muhtemel olmasına rağmen, kan basıncının merkezi düzenlenmesinde salusin- β 'nin genel fizyolojik rolü tam olarak araştırılmamıştır. Hipertansiyonda salusin- β , oksidatif stres ve anjiyotensin II arasındaki etkileşim mekanizmalarını daha iyi anlamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır [85].

Yapılan bir çalışmada HT olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek salusin- β konsantrasyonu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada salusin- β ile trigliserid ve salusin- β ile aterojenik index (TG/HDL-cholesterol ratio) arasında pozitif bir bağlantı saptanmıştır [86].

Serum salusin- α seviyesi yetişkin HT'li hastalarda normal tansiyonlu bireylere göre önemli derecede düşük saptanmıştır ve bu peptid HT'de preklinik aterosklerotik markerlar ile ilişkilidir [79]. Salusin- β akut olarak hemodinamiği düzenlerken, kronik olarak ateroskleroza indükler [87]. Bu peptid beyin ve çeşitli dokularda eksprese edilir [88]; insan, fare, sıçanlarda böbrekler, damarlar, santral sinir sistemini de içeren dokularda sentez edilir [9, 76, 89]. Lokal olarak salusinler, orta aortadaki fibroblast hücreleri tarafından da sentezlenmektedir. Son yıllarda elde edilen bilgilere göre total salusin- β seviyesine nörendokrin kaynaklar da katkıda bulunmaktadır. Salusin- β seviyesini belirleyen majör sistem nörendokrin sistem değildir ancak henüz tanımlanmamış doku ya da hücrelerden üretildiği, sekrete edildiği düşünülmektedir. Son zamanlarda salusin- β 'nin non pitüiter kaynaklardan derive edildiği bulunmuştur [87]. Sirkülasyondaki salusin- β çoğunlukla plazma proteinlerine bağlı olabilir, bu nedenle güçlü hemodinamik aktiviteden yoksun olabilir. Dolaşımda olmayan salusin- β , insanlarda hemodinamiği modüle eden kardiyotropik peptid hormonu olarak işlev görebilir [73, 86].

Sato ve arkadaşları dolaşımdaki salusin- β 'nin esansiyel HT hastalarında normal sağlıklı bireylere oranla önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır [81]. Aynı çalışmada dolaşımdaki salusin- β seviyesi KAH' ta diğer bireylere oranla yüksek bulunmuştur [81].

Kolakowska ve arkadaşlarının aktardığına göre nöroendokrin salusin- β , sıçan posterior hipofizinin ve hipotalamusun vazopressin ekspresyonundaki nöronlarda lokalizedir ki birçok yazar aksonal terminaller üzerinden salusin β 'nin dolaşım sirkülasyonuna sinirsel sekresyonunu speküle etmektedir [86].

Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada metabolik sendrom (MetS) olanlarda kalpte, aorta dokusunda ve dolaşımda salusin seviyeleri MetS olmayan farelere göre daha düşük bulunmuştur. Bazı araştırmacılar lokal salusin sentezinin MetS' te azaldığını göstermiştir. Bu alışma şunu vurgular ki biyokimyasal parametrelerdeki değişiklerle birlikte serum salusin seviyelerinin azalması MetS ve ateroskleroz gelişiminde rol alabilir [90].

Yapılan bir çalışmada sıçanlarda salusinlerin kolinerjik bir mekanizma yoluyla kardiyak disfonksiyona neden olduğu saptanmıştır [12]. Yu ve arkadaşları salusinlerin miyokard büyümesi ve hipertrofide önemli rollere sahip olduğunu göstermişlerdir [91].

Salusin- α esansiyel HT'nin patogeneğinde rol alabilir, teorik olarak salusin- β salusin- α ile eşzamanlı olarak sentezlenir, kayda değer bir vazodilatör etki yapmadan derin hipotansiyona sebep olur [79]. Salusinlerin hipotansif etkisi kısmen parasempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla başarılır [9], çünkü HT' de meydana gelen durum sempatik sinir sisteminin yüksek aktivasyonudur. Sempatik yanıtın uzun sürede vücutta artması esansiyel HT'ye sebep olur [79]. Salusin- β sıçan nrohipofizinden arjinin vazopressin (AVP) ve oksitosin salınımına sebep olur [92, 93]. Salusin- β 'nin bolus enjeksiyonu kolinerjik mekanizma üzerinden hızlı ve kalıcı hipotansiyon ve bradikardiye indükler, salusin- β 'nin vazodilatör etkisi olmamasına rağmen direkt negatif inotropik etkiye sahiptir [9]. Salusin- β negatif inotropik ve kronotropik eylemler ile hipotansiyonu indükler [73]. Sirkülasyondaki salusin- β seviyesi salusin- α seviyesinden yüksektir fakat esansiyel HT'si olan bireyler sağlıklı bireylere oranla önemli oranda daha düşük salusin- β seviyesine sahiptirler [81]. Öte yandan salusin- α da esansiyel HT'da düşüktür [81].

Salusinler orijinal olarak tam uzunluktaki insan cDNA'larından biyoinformatik analizler ile tanımlanır. Onlar TOR2A'ın iki ucu birbirine bağlanmış mRNA'sından dönüştürülürler. Salusin- α ve salusin- β sıçanlarda hız, hipotansiyon ve bradikardiye sebep olurlar [9]. Paraventricler nükleus (PVN), kardiyovasküler olayların takibinde bütünleştirici bir yerdir. Sıçan dokularının immünohistokimyasal analizinde, PVN'de salusin- β 'nin kullanımı gösterilmiştir [89]. Salusin- β perfüze fare hipofizinden AVP salınımını uyarır [9]. Biliniyor ki PVN içindeki salusin kan basıncının düzenlenmesinde ve sempatik aktivitede görevlidir. Ve PVN içindeki salusin- β 'nin sıçanlarda norepinefrini arttırdığı bulunmuştur. Bunun sonucunda PVN içindeki salusin- β sempatik aktiviteyi arttırarak HT'ye sebep olabilir. İmmunohistokimyasal alışmalar göstermiştir ki sıçanlarda PVN içindeki salusin- β hem AVP salınımını hem de sempatik aktiviteyi düzenler. Sıçanlarda PVN içine salusin- β enjeksiyonu plazma AVP levelini arttırmıştır. Dolaşımdaki AVP hem sempatik aktivitenin artmasına hem

de hipertansiyona katkıda bulunur. İyi biliniyor ki renin anjiyotensin sistemi HT' ye katkıda bulunur [94].

Birçok çalışma, salusin- β ' nın kan basıncının düzenlenmesine AVP ile koordineli bir şekilde katıldığını göstermiştir [87]. Salusin- β sıçan nörohipofizinden AVP salınımını uyarır [9] ve normal koşullar altında sıçanın hipotalamo-nörohipofiz sistemi içinde AVP ile birlikte yer alır [87]. Bu bulgular, salusin- β ' nın AVP salınımının modülasyonu ile vücut sıvı dengesini düzenleyen bir nöropeptit rolünde potansiyele sahip olduğunu göstermektedir [93]. Renovasküler hipertansif sıçanlarda salusin- β ' nın paraventriküler nükleusa mikroenjeksiyonu norepinefrin ve AVP salınımı üzerinden kan basıncını yükseltir [81, 94]. Bu eylem salusinlerin intravenöz uygulanması ile oluşan depresör yanıtın oldukça farklıdır. Bu beklenmedik bulgular, salusin- β seviyesi ve rostral ventrolateral medulla (RVLM) içindeki salusin- β -benzeri immünopozitif nöronların sayısı ile açıklanabilir ki santral vazomotor merkez sempatik çıkış ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır [95]. Salusin β , hipertansif sıçanlarda normotansif sıçanlara göre önemli oranda yüksek bulunmuştur [88]. Rostral ventro lateral medulla içindeki salusin β hem RVLM hem de nörohipofizden AVP salınımını uyarmakla kalmaz bununla beraber RVLM deki parasempatik nöronları aktive eder ki sonuçta renal sempatik aktiviteyi, median arter basıncını ve kalp hızını artırır [88]. Salusin β ' nın renal sempatik aktiviteyi, median arter basıncını ve kalp hızını doz bağımlı olarak arttırdığı hipertansif sıçanlarda gözlenmiştir fakat normotansif sıçanlarda herhangi bir önemli etkinin uyarıldığı gözlenmemiştir [88].

Salusin- β sadece PVN içinden AVP salınımını arttırmaz, RVLM' den AVP salınımını da artırır. Böylelikle böbrek sempatik aktivasyonuna ve kalp hızı artışına katkıda bulunur [87].

Kolakowska ve arkadaşlarının aktardığına göre RVLM içindeki nöronların aktivasyonunun artması HT gelişmesini destekler. Sempatik sinir sisteminin yüksek aktivitesi esansiyel HT' nin en önemli sebeplerinden birisidir. Organ hasarını ve esansiyel HT patogenezini destekler [86].

Zhang ve arkadaşları hipertansif sıçanların RVLM üzerinden salusin- β ' nın kardiyovasküler etkileri üzerine yoğunlaşmıştır [88]. RVLM santral vazomotor bir merkezdir ve beyin bu bölgesi üzerinden nöronların uyarılması sempatik sinir sisteminde ve kan basıncının artmasında rol oynamaktadır [97]. Salusin- β , RVLM'de bulunur ve hipertansif sıçanlarda böbrek sempatik sinir aktivitesi ve kan basıncının artmasına sebep olmakla birlikte bu bulgular normotansif sıçanlarda bulunamamıştır [88].

Zhang ve arkadaşları RVLM içindeki salusin- β ' nın hipertansif sıçanlardaki kardiyovasküler ve sempatik yanıtını keşfetmişlerdir. Onlar RVLM içindeki salusin- β ' nın NAD(P)H oksidaz türevi süperoksit anyonlar üzerinden sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncının artmasında rol oynadığını savunmaktadırlar [88].

Chen ve arkadaşları hipertansif sıçanlarda paraventriküler nükleusta bulunan salusin- β ' nın kan basıncını ve kalp hızını arttırdığını bulmuşlardır [94].

NAD (P) H oksidaz türevi süperoksit anyonların RVLM' deki salusin- β ' nın kardiyovasküler olaylarda rol oynaması muhtemel olmasına rağmen kan basıncının merkezi sinirsel regülasyonu üzerinde salusin'in genel fizyolojik rolü tamamen keşfedilememiştir [11].

Yapılan bir çalışmada serum salusin β seviyesi esansiyel HT'si olan çocuklarda beyaz önlük HT'si olan çocuklara oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca obez çocuklarda yüksek salusin- β seviyesi bulunmuştur. Salusin- β ' nın pediatrik popülasyonda da hipertansiyonun patogenezinde rol aldığı savunulmaktadır [86].

4. AMAÇ

Biz bu çalışmamızda; Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine hipertansiyon ön tanısı ile başvuran ve AKBİ ile "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon saptanan hastalarda; kan-serum salusin- α ve salusin- β düzeylerinin araştırılmasını amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda 23/02/2018 ile 03/08/2018 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine gelip iki ayrı ölçümle HT olduğu tespit edilip AKBİ ile DHT ve NDHT olduğu tespit edilen ve ilk kez HT tanısı konan 88 hasta dahil edildi. Yaşları ortalama 46 olan hastaların 37'si erkek, 51'i kadındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. 18-80 yaş arasında olan hastalar,
2. AKBİ ile DHT ya da NDHT saptanmış hastalar.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altı veya 80 yaş üstü olan hastalar,
2. Bilinen bir kalp hastalığı, diyabetes mellitus, kronik böbrek hastalığı, gebelik, KOAH olan hastalar.
3. AKBİ ile “reverse dipper” ve “extreme dipper” tespit edilenler.

5.2. Çalışma Protokolü

Bu çalışma (22.02.2018 tarih, 2018/08/01/08 karar numaralı belge) Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Hastaların tümü çalışma konusunda bilgilendirildi, aydınlatılmış onam formu alındı.

Çalışma için hazırlanan olgu rapor formunda hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, bel çevresi, kalça çevresi, diabetes mellitus varlığı, sigara ve alkol kullanımı, sürekli kullandığı ilaç olup olmadığı ve poliklinik kan basıncı bilgileri, ekokardiyografi verileri, laboratuvar sonuçları elde edildi ve kaydedildi. Beden kitle indeksi; kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi.

Hastalardan rutin biyokimya, hemogram, salusin α ve salusin β değerlerinin incelemesi amacıyla kan alındı. Tüm hastalara rutin Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) incelemesi ve Tansiyon Holter Testi yapıldı.

5.3. Biyokimyasal İncelemeler

Çalışmaya alınan tüm hastalardan 12 saatlik açlığın ardından sabah 07.00-10.00 arası hemogram, rutin biyokimya, salusin α ve salusin β düzeylerini karşılaştırmak amacıyla minimal turnike uygulaması ile brakiyal venden hemogram ve biyokimya tüplerine toplam 20 ml kan örneği alındı.

Hastaların kan analizleri Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı bünyesinde bulunan Roche Cobas 501 cihazı (biyokimya) ile Pentra Nexus cihazı (hemogram) ve cihazlara ait aynı marka kitlerle gerçekleştirildi. Hastalara ait hemoglobin, trombosit, MCV, nötrofil, lenfosit, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, glikoz, üre, kreatinin, potasyum, sodyum, TSH, serbest T4 değerleri kayıt edildi. Salusin α ve salusin β değerlerini incelemek amacıyla Elabscience marka Human Salusin α Elisa Kit 96

(katalog no: E-EL-H0928, Ölçüm Aralığı: 78.13-5000 pg/mL) ve Human Salusin β Elisa Kit 96 (Katalog no: E-EL-H5308, Ölçüm Aralığı: 31.25-2000 pg/mL) kitleri kullanılmıştır.

5.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Hastaların kan basıncı monitörizasyonu "Schiller Br-102 plus" tansiyon holter cihazı ile yapıldı. Hipertansif hastaların 24 saatlik tansiyon holter kaydı ile gece, gündüz ve tüm gün olacak şekilde, ortalama SKB, DKB ve OKB'leri hesaplandı. Gece OKB'leri gündüz OKB'lerine göre %10'un altında düşüş saptananlar NDHT, %10-20 arasında düşüş saptananlar DHT olarak sınıflandırıldı.

5.5. Ekokardiyografik İncelemeler

Hastaların ekokardiyografik incelemeleri Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi Laboratuvarı'nda kardiyografi cihazı (General Electric Healthcare Vivid s5) kullanılarak gerçekleştirildi. Doktor tarafından tüm hastalara, istirahat halinde, sol yan dekübitüs pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. Yapılan ekokardiyografi incelemesinde sol atrium, aort kökü, sol ventrikül diyastol sonu çapı ve sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), septum ve arka duvar kalınlığı ölçüldü. Diastolik fonksiyonlar açısından pulse wave doppler ile diastolde mitral giriş akımı erken (E) ve geç (A) dalgaları (mitral E-A), mitral erken doluş dalgasının deselerasyon zamanı (DT), izovolumik relaksasyon zamanı (IVRZ); doku doppler incelemede mitral anülüs septal ve lateral bölgelerden diastolde erken (E'), geç (A') ve sistolik (S') dalgaları kaydedildi. Tüm ölçümler en az üç kez tekrar edilip ortalamaları alındı.

5.6. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 24 kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Verilerin dağılımını incelemek için Kolmogorov -Smirnov testi kullanıldı. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak gösterildi ve ki kare testi ile karşılaştırıldılar. Normal dağılım gösteren veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi ve karşılaştırmada bağımsız örneklem t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen veriler ortanca (min-max) olarak verildi ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Salusin α ve β ile klinik ve ambulatuvar kan basıncı parametreleri arasında ilişki için pearson korelasyon analizi ve multiple regresyon analizi kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 88 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 37 (% 42)'si erkek, 51 (%58)'i kadındı. Dipper ve nondipper hipertansiyon grubu hastalar arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, BKİ açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri Tablo 2' de görülmektedir.

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Parametre	Nondipper HT(n=47)	Dipper HT(n=41)	P
Yaş (yıl)	46.77±7.35	46.44 ± 9.16	0.853
Cins (E) (n, %)	20 (42.55)	17 (41.46)	0.918
Sigara kullanma (n, %)	21 (44.7)	16 (39)	0.592
BKİ (kg/m ²)	29.9±5.2	29.43±4.5	0.679

6.2. Laboratuvar Bulguları

Her iki hasta grubu (DHT ve NDHT) laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı. Hemoglobin (Hgb), TK, TG, HDL, LDL, Cr, TSH, Na, K, Ca ve AKŞ düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışma grubunun laboratuvar bulguları

Parametre	Nondipper HT (n=47)	Dipper HT (n=41)	P
AKŞ (mg/dl)	98.2±25.56	93.2±18.9	0.299
TK (mg/dl)	214.9±51.13	219.46±51.7	0.68
TG (mg/dl)	177.2±108.6	201±131	0.353
HDL (mg/dl)	46.6±13.2	46.2±13.2	0.4
LDL (mg/dl)	129.2±40.88	135.42±42.46	0.506
Hb (gr/dl)	13.9±1.6	14±1.6	0.734
Cr (mg/dl)	0.81±0.26	0.8±0.17	0.266
TSH (mIU/ml)	2.2±1.3	1.84±1.27	0.206
Na (mmol/l)	140.3±2.9	139.7±3.74	0.446
K (mmol/l)	4.4±0.4	4.2±0.6	0.977
Ca (mg/dl)	8.1±0.35	8.2±0.17	0.454

Salusin Alfa (α) ve Salusin Beta (β) Değerleri

Salusin α değerleri açısından karşılaştırıldığında NDHT hasta grubunda DHT grubuna göre kanda salusin α düzeyi anlamlı düşük bulundu (1818.71 ± 221.67 pg/ml' ye karşılık 1963 ± 200.75 pg/ml; $p=0.002$). Salusin β düzeyleri açısından karşılaştırıldığında NDHT hasta grubunda DHT grubuna göre kanda salusin β düzeyi anlamlı yüksek bulundu (576.24 ± 68.15 pg/ml' ye karşılık 516.13 ± 90.7 pg/ml; $p=0.001$) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunun salusin α ve salusin β düzeyleri bulguları

Parametre	Nondipper HT (n=47)	Dipper HT (n=41)	P
Salusin α (pg/ml)	1818.71\pm221.67	1963\pm200.75	0.002
Salusin β (pg/ml)	576.24\pm68.15	516.13\pm90.7	0.001

6.3. Ekokardiyografik Veriler

Her iki grup ekokardiyografik bulgular açısından değerlendirildiğinde sol atrium çapı, aort kökü, diastolik ve sistolik çap, EF, E, A, E/A, DT, IVRZ, Septal E'-A'-S', Lateral E'-A'-S', E/Septal E', E/Lateral E' verileri açısından gruplar (DHT ve NDHT) arasında anlamlı bir fark ($p \geq 0.05$) bulunmadı. Nondipper hipertansiyon grubu hastalarda DHT grubu hastalara göre septum (12 ± 0.7 ; 11.6 ± 0.9 $p=0.012$) ve arka duvar kalınlığı (12 ± 0.7 ; 11.6 ± 0.8 $p=0.019$) ve LV kitlesi (211.5 ± 23.6 ; 198.7 ± 31.8 $p=0.034$) anlamlı yüksek bulundu. (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubunun ekokardiyografik bulguları

Parametre	Nondipper HT (n=47)	Dipper HT (n=41)	P
Sol atrium çapı (mm)	34.2 \pm 3.4	32.9 \pm 4.1	0.107
Aort kökü (mm)	28.6 \pm 3.3	28.3 \pm 2.7	0.652
Diastolik çap (mm)	46.9 \pm 2.2	46.4 \pm 2.8	0.369
Sistolik çap (mm)	30 \pm 2	30 \pm 2.2	0.626
Septum (mm)	12\pm0.7	11.6\pm0.9	0.012
Arka duvar (mm)	12\pm0.7	11.6\pm0.8	0.019
LV kitlesi (gr)	211.5\pm23.6	198.7\pm31.8	0.034
EF %	64.8 \pm 3	65 \pm 2.9	0.759
E (cm/sn)	71.45 \pm 10.8	73.2 \pm 12	0.471
A (cm/sn)	9.2 \pm 1.7	9.9 \pm 2.3	0.355
E/A oranı	1 \pm 0.19	1 \pm 0.18	0.959

DT (msn)	151.2±20.7	150.2±20.2	0.816
IVRZ (msn)	54.9±17.9	53.1±8.7	0.560
Septal E' (cm/sn)	8.9±1.9	9.4±2.5	0.239
Septal A' (cm/sn)	9.2±1.7	9.9±2.3	0.094
Septal S' (cm/sn)	8.2±1.1	8.5±1.3	0.152
Lateral E' (cm/sn)	9.5±2.5	9.9±2.7	0.429
Lateral A' (cm/sn)	9.5±1.8	10±2.2	0.116
Lateral S' (cm/sn)	8.4±1.5	8.5±1.3	0.706
E/septal E' oranı	8.3±1.5	8.2±2.1	0.875
E/lateral E' oranı	7.9±2	7.7±1.9	0.703

6.4. Tansiyon Holter / Kan Basıncı Verileri

Hastaların kan basıncı düzeylerine bakıldığında: Klinik SKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (152.5±9.7 mmHg'ya karşılık 145.9±7.6 mm/Hg; p=0.001); Klinik DKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (95.3 ± 6.6 mm/Hg'ya karşılık 90.7 ± 5.6 mm/Hg; p=0.001); 24 saat SKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (146.6±10 mm/Hg'ya karşılık 140±7.5 mm/Hg p=0.001); 24 saat DKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (92.6±6.5 mm/Hg'ya karşılık 87.8±5.8 mm/Hg, p=0.001); Gündüz SKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (145.7±7.5 mm/Hg'ya karşılık 141.8±8.8 mm/Hg, p=0,026); Gündüz DKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (91.8±6.8 mm/Hg'ya karşılık 89.3±5.6 mm/Hg, p=0.044) ve Gece SKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (138 ± 8.2 mm/Hg'ya karşılık 127.2 ± 6.9 mm/Hg, p=0.0001); Gece DKB, NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (86.4 ± 5.9 mm/Hg'ya karşılık 77.3±5 mm/Hg, p=0.0001). Sonuç olarak Klinik SKB-DKB, 24 saat SKB-DKB, Gündüz SKB-DKB, Gece SKB-DKB değerleri NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların kalp hızları arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma grubunun kan basıncı dağılımı

	Nondipper HT (n=47)	Dipper HT (n=41)	P
Klinik sistolik KB (mmHg)	152.5±9.7	145.9±7.6	0.001
Klinik diastolik KB (mmHg)	95.3±6.6	90.7±5.6	0.001
24 saat sistolik KB (mmHg)	146.5±10	140±7.5	0.001

24 saat diastolik KB (mmHg)	92.6±6.5	87.8±5.8	0.001
Gündüz sistolik KB (mmHg)	145.7±7.5	141.8±8.8	0.026
Gündüz diastolik KB (mmHg)	91.8±5.8	89.3±5.6	0.044
Gece sistolik KB (mmHg)	138±8.2	127.2±6.9	0.0001
Gece diastolik KB (mmHg)	86.4±5.9	77.3±5	0.0001
Kalp hızı atım/dk	78.1±11.2	79±7.8	0.678

6.5. Korelasyon Analizleri

Korelasyon analizlerinde salusin α ve β ile kan basıncı parametreleri arasındaki incelemelerde; klinik DKB, 24 saat DKB, gündüz sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri ile salusin α ve β parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Klinik SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon ($r=-0.217$, $p=0.043$); klinik SKB düzeyleri ile salusin β arasında pozitif korelasyon ($r=0.211$, $p=0.048$) saptandı.

24 saat SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon ($r=-0.305$, $p=0.004$); 24 saat SKB düzeyleri ile salusin β düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r=0.252$, $p=0.018$) saptandı.

Gece SKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon ($r=-0.218$, $p=0.042$); Gece SKB düzeyleri ile salusin β düzeyi arasında pozitif korelasyon ($r=0.255$, $p=0.016$) saptandı.

Gece DKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon ($r=-0.245$, $p=0.021$); Gece DKB düzeyleri ile salusin β düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 7. Salusin α ve β ile kan basıncı parametreleri arasında korelasyon analizi

Parametre mm/Hg	Salusin α		Salusin β	
	r	p	r	p
Klinik sistolik KB (mm/Hg)	-0.217	0.043	0.211	0.048
Klinik diastolik KB (mm/Hg)	-0.197	0.066	0.074	0.492
24 saat sistolik KB (mm/Hg)	-0.305	0.004	0.252	0.018
24 saat diastolik KB (mm/Hg)	-0.173	0.108	0.049	0.647
Gündüz sistolik KB (mm/Hg)	-0.167	0.12	0.124	0.249
Gündüz diastolik KB (mm/Hg)	-0.118	0.274	0.89	0.408
Gece sistolik KB (mm/Hg)	-0.218	0.042	0.255	0.016
Gece diastolik KB (mm/Hg)	-0.245	0.021	0.205	0.056

7. TARTIŞMA

Kalp damar hastalıklarının en önemli sebeplerinden biri olan HT; toplumda çok sık görülmektedir. Artmış kan basıncının pek çok organda ölümcül dejenerasyonlara yol açması onu daha fazla araştırmalar yapılması gereken bir sağlık problemi haline getirmektedir.

İlk olarak AKBİ'nin kliniklerde kullanılmaya başlanmasıyla beraber O'Brien ve arkadaşları DHT ve NDHT'yi tanımlamışlar ve HT'nin sınıflandırılmasında bununla beraber tedavi şekillerinin belirlenmesinde ve takip edilmesinde yeni yöntemler belirlenmeye başlanmıştır [13, 97, 98].

Gece tansiyonda meydana gelen düşme yaşla beraber azalmakla birlikte meydana gelen bu fizyolojik düşüşün muhtemel sebeplerinin yaşın ilerlemesi, ateroskleroz, OSS'nin bozulmasının olabileceği düşünülmektedir [99]. NDHT' li gruplar DHT' li gruplarla kıyaslandığında gece meydana gelen bu azalma daha düşük seviyededir. Gece KB'nın yeterli seviyede düşmemesinin nedenlerinin $\alpha 1$ adrenerjik reseptör cevabının artması ve parasempatik aktivitenin azalmasına bağlı olduğu saptanmıştır [100]. Gece KB düşüşü yeterli düzeyde olmayan hastaların, kardiyovasküler morbiditelerinin arttığı bilinmekte [101] ve daha fazla kardiyovasküler risk faktörü [kreatinin seviyesi artışı, HDL azalması, kalp hızı değişkenliğinde düşüş] taşıdığı bazı çalışmalarla saptanmıştır [102].

Bu çalışmada salusin β düzeyleri NDHT grubunda anlamlı yüksek bulunurken; salusin α düzeyleri anlamlı düşük bulundu.

Korelasyon analizlerinde; klinik SKB düzeyleri, 24 saat SKB düzeyleri, gece SKB ve gece DKB düzeyleri ile salusin α arasında negatif korelasyon saptandı. Klinik SKB, 24 saat SKB, gece SKB ile salusin β arasında pozitif korelasyon saptandı.

Ekokardiyografi incelemeleriyle elde edilen septum, arka duvar ve LV kitlesi NDHT grubunda anlamlı yüksek saptandı.

İmmunohistokimyasal çalışmalarda, sıçanlarda PVN içindeki salusin β mın hem AVP salınımını hem de sempatik aktiviteyi düzenlediği gösterilmiştir. Bir çalışmada sıçanlarda PVN içine salusin β enjeksiyonunun plazma AVP düzeyini arttırdığı bulunmuştur. Dolaşımdaki AVP, hem sempatik aktivitenin artmasında hem de hipertansiyona katkıda bulunur [94, 87]. Bir çalışmada hipertansiyon olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek salusin- β konsantrasyonu bulunmuştur [86].

Salusin α 'nın antiatrogenik olduğu ve kolesterol ester birikimini azaltarak [75] ve köpük hücre oluşumunu baskılayarak [80] ateroskleroz oluşumunda inhibitör olduğu ve salusin β 'nin salusin α ile kıyaslandığında oldukça zayıf bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir [75]. Serum salusin- α düzeylerinin KAH olan hastalarda ve karotid aterosklerozlu HT hastalarında anlamlı olarak daha düşük olduğu rapor edilmekle beraber [75, 79] serum salusin- α seviyesi yetişkin HT'li hastalarda normal tansiyonlu bireylere göre önemli derecede düşük saptanmıştır ve bu peptidin HT'de prelinik aterosklerotik göstergeler ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [79]. Salusin α esansiyel HT'de düşüktür [84] ve anılan tüm bilgiler ışığında salusin α kardiyovasküler koruyucu role sahiptir [82].

Çalışma grubunun kan basıncı dağılımını incelediğimizde klinik sistolik-diyastolik KB, 24 saat sistolik diyastolik KB, gündüz ve gece sistolik-diyastolik KB düzeylerinin NDHT grubunda DHT grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bulduk. NDHT grubunda DHT grubuna kıyasla yüksek olan bu kan basıncı farklarının sebebinin salusin α düzeylerinin bu grupta düşük olması; salusin β düzeylerinin ise yüksek olması sebebiyle artmış ateroskleroz eğilimi, artmış LV kitle indeksi ve artmış septum kalınlığı düzeyleri ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ekokardiyografik bulgular açısından her iki grubu karşılaştırdığımızda septum, arka duvar ve LV kitlesinin NDHT'da daha yüksek olduğu ve aralarındaki farkın anlamlı olduğunu saptadık. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak bir çalışmada NDHT grubundaki hastalarda LV kitlesi fazla bulunmuştur [4]. Gece sistolik ve diyastolik kan basıncının yüksek olması, sol ventrikülün daha fazla afterload maruziyetine maruz kalması nedeniyle artmış duvar kalınlığı ve artmış sol ventrikül kitlesi ile ilişkili olabileceği düşünülebilir.

Nondipper hipertansiyon olan grupta serum salusin α düzeyleri DHT olan gruba göre anlamlı düşük, serum salusin β düzeyleri yüksek saptandı. Gerçekte her iki peptid de tansiyon düşürücü ve kalp atım hızını azaltmada etkilidirler [9, 12]. Ancak salusin β akut olarak hemodinamiği düzenlerken, kronik olarak ateroskleroza uyarmaktadır [87]. Endojen salusin β ateroskleroz gelişimi için yüksek seviyede vasküler deformasyona sebep olmaktadır [75, 80]. Daha önceki çalışmalarda hipertansif bireylerde sağlıklı kişilere göre salusin α düzeylerinin düşük, salusin β düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir [79, 86]. Nondipper hipertansiyonda salusin α düzeyinin daha düşük, salusin β düzeyinin yüksek olmasını hipertansif yükün bu hastalarda daha fazla olması ile açıklayabiliriz.

8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmanın kısıtlılıkları az sayıda hasta ile çalışılmasıdır. Normal tansiyon değerlerine sahip bireylerden kan alınamaması ve bu peptidlerin normotansif bireylerdeki düzeylerini göremememiz de bir diğer kısıtlılıktır.

9. SONUÇ

Bizim çalışmada NDHT grubunda DHT grubuna göre salusin β düzeylerinin daha yüksek olduğu; salusin α düzeylerinin ise daha düşük olduğu görülmüştür.

Hipertansiyon tanısı almış bireylerin salusin α düzeylerini arttırmaya ve salusin β düzeylerini düşürmeye yönelik geliştirilecek yeni tedavi stratejilerinde bu peptidlerin kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1) Akşit, E., Özçelik, F. (2012). Normal koroner anjiyografisi olan dipper ve non-dipper hipertansif hasta gruplarında tıbbi frame skorunun karşılaştırılması. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*.Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Edirne.
- 2) Özdemir, E. (2011). Bilinen koroner kalp hastalığı olmayan hipertansif hastalarda;" Dipper" ve " nondipper" hipertansiyon tipi ile, aortik gerilim, esneklik ve sertlik, karotis intima mediya kalınlığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğu parametrelerinin ilişkisinin değerlendirilmesi. *Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi*. İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, İstanbul.
- 3) Vasan, R. S., Larson, M. G., Leip, E. P., Evans, J. C., O'donnell, C. J., Kannel, W. B., & Levy, D. (2001). Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England journal of medicine*, 345(18), 1291-1297.
- 4) Dönmez, İ. (2015). Yeni Kılavuzların Işığında Hipertansiyon Tanı ve Tedavisi. *European Journal of Health Sciences*, 1(1), 49-53.
- 5) Yusuf, S., Hawken, S., Öunpuu, S., Dans, T., Avezum, A., Lanas, F., ... & Lisheng, L. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*, 364(9438), 937-952.
- 6) Öngen, Z. (2005). Çözümü zor bir toplumsal sorun: hipertansiyon. *Klinik Gelişim*.18(2):4-7.
- 7) Güngör, A., Aydın, Y., Celbek, G., Başar, C., Alemdar, R., Ordu, S., ... & Özhan, H. (2010). Dipper ve nondipper hipertansiyon hastalarında asimetrik dimetil arjinin düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi*, 37(4).
- 8) Pickering, T. G. (1990). The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation*, 81(2), 700-702.
- 9) Shichiri, M., Ishimaru, S., Ota, T., Nishikawa, T., Isogai, T., & Hirata, Y. (2003). Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nature medicine*, 9(9), 1166.
- 10) Koca, S. S., Özgen, M., Işık, B., Dağlı, M. N., Üstündağ, B., & Işık, A. (2014). Serum salusin- α levels in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *European journal of rheumatology*, 1(1), 14.
- 11) Matsumura, K. (2014). Salusin and central regulation of blood pressure in hypertension. *Journal of hypertension*, 32(5), 981-982.
- 12) Izumiyama, H., Tanaka, H., Egi, K., Sunamori, M., Hirata, Y., & Shichiri, M. (2005). Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension*, 45(3), 419-425.
- 13) Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., ... & Kahan, T. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*, 39(33), 3021-3104.
- 14) Kannel, W. B. (1996). Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *Jama*, 275(20), 1571-1576.
- 15) Roccella, E. J. (1993). *Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension: National High Blood Pressure Education Program* (Vol. 93, No. 2669). DIANE Publishing.

- 16) Prospective Studies Collaboration. (2002). 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*, 360(9349), 1903-1913.
- 17) World Health Organization. (2002). *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. World Health Organization.
- 18) Onat, A., Karabulut, A., Esen, A. M., Uyarel, H., Özhan, H., & Albayrak, S. (2006). TEKHARF Çal› flmas› 2005 taramas› na iliflkin mortalite ve koroner olay analizi. *Türk Kardiyol Dern Arfl*, 34, 149-53.
- 19) Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L., ... & Roccella, E. J. (2003). Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *hypertension*, 42(6), 1206-1252.
- 20) Altun, B., Arici, M., Nergizoglu, G., Derici, Ü., Karatan, O., Turgan, Ç., ... & Çağlar, S. (2005). Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *Journal of hypertension*, 23(10), 1817-1823.
- 21) Black, H. R., Kuller, L. H., O'Rourke, M. F., Weber, M. A., Alderman, M. H., Benetos, A., ... & Safar, M. (1999). The first report of the systolic and pulse pressure (SYPP) working group. *Journal of Hypertension, Supplement*, 17(5).
- 22) Çat, H., Karadağ, B., Öztürk, A.O., Altuntaş, Y. (2011). Hipertansif Hastaların 24 Saatlik Kan Basıncı Takiplerinin İrdelenmesi, Antropometrik ve Metabolik Parametrelerinin Karşılaştırılması. *İç Hastalıkları Dergisi*, 18:165-171.
- 23) Uzu, T., Fujii, T., Nishimura, M., Kuroda, S., Nakamura, S., Inenaga, T., & Kimura, G. (1999). Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *American journal of hypertension*, 12(1), 35-39.
- 24) Iliadou, A., Lichtenstein, P., Morgenstern, R., Forsberg, L., Svensson, R., de Faire, U., ... & Pedersen, N. L. (2002). Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of hypertension*, 20(8), 1543-1550.
- 25) Luft, F. C. (1998). Molecular genetics of human hypertension. *Journal of hypertension*, 16(12), 1871-1878.
- 26) Brenner, B. M., & Chertow, G. M. (1994). Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *American journal of kidney diseases*, 23(2), 171-175.
- 27) Brunner, H. R., Sealey, J. E., & Laragh, J. H. (1973). Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circulation research*, 32, Suppl-1.
- 28) Sealey, J. E., Blumenfeld, J. D., Bell, G. M., Pecker, M. S., Sommers, S. C., & Laragh, J. H. (1988). On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*, 6(10), 763-777.

- 29 Ferrannini, E., Natali, A., Capaldo, B., Lehtovirta, M., Jacob, S., & Yki-Järvinen for the European Group for the Study of Insulin Resistance, H. (1997). Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension*, 30(5), 1144-1149.
- 30) Forte, P., Copland, M., Smith, L. M., Milne, E., Sutherland, J., & Benjamin, N. (1997). Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *The Lancet*, 349(9055), 837-842.
- 31) Cardillo, C., Kilcoyne, C. M., Waclawiw, M., Cannon III, R. O., & Panza, J. A. (1999). Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*, 33(2), 753-758.
- 32) White, M., Fourney, A., Mikes, E., & Leenen, F. H. (1999). Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α 1-agonist phenylephrine in humans. *American journal of hypertension*, 12(2), 151-158.
- 33) Reeves, R. A., Shapiro, A. P., Thompson, M. E., & Johnsen, A. M. (1986). Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation*, 73(3), 401-408.
- 34) Kaneko, K., Shiraishi, K., Yamauchi, K., Murakami, M., & Kitagawa, T. (2010). Obesity and the kidney. *The Journal of pediatrics*, 156(2), 342-343.
- 35) Speiser, P. W., Rudolf, M. C., Anhalt, H., Camacho-Hubner, C., Chiarelli, F., Eliakim, A., ... & Krude, H. (2005). Childhood obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(3), 1871-1887.
- 36) Masuo, K., Rakugi, H., Ogihara, T., Esler, M. D., & Lambert, G. W. (2010). Cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes in obesity: role of sympathetic nerve activity and insulin resistance. *Current diabetes reviews*, 6(2), 58-67.
- 37) Bosma, R. J., Homan, J. J., Heide, V., Oosterop, E. J., de Jong, P. E., & Navis, G. (2004). Body mass index is associated with altered renal hemodynamics in non-obese healthy subjects. *Kidney international*, 65(1), 259-265.
- 38) Bingham, M. O., Harrell, J. S., Takada, H., Washino, K., Bradley, C., Berry, D., ... & Charles, M. A. (2009). Obesity and cholesterol in Japanese, French, and US children. *Journal of pediatric nursing*, 24(4), 314-322.
- 39 Öksüz, E. (2004). Hipertansiyonda klinik değerlendirme ve ilaç dışı tedavi. *Sted*, 13(3), 99-104.
- 40) Perloff, D., Sokolow, M., & Cowan, R. (1983). The prognostic value of ambulatory blood pressures. *Jama*, 249(20), 2792-2798.
- 41) Alagöz, B., Demiraçça, A.F., Akça, F., Demircan, N.(2012) "Beyaz Önlük Hipertansiyonunun ve Diurnal Kan Basıncı Ritminin Sol Ventrikül Kitle İndeksi Üzerine Etkisi" . SMYRNA Tıp Dergisi.,29-36.
- 42) Grossman, E. (2013). Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis and management of hypertension. *Diabetes care*, 36(Supplement 2), S307-S311.
- 43) Sega, R., Facchetti, R., Bombelli, M., Cesana, G., Corrao, G., Grassi, G., & Mancia, G. (2005). 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*, 111(14), 1777-1783.
- 44) Mahfoud, F., Ukena, C., Schmieder, R. E., Cremers, B., Rump, L. C., Vonend, O., ... & Bauer, A. (2013). Ambulatory blood pressure changes after renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Circulation*, CIRCULATIONAHA-112.
- 45) Pickering, T. G., Shimbo, D., & Haas, D. (2006). Ambulatory blood-pressure monitoring. *New England Journal of Medicine*, 354(22), 2368-2374.
- 46) Millar-Craig, M., Bishop, C., & Raftery, E. B. (1978). Circadian variation of blood-pressure. *The Lancet*, 311(8068), 795-797.
- 47) Seo, W. S., & Oh, H. S. (2002). The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Medical Journal*, 43(3), 320-328.
- 48) O'Brien, E., Coats, A., Owens, P., Petrie, J., Padfield, P. L., Littler, W. A., ... & Mee, F. (2000). Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British Hypertension Society. *BMJ: British Medical Journal*, 320(7242), 1128.
- 49) Bur, A., Herkner, H., Vlcek, M., Woisetschläger, C., Derhaschnig, U., & Hirschl, M. M. (2002). Classification of blood pressure levels by ambulatory blood pressure in hypertension. *Hypertension*, 40(6), 817-822.
- 50) Verdecchia, P., Porcellati, C., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Battistelli, M., ... & Santucci, C. (1994). Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*, 24(6), 793-801.
- 51) Zheng, H., Xie, X., Xie, N., Xu, H., Huang, J., & Luo, M. (2014). Sphingomyelin levels in nondipper and dipper hypertensive patients. *Experimental and therapeutic medicine*, 7(3), 599-603.
- 52) Fujii, T., Uzu, T., Nishimura, M., Takeji, M., Kuroda, S., Nakamura, S., ... & Kimura, G. (1999). Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *American journal of kidney diseases*, 33(1), 29-35.
- 53) Birkenhäger, A. M., & Van den Meiracker, A. H. (2007). Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med*, 65(4), 127-131.
- 54) Ohkubo, T., Hozawa, A., Yamaguchi, J., Kikuya, M., Ohmori, K., Michimata, M., ... & Tsuji, I. (2002). Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of hypertension*, 20(11), 2183-2189.
- 55) Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., Ciucci, A., Gattobigio, R., Guerrieri, M., ... & Porcellati, C. (1997). Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood pressure monitoring*, 2(6), 347-352.
- 56) Pickering, T. (1996). Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *American Journal of Hypertension*, 9(1), 1-11.
- 57) Kobrin, I., Oigman, W., Kumar, A., Ventura, H. O., Messerli, F. H., Frohlich, E. D., & Dunn, F. G. (1984). Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *Journal of the American Geriatrics Society*, 32(12), 896-899.

- 58) Tigen, K., Karaahmet, T., Fotbolcu, H., Gürel, E., Çevik, C., Geçmen, C., ... & Başaran, Y. (2009). The influence of dipper and nondipper blood pressure patterns on left ventricular functions in hypertensive patients: a tissue Doppler study. *Türk Kardiyol Dern Ars*, 37(2), 101-106.
- 59) Mann, S., Altman, D. G., Raftery, E. B., & Bannister, R. (1983). Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation*, 68(3), 477-483.
- 60) Sherwood, A., Routledge, F. S., Wohlgenuth, W. K., Hinderliter, A. L., Kuhn, C. M., & Blumenthal, J. A. (2011). Blood pressure dipping: ethnicity, sleep quality, and sympathetic nervous system activity. *American journal of hypertension*, 24(9), 982-988.
- 61) Mea, P. D., Lupia, M., Bandolin, V., Guzzon, S., Sonino, N., Vettor, R., & Fallo, F. (2005). Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *American journal of hypertension*, 18(1), 30-35.
- 62) Kaya, M. G., Yarlioglu, M., Gunbakmaz, O., Gunturk, E., Inanc, T., Dogan, A., ... & Topsakal, R. (2010). Platelet activation and inflammatory response in patients with non-dipper hypertension. *Atherosclerosis*, 209(1), 278-282.
- 63) Ermis, N., Yagmur, J., Acikgoz, N., Cansel, M., Cuglan, B., Pekdemir, H., & Ozdemir, R. (2012). Serum gamma-glutamyl transferase (GGT) levels and inflammatory activity in patients with non-dipper hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, 34(5), 311-315.
- 64) Maio, R., Perticone, M., Sciacqua, A., Tassone, E. J., Naccarato, P., Bagnato, C., ... & Perticone, F. (2012). Oxidative stress impairs endothelial function in nondipper hypertensive patients. *Cardiovascular therapeutics*, 30(2), 85-92.
- 65) Karaagac, K., Vatansever, F., Tenekecioglu, E., Ozluk, O. A., Kuzeytemiz, M., Topal, D., & Yilmaz, M. (2014). The relationship between non-dipper blood pressure and thoracic aortic diameter in metabolic syndrome. *The Eurasian journal of medicine*, 46(2), 120.
- 66) Izzedine, H., Launay-Vacher, V., & Deray, G. (2006). Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage?. *International journal of cardiology*, 107(3), 343-349.
- 67) Kario, K., Pickering, T. G., Matsuo, T., Hoshide, S., Schwartz, J. E., & Shimada, K. (2001). Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*, 38(4), 852-857.
- 68) Oliveras, A., Armario, P., Martell-Clarós, N., Ruilope, L. M., & de la Sierra, A. (2011). Urinary albumin excretion is associated with nocturnal systolic blood pressure in resistant hypertensives. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA-110.
- 69) Higashi, Y., Nakagawa, K., Kimura, M., Noma, K., Hara, K., Sasaki, S., ... & Yoshizumi, M. (2002). Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: a comparison of dippers and non-dippers. *Journal of the American College of Cardiology*, 40(11), 2039-2043.
- 70) Kimoto, S., Sato, K., Watanabe, T., Suguro, T., Koyama, T., & Shichiri, M. (2010). Serum levels and urinary excretion of salusin- α in renal insufficiency. *Regulatory peptides*, 162(1-3), 129-132.
- 71) Sato, K., Koyama, T., Tateno, T., Hirata, Y., & Shichiri, M. (2006). Presence of immunoreactive salusin- α in human serum and urine. *Peptides*, 27(11), 2561-2566.

- 72) Sato, K., Sato, T., Susumu, T., Koyama, T., & Shichiri, M. (2009). Presence of immunoreactive salusin- β in human plasma and urine. *Regulatory peptides*, 158(1-3), 63-67.
- 73) Watanabe, T., Sato, K., Itoh, F., Iso, Y., Nagashima, M., Hirano, T., & Shichiri, M. (2011). The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Journal of the American Society of Hypertension*, 5(5), 359-365.
- 74) Sato, K., Fujimoto, K., Koyama, T., & Shichiri, M. (2010). Release of salusin- β from human monocytes/macrophages. *Regulatory peptides*, 162(1-3), 68-72.
- 75) Watanabe, T., Suguro, T., Sato, K., Koyama, T., Nagashima, M., Kodate, S., ... & Miyazaki, A. (2008). Serum salusin- α levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. *Hypertension Research*, 31(3), 463.
- 76) Suzuki, N., Shichiri, M., Akashi, T., Sato, K., Sakurada, M., Hirono, Y., ... & Hirata, Y. (2007). Systemic distribution of salusin expression in the rat. *Hypertension Research*, 30(12), 1255.
- 77) Erden, I., Demir, B., Uçak, H., Cicek, D., Dertlioğlu, S. B., & Aydın, S. (2014). Serum salusin- α and salusin- β levels in patients with Behcet's disease. *European Journal of Dermatology*, 24(5), 577-582.
- 78) Nakayama, C., Shichiri, M., Sato, K., & Hirata, Y. (2009). Expression of prosalusin in human neuroblastoma cells. *Peptides*, 30(7), 1362-1367.
- 79) Ti, Y., Wang, F., Wang, Z. H., Wang, X. L., Zhang, W., Zhang, Y., & Bu, P. L. (2012). Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 26(10), 603.
- 80) Watanabe, T., Nishio, K., Kanome, T., Matsuyama, T. A., Koba, S., Sakai, T., ... & Kobayashi, Y. (2008). Impact of salusin- α and- β on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis. *Circulation*, 117(5), 638-648.
- 81) Sato, K., Watanabe, R., Itoh, F., Shichiri, M., & Watanabe, T. (2013). Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *International journal of hypertension*, 2013.
- 82) Du, S. L., Wang, W. J., Wan, J., Wang, Y. G., Wang, Z. K., & Zhang, Z. (2013). Serum salusin- α levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 73(4), 339-343.
- 83) Miyazaki, A., Sakashita, N., Lee, O., Takahashi, K., Horiuchi, S., Hakamata, H., ... & Chang, T. Y. (1998). Expression of ACAT-1 protein in human atherosclerotic lesions and cultured human monocytes-macrophages. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 18(10), 1568-1574.
- 84) Ti, Y., Wang, F., Wang, Z. H., Wang, X. L., Zhang, W., Zhang, Y., & Bu, P. L. (2012). Associations of serum salusin-alpha levels with atherosclerosis and left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Journal of human hypertension*, 26(10), 603.
- 85) Zanchetti, A. (2014). A look at differences: hypertension in the world. *Journal of hypertension*, 32(5), 949-950.

- 86) Kołakowska, U., Kuroczycka-Saniutycz, E., Wasilewska, A., & Olański, W. (2015). Is the serum level of salusin- β associated with hypertension and atherosclerosis in the pediatric population?. *Pediatric Nephrology*, 30(3), 523-531.
- 87) Fujimoto, K., Hayashi, A., Kamata, Y., Ogawa, A., Watanabe, T., Ichikawa, R., ... & Shichiri, M. (2013). Circulating levels of human salusin- β , a potent hemodynamic and atherogenesis regulator. *PLoS One*, 8(10), e76714.
- 88) Zhang, L. L., Ding, L., Zhang, F., Gao, R., Chen, Q., Li, Y. H., ... & Zhu, G. Q. (2014). Salusin- β in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic outflow and blood pressure via superoxide anions in hypertensive rats. *Journal of hypertension*, 32(5), 1059-1067.
- 89) Suzuki, N., Shichiri, M., Tateno, T., Sato, K., & Hirata, Y. (2011). Distinct systemic distribution of salusin- α and salusin- β in the rat. *Peptides*, 32(4), 805-810.
- 90) Aydin, S., & Aydin, S. (2014). Salusin-alpha and-beta expression in heart and aorta with and without metabolic syndrome. *Biotechnic & Histochemistry*, 89(2), 98-103.
- 91) Yu, F., Zhao, J., Yang, J., Gen, B., Wang, S., Feng, X., ... & Chang, L. (2004). Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats. *Regulatory peptides*, 122(3), 191-197.
- 92) Watanabe, T., Sato, K., Itoh, F., Wakabayashi, K., Shichiri, M., & Hirano, T. (2012). Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors*, 12(4), 4974-4985.
- 93) Saito, T., Dayanithi, G., Saito, J., Onaka, T., Urabe, T., Watanabe, T. X., ... & Nishizawa, S. (2008). Chronic Osmotic Stimuli Increase Salusin- β -Like Immunoreactivity in the Rat Hypothalamo-Neurohypophyseal System: Possible Involvement of Salusin- β on [Ca²⁺] i Increase and Neurohypophyseal Hormone Release from the Axon Terminals. *Journal of neuroendocrinology*, 20(2), 207-219.
- 94) Chen, W. W., Sun, H. J., Zhang, F., Zhou, Y. B., Xiong, X. Q., Wang, J. J., & Zhu, G. Q. (2013). Salusin- β in paraventricular nucleus increases blood pressure and sympathetic outflow via vasopressin in hypertensive rats. *Cardiovascular research*, 98(3), 344-351.
- 95) Marina, N., Abdala, A. P., Korsak, A., Simms, A. E., Allen, A. M., Paton, J. F., & Gourine, A. V. (2011). Control of sympathetic vasomotor tone by catecholaminergic C1 neurones of the rostral ventrolateral medulla oblongata. *Cardiovascular research*, 91(4), 703-710.
- 96) Allen, A. M., O'Callaghan, E. L., Chen, D., & Bassi, J. K. (2009). Central neural regulation of cardiovascular function by angiotensin: a focus on the rostral ventrolateral medulla. *Neuroendocrinology*, 89(4), 361-369.
- 97) Williams, B., Poulter, N. R., Brown, M. J., Davis, M., McInnes, G. T., Potter, J. F., ... & Thom, S. M. (2004). British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *Bmj*, 328(7440), 634-640.
- 98) O'Brien, E., Waeber, B., Parati, G., Staessen, J., & Myers, M. G. (2001). Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ: British Medical Journal*, 322(7285), 531.

- 99) Cobo, F. M., Gil, B. E., Maldonado, A. M., Luna, D. C. J., Muñoz, F. P., Huertas, F. H., ... & Ruiz, M. L. (2000). Nocturnal arterial pressure and the cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension. *Medicina clinica*, 114(3), 85-88.
- 100) Verdecchia, P., Schillaci, G., & Porcellati, C. (1991). Dippers versus non-dippers. *Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension*, 9(8), S42-4.
- 101) Lekakis, J. P., Zakopoulos, N. A., Protogerou, A. D., Papaioannou, T. G., Kotsis, V. T., Pitiriga, V. C., ... & Mavrikakis, M. E. (2005). Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *International journal of cardiology*, 102(3), 391-395.
- 102) Kurpesa, M., Trzos, E., Drożdż, J., Bednarkiewicz, Z., & Krzemińska-Pakuła, M. (2002). Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *International journal of cardiology*, 83(2), 133-142.

**Yeni Tanı Almış Hipertansif Hastalarda Serum Salusilin Alfa (α) ve Beta (β)
Düzeylerinin Saptanması**

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Şeref ALPSOY

Araştırmanın Amacı: Bu çalışma ile “Yeni Tanı Almış Hipertansif Hastalarda Serum Salusin Alfa (α) ve Salusin Beta (β) Düzeylerinin Saptanması” amaçlanmıştır.

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

Bu çalışma ile hastanemiz kardiyoloji polikliniğinde kardiyoloji uzmanınız tarafından değerlendirileceksiniz. Hipertansiyon tanısı için normal günlük aktivitelerinizi sürdürürken ayarlanabilen aralıklarla gündüz ve gece kan basıncı ölçümü yapabilen taşınabilir elektronik bir cihazla ambulator 24 saat kan basıncı ölçümünüz yapılacak ve kan basıncı ölçüm sonuçlarına göre dipper (gece uykuda azalan) hipertansiyon veya nondipper (gece uykuda %10 dan az azalan/azalmayan) hipertansiyon olarak tansiyon tanınız belirlenecektir. Sizlerden kanda hemogram, üre, kreatinin, trigliserid, hdl kolesterol, ldl kolesterol, sodyum, potasyum, salusin α ve β düzeylerinizi belirlemek amacıyla kan alınacaktır. Alınan kan materyali -80 derecede saklanacak ve tüm bu değerler hastanemiz laboratuvarında değerlendirilecektir.

Bu araştırmanın protokolü, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik değerlendirme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki beyannamesinde ortaya konan etik prensiplere riayet edilecektir. Bu formun bir kopyası size saklamanız için verilecektir.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: Çalışma alternatif bir tedavi veya girişim önermemektedir.

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: Araştırma hastaya ilave bir risk getirmemektedir.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri: Çalışmada ilaç kullanılmamaktadır.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilecek Kişi Adı / Soyadı / Telefonu: Doç. Dr. Şeref ALPSOY

Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi doktorunuz olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yürütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayınlar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı

isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

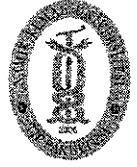
Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih



T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2018/

22/02/2018

Sayın Doç. Dr. Şeref ALPSOY

Namik Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “Yeni Tanı Almış Hipertansif Hastalarda Serum Salusin Alfa (A) Ve Salusin Beta (B) Düzeylerinin Saptanması” başlıklı ve 2018/08/01/08 nolu prospektif araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk COŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAG

Namik Kemal Mah. Kampüs Cad. No:1 59030
Telefon: (0 282) 250 59 04 - Faks: (0 282) 250 99 28
Elektronik Ağ: <http://tip.nku.edu.tr>

Ayrıntılı Bilgi İçin: Engin Deniz RENÇBER
e- posta: edrencber@nku.edu.tr

