T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI HİPERTANSİYON HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİ

DR. RUKİYE ÇELİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

YENİ TANI HİPERTANSİYON HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE ATEROSKLEROZ ÜZERİNE ETKİ

DR. RUKİYE ÇELİK

TEZ DANIŞMANI:
DOÇ. DR. AHMET ENGİN ATAY

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2018

TEŞEKKÜR

Her zaman ve her konuda bana ve asistan arkadaşlarıma destek olan, hep daha iyisini yapmaya teşvik eden, tez dönemimin her anında destek olan, moral veren, kıymetli hocam Doç.Dr. Ahmet Engin ATAY'a,

Asistanlık dönemimde her fırsatta bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, iyi hekimler olmamız için tüm imkanları ile biz asistanlar için pek çok yenilik gerçekleştirmekten çekinmeyen eğitim sorumlum değerli hocam Doç. Dr. Numan GÖRGÜLÜ'ye

Asistanlık boyunca bizlerle tecrübe ve bilgilerini paylaşan hocalarım, başasistanlarım ve tüm dahiliye uzmanlarına,

4 yıllık asistanlığım süresince birlikte çalıştığımızhem mesai hem nöbet şartlarında gece ve gündüz, her türlü sıkıntıda beraber olduğumuz, tüm asistan arkadaşlarıma,

Beraber birlikte uyum içinde çalıştığımız tüm İç Hastalıkları Kliniği hemşire, sekreter ve personellerine;

Yetişmem ve var olmamda çok büyük katkısı olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan anneme ve babama,abilerime,yengelerime ve yeğenlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xi**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Esansiyel Hipertansiyon 3

2.1.1. Epidemiyolojik özellikler 3

2.1.1.1. Esansiyel hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması 3

2.1.1.2. Hipertansiyonun prevalansı 6

2.1.2. Tanısal değerlendirme 7

2.1.2.1. Tıbbi öykünün alınması 7

2.1.2.2. Kan basıncı ölçümü 7

2.1.2.3. Laboratuvar tetkikleri 11

2.1.3. Tedavi yaklaşımı 12

2.1.3.1. Yaşam tarzı değişikliği 12

2.1.3.2.Kilo kaybı 12

2.1.3.3.Tuz (sodyum klorid) alımının kısıtlanması 13

2.1.3.4.Artmış potasyum alımı 13

2.1.3.5.Düzenli fiziksel egzersiz 14

2.1.3.6.Sigaranın bırakılması 14

2.1.3.7. Farmakolojik tedavi 15

2.2.HİPERTANSİYON HASTALARINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYON 27

2.3.ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI 32

2.3.1. Sol ventrikül hipertrofisi 32

2.3.2. Karotis-brakial arter intima-media kalınlığı 32

2.3.3. İdrar protein atılımı 34

2.3.4. Retinopati 34

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER **36**

4.BULGULAR **40**
5.TARTIŞMA VE SONUÇ **53**
KAYNAKLAR **62**

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE:Anjiyotensin konverting enzim

ADMA:Asimetrik dimetil arjinin

AKB:Arter kan basıncı

AKBO:Ambulatuar kan basıncı ölçümü

AKS:Akut koroner sendrom

ARB:Anjiyotensin reseptör blokeri

ASH/ISH:The American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension

AT:Anjiyotensin

AUV:Akımla uyarılan vazodilatasyon

BB:Beta bloker

DASH:Dietary approaches to stop hypertension

DKB:Diyastolik kan basıncı

DM:Diyabetes mellitus

EKBÖ:Evde kan basncı ölçümü

EKG:Elektrokardiyografi

EKO:Ekokardiyografi

ESC/ESH:European society of hypertension/European society of cardiology

GFH:Glomerüler filtrasyon hızı

HGB:Hemoglobin

hs-CRP:Yüksek duyarlıklı C reaktif protein

HT:Hipertansiyon

HTRP:Hipertansif retinopati

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

IL:İnterlökin

JNC:Joint national committiee

KAH:Koroner arter hastalığı

KB:Kan basıncı

KBAİMK:Karotis-brakial arter intima media kalınlığı

KBY:Kronik böbrek yetmezliği

KKB:Kalsiyum kanal blokeri

KKK:Konjestif kalp yetmezliği

KV:Kardiyovasküler

KVH:Kardiyovasküler hastalık

LDL:Düşük dansiteli lipoprotein

MAO:Monoamin oksidaz

MCP:Monosit kemoatraktan protein

MI:Miyokart infarktüsü

PAH:Periferik arter hastalığı

PAI:Plazminojen aktivatör inhibitör

PDGF Platelet-Derived Growth Factor

PSS:Periferik sinir sistemi

RAA:Renin anjiyotensin aldosteron

SAA:Serum amiloid A

SKB:Sistolik kan basıncı

SSS:Santral sinir sistemi

TİT:Tam idrar tahlili

TNF:Tümör nekroz faktör

VCAM:Vascular cell adhesion molecule

VKİ:Vücut kitle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo-1:Ofis ölçümlerinden elde edilmiş olan KB seviyelerinin JNC 8'e göre tanımı ve sınıflaması 6

Tablo-2:Ofis ölçümlerinden elde edilmiş olan KB seviyelerinin 2013 ESH/ESC göre tanımı ve sınıflaması 6

Tablo-3:Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri (Avrupa Kardiyoloji Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri) 21

Tablo-4: Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri (Avrupa Kardiyoloji Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri) 22

Tablo-5: Özel hasta gruplarında antihipertansif ilaç seçimi 25

Tablo-6: Antihipertansif ilacların kesin ve olası kontrendikasyonları. 26

Tablo-7:Sitokinlerin Özellikleri 31

Tablo-8:Grupların yaş, cinsiyet ve VKİ gibi demografik bulguların Hipertansiyon evreleri açısından karşılaştırılması 40

Tablo-9:Hasta gruplarının Göz Dibi incelemesi bulguları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması 40

Tablo-10:Bazı Biyokimya ve Hemogram parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması 41

Tablo-11:Biyokimya parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması 43

Tablo-12:Biyokimya parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması 45

Tablo-13:INR, sağ-sol brakial-karotis arter, IL-1β, IL-2,TNF-α ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması 47

Tablo-14:IL-1β, IL-2, TNF-α evreler ve biyokimyasal parametreler ile korelasyon testi 48

Tablo-15:IL-1β, IL-2, TNF-α evreler ve biyokimyasal parametreler ile korelasyon testi 50

Tablo-16:IL-1β, IL-2, TNF-α evreler ve ile INR, sağ-sol brakial-karotis arter korelasyon testi 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1:Karotit arterde intima kalınlık ölçümü 33

Şekil 2:Şekil 3: Longitidunal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü 33

Şekil 3:Keith, Wegener ve Barker sınıflamasına göre Evre IV retinopati. Bilateral papilla ödemi, mum alevi tarzında kanamalar, yaygın atılmış pamuk görünümlü eksudalar, incelmiş arterler ve venöz dilatasyon izlenebilmektedir 35

ÖZET

Yeni tanı Hipertansiyon (HT) hastalarında subklinik inflamasyon ve ateroskleroz ilişkisi

Giriş: Hipertansiyon (HT) tüm dünyada gerek stroke gerekse kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebeblerinden biridir. Nörovasküler ve renal hasar dışında retinopati ve kardiyovasküler problemlere neden olarak end-organ hasarına yol açabilmektedir. Bu çalışmada farklı evrelerdeki hipertansif bireylerde subklinik inflamasyon parametrelerinden IL-1β, IL-2 ve TNF-α düzeyleri ile retinopati, mikroalbuminüri ve karotis arter intima kalınlığı (KİK) ve brakial arter intima kalınlığı (BİK) gibi end-organ hasarı belirteçlerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran toplam 71 Esansiyel HT tanılı yeni hasta JNC-8' e göre PreHT, Evre 1HT, Evre 2HT, olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların hemogram, biyokimya parametreleri, IL-1β, IL-2, TNF-α, Sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK, göz dibi, spot idrarda mikroalbumin başlangıç ve 3. ayda elde edilen sonuçlar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Evre 2 grubunun 3.ay spot mikroalbuminüri ortalamaları başlangıç spot mikroalbuminüri ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,039). Her 3 grubun da 3.ay sağ BİK ve sol BİK ortalamaları başlangıç ortalamalarına göre azalmakla birlikte prehipertansif grup ve evre 2 hipertansiflilerde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük görülmüştür (sırasıyla p=0,016,p=0,014, p=0.007 p=0,042). Evre 2 grubunda IL-1β ile trombosit arasında anlamlı korelasyon izlendi (p:0,022).

Sonuç: TNF-α, IL-1β ve IL-2 ile end-organ hasarı parametreleri arasında ilişki bulunamasa da başlangıca göre 3 ayda, evre 2 grubunda BİK'de azalma olması, mikroalbuminüride gerileme ve IL-1β düzeyindeki düşüş, HT evresi arttıkça subklinik inflamasyon şiddetinin, aterosklerozun, uç organ hasarının arttığını ve tedavi-yaşam tarzı değişikliğine bağlı olarak inflamasyonun daha şiddetli olduğu grupta daha anlamlı düşüş olduğunu göstermektedir. Ancak geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli çalışmalarla daha anlamlı bir sonuca varacağımızı düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, IL-1β, IL-2, TNF-α

ABSTRACT

Introduction: Hypertension (HT) is one of the most common cause of stroke and chronic renal failure. Besides neurovascular and renal damage, retinopathy and cardiovascular problems may lead to end-organ damage. In the present study, we aimed to examine the relationship between IL-1β, IL-2 and TNF-α levels with markers of end-organ damage such as retinopathy, microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness and brachial artery intima-media thickness in hypertensive individuals at different stages.

Material and methods: According to the JNC-8 hypertension guideline, we classified 71 essential HT patients that referred to Bağcılar Training and Research Hospital Internal Medicine Policlinic of University of Health Sciences into 3 subgroups including prehypertension, Stage 1HT and Stage 2HT. At initial evaluation and at the 3rd month of follow-up, hemogram, biochemistry parameters, IL-1β, IL-2, TNF-α, carotis and brachial artery intima-media thickness, spot microalbuminuria and ophthalmologic examination were compared.

Results: Spot microalbuminuria level of stage 2 hypertensive patients at the 3rd month was significantly lower than that of initial evaluation (p=0,039). Right and left brachial artery thickness of all 3 groups decreased in the follow-up however it was significant in prehypertension and stage 2 hypertension groups (p=0,016,p=0,014, p=0.007 p=0,042; respectively). In stage 2 group, correlation of IL-1β with platelet count was significant (p:0,022).

Conclusion: We failed to demonstrate an association between TNF-α, IL-1β and IL-2 with end-organ damage however compared to initial evaluation, reduction in spot microalbuminuria and IL-1β and regression in brachial artery intima-media thickness in stage 2 group at the 3rd month of follow-up indicated that severity of subclinical inflammation and end-organ damage are higher in advanced stages as well as reduction in inflammatory parameters are significant at this stage. Further large scaled studies with large number of participants are warranted to reach more precise conclusion.

Keywords: Hypertension, IL-1β, IL-2, TNF-α

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hipertansiyon (HT) major kardiyovasküler komplikasyonların (senkop, akut koroner sendrom(AKS), periferik arter hastalığı(PAH)) tüm dünyadaki etyolojisinde yer alan önemli hastalıklar grubundadır. Artmış kalp debisi ve periferik damar direnci sonucu oluşan yüksek kan basıncı(KB); kardiyak ve vasküler remodelinge neden olarak, başlangıçta subklinik inflamasyon ve ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıkları takiben organ disfonksiyonlarına neden olur. Bu nedenle HT ve ilişkili komplikasyonların erken evrede tanınması ve gerekli önlemlerin alınması gelişebilecek kardiyovasküler komplikasyonların engellenmesinde büyük önem arz etmektedir. HT endotel disfonksiyonuna neden olarak erken evrede santral ve periferik vasküler yapılarda subklinik inflamasyonun başlamasına neden olur. Klinik pratikte hipertansif vakalarda hedef organ hasarı subklinik aşamada yakalandığında ve gerekli medikal-paramedikal önlemler alındığında subklinik inflamasyon ve ateroskleroz süreci yavaşlatılabilmektedir.

Kardiyovasküler sistemde hedef organ hasarı tayininde birçok parametre kullanılabilmektedir. Karotis-brakiyal arter intima-media kalınlığı, sol ventrikül kitle indeksinde meydana gelen artış, idrar albümin atılımı ve retinopati hedef organ hasarı için sıklıkla kullanılan parametrelerdir (1).

Hipertansif hastalarda yukarıda belirttiğimiz subklinik inflamasyon ateroskleroz göstergelerine her hastane ve klinik ortamda bakılması, gerek maliyetin etkin olmaması gerekse uygun tıbbi ekipman (cihaz, alanında uzman kişiler vb) yetersizliği nedeniyle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle her hekimin, HT tanısı ile takip edilen hastalarda bu parametrelerin değerlendirebileceği basit, ucuz ve ulaşılabilir teknikleri kullanabilmesi klinik açıdan büyük önem arz etmektedir.

HT patogenezinde, kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması sebebiyle HT'dan sorumlu tek bir etyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, Santral Sinir Sistemi (SSS), Periferik Sinir Sistemi(PSS), vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu heterojenik hastalık durumunda farklı hipertansif kişilerde KB yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin etkileşimi vardır. Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olduğuna göre, HT'a

neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa neden olmak suretiyle etki ederler. Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış SSS aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstrüktör maddelerin artmış üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, diyette sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet sayılabilir(2).

Bu çalışmada amacımız Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniklerine başvuran ve yeni tanı alan hipertansif hastalar JNC-8 kılavuzuna göre prehipertansiyon, evre 1 ve evre 2 olarak sınıflandırılarak bu gruplarda inflamasyon parametrelerinden TNF-α, IL-1β ve IL-2 ile end organ hasarı göstergeleri olan mikroalbuminuri, retinopati, karotis arter ve brakial arter intima-media kalınlığının gruplar arasında ve 3 aylık takip süresinde değişiminin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Esansiyel Hipertansiyon

2.1.1. Epidemiyolojik özellikler

2.1.1.1. Esansiyel hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması

Hipertansiyon; KB'nın sistolik ≥140mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90mmHg olarak tanımlandığı, erişkinkinlerin yaklaşık dörtte birinde görülen kronik bir hastalıktır(1,2). Dünyada hekime başvuru ve ölümün en sık nedeni olan HT aynı zamanda kalp yetmezliği, böbrek yetmezliğinin sık ve önlenebilir nedenidir(3, 4).

Hedef organ hasarının erken tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi arteriyel hipertansiyonu olan hastaların kardiyovasküler prognozunun değerlendirilmesinde önemlidir. Çok sayıda gözlemsel çalışma, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem diyastolik kan basıncı ile ilişki içinde olduğunu göstermiştir(5).

2013 ESC hipertansiyon sınıflamasında 'Normal ve Yüksek normal' gruplarının karşılığı Joint National Committiee(JNC8)'de 'Prehipertansiyon' olarak karşımıza çıkmaktadır. 2013 European society of hypertension/European society of cardiology (ESC/ESH) kılavuzunda HT tanısında ayaktan ve evde KB ölçümleri daha fazla vurgulanmış, kullanım alanları ve metodolojisi daha net ifade edilmiştir.

Ofis dışı KB ölçüm yöntemleri için endikasyonlar; beyaz önlük HT şüphesi (ev ölçümü normal, ofis ölçümü yüksek KB), maskeli HT şüphesi (ev ölçümü yüksek, ofis ölçümü normale yakın KB), hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin tanımlanması, ofis kan basıncındaki ciddi değişkenlikler, ilaca bağlı hipotansiyon şüphesi, gebelerde ofis ölçümü yüksek ve preeklampsi şüphesi, gerçek ve yalancı dirençli HT' dur. Ofis dışı KB ölçüm yöntemlerinde "HT" sınırı olarak belirtilen değerlerde özellikle SKB için 2007 ESC/ESH kılavuzuna göre farklılıklar mevcuttur. Önceki kılavuzda SKB değerleri için tek bir değerden ziyade genellikle bir "değer aralığı" verilmişken, son kılavuzda tek bir "sınır değer" verilmiştir(6).

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile ilgili olarak ESC 2013 kılavuzu yöntem konusunu daha ayrıntılı açıklamıştır. Gündüz ölçümlerinin 15 dakikada, gece ölçümlerinin ise 30 dakikada bir yapılması önerilmiş, bu yöntem sayesinde gündüz ve gece kayıtlarının

değerlendirilmesi vurgulanmıştır. Gündüz saatlerine göre gece saatlerindeki değişiklik (dipping) ile ilgili daha önceki kılavuzda yer almayan bir sınıflamaya yer verilmiştir.(Gece KB değerleriningündüz saatlerine göre %10'dan fazla düşmesine(gece-gündüz oranı <0.9) "dipper" paterni adı verilmektedir.) Bu azalmanın olmadığı (nondipper) HT hastalarında prognoz daha kötüdür(8). Gece KB'nda beklenen düşmenin gerçekleşmemesi, obezite, obstrüktif uyku apnesi, fazla tuz alımı, diyabetik nöropati, yaşlılık, ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, KBY gibi hastalıklara bağlı gelişebilmektedir(5).

ESC/ESH 2013 HT kılavuzuna göre; HT tanısını doğrulamak, HT tipini anlamak, hipotansif epizodları saptamak ve kardiyovasküler risk tahminini en üst düzeye çıkarmak için ofis dışı KB ölçümleri düşünülebilir. Ofis dışı KB ölçümleri; endikasyona, ulaşılabilirliğe, kolaylığa, maliyete ve uygunsa hastanın tercihine göre evde KB takibi veya ambulatuvar KB takibi şeklinde düşünülebilir(3).

2007 kılavuzunda; evre 1 HT'u olan hastalar için başka risk faktörü veya hedef organ hasarı olmasa bile non-farmakolojik yöntemlerle KB'ı düşürülemiyorsa ilaç başlanması önerilmekteydi. DM, kardiyovasküler hastalığı, KBY'si olan hastalarda KB yüksek normal (130-139/85-89mmHg) olsa dahi ilaç tedavisine başlanması önerilmişti(6).

ESC 2013 kılavuzunda; düşük-orta risk grubundaki evre 1 HT'lu hastaları inceleyen randomize kontrollü çalışmanın bulunmadığı vurgulanmıştır. Bu grupta evde KB ölçümü ya da ayaktan KB ile bu durumun kanıtlanması önerilmektedir. Hastada HT tanısı kesinleşirse ve hastada hedef organ hasarı ya da yüksek kardiyovasküler risk mevcutsa yaşam tarzı değişikliği ile birlikte ilaç tedavisi önerilmektedir. Başka risk faktörü yoksa hastanın birkaç ay boyunca yaşam tarzı değişikliği ile takibi uygun bulunmaktadır. Bir ya da daha fazla risk faktörü olan hastalarda ise ilaçsız takip süresi birkaç haftaya uzatılabilir(7).

JNC 8'de ise 60 yaş altındaki hastalarda SKB≥140mmHg ve/veya DKB≥90mmHg olan "tüm" hastalarda ilaç başlanması önerilmektedir. Bu kılavuzda yaşam şekli değişikliği ile takipten bahsedilmemiştir. Yine KBY ve DM dışında diğer risk faktörlerinin durumuna da vurgu yapılmamıştır(4).

2013 ESC/ESH kılavuzunda yer alan yeni bir değişiklik de genç hastaların izole sistolik HT durumudur. İzole sistolik HT'u olan genç hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve

takip önerilmektedir. Gerek 2013 ESC/ESH gerekse JNC8 de önemli bir değişiklik de yaşlı hastalar ile ilgilidir. Eski kılavuzlarda yaşlı hastalar diğer gruplardan ayrılmamış ve kan basıncı 140/90 mmHg olduğunda tedavi başlanması önerilmişti. 2013 ESC/ESH kılavuzunda yaşlı hastalar ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmaların neredeyse tamamında çalışmalara evre 2 ve evre 3 hastaların alınmış olmasından bahsedilmiş, bu yüzden evre 1 yaşlı hastalara tedavi verilmesi konusunda yeterli kanıtların mevcut olmadığı vurgulanmıştır. Evre 1 HT'u olan yaşlı hastaların alındığı kısıtlı sayıda çalışmada antihipertansif tedavi ile fayda sağlanmadığı görülmüştür(8). Yaşlı hastalarda ılımlı bir yaklaşım benimsenmiş ESC/ESH 2013 kılavuzunda SKB 140-159mmHg olan evre 1 hastalarda hasta 80 yaşın altında ise ve ilaç tolerasyonu iyi ise antihipertansif tedavi başlanabilir denilmiştir. JNC 8 kılavuzunda ise yaşlı hipertansifler konusunda, ≥60 yaş hastalarda tedaviye SKB≥150 mmHg ve/veya DKB≥90mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin de KB'nın bu değerler altına düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ancak tedavi ile elde edilen SKB seviyesi≤140mmHg ve hasta tolere ediyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir(4,8).

DM, KBY, KVH ya da hedef organ hasarı olan ve yüksek riske sahip HT'lu hastalara ilaç başlama sınırları da farklılıklar göstermektedir. Eski kılavuzlarda yüksek riskli hastalarda KB yüksek normal (130-139/85-85mmHg) seviyelerinde, ya da KVH'ı, KBY'si varsa 120/80mmHg üzerindeki KB düzeylerine bile ilaç başlanması önerilmiştir. Son Avrupa kılavuzunda tüm bu gruplarda ilaç başlama sınırı >140/90mmHg olarak belirlenmiş, yüksek normal düzeylerde ise ilaç önerilmemiştir. Diğer yandan 2013 ESC klavuzunda diyabetik hastalar için DKB hedefi <85mmH olması önerilmektedir. Sonuç olarak, özellikle ESC 2013'te tedaviye başlama sınırı ve hedefler açısından eski kılavuzlara göre önemli değişikliklerin olduğu söylenebilir(8).

Önemli farklar genel hatlarıyla: Düşük-orta risk grubunda organ hasarı olmayan evre 1 HT'da "hemen" ilaç başlamak yerine hastanın durumuna göre birkaç hafta, hatta birkaç ay yaşam şekli değişikliği ile takip yapılabilir; ilaç başlamadan önce bu grupta HT'un teyit edilmesi önemlidir. İzole SKB yüksek olan gençlerde ise non-farmakolojik tedavi ile takip önerilmiştir. HT'a eşlik eden hastalığa (DM, KBY gibi) göre "farklı" başlangıç ve hedef değerleri yerine genel olarak 140/90 mm sınırını almak daha uygundur. Ancak ESC 2013 kılavuzu DM tanılı hastalarda hedef değerin DKB<85mmHg olmasını önermektedir. Gerek JNC8'de gerekse ESC 2013'te yaşlı hastalarda sınırlar "yaşlı olmayanlara" göre daha "ılımlı" olabilir; bu açıdan hastanın genel durumu ve tedaviyi tolere edebilme kapasitesi göz önünde

bulundurulmalıdır. Genel olarak "yaşlı hastalarda tedaviye başlangıç sınırı SKB'nin>150-160mmHg olması, hedef değerin ise SKB'nın <150mmHg olması önerilmektedir(4,8).

Tablo 1:Ofis ölçümlerinden elde edilmişolan KB seviyelerinin JNC 8'e göre tanımı ve sınıflaması

Kategori	**Sistolik(mmHg)**	**diyastolik(mmHg)**
Normal	<120	ve<80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre 1 HT	140-159	veya 90-99
Evre 2 HT	≥160	veya ≥100

JNC:Joint National Committiee,HT:Hipertansiyon

Tablo 2:Ofis ölçümlerinden elde edilmiş olan KB seviyelerinin 2013 ESH/ESC göre tanımı ve sınıflaması

Kategori	**Sistolik(mmHg)**		**Diyastolik(mmHg)**
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Prehipertansiyon	130-139	ve/veya	85-89
Grade 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Grade 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Grade 3 HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

ESH/ESC:Europeansociety of hypertension/European society ofcardiology,HT:Hipertansiyon

2.1.1.2. Hipertansiyonun prevalansı

Yılda yaklaşık 7 milyon kişi HT sonucu ölmektedir ve tüm dünyadaki yetişkin ölümlerinin %6'sından HT sorumludur(9). Ülkemizde hipertansif birey sayısı 15 milyon iken bu sayının ABD'de 50 milyon ve Dünyada yaklaşık 1 milyar civarında olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaş ilerledikçe HT'un görülme sıklığı, komplikasyonları ve buna bağlı ölüm oranları artmaktadır. Dünya genelinde 60-69 yaş arası bireylerin yarıdan fazlasında, 70 yaş üstü bireylerin dörtte üçünde HT olduğu saptanmıştır(9). Hipertansiyon

prevalansı ile yaş, obezite prevelansı ve diyette tuz tüketimi arasında direkt bir ilişkili olduğu saptanmıştır(10). Türk Hipertansiyon Prevelans Çalışması'nın sonuçlarına göre ülkemizde HT görülme sıklığı toplamda %31.8, erkeklerde %27.5 iken, kadınlarda % 36.1'dir(11). HT, özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm oranı artışına neden olmakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde de giderek artan büyük bir sağlık tehdidi olarak görülmektedir(12).

2.1.2. Tanısal değerlendirme

Polikliniğe başvuran hastalarda KB yüksekliği saptandığında; bu KB yüksekliğinin devamlı olup olmadığı (HT doğrulama), sekonder HT tanısının dışlanması ve hedef organ hasarı ve eşlik eden kardiyovasküler risklerin araştırılması gerekmektedir(8).

2.1.2.1. Tıbbi öykünün alınması

Kan basıncı yüksekliği ile başvuran hastalarda, KB yüksekliğinin ne zamandan beri var olduğu, ilaç kullanım öyküsünün olup olmadığı ve soy geçmişinde HT tanısı olan yakınlarının olup olmadığı detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. Ayrıca KB yüksekliğinin ataklar şeklinde olması, yüzde flashing, taşikardi, nörofibromatozise ait cilt bulgularının olması, kusingoid görünüm, sağ-sol kol arasında basınç farkı olması, hipotiroidi ya da hipertiroidi, abdominal üfürüm duyulması ve göğüs ağrısı benzeri sekonder HT düşündürecek semptomların olup olmadığı sorgulanmalıdır(13).

2.1.2.2. Kan basıncı ölçümü

Kan basıncı ölçümleri geçmişte civalı sfingomanometre kullanılarak yapılmakta iken son dönemlerde uluslararası standartlara göre güvenilirliği onaylanmış oskültatuar veya osilometrik yarı-otomatik ya da elektronik cihazlar kullanılarak yapılmaktadır. Bu cihazların belirli sürelerde teknik laboratuvarlarda kalibrasyonları yapılmalıdır(14).

İdeal ofis kan basıncı ölçümünde:

- Hasta sakin ortamda 5 dakika sırt destekli oturmalı, kolu kalp seviyesinde tutulmalı
- Ölçümden önceki yarım saat içinde sigara içmemeli, kafein almamalı
- Civalı manometre veya kadranlı ölçüm cihazının manşonu kolun 2/3' ünü kaplamalı

- Manşon, SKB'nın 20mmHg yukarısına kadar şişirilip, 3mmHg/sn hızla indirilmeli (En az iki ölçüm yapılmalı ve ortalama değer alınmalı)
- İki koldan ölçüm yapılmalı, basınçlar farklıysa yüksek basınçlı kol esas alınmalı
-Fazla kilolu hastalar için büyük uygun boyutlu kaf kullanılmalı (standart boyutta olanlar yanlış yüksek ölçümlere sebep olacaktır.)
-Kan basıncı aort koarktasyonunu dışlamak için her iki koldan ve hasta ayağa kaldırılıp beş dakika bekletildikten sonra da ölçülmelidir. Bu son uygulama otonom yetersizliğe neden olan DM ya da diğer hastalıklardaki (örneğin Parkinson hastalığı) postural KB düşüşünü belirlemek için kullanılır(3,15).

Ölçülen kan basıncı;

- Evre I HT ile uyumlu ise hasta 2-4 hafta sonra kontrole çağrılmalı
- Evre II HT ile uyumlu ise en geç 1-2 hafta içerisinde kontrole çağrılmalı
- Evre III HT ile uyumlu ise ya da hedef organ hasarı düşündürecek bir bulgu varsa kontrole gerek duyulmadan antihipertansif tedavi başlanmalıdır(14).

Evde kan basıncı ölçümü(EKBÖ)

Kişinin 24 saat içindeki KB çok fazla değişkenlik göstermektedir, bu yüzden farklı koşullarda tekrarlayan ölçümler yapılmadıkça KB'ını tam olarak değerlendirmek mümkün değildir. Bireyin KB ölçümlerini tam olarak değerlendirebilmek ve HT tanısı koyabilmek için ofis dışı ölçümler tek yoldur. Bu ölçümler, kardiyovasküler olayları ofis ölçümlerinden daha iyi gösterir. Böylelikle beyaz önlük HT'u ve hekimin yanlış ölçümlerine bağlı olumsuzluklar dışlanmış olur. Ayrıca EKBÖ hastanın tedaviye uyumunu da artırır.

Evde kan basıncı takibi için öneriler:

-Evde KB monitorizasyonu; bilinen veya şüphelenilen HT'u olan bireylerde klinik takibin rutin bir parçası haline gelmelidir.
-İki veya üç ölçüm bir hafta boyunca sabah ve akşam alınmalıdır.
-Klinik karar vermeden önce toplamda 12 ölçüm alınmalıdır(3).

Ambulatuar kan basıncı ölçümü(AKBÖ)

AKBÖ takibi hastanın uyku dönemini de içerecek şekilde 24 saat boyunca rutin aktivitesi sırasındaki KB ölçümlerini göstermektedir. Standart ofis ölçümlerine göre AKBÖ ölümcül veya ölümcül olmayan MI ve inme riskini öngörmede üstündür. Ambulatuar monitorizasyonla normal değerlerin üst sınırı olarak önerilen gündüz (uyanıkken) ortalama KB değeri 135/85mmHg, gece (yatarken) ortalama KB 120/70mmHg ve 24 saatlik ortalama 130/80mmHg 'dır(3).

Ambulatuar KB monitorizasyonu için önerilen endikasyonlar

-Beyaz önlük HT şüphesi
-Klinik KB ölçümlerinde önemli değişkenlik
-Ofis ve ev ölçümleri arasında belirgin tutarsızlık (örn: maskeli HT)
-Noktürnal HT şüphesi
-İlaç tedavisine direnç gelişimi şüphesi
-Özellikle yaşlı ve DM tanılı hastalarda otonomik yetmezlik veya ortostatik hipotansiyon şüphesi

Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

-Renal hipertansiyon
-Renal parankimal HT
-Renovasküler HT
-Renin salgılayan tümörler
-Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu...)

-Endokrin hipertansiyon
-Akromegali
-Hipotiroidi(diyastolik HT)
-Hipertiroidi(sistolik HT)
-Hiperkalsemi (hiperparatiroidi)
-Sürrenal kökenli HT
-Cushing sendromu

-Primer hiperaldosteronizm
-Konjenital sürrenal hiperplazi
-Sürrenal medullaya bağlı HT
-Feokromositoma
-Sürrenal hormon alımına bağlı
-Meyan kökü, anabolik stereoidler, iyatrojenik glukokortikoid fazlalığı, kontraseptifler, östrojen içeren ilaçlar, sempatomimetik ilaçlar, tiamin içeren yiyeceklerle birlikte peynir, şarap alınması, MAO(monoamin oksidaz) inhibitörleri
-Sürrenal dışı kromaffin tümörler
-Karsinoid sendrom

-Aort koarktasyonu

-Gebeliğe bağlı hipertansiyon

-Nörolojik bozukluklara bağlı hipertansiyon
-Kafa içi basınç artışı
-Uyku apnesi
-Kuadripleji
-Ailevi disotonomi
-Kurşun zehirlenmesi
-Gullain-Barre sendromu

Sistolik Hipertansiyon

Artmış kalp debisi
-Aort kapak yetersizliği
-Arteriovenöz fistül
-Hipertiroidi
-Beriberi
-Hiperkinetik dolaşım yaratan diğer nedenler
-Aort rijiditesindeki artış (yaşlılardaki sistolik tansiyon)(16)

Beyaz önlük hipertansiyonu: Ofis ölçümlerinde KB yüksek saptanırken, evde veya ambulatuar KB takibi ile ölçülen KB'nın normal sınırlarda seyretmesi durumudur. Muhtemelen doktor muayenesinde anksiyeteye bağlı geçici adrenerjik deşarj nedeniyle olur. Bu hastaların KVH riskleri kan basıncı değerleri devamlı yüksek olan hastalarla kan basıncı değerleri devamlı normal olan bireylerin taşıdığı risk arasında bulunmaktadır.

Maskeli hipertansiyon: Ofis KB normal olan bireylerde, ambulatuar veya evdeki KB ölçümlerinin yüksek olması durumudur. Muhtemel nedeni günlük yaşamın stresi ya da sigara gibi bazı adrenerjik uyarı oluşturan etmenlerin doktora gelmeden önce ortadan kalkması nedeniyle muayenedeki ölçümler ambulatuar kan basıncının altında kalır. Bu durum hastaların yaklaşık %10'unda gözlenmekte ve KVH riskini artırmaktadır.

Nokturnal hipertansiyon: Kan basıncı normalde gece uyku sırasında azalmakta ve sabah kişinin uyanıp aktif hale geçmesiyle belirgin olarak artmaktadır. Uyku sırasında HT'un devam etmesi kardiyovasküler sistem üzerindeki KB yükünü artırmaktadır. Nokturnal HT dediğimiz bu durumu saptamanın tek yolu 24 saat ambulatuar KB takibi yapılmasıdır ve kardiyovasküler sonuçları öngörmede güçlü bir prediktördür(3).

2.1.2.3. Laboratuvar tetkikleri

Hipertansiyon tanısı ile takip edilen hastalarda sekonder HT, hedef organ hasarı ve kardiyovasküler risklerin belirlenmesi amacıyla çeşitli laboratuvar tetkikleri önem arz etmektedir. Tetkik istemleri algoritmik bir yaklaşımla basitten karmaşığa doğru olmalıdır. İlk planda istenmesi gereken tetkikler: Hemoglobin ve/veya hematokrit, açlık plazma glikozu, serum lipit paneli, serum sodyum ve potasyumu, serum ürik asidi, serum kreatinini (ve hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı(GFH)), tam idrar analizi(TİT) ve elektrokardiyografi (EKG) 'dir. Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek ek testler ise: Hemoglobin A1c, spot ya da 24 saatlik idrarda proteinüri, idrar elektrolit atılımı (potasyum ve sodyum düzeyi), ekokardiyografi(EKO), EKG ve fizik muayenede aritmi söz konusu ise holter izlemi, efor testi, karotis ultrasonografisi, abdominal ultrasonografi, nabız dalga hızı ve retinopati varlığının araştırılması için fundoskopik inceleme yapılmalıdır(17).

2.1.3. Tedavi yaklaşımı

2.1.3.1. Yaşam tarzı değişikliği

Hipertansiyon tüm dünyada ve ülkemizde KV ve renal hastalıklar için önemli bir risk faktörü olup çok sık karşılaşılan bir durumdur. Ülkemizde 16milyon HT hastasının olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla hem insanlara yüklediği risk hem de ülke ekonomisine olan maliyeti nedeniyle erken tanınıp tedavi edilmesi gereken bir patoloji olduğu hepimiz tarafından bilinen bir gerçektir. Yükselmiş KB birçok çevresel ve genetik faktör ile bu faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Çevresel faktörler içinde (diyet, fiziksel inaktivite, toksinler, psikososyal faktörler) diyet en önemli yeri tutmaktadır. Diyet denilince akla ilk gelen sodyum alımının azaltılması ve kilo kaybıdır. Özellikle Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diyetinin KB'nı azaltmadaki önemli katkısı kanıtlanmıştır. Hipertansif olmayan bireylerde, KB'nı azaltıcı diyet değişikliklerinin HT'nu önleyici ve KB ilişkili kardiyovasküler olayları azaltıcı potansiyel etkileri vardır. Öyle ki, küçük bir KB düşüşünün belirgin faydası olmaktadır. Örneğin, SKB'da 3mmHg azalma, inmeye bağlı mortaliteyi %8, koroner arter hastalığı(KAH)'na bağlı mortaliteyi %5 azaltmaktadır. Komplike olmamış evre I HT'da antihipertansif tedaviden önce diyet değişiklikleri ilk tercih edilecek tedavidir. Ayrıca ilaç tedavisi alan hipertansif bireylerde, diyet değişiklikleri özellikle de sodyum alımının azaltılması KB'nı düşürmekte, ilaç sayı ve dozunu azaltmaktadır(18).

2.1.3.2.Kilo kaybı

Yapılan bir meta-analizde, ortalama 5.1 kg kaybı, SKB'nı 4.4mmHg, DKB'nı 3.6mmHg azaltmaktadır. Özellikle aşırı kilolu olanlarda bu etki daha fazla olmaktadır. Vücut kütle indeksi(VKİ)'nin 25 kg/m^2civarında olması, bel çevresinin erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm olması, hem HT'nu önlemek hem de KB'nı kontrol altında tutmak için önerilmektedir. VKİ'nin optimal değeri konusunda devam eden tartışma vardır. Yapılan bir çalışmada mortalitenin en düşük olduğu aralık 22.5-25 kg/m^2'dir. Kilo kaybının devamlılık göstermesi önemlidir. Bu amaç için düzenli fiziksel aktivite önemli kritik faktördür. Yaş faktörünün KB üzerindeki etkisi bilinmektedir. Her yıl ortalama SKB ve bunu koruyan bireylerde kilo kaybının yaşın etkisini bastırdığı gözlenmiştir(19,18).

2.1.3.3.Tuz (sodyum klorid) alımının kısıtlanması

Birçok çalışmada diyet sodyum alımının artmasıyla KB'nın arttığı gösterilmiştir. Önemli bir meta-analizde, üriner sodyum atılımının 1.8gr/gün azalmasıyla, nonhipertansiflerde SKB 2mmHg ve DKB 1mmHg, hipertansiflerde ise SKB 5mmHg ve DKB 2.7mmHg düşüş görülmüştür. Dirençli HT'nu olanlarda sodyum alımının 4,5 gr/gün azalması sistolik/diyastolik KB'nı 22.7/9.1mmHg azaltmıştır. Azalmış sodyum alımının HT gelişimini kilo kaybından bağımsız %20 azalttığı da gösterilmiştir(20). Tuz alımı ile KB arasındaki ilişkinin artmış ektraseluler volüm ve artmış sempatik aktivasyona bağlı periferik vasküler dirençten kaynaklandığı söylenebilir. Birçok ülkede günlük tuz tüketimi 9- 12 gr/gün(21) iken ülkemizde bu rakam 18 gr/gün(22) civarındadır. Yüksek tuz alımı artmış inme riski ve kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Tuz alımının azalmasıyla kardiyovaskuler ölümlerin ve KKY'nin azaldığı da gösterilmiştir. Özellikle DASH diyeti ve yüksek diyet potasyum tüketimi sodyum alımının negatif etkilerini dengelemektedir(18).

Azalmış diyet sodyum/potasyum oranının kardiyovaskuler olayları %30 civarında azalttığı gösterilmiştir. Orta-ileri yaş populasyonunda, diyabetiklerde ve böbrek hastalığı olanlarda tuz alımının kısıtlanmasının KB'nı azaltıcı etkileri daha fazla olmaktadır. Muhtemelen bu hastalarda düşük yanıtlı renin-anjiyotensin-aldosteron(RAA) sistemi bulunmaktadır. Azalmış sodyum alımının KB üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak sol ventrikül hipertrofisini, ventriküler fibrozisi, diyastolik disfonksiyonu, böbrek hasarını ve osteoporozu azalttığı bilinmektedir. Güncel kılavuzlarda sodyum alımı hipertansif olmayanlarda 2.3 gr/gün, hipertansif ve riskli popülasyonda ise 1.5 gr/gün ile sınırlanmaktadır. Sodyum alımının büyük bir kısmı hazır gıdalardan geldiği için gıda sektörü ve lokantalar bu konuda eğitilmeli, uyarılmalı ve denetlenmelidir(18).

2.1.3.4.Artmış potasyum alımı

Yüksek potasyum alımı düşük KB ile ilişkilidir. Üriner potasyum atılımının 2.0gr/gün artmasıyla nonhipertansiflerde SKB 1.8mmHg ve DKB 1mmHg, hipertansiflerde ise sırasıyla SKB 4.4mmHg ve DKB 2.5mmHg düşmüştür. Artmış potasyum alımının KB düşürücü etkisi azalmış sodyum alımıyla doğru orantılıdır. DASH diyeti 4.7 gr/gün potasyum önermektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda ve potasyum atılımını bozan ilaçları kullanan

hastalarda hiperkaleminin aritmojenik etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Özellikle ileri evre KBY'si olanlarda günlük alım 2 ila 4gr arasında olmalıdır(23,18).

2.1.3.5.Düzenli fiziksel egzersiz

Epidemiyolojik çalışmalar regüler fiziksel aktivitenin hem HT'nu önlemede hem de tedavi etmede ayrıca kardiyovasküler riski ve mortaliteyi azaltmada etkinliğini ispat etmişlerdir. Fizik aktivite sistolik/diyastolik KB'nı hipertansif olmayanlarda 3.0/2.4mmHg, hipertansiflerde 6.9/4.9mmHg azaltmaktadır. Hipertansif hastalara en az 30 dakika orta şiddette dinamik egzersiz (yürüme, bisiklet, yüzme vb.) haftada 5 ila 7 gün önerilmektedir(24,18).

2.1.3.6.Sigaranın bırakılması

Sigara kardiyovasküler hastalıklar için major bir risk faktörüdür. Pasif sigara içiciliğinin de olumsuz etkileri unutulmamalıdır. Tek bir sigaranın KB ve kalp hızında artışa yol açan ve 15 dakikayı geçen akut etkileri bulunmaktadır. Muhtemel SSS ve sinir uçlarındaki sempatik aktivite etkili olmaktadır. Ayrıca plazma katekolamin seviyelerinde artış ve barorefleks cevabın bozulması da katkıda bulunmaktadır. Ambulatuvar KB çalışmalarında, normotansif ve tedavi edilmemiş hipertansif sigara içicilerinde, içmeyenlere göre KB seviyeleri daha yüksektir. Sigara içmenin bir KV risk faktörü olduğu ve bırakmanın da inme ve MI riski üzerine olumlu etkileri bilindiği için sigarayı bıraktırmanın önemli bir yaşam tarzı değişikliği olduğu her fırsatta hastalara vurgulanmalı ve her kontrolde mutlaka sorgulanmalıdır. Her ne kadar sigara bıraktırma tedavileri etkili olsa da motive olmuş kişilerde bile bu oran yıllık %20-30'dur. İlaçların maliyeti, yan etkileri ve kontrendikasyonları bu durumu etkileyebilir(23,18). Son yıllardaki sağlık politikaları önemli mesafe aldırsa da, güncel çalışmalarda ülkemizin sigara içiciliği oranı diğer Avrupa ülkerine göre daha yüksektir. Hipertansif hastaların sebze, az yağlı süt ürünleri, lifli gıdalar, tam tahıl, bitkisel protein ve azaltılmış satüre yağ ve kolesterol tüketmeleri önerilir. Taze meyve konusunda özellikle obezlerde dikkatli olunmalıdır. DASH diyeti olarak adlandırılan yaklaşım (taze meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri, kümes hayvanları, balık, kabuklu yemiş ile azaltılmış doymuş yağ, kırmızı et, tatlılar ve şeker içeren gazlı içecekler) en etkili diyet yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. DASH diyetinin tüm gruplarda KB'nı ortalama 5.5/3.0mmHg azalttığı ve bu etkinin sadece 2 hafta içinde ortaya çıktığı gözlenmiştir. DASH diyeti içeriklerine göre

karşılaştırıldığında, özellikle bitkisel protein yoğunluğu arttırılmış veya doymamış yağ içeriği (özellikle tekli doymamış yağ) arttırılmış DASH diyetinin karbonhidrat ağırlıklı DASH'a göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Diyet yaklaşımları diğer hayat tarzı değişiklikleri ile beraber uygulanmalıdır. DASH diyeti ile beraber egzersizin, sadece DASH diyeti uygulamasına göre KB ve sol ventrikül hipertrofisini daha bariz olarak azalttığı gösterilmiştir(18).

Özetle dikkat edilmesi gereken hususlar;(18,19,20,21,22,23)

-Hipertansif olmayanlarda HT'nu önlemek, hipertansiflerde KB'nı azaltmak için 30 ila 60 dakika orta şiddette dinamikegzersiz haftanın 5-7 günü önerilmektedir.
-Bel çevresi ve VKI tüm hastalarda ölçülmelidir. Tüm kilolu hastalara kilo vermeleri konusunda öneri sunulmalıdır. Kilo verme stratejileri, diyet eğitimi, artmış fizik aktivite ve davranışsal yaklaşımı da içerecek şekilde multidisipliner olmalıdır.
-DASH diyetinin uygulanması noktasında hastanın metabolik durumu gözönünde bulundurulmak şartı ile ısrarcı olunmalıdır.
-Sodyum alımı kılavuzların önerdiği limitlere çekilmelidir.(Yaklaşık 2 gr/gün sodyum yani 5 gr/gün tuz).
-Stres yönetimi konusunda eğitim verilmelidir.
-Kalsiyum ve magnezyum alımı noktasındaki kanıtlar yeterli değildir.
-Balık yağı kullanımı rutin olarak önerilmemektedir. Ancak haftada iki kez özellikle yağlı balık tüketimi(somon gibi) teşvik edilmelidir.

Son dönemde, diyet yaklaşımlarına özellikle de sodyum alımına KB cevabının genetik faktörlerle ilişkisi konusunda kanıtlar artmaktadır. 6 adet genin yüksek KB ile 8 adet genin de düşük KB ile ilişkisi ortaya konulmuştur.Ve bu genlerin hepsi renal sodyum dengesiyle ilintilidir. Yine bazı çalışmalarda anjiyotensinojen geni ile ilgili genetik varyasyonların sodyum tüketimine KB cevabını regüle ettikleri tespit edilmiştir. Bu konuda ilerleyen çalışmalar HTpatofizyolojisine ve bizlerin yaklaşımına aracılık edecektir(18).

2.1.3.7. Farmakolojik tedavi

Hipertansiyon, bir taraftan kişide kardiyovasküler olay sıklığını artıran önemli bir hastalık ve risk faktörü, diğer taraftan bir toplum sağlığı problemidir. Yapılan çalışmalar Türkiye'de her 3 erişkinden birinin hipertansif olduğunu göstermektedir(18). Dolayısıyla

hipertansif hastalarda ilaç tedavisine ne zaman başlayacağımız ve belirleyeceğimiz hedef değerler sadece hasta olan birey için değil, toplum sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından da çok önemlidir. Özellikle son dönemde yayınlanan hipertansiyon kılavuzlarında bu temel iki konuda önemli değişiklikler mevcuttur(18).

"Yüksek Normal" Kan Basıncı Seviyesinde İlaç Kullanılmalı mı?

Arteriyal kan basıncının (AKB) 130-139/85-89 seviyesinde olması "yüksek normal" olarak adlandırılmaktadır.

Daha önceki kılavuzlarda, hedef organ hasarı olan, diyabetik, renal yetmezlikli veya kardiyovasküler hastalığı olup AKB "yüksek normal" seviyesinde olanlarda ilaç kullanılması önerilirken, son kılavuzlarda yukarıda sayılan "yüksek risk grubu" hastalar da dahil olmak üzere ilaç tedavisi önerilmemektedir. Bu hastalarda önerilen yaşam şekli değişikliğinin ön plana çıkarılmasıdır(8,18).

Yaşlı Olmayan Evre 1 Hipertansif Hastalarda İlaca "Hemen"Başlayalım mı?

Son dönemde yayınlanan kılavuzlardaki önemli tartışma alanlarından biri de "evre 1" olarak tanımlanan, yani AKB 140-159/90-99mmHg arasında olan hastalardır. Fikir ayrılıklarının sebebi KB bu seviyede olan "düşük riskli" hastaları "ilaç tedavisi" veya "sadece yaşam şekli değişikliğine" randomize eden çalışma olmamasıdır. Diğer yandan KB evre 1 seviyesinde olan bireylerin toplumda nispeten yüksek oranda olması kılavuz önerilerini çok önemli kılmaktadır. Ayrıca "ofis" ölçümlerine göre bu grupta yer alan hastaların önemli bir bölümünde "beyaz önlük" etkisinin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla sadece ofis ölçümlerine bakarak, risk düzeyi ne olursa olsun bütün Evre 1 hipertansiflere ilaç başlamak belki de çok sayıda hastaya gereksiz ilaç başlamak anlamına gelecektir.

Daha önceki kılavuzlarda kardiyovasküler risk faktörü ve/veya hedef organ hasarı olan ya da ilaç dışı yaklaşımlarla KB kontrol edilemeyen Evre 1 hastalarda ilaç tedavisinin başlanması önerilmekteydi. Son kılavuzların vurguladığı önemli bir konu özellikle komplikasyonsuz Evre 1 düzeyindeki hipertansiflerde tanının ambulatuvar veya ev ölçümleri ile teyit edilmesidir. Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Derneklerinin 2013 ortak kılavuzunda (ESH/ESC 2013) eğer hastada hedef organ hasarı, DM, kardiyovasküler hastalık

veya KBY varsa Evre1 hipertansiflerde yaşam şekli değişikliği ile birlikte "hemen" ilaç kullanılması önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalarda ise, eğer başka bir kardiyovasküler risk faktörü yoksa birkaç ay, var ise birkaç hafta süre ile ilaç başlamadan sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilebileceği vurgulanmaktadır. Bu kılavuzda izole sistolik hipertansiyonu olan gençler için sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilebileceği belirtilmiştir. Bu kılavuzun tüm Evre 1 hipertansifler için önerdiği tedavi hedefi (hemen tüm yaşlı olmayan hasta gruplarında olduğu gibi) AKB'nin 140/90mmHg altında tutulmasıdır. JNC 8 de ise 60 yaş altındaki popülasyonda SKB≥140mmHg ve/veya DKB ≥90mmHg olan "tüm" hastalarda ilaç başlanması önerilmektedir. Yine KBY ve DM dışında diğer risk faktörlerinin durumuna vurgu yapılmamıştır. JNC 8 kılavuzunda <60 yaş altındaki tüm hipertansif hastalarda tedavi hedefinin yine AKB'nin 140/90mmHg altında tutulması olduğu belirtilmektedir. JNC 8 ile hemen aynı anda yayınlanan Amerikan Hipertansiyon Deneği ile Uluslararası Hipertansiyon Derneklerinin birleşik kılavuzunda(The American Society of Hypertension (ASH) and the International Society of Hypertension (ISH))(ASH/ISH)ise AKB 140-149/90-99mmHg arası olanlar yine Evre 1 hipertansif olarak sınıflandırılmıştır. Bu kılavuzda da genel olarak yaşam şekli değişikliğine rağmen KB hala >140/90mmHg olan bireylerde farmakolojik tedaviye başlanması gerektiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, maddi kaynakların kısıtlı olması ve komplikasyonsuz Evre 1 HT'nun tedavisi konusunda yeterli veri olmamasının altı çizilerek, başka bir kardiyovasküler hastalığı veya risk faktörü bulunmayan hastalarda ilaç tedavisinin birkaç ay geciktirilebileceği vurgulanmıştır. Bu açıdan ESC/ESH ve ASH/ISH kılavuzlarının çok benzer olduğu söylenebilir. Sonuçta hedef organ hasarı veya başka bir kardiyovasküler hastalık, risk faktörü yokluğunda ilaca hemen başlamamak, hem HT'nun teyit edilmesi hem de yaşam şekli değişikliklerinin ön plana alınması ve sonuçlarının görülmesi amacıyla birkaç ay beklenmesi gerçekçi bir yaklaşım olacaktır. Hem sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilen hem de ilaç başlanan hastalarda tedavi hedefi AKB'nin<140/90mmHg altında tutulmasıdır(4,8,18).

Evre 2 ve 3 hipertansiyon ile, yüksek riskli evre 1 hipertansiyon hastalarında yaklaşım:

Bu grup hipertansif hastalarda ilaç tedavisine başlama konusunda yukarıda bahsedilen kılavuzlar benzer önerilerde bulunmaktadır. ESC/ESH kılavuzu hastada semptomatik kardiyovasküler hastalık, DM veya evre ≥3 KBY ya da ≥3 kardiyovasküler risk faktörü varsa yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisine başlanmasını önermektedir. Bunun dışındaki hastalarda risk faktörü sayısı ≤ 2 ise çok kısa süre (özellikle tanının teyidi için)

sadece yaşam şekli değişikliği denenebilir.Ancak ASH/ISH kılavuzunda KB≥160/100mmHg olan tüm hastalarda yaşam şekli değişikliğinin sonuçları beklenilmeden ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir. KB bu düzeyde olan hastalarda ilaca direk "kombinasyon"tedavisi ile başlanması da öneriler arasındadır. Tedavi hedefiyine AKB'nin<140/90mmHg altında tutulmasıdır(4,8,18).

DM ile KBY Tanısı Olan Hastalarda Hedefler Farklı mı?

Daha önceki kılavuzlarda gerek tedaviye başlama seviyesi, gerekse tedavi hedefleri açısından daha agresif bir strateji izlenen diyabetik ve/veya KBY'li hastalara yaklaşımda son kılavuzlar ile önemli değişiklikler olmuştur. Genel olarak AKB'nın düşürülmesinin bu gruplarda kardiyovasküler olayları azalttığı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Ancak bu hastalarda tedavi hedefinin "diğer gruplardan daha düşük seviyede" olması gerektiğini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla diyabetik ve/veya KBY'li hipertansif hastalar için de diğer gruplarda olduğu gibi ilaç tedavisine başlama düzeyinin 140-90mmHg olması gerektiği söylenebilir. Tedavi hedefi ise genel olarak bu gruplarda da AKB<140/90mmHg altında tutulmasıdır. Diğer yandan ESC/ESH kılavuzunda diyabetik hastalarda DKB hedefinin <85mmHg olması önerilmektedir. ASH/ISH kılavuzunda da bu gruplar için farklı hedefler konulmazken, "bazı otoritelerin albüminürisi olan KBY hastalarında tedavi hedefi olarak < 130/80 seviyesini önerdiği" belirtilmektedir(4,8,18).

Yaşlı Hastalarda Hipertansiyona Yaklaşım:

Eski kılavuzlar ile karşılaştırıldığında son kılavuzlarda yaşlı hastalarda yüksek KB yaklaşım konusunda da önemli değişiklikler olmuştur. Ancak bu konuda kılavuzlar arasında da yaklaşım farkları mevcuttur. Nüfusun gittikçe yaşlanması ve 60-65 yaş üzerindeki insanlarda HT görülme sıklığının % 60-80'lere ulaşması konuyu toplumsal anlamda da daha önemli kılmaktadır. Ayrıca yaşlılar ile yaşlı olmayanlar arasında KB profili ve HT mekanizmaları açısından farklar bulunması da dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda izole sistolik HT daha sıktır. Sonuçta nabız basıncı, yani SKB ile DKB arasındaki fark yaşlılarda artmıştır. Bu durum yaşlılarda damar elastisitesinin azalması ile ilişkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda bir başka önemli fark baroreseptör duyarlılığının ve reflekslerin azalmasıdır. Dolayısıyla KB düşmesine cevap olarak nabız ve periferik vasküler direnç artışı gençlere göre daha az oranda olmaktadır. Bunun klinik sonucu ise yaşlı hastalarda ortostatik ve

postprandiyal hipotansiyonun daha sık görülmesidir. Yukarıdaki farklara rağmen, yakın zamana kadar hipertansiyon kılavuzları yaşlı hipertansifler icin de "orta yaşlı ve genç hastalar" ile aynı hedefleri önermişlerdir. Daha da önemlisi yaşlı hastaları inceleyen randomize kontrollü çalışmaların hemen tümünde "SKB ≥160mmHg olan hastalar" çalışmaya alınmıştır. Dolayısıyla SKB Evre 1 düzeyinde (140-159mmHg) olan yaşlı hastalara tedavi başlanmasını öneren randomize kontrollü çalışma yoktur. Diğer yandan yaşlı hastalarda tedavi hedefinin<140/90mmHg olarak belirlenmesi de randomize kontrollü çalışmalara dayanmamaktadır. Zira yaşlı hastaları inceleyen bu tür çalışmaların neredeyse hiçbirinde çalışma sonucunda elde edilen SKB değeri <140mmHg değildir(18).

Sonuçta, ESC/ESH kılavuzunda yaşlı hastalar için özellikle SKB konusunda önceki kılavuzların aksine "gerçek yaşama" verandomize kontrollü çalışma sonuçlarına daha uygun hedefler önerilmiştir. Ancak bu kılavuzda yaşlı tanımıyla ilgili bir "alt yaş sınırı" tanımlanmamış, kronolojik yaştan çok hastanın genel durumuna vurgu yapılmıştır. ESC/ESH kılavuzu, SKB >160mmHg olan ve yaşı < 80 olan yaşlı hipertansiflerde SKB'nın140-150mmHg aralığına düşmesiyle klinik yarar sağlandığını gösteren güçlü kanıtlar olduğunu vurgulamaktadır. Dolayısıyla ESC/ESH kılavuzu yaşlı hastalarda tedaviye başlama sınırı olarak SKB>160mmHg olmasını, tedavi hedefi olarak ise SKB'nın 140-150mmHg aralığına düşürülmesini önermektedir. Bu hastalarda SKB 140mmHg altına düşürülmesi ile ilgili yeterli kanıt olmamasından dolayı ise genel durumu iyi olan<80 yaşındaki "yaşlı" hastalarda SKB hedefinin<140mmHg olmasının değerlendirilebileceği de vurgulanmıştır. Yaşı > 80 ancak fiziksel ve mental durumu "iyi" olan hastalarda ise ESC/ESH kılavuz önerisi, ilaca SKB > 160mmHg ise başlanması ve hedefin 140-150mmHg aralığında olmasıdır. Yaşlı hipertansiflerde DKB çoğunlukla çok yüksek değildir. Hatta DKB düşük seyredebilmekte ve belli bir değerin altında prognozu kötüleştirebilmektedir. Bu durumda DKB hangi düzeye kadar düşürülmelidir veya SKB düşürülürken DKB'nın hangi düzeylere kadar düşmesine izin verilmelidir? Altmışbeş yaş üzeri hastaların alındığı (ortalama yaş: 72) SHEP çalışmasının aktif tedavi kolunda DKB 60mmHg ve altına düşen hastalarda kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Yine KAH olan hipertansiflerin ve ramipril veya atenolole randomize edildiği INVEST calışmasında DKB<60mmHg olanlarda MI riskinin 2.5 kat arttığı gösterilmiştir. Ancak bu durumun gerçekten antihipertansifler ile DKB'nin"fazla" düşürülmesine mi, yoksa bu hastaların genel sağlık problemlerinin daha fazla olmasına mı bağlı olduğu tartışmalıdır. JNC 8 kılavuzunda ise yaşlı hipertansifler konusunda ≥ 60 yaş hastalarda tedaviye SKB≥150 mm ve/veya DKB ≥90mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin de KB bu değerler altına

düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ancak tedavi ile elde edilen SKB seviyesi ≤140 mmHg ise ve hasta tolere ediyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. ASH/ISH kılavuzunda ise >80 yaş hastalarda tedaviye SKB ≥150 mm ve/veya DKB≥ 90mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin "çoğu hasta için" <140/90mmHg olması önerilmiş, özellikle tolere edemeyecek nispeten daha yaşlı hastalarda hedefin <150/90mmHg olabileceği belirtilmiştir. ESC/ESH kılavuzu "yaşlı" derken bir yaş sınırı koymamış, ancak 80 yaş üstü hastaları farklı değerlendirmiştir. Bu kılavuz "kırılgan" diğer bir deyimle genel durumu çok iyi olmayan, tedaviyi tolere edemeyecek >80 yaş hastalarda sınırların hekime bırakılmasını önermiştir. JNC 8 kılavuzu ≥ 60 yaş hastaları"yaşlı" olarak değerlendirip, gençlere göre farklı kriterler ortaya koyarken, ASH/AHI kılavuzunda <80 yaş olan tüm hastalar için "orta yaşlı ve gençler" ile aynı hedefler ortaya konmuştur. Kılavuzlar arasındaki bu farklar konu hakkında yeterli kanıt olmamasından ve eldeki kanıtların farklı bakış açılarıyla değerlendirilmesinden kaynaklanmaktadır. Genel olarak yaşlı hastalarda agresif tedavi hedeflerinden kaçınılması, hedef değer seçiminde esas belirleyicinin hastanın kronolojik yaşından çok, biyolojik yaşı ve verilen tedaviyi tolere edip etmemesi (örneğin tedavi sırasında postural hipotansiyon gibi komplikasyonların olup olmaması) olduğu söylenebilir(4,8).

Hedefler Belirlenirken Ofis Ölçümleri mi Kullanılmalı?

Yukarıda bahsedilen AKB değerlerinin "ofis" ölçümleri olduğu unutulmamalıdır. Çalışma boyunca ambulatuvar veya evde kan basıncı ölçümlerinin kullanıldığı ve hedef olarak ise "ofis ölçümleri" ile aynı değerlerin alındığı bazı çalışmalarda sonuçta ilaçların daha "az sayıda ve/veya dozda" kullanıldığı, buna rağmen hedef organ hasarının aynı derecede önlenebildiği gösterilmiştir. Ancak halen ev veya ambulatuvar ölçüm değerlerine göre tedavi hedefi koyan randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden de HT tanısının konulmasında ambulatuvar veya evde KB değerleri ile ilgili öneriler olsa da, tedaviye başlama ve tedavi hedefleri konusundaki kılavuz önerileri genel olarak "ofis ölçümlerine" dayanmaktadır.

Önemli temel farklar genel hatlarıyla şu şekildedir:

-Komplikasyonsuz evre 1 hipertansiyonda "hemen" ilaç vermek yerine hastanın durumuna göre birkaç hafta, hatta birkaç ay yaşam şekli önerileri ile takip yapılabilir; ilaç başlamadan önce bu grupta HT'un teyit edilmesi önemlidir.
-Hipertansiyona eşlik eden hastalığa (DM, KBY gibi) göre "farklı" başlangıç ve hedef değerleri yerine genel olarak 140/90 mm sınırını almak daha uygundur. Ancak ESC kılavuzu diyabetik hastalarda DKB'nın<85mmHg olmasını önermektedir.
-Yaşlı hastalarda sınırlar "yaşlı olmayanlara" göre daha "ılımlı" olabilir; bu açıdan hastanın genel durumu ve tedaviyi tolere edebilme kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Genel olarak "yaşlı hastalarda tedaviye başlangıç sınırı SKB>150-160mmHg olması, hedef değerinin de SKB<150mmHg olmasıdır" yorumu yapılabilir(4,8).

Tablo 3:**Antihipertansif tedaviye başlama kriterleri (Avrupa Kardiyoloji Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri)**

öneriler	**öneri sınıfı**	**kanıt seviyesi**
Kan basıncı ≥160/100mmHg (Evre 2 ve 3) olan hastalarda ilaç tedavisine (+yaşam tarzı değişikliği) hemen veya birkaç hafta sonra başlanılmalı	1	A
Kan basıncı 140-149/90-99mmHg (Evre 1) olan yüksek riskli (+ HOH, DM,KBY, KVH bulunan) hastalarda ilaç tedavisi önerilmeli	1	B
Kan basıncı 140-149/90-99mmHg (Evre 1) olan düşük-orta hastalarda yaşam şekli değişiklikleri ile bir süre (birkaç hafta veya ay) takipten sonra, kan basıncı değişik vizitlerde, ya da ev/ambulatuvar ölçümlerinde hala bu seviyede ise ilaç başlanması düşünülmeli	2a	B
Yaşlı hastalarda SKB ≥160mmHg ise ilaç başlanmalı	1	A
SKB 140-159mmHg olan yaşlı hastalarda (en azından yaş <80 olanlarda) hasta antihipertansif ilacı tolere edebiliyorsa ilaç tedavisi önerilebilir.	2b	C
Mevcut veriler ile kan basıncı "yüksek normal" olan hastalarda ilaç kullanılmamalı	3	A
İzole sistolik hipertansiyonu olan "genç" hastalarda ilaç tedavisi önermek için yeterli veri bulunmamaktadır; ancak bu hastalar yakından takip edilmeli	3	A

HOH: hedef organ hasarı, DM: diyabetes mellitus, KVH: kardiyovaskuler hastalık, KBY: kronik bobrek yetmezliği, SKB: sistolik kan basıncı

Tablo 4: Hipertansif hastalarda kan basıncı hedefleri (Avrupa Kardiyoloji Hipertansiyon Dernekleri Kılavuz Önerileri)

öneriler	**öneri sınıfı**	**kanıt seviyesi**
SKB < 140mmHg olması:		
Düşük-orta KV risk grubu olanlarda önerilmekte	1	B
DM olan hastalarda önerilmekte	1	A
Daha önce inme ve geçici iskemik atak geçirenlerde düşünülmeli	2a	B
KAH olanlarda düşünülmeli	2a	B
Diyabetik veya non-diyabetik KBY'li hastalarda düşünülmeli	2a	B
80 yaş altında ve SKB > 160mmHg olan "yaşlı" hastalarda SKB 140-150mmHg seviyesine düşürülmeli	1	A
İlaç tedavisini tolere edebilen <80 yaşındaki "aktif " yaşlılarda SKB'nın<140mmHg seviyesine düşürülmesi hedeflenebilir	2b	C
SKB ≥160mmHg seviyesinde, yaşı 80 üzerinde olan ve gerek fiziksel gerekse de mental açıdan "iyi" düzeyde olan yaşlı hastalarda SKB'nın 140-150mmHg seviyesine düşürülmesi önerilmekte	1	B
Diyabetik hastalar dışında tüm bireylerde DKB hedefinin <90mmHg olması önerilmekte, Diyabetik hastalarda DKB nın< 85mmHg olması önerilmekte; ayrıca bu hastalarda DKB'nin 80-85mmHg arasında olması güvenli ve iyi tolere edilmekte	1	A

SKB: sistolik kan basıncı, KV: kardiyovaskuler, DM: diyabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik bobrek yetmezliği, DKB: diyastolik kan basıncı

Oldukça yeterli hasta sayıları içeren büyük randomize çalışmalarda, hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin sağladığı faydanın en önemli kısmının KB düşürücü etkiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu yüzden mevcut tüm kılavuzlar başlangıç ilaç seçimi konusunda hemfikir olup 5 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceğini önermektedir(4,8). Bu 5 grup ilaç, diüretikler (tiyazid grubu, klortalidon,

indapamid), beta blokörler (60 yaşın altındaki hastalarda), kalsiyum kanal blokörleri (KKB) (nifedipin, amlodipine, verapamil, diltiazem vs.), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri(kaptopril, enalapril, lizinopril, ramipril, zofenopril vs.) ve ARB (valsartan, kandesartan, olmesartan vs.) oluşmaktadır(25). Ancak, zorlayıcı endikasyon varsa ilaç tercihi ile ilgili endikasyon göz önüne alınarak yapılmalıdır. Bazı zorlayıcı endikasyonlar ve bu endikasyonlar için önerilen ilaç grupları Tablo 5'de(15,18) özetlenmiştir. Öte yandan, bazı hasta gruplarında bazı ilaç gruplarının yararının az olduğu veya yan etki profilinin daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar ışığında ilaç seçiminde bazı noktaları göz önünde bulundurmak gerekir. Tablo 6(26,27) antihipertansif ilaçların mutlak ve olası kontrendike olduğu durumları göstermektedir. Örneğin beta blokörlerin özellikle 60 yaş üstü hastalarda yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olduğu ve yaşlılarda kognitif fonksiyonları bozduğu gösterilmiştir(28). Ayrıca diğer 4 ilaç grubuna kıyasla inmeyi önlemede daha az etkili olduğu, ARB'lere ve KKB'lere kıyasla hedef organ hasarı, disfonksiyonunu (sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima-mediakalınlığı, aortik elastisitede azalma, mikrovaskülerdisfonksiyon vs.) geriletici etkisinin daha zayıf olduğu bildirilmiştir. Buna ilaveten, beta blokörler vücut ağırlığı artışına yol açabilir ve özellikle diüretiklerle kombine edilirse yatkın bireylerde diyabet başlangıcına katkı sağlayabilir. Fakat metabolik etkileri görece nötr olan ve vazodilatatör etki gösteren yeni kuşak beta blokörlerde (karvedilol, nebivolol) bu olumsuz etkiler henüz gösterilmemiştir(29,30).

Diüretikler uzun yıllardır antihipertansif tedavinin köşe taşıdır. Fakat son yıllarda tek ilaç olarak reçete edilmekten ziyade kombinasyon tedavisinde tercih edilir hale gelmiştir. Öte yandan günümüzde KKB içeren kombinasyonlar diüretikli kombinasyonlara tercih edilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak diüretik seçilecekse tiyazid diüretik yerine tiyazid benzeri bir diüretik (klortalidon, indapamid) ön planda tercih edilmelidir. Ülkemizde zaten izole hidroklorotiyazid preparatı olmadığı için indapamid başlangıç ilaç olarak tercih edilebilir. Tiyazid/tiyazid benzeri diüretikleri kullanırken hipopotasemi açısından dikkatli olunmalıdır(31,32).

Aldosteron antagonistleri tek başına başlangıç ilaç olarak tercih edilmemeli, spesifik ek endikasyon varsa kombinasyon tedavisi içinde verilebilir(18).

KKB'i özellikle inmeyi önlemede diğer gruplara karşı avantajlı gibi görünmektedir. Beta blokörlere kıyasla sol ventrikul hipertrofisini geriletici ve aterosklerozun ilerlemesini azaltıcı etkileri daha fazladır. En sık görülen yan etkileri ayak bileği ödemidir. Günümüzde ACE inhibitörleri veya ARB'ler antihipertansif tedavide tüm dünyada en yaygın tercih edilen ilaçlardır. Meta analizler, ACE inhibitörlerinin inmeyi önlemede diğer gruplardan daha az etkin olduğunu göstermiştir. Yakın zamanda ACE inhibitörleri ile kanser gelişimi arasında bir ilişki ortaya atılmış, fakat geniş hasta serileri içeren meta-analizlerde ACE inhibitörlerinin kanser insidansını artırıcı etkisi olduğu yönünde bir kanıt elde edilmemiştir. Hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB'lerin en önemli faydası, proteinüriyi azaltıcı ve KKY gelişmesini önleyici etkileridir. Monoterapi esnasında etki azlığı veya yan etki durumu olursa bu gruptan bir diğer ilaca geçilebilir. Sonuç olarak, diüretikler, beta blokörler, KKB, ACE inhibitörleri ve ARB'lerden herhangi biri HT'da hem başlangıç hemde idame tedavisi olarak tercih edilebilir. Fakat bu ilaç gruplarından bazıları KAH, KKY, DM ve/veya KBY gibi özel durum varlığında öncelikli olarak tercih edilebilir(4,8,18).

Tablo 5: Özel hasta gruplarında antihipertansif ilaç seçimi

Asemptomatik organ hasarı	
Sol ventrikül hipertrofisi	ACE inhibitörü, KKB, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KKB, ACE inhibitörü
Mikroalbüminüri	ACE inhibitörü, ARB
Böbrek yetersizliği	ACE inhibitörü, ARB
Klinik olay varlığı	
Geçirilmiş inme	Etkin KB düşüşü sağlayabilen herhangi bir ilaç
Geçirilmiş MI	BB, ACE inhibitörü, ARB
Angina pektoris	BB, KKB
Kalp yetersizliği	Diüretik, BB, ACE inhibitörü, ARB, aldosteron antagonisti (spironolakton)
Aort anevrizması	BB
Atriyum fibrilasyonu (önleme)	ACE inhibitörü, ARB, BB
Atriyum fibrilasyonu (hız kontrolü)	BB, KKB (verapamil, diltiazem)
KBY/proteinüri	ACE inhibitörü, ARB
Periferik arter hastalığı	ACE inhibitörü, KKB
İzole sistolik HT (yaşlılarda)	Diüretik, KKB
Metabolik sendrom	ACE inhibitörü, ARB, KKB
Diyabet	ACE inhibitörü, ARB
Gebelik	Metildopa, BB, KKB

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü; MI: Miyokard enfarktüsü; BB: Betablokor; KBY: Kronik böbrek yetersizliği; HT: Hipertansiyon.

Tablo 6: Antihipertansif ilacların kesin ve olası kontrendikasyonları.

İlaç grubu	Kesin KE	Olası KE
Tiyazid diüretikler	Gut	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, gebelik, hiperkalsemi, hipopotasemi
Beta blokörler	Astım, ileri derece (2. veya 3.) AV bloklar	Metabolik sendrom, glukoz intoleransı, sporcular veya fiziksel olarak aktif hastalar, KOAH hastaları (vazodilatatör etkisi olanlar hariç)
KKB (dihidropiridin grubu)		Taşiaritmiler, kalp yetersizliği
KKB (verapamil, diltiazem)	İleri derece (2 veya 3) AV bloklar, kalp yetersizliği, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu	
ACE inhibitörleri	Gebelik, anjionörotik ödem, hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
ARB'ler	Gebelik, hiperpotasemi, bilateral renal arter darlığı	Gebelik potansiyeli olan kadınlar
Aldosteron reseptör antagonistleri	Akut-ciddi böbrek yetersizliği, hiperpotasemi	

KE:kontraendikasyon; ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim; KKB: Kalsiyum kanal blokörü; ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

2.2.HİPERTANSİYON HASTALARINDA SUBKLİNİK İNFLAMASYON

Aterosklerotik damar hastalığı erişkinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz patogenezinde farklı mekanizmaların rol oynaması, ateroskleroz patogenezinin aydınlatılmasını güçleştirmiştir. Uzun yıllar aterosklerozun damar yüzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman içinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkandığı sanılmıştır. Ancak arterler, kanı ileten basit bir boru olmaktan çok uzak olup bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipit depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerin de bulunduğu görülür.

Günümüzdeki bilgiler ışığında ateroskleroz; multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve birçok risk faktörünün altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır(33). İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar(34,35).

Hastalık aort, iliofemoraller, epikardial koronerler, karotisler ve daha az oranda intrakraniyal arterleri de içeren büyük ve orta çaplı damarları tutar. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler(36).

Erken aterosklerotik lezyonda enflamasyonun rolü

Aterosklerotik damar hastalığı bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimli kişilerde çevresel risk faktörleri proenflamatuvar bir yanıtı başlatır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, HT, DM gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar da bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden sinyal trafiği başlar.

Risk faktorlerinden ilk etkilenen damar yapısı endoteldir(37,38). Normalde parlak, kaygan ve trombüs oluşumunu engelleyici özellikte olan endotel risk faktörleri ile kayganlık özelliğini kaybeder ve protrombotik hale gelir. Erken yaşlardan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, βFGF, TGF-β, IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya başlar(39). Tek bir öğün aşırı yağlı yiyecekler yemenin dahi endotel fonksiyonunu bozduğu, CRP düzeylerini yükselttiği ve adhezyon moleküllerini arttırdığı gözlenmiştir(40).Yapılan hayvan deneylerinde kolesterolden yüksek diyetle beslenen hayvanda birkaç hafta içinde endotel bozulup yapışkan hale gelir ve adhezyon moleküllerini üretmeye etmeye başlar(41,42). VCAM-1 monositleri ve T lenfositleri bağlar. Endotele bağlanan bu hücreler subendotelyal bölgeye diapedez ile geçer ve burada birikir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesi icin monosit kemoatraktan protein (MCP-1) isimli kemokinin bulunması gereklidir. Transgenik olarak MCP-1 eksprese edemeyen deney hayvanları oluşturulduğunda bu hayvanlarda subendotelyal lipit birikiminin hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür(43).T hücreleri ise farklı kemokinlerin etkisi (G-IP-10, MIG gibi) ile subendotelyal bölgede birikir. Son zamanlarda mast hücrelerinin de benzer mekanizmalarla biriktiği gösterilmiştir. Bu proteinler erken aterosklerotik lezyonun en önemli sorumlularıdır.

Bir yandan endotelde enflamatuvar yanıt sürerken diğer taraftan sistemik subklinik enflamasyon da olmaktadır. Okside LDL gibi proenflamatuvar risk faktörleri primer proenflamatuvar sitokin olan interlokin-1 ve TNF-α'yı aktive ederler(44,45). Bu primer proenflamatuvar sitokinler interlokin-6'yı aktive ederek karaciğerden CRP, serum amiloid A(SAA) gibi akut faz reaktanlarının salınmasına neden olurlar. Sistemik subklinik enflamasyonun varlığını, kanda bazı akut faz reaktanlarını ölçerek veya endotelden salınan periferik belirleyicileri ölçerek anlayabiliriz. Aterosklerotik sürece bağlı artan ve inflamasyonun bir göstergesi olan akut faz reaktanları şunlardır: CRP, fibrinojen, faktör 7, plazminojen aktivatör inhibitör(PAI-1), tpA, lipoprotein a(41,46). Bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP olarak adlandırılan yüksek duyarlıklı CRP'dir(45,47). CRP iyi bir inflamasyon göstergesidir çünkü değerleri zaman içinde stabildir(46,48). İnflamasyon dışındaki bir nedenle yükselmez. Oldukça hassas ve ucuz bir testle saptamak mümkündür. Yapılan calışmalarda CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu gösterilmiştir. Örneğin Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL oranı güçlü bir risk göstergesidir(49). Ancak, CRP değerlerini de buna ilave edince risk belirlemede ilave hassasiyet kazanılır. En yüksek risk altındaki grup hem total kolesterol/HDL oranı yüksek

hem de CRP düzeyleri yüksek olan gruptur. Metabolik sendromlu hastalarda risk faktörü yükü fazla olduğundan CRP değerleri yüksektir. Obez hastalarda kilo arttıkca CRP değerleri artar. Hem enflamasyon yanıtını gösteren hem de trombotik yanıtı gösteren diğer bir belirleyici plazma fibrinojen değerleridir. Diğer akut faz reaktanları ölcümü ile ilgili sorunlar ve nonspesifik olmaları nedeniyle yangı klinikte kullanılmamaktadırlar.

Ateroskleroz ilerlemesinde enflamasyonun rolü

Risk faktörlerinin devam etmesi halinde plaktaki inflamasyon devam eder ve subendotelyal birikim giderek artar. İntimada biriken LDL kolesterol enflamatuvar yanıtı bizzat arttırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir. Hemodinamik stres de adhezyon molekül birikimini arttırıp olaya katkıda bulunur. Subendotelyal bölgede biriken monositler, makrofaj hücresine dönüşerek çöpçü (scavenger) reseptörleri eksprese etmeye başlar. Böylece lipoproteinleri yutarlar. Kolesterol esterlerinin makrofajda birikimi ile köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar bir yandan lipit biriktirir diğer taraftan enflamatuvar mediatörleri salarlar. Aktive endotel hücrelerinden salınan makrofaj koloni stimüle eden faktör (M-CSF) bölgedeki makrofajları arttırır. M-CSF aynı zamanda immün sistemi uyarır. CD40 ligand isimli proinflamatuvar sitokin de progresyona katkıda bulunur. T lenfositleri de intimada birikip proinflamatuvar sitokinleri salmaya devam ederler. T hücrelerinin diğer görevi de makrofajları aktive ederek kolajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür. Okside LDL ve heat shock protein, toll-like reseptörleri uyararak inflamasyonu arttırırlar.

Proinflamatuar sitokinlerden bazılarını ayrıntılı inceleyecek olursak:

TNF-α:Tümör nekroz faktör-α mikroplara, özellikle Gram negatif bakterin lipopolisakkarid (LPS)'ine karşı yanıtta aktifleşmiş makrofajlar tarafından üretilirler. Akut inflamasyonda önemli bir aracıdır. Endotel hücrelerini adezyon moleküllerini üretmek üzere uyararak ve sitokinler için kemotaktik olan kemokinleri üreterek enfeksiyon bölgelerine nötrofil ve makrofajların yapışmasına aracılık eder. TNF-α, aynı zamanda, ateş oluşumu için hipotalamusa etki eder ve akut faz protein üretimini kolaylaştırır(50).

IL-1:İnterlökin-1, aktive makrofajlar tarafından üretilen diğer bir enflamatuar sitokindir. Etkileri, TNF-α'ya benzer ve aynı zamanda T hücrelerinin aktive edilmesine yardımcı olur(50).

IL-2: IL-2, daha düşük düzeyde sitotoksik T(Tc) hücreleri tarafından yapılabilse de yardımcı T(Th) hücreleri tarafından üretilir. T hücreleri için ana büyüme faktörüdür. Ayrıca B hücrelerinin büyümesini teşvik, NK hücreleri ve monositleri aktive edebilir. IL-2 T hücreleri üzerinde otokrin etkilidir. T hücrelerinin aktivasyonu IL-2R ekspresyonu ve IL-2 üretimi ile sonuçlanır. IL-2, IL-R'ye bağlanır ve hücre bölünmesini teşvik eder. T hücrelerin antijen tarafından uyarılması bittiğinde, IL-2R sonunda azalır ve çoğalma fazı sona erer(50).

Tablo 7:Sitokinlerin Özellikleri(51)

Sitokin	Kaynaklandığı Hücre	Hedef Hücre	Başlıca Etkileri
IL-1	Monositler Makrofajlar Fibroblastlar Epiteliyal hücreler Endoteliyal hücreler Astrositler	T hücreler; B hücreler Endoteliyal hücreler Hipotalamus Karaciğer	Kostimulatör molekül Aktivasyon (inflamasyon) Ateş Akut faz reaktanları
IL-2	T hücreleri NK hücreleri	T hücreler B hücreler Monositler	Büyüme Büyüme Aktivasyon
IL-3	T hücreleri	Kemik iliği öncülleri	Büyüme ve farklılaşma
IL-4	T hücreleri	Naif T hücreler T hücreler B hücreler	TH 2 hücrelere dönüşüm Büyüme Aktivasyon ve büyüme; Ig E'ye izotip çevrimi
IL-5	T hücreleri	B hücreler Eozinofiller	Büyüme ve aktivasyon
IL-6	T hücreleri Makrofajlar Fibroblastlar	T hücreler B hücreler Matür B hücreler Karaciğer	Kostimulatör molekül Büyüme(insanda) Akut faz reaktanları
IL-8	Makrofajlar Epiteliyal hücreler Plateletler	Nötrofiller	Aktivasyon ve kemotaksis
IL-10	T hücreleri (TH2)	Makrofajlar T hücreler	ASH aktivitesinin inhibisyonu Sitokin üretiminin inhibisyonu
IL-12	Makrofajlar NK hücreleri	Naif T hücreler	TH 1 hücreye dönüşüm
IFN-gama	T hücreleri NK hücreleri	Monositler Endoteliyal hücreler Özellikle makrofajlar olmak üzere çoğu dokudaki hücreler	Aktivasyon Aktivasyon MHC sınıf I ve II artışı
TGF-beta	T hücreleri Makrofajlar	T hücreler Makrofajlar	İnhibisyon aktivasyon ve büyüme Aktivasyon inhibisyonu
GM-CSF	T hücreleri Makrofajlar Endoteliyal hücreler Fibroblastlar	Kemikiliği öncülleri	Büyüme ve farklılaşma
TNF-alfa	Makrofajlar T hücreleri	IL-1 ile benzer	IL-1 ile benzer

IL:Interlökin

GM-CSF:Granulosity-makrophage colony stimulating factör,

IFN:İnterferon,TNF:Tümör necrosis factör

TGF:Transforming growth faktör

2.3.ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI

Hedef organ hasarının erken tanısı ve ciddiyetinin belirlenmesi arteriyel hipertansiyonu olan hastaların KV prognozunun değerlendirilmesinde önemlidir(52). Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların yaklaşık % 5' i KAHveya KKY, %33' ü inme, % 10-15' i KBY nedeni ile ölür(53).

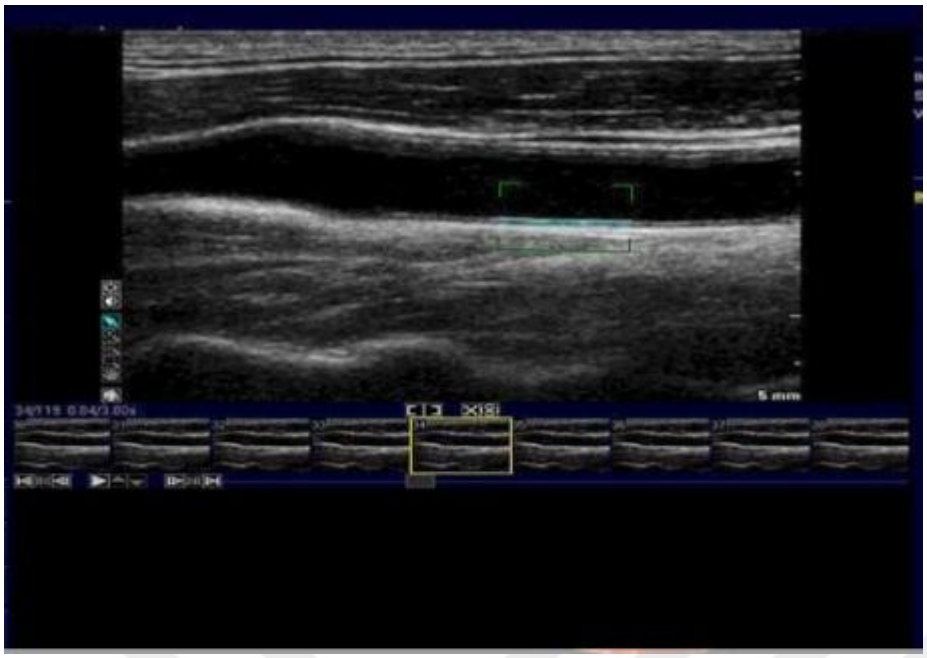
Hipertansif hedef organ hasarının klasik göstergeleri: vasküler ve hemorajik inme, retinopati, KAH, MI ve KKY, proteinüri ve renal yetmezlik, stenoz ve anevrizma gelişimini içeren aterosklerotik ve vasküler değişikliklerdir(52).

2.3.1. Sol ventrikül hipertrofisi

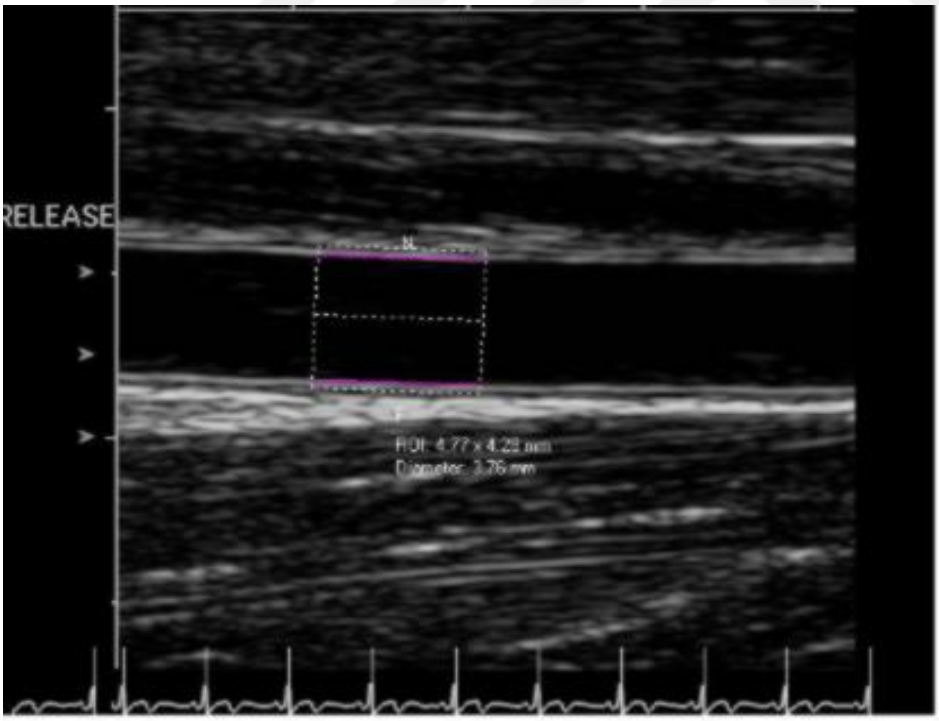
Hipertansiyonun hedef organ hasarlarından olan kardiyak tutulumda HT'a sekonder sol ventrikül diyastolünde işlev bozukluğu ortaya çıkmaktadır. Bu işlev bozukluğu sol ventrikülün dolma ve gevşeme işlemlerinin efektif şekilde yapılamaması durumudur. Bu durumun sonucunda ejeksiyon fraksiyonu korunmuş kalp yetmezliği ortaya çıkmaktadır(54,55). Dolayısıyla sıklıkla hipertansif hastaların ekokardiyografi sonuçlarında diyastolik disfonksiyon varlığından söz edilir. Klinik olarak sol ventrikül hipertrofi tanısı elektrokardiyografi ile konulabilir ancak ekokardiyografik olarak sol ventrikül duvar kalınlığının ölçümü altın standarttır(17,56). Sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar KAH, inme, KKY ve ani ölüm açısından risk altındadır(17,57). HT'un sıkı kontrolü sol ventrikül hipertrofisini geriletebilir hatta düzelmesini sağlar(17).

2.3.2. Karotis-brakial arter intima-media kalınlığı

Vasküler yataktaki aterosklerozun erken bir bulgusu olan karotis-brakial arter intima-media kalınlığındaki(KBAİMK) artış aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde birinci basamakta yer alan endotel disfonksiyonunun objektif bir bulgusudur. Hatta bazı çalışmalarda subklinik aterosklerozun bir belirteci olarak kabul edilmektedir(58). KBAİMK'in ve karotis plaklarının araştırılmasının, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde MI ve inme gelişimini predikte ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir(59,60).



Şekil 2:Karotit arterde intima kalınlık ölçümü(61)



Şekil 3: Longitidunal planda brakial arterin ultrasonik 2D görüntüsü(62)

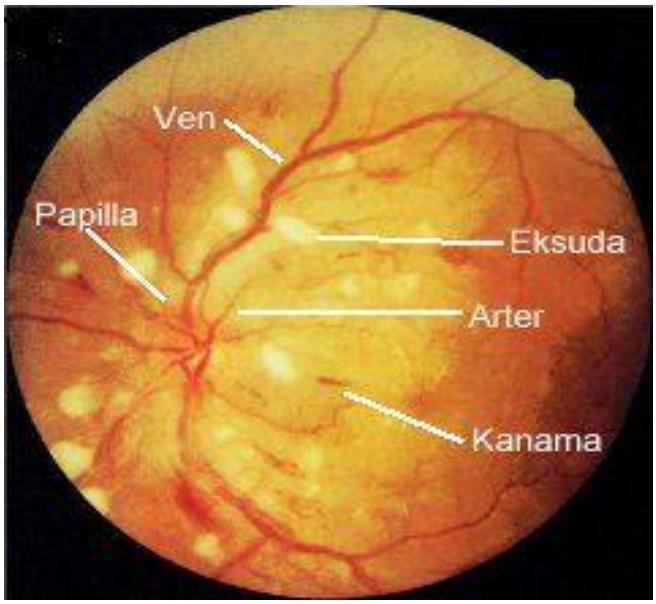
2.3.3. İdrar protein atılımı

Böbrek hipertansiyonun hem nedeni hem de hedef organıdır. Primer renal hastalık sekonder hipertansiyonun en sık sebebidir. Bununla birlikte HT renal hasar ve son dönem böbrek hastalığı için risk faktörüdür(17). Yüksek KB'nın derecesi ve devamlılığı ile birlikte risk artmaktadır. Renal hastalık sıklıkla sistolik KB ile ilişkilidir. Proteinüri KBY'nin ciddiyetinin belirlenmesinde güvenilir bir belirteçtir ve progresyonu göstermede önemlidir. İdrar protein atılımı yüksek olan hastalarda (>3 gr/24 saat) protein atılımı daha düşük olan hastalara göre progresyon daha hızlı seyretmektedir.

Mikroalbuminüri glomerüler endotel, kapiller bazal membran ve podositlerde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler sonucu artmış permeabiliteye bağlı olarak meydana gelir(52). Klinik olarak makroalbuminüri (random idrar albumin/kreatinin>300 mg/gün) veya mikroalbuminüri (random idrar albumin/kreatinin 30-300 mg/gün) renal hasarın erken belirteçleri olmakla birlikte renal hastalık progresyonu ve sistemik vasküler hastalığı yansıtması nedeniyle kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür(17). Hipertansif hastalardaki mikroalbüminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur(63). Son dönemde yapılan çalışmalarda idrar albumin atılımı / kreatinin oranının erkeklerde > 3,9 mg / gün, kadın hastalarda ise >7,5 mg/gün olmasının kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir(64,65).

2.3.4. Retinopati

Hipertansiyon göz tutulumu fundusta değişikliklerle birlikte seyretmektedir. Fundustaki vasküler değişiklikler, hem hipertansif retinopatiyi hem de aterosklerotik retinopatiyi yansıtır. Her iki olay da önce arteriyoler lümen daralmasını ve arteriyoler duvar kalınlaşmasını tetikler(evre 1-2). İlerleyici HT sonucu, hemoraji ve eksuda olarak görülen küçük damar rüptürü(evre 3) ve sonunda papilla ödemi(evre 4) oluşur. Evre 3 ve 4 değişiklikler HT'un malign formunun göstergesi iken, hafif değişiklikler KAH riski ile orantılı bulunmuştur(53,66). İleri düzeyde hipertansif retinopatisi olan hastalarda aynı düzeyde diğer organ patolojilerinin olduğu gözlenmiş, yani retinopatinin hipertansif nefropati ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir(15).



Şekil 4: Keith, Wegener ve Barker sınıflamasına göre Evre IV retinopati. Bilateral papilla ödemi, mum alevi tarzında kanamalar, yaygın atılmış pamuk görünümlü eksudalar, incelmiş arterler ve venöz dilatasyon izlenebilmektedir (Lip et al. Fundal changes in malignant hypertension. J Hum Hypertens 1997;11:395–6'dan değiştirilerek).

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif, kesitsel gözlem çalışması Ağustos 2017 – Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları polikliniğinde yürütülmüştür. Hastanenin Dahiliye polikliniğine başvuran yeni tanı esansiyel hipertansiyon tanılı 71 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar demografik verileri ve komorbiditeleri hasta ve yakınları ile görüşülerek ve kayıtları incelenerek dahil edildi. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Onam formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel olmayan etik kurulu tarafından GOKAEK/2017-575 NOLU PROJE, 48.KURUL TOPLANTISI etik kurul onayı alındı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi verileri kimlik bilgileri ile doğrulanarak kaydedildi. Hastaların sigara kullanıp kullanmadığı, mesleği ve eğitim durumu yine hastalar ile görüşülerek kaydedildi. Diabetes mellitus (DM), kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı (KAH), kronik böbrek yetmezliği (KBY), tiroid fonksiyon bozuklukları ve prolaktinoma gibi eşlik eden komorbiditeleri olan bireyler çalışmadan dışlandı. DM, hipotroidi, hipertiroidi, KAH, KBY, hiperlipidemi, obezite, glomerüler ya da kistik böbrek hastalığı gibi komorbid hastalıkları hastanın kendi ifadesi ile birlikte geçmiş laboratuar incelemeleri ve radyolojik görüntüleme yöntemleri kontrol edilerek belirlendi. Hastaların demografik özellikleri hastanın medikal kayıtları incelenerek ve hasta ile görüşülerek belirlendi. Hastaların fizik muayeneleri aynı hekim tarafından yapıldı. Hastaların vücut kitle indeksleri vücut ağırlığı/boy^2 (kg/m^2) formülü ile hesaplandı. Vücut kitle indeksine göre hastalar değerlendirildi.

Tüm kan numuneleri 8-12 saat açlıktan sonra sabah 08:00-11:30 saatleri arasında antekübital venden alındı. Hemogram ve HbA1c testi için EDTA'lı tam kan BectonDickinson firmasına ait tüplere alınmıştır. Tam kan sayımı (Hemogram) Abbottdiagnostics, Celldyn (Abbott diagnostics, USA) analizöründe ölçüldü. HbA1c testi ARKRAY Healthcare Pvt. Ltd. (Japonya) şirketinin Adams A1c HA-8180 analizöründe High Performance Liquid Chromatography (HPLC metod) ile ölçüldü. IL-β, İL-2 ve TNF-α testleri ile biyokimya ve hormon testleri için Numuneler Becton Dickinson firmasına ait jel ayrıraçlı biyokimya tüpüne alınmıştır. Pıhtılaşmayı takiben 4000 g de 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edilmiştir. Testler santrifüj sonrası 3 saat içinde Roche Modular Analyticscobas8000 Immunoassay analizöründe rutin olarak ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Serum

glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, aspartataminotransferaz (AST), alaninaminotransferaz (ALT), laktatdehidrogenaz (LDH), kalsiyum, sodyum, potasyum, klor, total protein, albumin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, biyokimyasal parametreler fotometrik metotla, CRP ve mikroalbuminüri türbidimetrik metodla, TSH gibi hormon parametreleri Electrokemilüminesans Immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak numune alındığı gün serum ayrıldıktan sonra 3 saat içinde çalışıldı.

İL-1β, İL2 ve TNF-α testleri için santrifüj sonrası serumları numune ayırma tüplerine porsiyonlanarak –80 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Tüm numuneler toplandıktan sonra aynı çalışma gününde ELİSA metodu ile Diaclone kitleri (Besancon, France) kullanılarak ölçüldü.

Tüm hastaların başvuru anında ve tanıdan sonraki 3.ayda her iki karotis-brakial arter intima-media kalınlıkları(IMK) ölçümü incelemeleri Bağcılar Eğitim ve Araştırma hastanesi Radyoloji kliniğinde tek bir radyoloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm vakaların bilateral kommon karotis arterleri mevcut bir makineye (Philips, envisor HD) bağlı 7 MHz transdüseri ile uzunlamasına tarandı. Bulb genişlemesi distal kommon karotid arter ile karotid bulb arasındaki sınırı belirtmek için bir dönüm noktası olarak kullanıldı. Karotid bulbun yakınında 1-2 cm'lik kommon karotid arter distal kısmı elde edildi. Arteryel duvardaki iki parlak ekojenik çizgi intima ve media çizgileri olarak tanımlandı. IMK, birinci ekimin ana kenarından ikinci ekojenik çizginin ana kenarına olan uzaklığı olarak ölçüldü. Genel karotis atar damarının distal 1 cm'lik kısmının, ancak bifürkasyon öncesi sadece uzak duvar IMK'sı, diyastol sonu (EKG'de R dalgasının tepe noktası) ölçüldü. Maksimum IMK'yı gösteren görüntüler sayısal formda saklandı ve KIMK ölçümleri çevrimdışı yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlandı ve analiz için sol ve sağ toplam carotid-brakial arterlerin ortalaması kullanıldı. Duvarların geri kalanına kıyasla intima'nın ≥% 50 lokalize yoğunlaşması veya arteryel lümenin ≥0.5 mm'lik endoluminal çıkıntı olarak tanımlanan plaklar KBAIMT ölçümüne dahil edilmedi.

Her iki brakial arterde endotel disfonksiyonu bakılması amacıyla ‘’Akımla Uyarılan Vazodiatasyon(AUV)‘’ tekniği kullanıldı. Teknik temel olarak Coretti ve arkadaşlarının(151) yayınladığı kılavuz esas alınarak yapıldı. İşlem sessiz ve 21-23ºC sıcaklığında bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı yasaklandı. Hastalar sırt üstü rahat bir pozisyonda yatırıldı. Transdüser dirseğin 4-5 cm üzerinde sağ brakial arter trasesi üzerine konularak, arter trasesi boyunca

tortüyozitenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı bölgede longitüdinal olarak görüntülendi ve ultrasonografi aletinin büyütme ve odaklama özellikleri kullanılarak görüntü büyütüldü. Net görüntü almak için brakiyal arterin bulunduğu derinliğe göre transdüserin frekans ayarı yapıldı. Ölçüm yerini standardize etmek için, kursorün omuza bakacak şekilde yönlendirilerek brakiyal arterden uygun görüntü elde edildi. Transdüser uygun görüntünün elde edildiği yerde sabit şekilde tutularak, kursorün bulunduğu transdüser kenarının izdüşümü, cilt üzerine kalemle işaretlendi. Bu kalemle noktanın el orta parmağına uzaklığı ölçülerek kaydedildi. Brakiyal arter çapı (intinadan–intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi.

Tüm hastaların göz dibi incelemesi hipertansif retinopatinin belirlenmesi ve takibi amacıyla geliş ve 3.ay olmak üzere Bağcılar Eğitim ve Araştırma hastanesi Oftalmoloji kliniğinde tek bir göz hastalıkları uzmanı tarafından fundoskopik muayene ile yapıldı.
Fundoskopik muayenenin optimum yapılabilmesi için pupillada midriyazis sağlanması faydalıdır.(Mydfirin gibi sempotomimetik ajanlar hipertansif atak yapabileceği için kullanılması önerilmez. Fundoskopik muayene kısa süreli bir midriyazis gerektirdiği için %0,5 lik tropikamid kullanılır. Siliyer ganliyondan iris sifinkter kasına uzanan postganliyonik 3. Sıra nöron parasempatik uyarımla iris sifinkter kasında muskarinik reseptörleri aktive eder. Tropikamid nöromüsküler bileşkede atropin benzeri bir mekanizmasıyla asetilkoline kompatif bir ajan olarak etki eder.) Muayeneden 10-15 dakika öncesinde bir damla tropikamid iki gözde de etki edeceği için her iki göze damlatıldı. Midriyazis sağlandıktan sonra biyomikroskopta 10X büyütmede lens kullanılarak indirek oftalmoskopik inceleme yapıldı. Kullanılan lens tercihen 90 lık idi(Bu büyütmedeki lens anatomik yapılarda normal ebatlara yakın magnifikasyon sağlar). Hipertansif retinopatinin evrelendirilmesi klasik olarak Keith-Wagener-Baker sınıflandırması ile değerlendirildi.

Buna göre :

Evre 1: Hafif yaygın arteriolar daralma mevcut.
Evre 2: Yaygın arteriolar daralmaya ek olarak arteriollerde fokal daralmalar ve arteriovenöz çaprazlaşmalar belirgindir. Arteryel ışık reflesi artmıştır ve “bakır tel” görünümü izlenebilir.
Evre 3:Retina yüzeyinde hemorajiler, yumuşak eksudalar ve sert eksudalar mevcuttur. Retinal arteriollerde skleroz ve spastik değişiklikler gözlemlenir.
Evre 4: Evre 3 deki bulgularda kötüleşmeye ek olarak optik disk ödemi gözlemlenir. Koroidde infarktlar izlenebilir (Elschning incileri).

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama,standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, grupların başlangıç ve 3.ay karşılaştırmasında eşlendirilmiş t testi , normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi,alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, başlangıç ve 3.ay karşılaştırmasında Wilcoxon testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında Mc Nemar's ve ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4-BULGULAR

Tablo-8:Grupların yaş, cinsiyet ve VKİ gibi demografik bulguların Hipertansiyon evreleri açısından karşılaştırılması

		PreHT (n:22)	Evre1 (n:25)	Evre2 (n:24)	p
Yaş		55,91±14,65	51,71±8,68	49,43±10,93	0,181
Cinsiyet	**Erkek**	10 45,45%	11 44,00%	10 41,67%	
	Kadın	12 54,55%	14 56,00%	14 58,33%	0,966
Boy		164,23±8,54	166±8,57	166,33±7,85	0,658
Kilo		83,64±15,84	78,8±13,65	87,08±18,1	0,196
VKİ		31,11±6,05	28,6±4,26	31,34±5,31	0,134

***Tek yönlü varyans analizi +Ki Kare testi VKİ:Vücut kitle indeksi**

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastalarının yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. PreHT, Evre 1, Evre 2 hastalarının boy, kilo ve BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

Tablo-9:Hasta gruplarının Göz Dibi incelemesi bulguları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması

		PreHT (n:22)	Evre1 (n:25)	Evre2 (n:24)	p+
Göz Dibi (Geliş)	**NGD**	6 37,50%	14 70,00%	5 38,46%	
	Grade 1	9 56,25%	5 25,00%	5 38,46%	
	Grade 2	1 6,25%	1 5,00%	3 23,08%	0,111
Göz Dibi (3.Ay)	**NGD**	8 53,33%	15 71,43%	9 69,23%	
	Grade 1	3 20,00%	5 23,81%	3 23,08%	
	Grade 2	4 26,67%	1 4,76%	1 7,69%	0,371
	p#	0,082	0,317	0,055	

+Ki Kare testi #Mc Nemars'testi NGD:Normal göz dibi

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastalarının göz dibi başlangıç ve 3.ay dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Her 3 grubun geliş ve 3. aydaki değerlendirilmesinde anlamlı değişim görülmemiştir.

Tablo-10:Bazı Biyokimya ve Hemogram parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması

		PreHT(n:22)	Evre 1(n:25)	Evre 2(n:24)	p
	Başlangıç	5,81±0,47	5,76±0,37	5,98±0,56	0,380
	3.Ay	5,84±0,5	5,78±0,41	5,85±0,32	0,879
HbA1C	**p**	0,601	0,778	0,228	
	Başlangıç	96,29±28,66	98,2±11,97	92,08±13,12	0,657
	3.Ay	98,57±12,08	102,55±20,69	98,46±15,24	0,727
Glukoz	**p**	0,734	0,349	0,336	
	Başlangıç	8,17±2,02	7,54±1,54	7,74±1,67	0,551
	3.Ay	7,73±2,07	7,69±1,66	8,13±1,79	0,761
Beyaz küre	**p**	0,263	0,569	0,175	
	Başlangıç	248,44±66,56	284,75±59,88	301,5±77,41	0,077
	3.Ay	277,28±94,14	260,94±93,4	328,25±86,48	0,105
Trombosit	**p**	0,179	0,366	**0,003**	
	Başlangıç	2,15±0,92	1,78±0,58	2,04±0,93	0,425
	3.Ay	2,18±1,2	1,91±0,93	1,92±0,65	0,654
nötrofil/lenfosit	**p**	0,924	0,514	0,640	
	Başlangıç	14,09±1,52	13,86±1,76	12,97±1,83	0,223
	3.Ay	13,88±1,43	13,41±1,33	12,8±0,67	0,230
Hgb	**p**	0,127	**0,047**	0,809	
	Başlangıç	0,55±0,3	0,59±0,35	0,57±0,41	0,948‡
	3.Ay	0,51±0,22	0,51±0,35	0,46±0,22	0,850‡
Total Bil.	**p†**	0,552	0,165	0,632	
	Başlangıç	0,2±0,1	0,21±0,11	0,18±0,11	0,785‡
	3.Ay	0,17±0,1	0,17±0,07	0,15±0,07	0,871‡
Direk Bil.	**p†**	0,052	0,053	0,572	

***Tek yönlü varyans analizi ǂEşlendirilmiş t testi ‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi**

HbA1C:Hemoglobin A1C,Hgb:Hemoglobin,

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastalarının başlangıç ve 3.ay HbA1c,glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bilirubin, direk bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

PreHT bireylerin başlangıç ve 3.ay biyokimya sonuçlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 1 hastalarının başlangıç ve 3.ay HbA1c, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, total bilirubin, direk bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ancak 3.ay **Hgb** ortalamaları başlangıç **Hgb** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,047). Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay HbA1c, glukoz, beyaz küre, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bilirubin, direk bilirubin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir ancak 3.ay **trombosit** ortalamaları başlangıç **trombosit** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,003).). (Trombositler aterosklerozda rol oynayan hücrelerden olduğu için inflamasyona bağlı olarak artmış olabilir, belki de çalışma süresi daha uzun olan durumlarda farklı sonuçlar elde edilebilinir.)

Tablo-11:Biyokimya parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması

		PreHT(n:22)	Evre 1(n:25)	Evre 2(n:24)	p*
	Başlangıç	46,71±11,08	45,9±11,33	58,15±17,2	**0,028**
	3.Ay	46,79±9,96	47,1±11,34	55,31±19,2	0,183
HDL	**p‡**	0,967	0,618	**0,016**	
	Başlangıç	131,07±28,21	128,9±36,26	127,08±24,91	0,946
	3.Ay	137±33,93	137,7±42,18	125,31±33,45	0,617
LDL	**p‡**	0,267	0,096	0,798	
	Başlangıç	173,93±178,22	199,1±118,24	148,46±50,63	0,535‡
	3.Ay	168,93±82,21	192,05±103,99	171,46±56,78	0,694‡
Trigliserit	**p†**	0,871	0,843	0,137	
	Başlangıç	207,5±34,59	209,35±40,66	214,62±28,78	0,867
	3.Ay	217,21±44,21	224,8±45,86	209,08±26,37	0,579
T.Kolesterol	**p‡**	0,081	**0,012**	0,726	
	Başlangıç	6,94±2,63	6,6±3,15	7,88±2,91	0,476
	3.Ay	6,83±2,19	7,23±3,2	8,88±3,27	0,171
Folik Asit	**p‡**	0,886	0,438	0,133	
	Başlangıç	32,57±16,79	24,16±9,47	28,46±10,35	0,164
	3.Ay	31,14±13,08	27,16±11,48	28,54±10,14	0,625
Üre	**p‡**	0,535	0,232	0,955	
	Başlangıç	0,89±0,37	0,75±0,21	0,78±0,13	0,281
	3.Ay	0,89±0,39	0,74±0,19	0,77±0,13	0,259
Kreatinin	**p‡**	0,984	0,849	0,791	
	Başlangıç	17,93±7,37	17,94±6,47	19,62±8	0,776‡
	3.Ay	19,93±10,54	20,96±11,68	18,77±5,39	0,828‡
ALT	**p†**	0,481	0,291	0,614	
	Başlangıç	19,79±5,07	19,46±5,77	21±8,18	0,789‡
	3.Ay	21,5±2,93	21,53±7,57	20,46±4,1	0,847‡
AST	**p†**	0,212	0,257	0,768	

***Tek yönlü varyans analizi ‡Eşlendirilmiş t testi ‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi**

HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL:Düşük Dansiteli Lipoprotein, ALT:Alanin Amino Transferaz, AST:Aspartat Amino Transferaz

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay LDL, trigliserit, T. kolesterol, folik asit, üre, kreatinin, ALT, AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. PreHT, Evre 1, Evre 2 hastalarının başlangıç **HDL** ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir(p=0,028).

PreHT bireylerin başlangıç ve 3.ay HDL**,** LDL,trigliserit, T.kolesterol, folik asit, üre, kreatinin, ALT, ASTortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 1 hastaların başlangıç ve 3.ay HDL, LDL, trigliserit, folik asit, üre, kreatinin, ALT, AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 1 hastaların 3.ay **T.kolesterol** ortalamaları başlangıç **T.kolesterol** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,012). Evre 2 hastalarının 3.ay **HDL** ortalamaları başlangıç **HDL** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p=0,016). Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay LDL, trigliserit, T.kolesterol, folik asit, üre, kreatinin, ALT, AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Tablo-12:Biyokimya parametrelerinin ortalamaları açısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması

		PreHT (n:22)	Evre 1(n:25)	Evre 2(n:24)	p
	Başlangıç	4,73±4,55	3,38±2,82	5,89±6,46	0,320‡
	3.Ay	3,97±4,73	4,74±4,17	7,29±7,22	0,250‡
CRP	**p†**	0,588	**0,025**	0,465	
	Başlangıç	86,86±42,66	119,11±78,46	127,85±105,17	0,358‡
	3.Ay	95,86±46,64	151,63±162,75	103,62±57,64	0,309‡
CK	**p†**	0,161	0,444	0,350	
	Başlangıç	17,64±7,88	19,95±6,16	22,08±10,14	0,359‡
	3.Ay	21±11,69	29,79±32,69	21,85±10,65	0,475‡
GGT	**p†**	0,168	0,196	0,906	
	Başlangıç	75,79±25,53	69,53±15,16	65±10,8	0,304
	3.Ay	80,21±27,42	75,79±18,74	65,92±10,84	0,182
ALP	**p**	0,146	0,057	0,790	
	Başlangıç	3,99±7,42	4,25±5,41	2,75±2,16	0,738‡
Spot	**3.Ay**	1,9±2,2	3,59±5,65	1,41±1,28	0,255‡
mikroalbuminüri	**p†**	0,243	0,490	**0,039**	
	Başlangıç	203,36±34,16	204,79±56,94	219,77±38,44	0,588
	3.Ay	210,93±53,19	195,68±31,1	206,54±37,93	0,544
LDH	**p**	0,526	0,454	0,175	
	Başlangıç	2,04±1,92	1,49±0,76	2,31±1,41	0,241‡
	3.Ay	1,51±1,19	1,38±0,61	18,77±59,87	0,258‡
TSH	**p†**	0,069	0,520	0,345	
	Başlangıç	1,25±0,19	1,24±0,17	1,18±0,17	0,558
	3.Ay	1,11±0,26	1,13±0,18	1,21±0,25	0,489
sT4	**p**	0,085	**0,029**	0,531	
	Başlangıç	4,61±0,3	4,81±0,33	4,7±0,31	0,208
	3.Ay	4,54±0,36	4,65±0,35	4,45±0,47	0,372
Albumin	**p**	0,268	0,071	**0,004**	

***Tek yönlü varyans analizi ǂEşlendirlmiş t testi ‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testi**

CRP:C-ReaktifProtein, CK:Kreatin Kinaz, GGT:Gama Glutamil Transferaz, ALP:Alkalen Fosfataz, LDH:Laktat Dehidrogenaz, TSH:Tiroid Stimülan Hormon, sT4:Serbest Tiroksin 4

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay CRP, CK, GGT, ALP, spot idrarda mikroalbumin, LDH, TSH, sT4, total protein, albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

PreHT bireylerin başlangıç ve 3.ay CRP, CK, GGT, ALP, spot idrarda mikroalbumin, LDH, TSH, sT4, albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 1 hastaların 3.ay **CRP** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,025). Evre 1 hastaların 3.ay **sT4** ortalamaları başlangıç **sT4** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,029). Evre 1 hastaların başlangıç ve 3.ay CK, GGT, ALP, spot idrarda mikroalbumin, LDH, TSH, albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay CRP, CK, GGT, ALP, LDH, TSH, sT4 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların 3.ay **spot mikroalbuminüri** ortalamaları başlangıç **spot mikroalbuminüri** ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,039)(Her üç grupta da spot idrarda mikroalbumin düşüşü olmuştur ancak en yoğun tedavi ve yaşam tarzı değişikliği Evre 2 HT hastalarında yapıldığı için, Evre 2HT hastalarındaki spot idrarda mikroalbumin düşüşü daha anlamlı bulundu.). Evre 2 hastaların 3.ay **albumin** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.004).

Tablo-13:INR, sağ-sol brakial-karotis arter, IL-1β, IL-2,TNF-αortalamalarıaçısından Hipertansiyon evrelerinin karşılaştırılması

		PreHT(n:22)	Evre 1(n:25)	Evre 2 (n:24)	p‡
	Başlangıç	0,96±0,09	0,98±0,12	0,95±0,06	0,759
	3.Ay	0,98±0,07	0,96±0,11	0,94±0,07	0,532
INR	**p†**	0,304	0,659	0,730	
	Başlangıç	0,79±0,24	0,78±0,27	0,73±0,18	0,612
	3.Ay	0,75±0,2	0,68±0,14	0,7±0,2	0,356
Sağ KİK	**p†**	0,404	0,112	0,562	
	Başlangıç	0,83±0,3	0,8±0,23	0,75±0,19	0,514
	3.Ay	0,79±0,23	0,71±0,16	0,71±0,19	0,279
Sol KİK	**p†**	0,403	0,088	0,219	
	Başlangıç	0,5±0,15	0,48±0,08	0,55±0,12	0,160
	3.Ay	0,43±0,12	0,46±0,08	0,46±0,13	0,510
Sağ BİK	**p†**	**0,016**	0,053	**0,007**	
	Başlangıç	0,53±0,15	0,5±0,1	0,53±0,13	0,546
	3.Ay	0,45±0,12	0,47±0,11	0,47±0,12	0,794
Sol BİK	**p†**	**0,014**	0,255	**0,042**	
	Başlangıç	90,33±41,92	118,88±90,52	131,19±120,12	0,448
	3.Ay	66,31±17,92	74,94±32,45	62,19±15,11	0,286
IL-1ß	**p†**	0,064	0,076	**0,038**	
	Başlangıç	177,93±75,03	177,06±86,09	157,16±47,15	0,653
	3.Ay	177,77±63,49	169,76±48,49	170,13±43,79	0,891
IL-2	**p†**	0,995	0,759	0,521	
	Başlangıç	614,67±159,22	571,37±91,44	549,37±87,52	0,291
	3.Ay	512,45±143,54	531,94±143,29	595,65±144,57	0,247
TNF-α	**p†**	0,056	0,219	0,278	

‡Kruskal Wallis testi †Wilcoxon testiINR:international normalized ratio, Sağ-Sol KİK:Sağ-Sol Karotis İntima Kalınlığı, Sağ-Sol BİK:Sağ-Sol Brakial Arter İntima Kalınlığı, IL-1ß:İnterlökin 1 Beta, IL-2:İnterlökin 2, TNF-α:Tümör Nekroz Faktör Alfa

PreHT, Evre 1, Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay INR, sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK, IL-1ß, IL-2, TNF-α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

PreHT bireylerin başlangıç ve 3.ay INR, sağ KİK, sol KİK, IL-1ß, IL-2, TNF-α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. PreHT bireylerin 3.ay **sağ BİK, sol BİK** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,016,p=0,014). Evre 1 hastaların başlangıç ve 3.ay INR, sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK, IL-1ß, IL-2, TNF-α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların başlangıç ve 3.ay INR, sağ KİK, sol KİK, IL-2, TNF-α ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların 3.ay **sağ BİK, sol BİK, IL-1ß** ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0.007 p=0,042, p=0,038).

Tablo-14: IL-1β, IL-2, TNF-α evreler ve biyokimyasal parametreler ile korelasyon testi

		PreHT			**Evre 1**			**Evre 2**		
		IL-1ß	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**
	r	0,075	0,353	0,294	-0,011	0,467	0,129	-0,361	0,097	0,120
HbA1C	**p**	0,816	0,287	0,381	0,97	0,079	0,647	0,276	0,777	0,725
	r	-0,387	-0,356	**-0,669**	-0,111	0,056	-0,288	0,093	-0,229	-0,281
Glukoz	**p**	0,214	0,282	**0,024**	0,693	0,842	0,298	0,786	0,499	0,402
	r	0,155	-0,135	-0,124	-0,03	0,288	-0,322	0,214	-0,251	0,003
Beyaz küre	**p**	0,567	0,632	0,661	0,919	0,318	0,262	0,463	0,388	0,992
	r	-0,129	-0,456	-0,37	0,278	0,157	0,164	**0,605**	0,144	0,281
Trombosit	**p**	0,635	0,088	0,175	0,337	0,591	0,574	**0,022**	0,624	0,331
	r	0,417	0,314	0,154	0,262	0,332	-0,333	0,055	-0,218	-0,385
Nötrofil/Lenfosit	**p**	0,108	0,255	0,585	0,366	0,247	0,244	0,852	0,453	0,174
	r	**0,821**	-0,03	0,185	0,054	0,337	-0,372	-0,289	-0,185	-0,165
Hbg	**p**	**0,001**	0,929	0,586	0,843	0,202	0,156	0,339	0,546	0,589
	r	**0,698**	0,595	0,208	0,352	0,174	-0,365	-0,197	0,042	-0,468
Total Bil.	**p**	**0,012**	0,054	0,539	0,181	0,52	0,165	0,54	0,896	0,125
	r	0,413	0,365	0,106	0,053	0,309	-0,453	-0,208	0,134	-0,556
Direk Bil.	**p**	0,182	0,27	0,756	0,847	0,244	0,078	0,518	0,678	0,06

Pearson Korelasyon testi HbA1C:Hemoglobin A1C,Hgb:Hemoglobin,

PreHT grubunun IL-1ß başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfoit oranı, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

PreHT bireylerin**IL-1ß** başlangıç-3.ay fark değerleri ile **Hgb** başlangıç-3.ay fark değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,001). PreHT bireylerin **IL-1ß** başlangıç-3.ay fark değerleri ile **total bil.** başlangıç-3.ay fark değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,012). PreHT bireylerin IL-2 başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. PreHT bireylerin TNF-α başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. PreHT bireylerin **TNF-α** başlangıç-3.ay fark değerleri ile **glukoz** başlangıç-3.ay fark değerleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,024).

Evre 1 hastaların IL-1ß başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Evre 1 hastaların IL-2 başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Evre 1 hastaların TNF-α başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Evre 2 hastaların IL-1ß başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların **IL-1ß** başlangıç-3.ay fark değerleri ile **trombosit** başlangıç-3.ay fark değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,022). Evre 2 hastaların IL-2 başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz, beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların TNF-α başlangıç-3.ay fark değerleri ile HbA1C, glukoz,

beyaz küre, trombosit, nötrofil/lenfosit oranı, Hgb, total bil, direk bil. başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Tablo-15: IL-1β, IL-2, TNF-α evreler ve biyokimyasal parametreler ile korelasyon testi

		PreHT			**Evre 1**			**Evre 2**		
		IL-1ß	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**
HDL	**r**	-0,013	0,031	0,088	0,472	0,47	-0,345	0,028	-0,52	0,051
	p	0,968	0,929	0,797	0,065	0,067	0,19	0,935	0,101	0,881
LDL	**r**	0,484	0,082	0,195	0,431	0,244	-0,321	0,059	0,281	0,196
	p	0,111	0,811	0,566	0,078	0,38	0,244	0,857	0,376	0,542
Trigliserit	**r**	-0,15	0,155	0,104	-0,174	0,046	0,121	0,172	-0,17	-0,168
	p	0,641	0,65	0,761	0,535	0,87	0,668	0,593	0,598	0,602
T.Kolesterol	**r**	0,137	0,306	0,274	0,488	0,05	-0,244	-0,124	-0,102	-0,067
	p	0,672	0,361	0,416	0,065	0,858	0,38	0,701	0,752	0,837
Folik Asit	**r**	0,222	0,068	-0,136	0,425	0,41	-0,488	0,45	0,02	**-0,613**
	p	0,487	0,842	0,691	0,114	0,129	0,065	0,142	0,952	**0,034**
Üre	**r**	-0,193	-0,02	0,292	0,176	-0,094	**-0,553**	0,063	-0,352	0,046
	p	0,549	0,953	0,384	0,531	0,74	**0,032**	0,846	0,262	0,888
Kreatinin	**r**	-0,024	0,417	-0,009	0,027	-0,039	**-0,518**	-0,022	-0,112	-0,256
	p	0,941	0,202	0,979	0,923	0,891	**0,048**	0,946	0,73	0,421
ALT	**r**	0,364	-0,045	0,035	0,359	0,046	0,204	-0,249	-0,019	0,281
	p	0,244	0,897	0,92	0,208	0,877	0,485	0,46	0,956	0,402
AST	**r**	0,374	-0,007	0,328	0,436	0,1	**0,551**	-0,265	-0,278	0,115
	p	0,232	0,984	0,325	0,119	0,733	**0,041**	0,431	0,408	0,737
CRP	**r**	0,268	0,015	**0,616**	-0,381	-0,189	-0,077	-0,342	-0,025	0,293
	p	0,399	0,965	**0,043**	0,178	0,517	0,795	0,303	0,941	0,381
CK	**r**	-0,295	0,161	-0,219	0,151	0,414	0,384	-0,064	-0,317	-0,416
	p	0,351	0,636	0,518	0,606	0,141	0,175	0,852	0,343	0,203
GGT	**r**	0,364	-0,063	-0,091	0,123	0,045	0,25	0,047	0,33	-0,163
	p	0,245	0,854	0,79	0,676	0,878	0,388	0,89	0,322	0,633
ALP	**r**	0,42	0,011	0,501	0,028	-0,101	-0,012	0,207	-0,471	-0,181
	p	0,174	0,975	0,116	0,924	0,732	0,967	0,541	0,144	0,595
Spot idrarda mikroalbumin	**r**	0,032	0,099	0,435	0,127	0,132	-0,351	**0,766**	0,091	0,288
	p	0,921	0,773	0,181	0,666	0,652	0,219	**0,006**	0,79	0,39
LDH	**r**	-0,189	0,39	0,037	0,117	-0,517	0,313	-0,072	**-0,674**	-0,06
	p	0,557	0,235	0,914	0,69	0,058	0,275	0,834	**0,023**	0,861
TSH	**r**	-0,416	0,052	-0,264	-0,075	0,089	0,396	0,003	0,556	0,018
	p	0,178	0,88	0,432	0,798	0,761	0,161	0,993	0,076	0,959
sT4	**r**	0,079	-0,091	-0,242	0,06	-0,344	0,122	0,082	0,552	0,07
	p	0,807	0,789	0,474	0,838	0,229	0,677	0,811	0,079	0,837
Albumin	**r**	-0,256	-0,159	-0,504	-0,401	-0,038	0,017	0,332	-0,111	-0,054
	p	0,422	0,64	0,114	0,155	0,899	0,953	0,319	0,746	0,874

Pearson Korelasyon testi CRP:C-Reaktif Protein, CK:Kreatin Kinaz, GGT:Gama Glutamil Transferaz, ALP:Alkalen Fosfataz, LDH:Laktat Dehidrogenaz, TSH:Tiroid Stimülan Hormon, sT4:Serbest Tiroksin 4

PreHT bireylerde IL-1β, IL-2, TNF-α ile biyokimyasal parametreler ve tiroid hormonlarında, spot idrarda mikroalbumin arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Bu grupta sadece **TNF-α** ile **CRP** arasında anlamlı korelasyon izlendi(p=0.043).

Evre 1HT hastalarda IL-1β, IL-2, TNF-α ile biyokimyasal parametreler ve tiroid hormonlarında, spot idrarda mikroalbumin arasında anlamlı korelasyon izlenmedi, bu grupta **TNF-α** ile **üre, kreatinin, AST** arasında anlamlı korelasyon izlendi(sırasıyla p=0,032,p=0,048,p=0,041).

Evre 2HT hastalarda IL-1β, IL-2, TNF-α ile biyokimyasal parametreler ve tiroid hormonları arasında anlamlı korelasyon izlenmedi, bu grupta **IL-1ß** ile **spot idrarda mikroalbumin, IL-2** ile **LDH** ve **TNF-α** ile **folik asit** arasında anlamlı korelasyon izlendi(sırasıyla p=0.006,p=0,023,p=0.034).

Tablo-16: Farklı HT evrelerinde IL-1β, IL-2, TNF-α ile sağ-sol brakial-karotis arter korelasyonu

		PreHT			Evre 1			Evre 2		
		IL-1ß	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**	**IL-1ß**	**IL-2**	**TNF-α**
Sağ KİK	**r**	-0,274	0,111	0,459	0,334	0,119	0,119	-0,046	0,374	0,372
	p	0,305	0,693	0,067	0,19	0,648	0,649	0,866	0,154	0,156
Sol KİK	**r**	-0,395	-0,227	0,118	-0,012	0,145	-0,07	-0,323	0,053	0,301
	p	0,13	0,417	0,675	0,965	0,58	0,79	0,223	0,846	0,258
Sağ BİK	**r**	-0,135	0,026	0,189	-0,184	0,188	-0,174	-0,073	0,352	0,39
	p	0,618	0,926	0,501	0,479	0,47	0,505	0,788	0,182	0,135
Sol BİK	**r**	-0,06	0,143	0,211	-0,184	0,167	0,271	-0,045	0,067	0,388
	p	0,824	0,61	0,45	0,48	0,522	0,293	0,868	0,805	0,138

Pearson Korelasyon testi INR:international normalized ratio, Sağ-Sol KİK:Sağ-Sol Karotis İntima Kalınlığı, Sağ-Sol BİK:Sağ-Sol Brakial Arter İntima Kalınlığı, IL-1ß :İnterlökin 1 Beta, IL-2:İnterlökin 2, TNF-α:Tümör Nekroz Faktör Alfa

PreHT bireylerde IL-1ß, IL-2, TNF-α nın başlangıç-3 ay fark değerleri ile INR, sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Evre 1 hastalarında IL-1ß, IL-2, TNF-α başlangıç-3.ay fark değerleri ile INR, sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

Evre 2 hastalarında IL-1ß, IL-2, TNF-α başlangıç-3.ay fark değerleri ile INR, sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK başlangıç-3.ay fark değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir.

5-TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipertansiyon tüm dünyada, mortalite ve morbidite açısından önde gelen bir halk sağlığı sorunudur. Ülkeler arasında sıklığı değişse de %30'lara varabilmektedir. KB ile kardiyovasküler ve renal morbidite ve mortalite arasındaki ilişki iyi bilinmektedir(18). Hedef organ tutulumları arasında kalp (KKY, KAH, serebrovasküler hastalık), böbrek (mikroalbuminüri, proteinüri), beyin (inme), periferik arterler (KBAİM kalınlaşması, anevrizma) ve göz (retinopati, papil ödemi) sayılabilir (67).

Hastaları gruplara ayırırken JNC-8 hipertansiyon kılavuzunu baz aldığımız bu çalışmada IL-1ß, IL-2, TNF-α düzeyleri ile HT grupları arasında; başlangıç ve 3. ay ortalamaları arasında istatiktiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken; Evre 2 hastaların 3. ay IL-1β ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatiktiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (0,038), IL-2 ve TNF-α ve HT evreleri arasında anlamlı istatiktiksel ilişki görülmemiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak Madej A ve arkadaslarının yaptığı antihipertansif ilaçların PreHT ve Grade 1 HT hastalarında antihipertansif tedavi ile regülasyon sağlandığında IL-1β, IL-6, MCP-1, TNF-α düzeylerinde belirgin derecede düşüş saptanmış ve azalma KB'da düşüş ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar da anti hipertansif ilaçların olası antiinflamatuar etkilerini desleklemektedir ve bizim hastalarımızda olan TA regülasyonu ile IL-1ß düşüşünü desteklemekte TNF-α daki istatiktiksel anlamlı düşüş olmamasınını desteklememektedir (68).

Agostina ve arkadaşlarının yaptığı inflamasyonun vasküler hastalık üzerine etkisine bakıldığında esansiyel HT' u kronik düşük dereceli inflamatuar durumun kanıtı olarak ortaya koyan esansiyel HT hastalarda hs-CRP, TNF-α, IL-6 veya adezyon molekülleri ile vasküler değişiklikler arasında sıkı ve bağımsız ilişki ortaya çıktığını söylemişlerdir (69).

Shelest A ve arkadaşlarının yaptığı Evre 1 HT ve obeziteli olan 39 kişilik hasta grubu ile Evre 2 HT olan obezitesi olmayan 25 hasta ile yapılan çalışmada; obezite ile birlikte HT olan hasta grubunda CRP ve IL-1β düzeyinde daha belirgin artış ve anti-inflamatuar IL-4 de azalma olduğunu bulmuş ve bu çalışmayla bağışıklık, iltihaplanma bozuklukları obezite ile birlikte HT gelişiminde etkili ve HT'lu hastalarda obezite ile inflamasyon şiddeti arasında direkt bağlantı saptamışlardır (70).

Khawaja MR ve arkadaşlarının Pathan etnik grubunda DM olmayan, sigara içmeyen 18<BMI<25 olan esansiyel HT hastalarıyla yapılan çalışma da; Pakistan Pathan'larında esansiyel HT etyolojisinde IL-1β 511C/T ve IL-1RN VNTR polimorfizmlerinin ilişkisini desteklememektedir. Bununla birlikte esansiyel HT etyolojisine katkıda bulunan kompleks immünolojik yolları belirlemek için bu belirteçlerin genlerinde ve diğer sitokinlerin diğer varyantlarının rolünü incelemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır (71).

Huang G ve arkadaşlarının hipertansif Çin popülasyonunda yaptığı IL-1β CT polimorfizmi ve KB arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada; IL-1β' nın geniş fizyolojik kapasitesinde önemli proinflamatuar sitokin olup önceki araştırmalarda esansiyel HT hastalarında IL-1β seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve IL-1β gen polimorfizmi ile KB seviyeleri arasındaki ilişkiyi test etmek için aile temelli yapı kullanılmış, erkeklerde IL-1β alleli taşıyıcılarının T homozigotlarına kıyasla daha düşük sistolik KB düzeyleri bulunduğu saptanmış, buna karşılık kadınlarda IL-1β geni ve KB seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamış ve sonuç olarak HT hastalarından KB kontrolünde IL-1β CT polimorfizminin önemli bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır (72).

Peeters AC ve arkadaslarının yaptığı esansiyel HT' un patogenezinde immün yanıttaki anormalliklerin rol oynadığını öne süren çalışmaların olması ve proinflamatuar sitokinlerin TNF-α ve IL-1β'nın ve IL-1 reseptör antagonist(IL-1ra) anti-inflamatuar sitokinlerinin dolaşımdaki konsantrasyonlarını ve ex-vivo ürteimini değerlendirmeyi hedefleyen esansiyel HT' lu ve sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada TNF, IL-1, IL-6 konsantrasyonları esansiyel HT hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık göstermemiş, aksine esansiyel HT hastalarında IL-1ra 'nın dolaşımdaki seviyeleri daha yüksek bulunmuş, tam kan ex-vivo olarak lipopolisakkarit ile stimüle edildiğinde hipertansif hastalarda artmış IL-1 ve IL-6 üretim kapasitesinin varlığı ancak TNF üretiminin daha düşük olduğu bulunmuş, IL-1ra üretim kapasitesi hastalar ve kontroller arasında farklılık göstermemiştir (73).

Dalekos GN ve arkadaşlarının yaptığı esansiyel HT' lu hastaların sistemik dolaşımda IL-1β serum düzeylerinde artış; Hipertansif hastalarda aterogenez için risk faktörü mü? sorusuna yanıt arayan çalışmasında esansiyel HT 'lu hastaların sistemik dolaşımda yüksek konsantrasyonda IL-1β varlığının ve hücresel bağışıklık aktivasyon göstergelerinin bulunmadığını göstermiş ve IL-1β'nın esansiyel HT patogenezinde rol oynayabileceğini

söylemiştir. Buna ek olarak yüksek IL-1β düzeylerinin sadece esansiyel HT ‘lu hasta hasta grubunda atheromatozisdeki lipid göstereleri ile ilişkili olduğunu söylemiştir. IL-1β’ nın esansiyel HT’ da patojenik bir önemi olup olmadığına yönelik bir girişim için daha fazla çalışma olması gerektiğini ancak bu bulgular ile esansiyel HT’ lu hastalarda yüksek IL-1β düzeylerinin ek ve belki de bağımsız risk faktörü olduğunun ileri sürülebileceği şeklinde belirtmişlerdir (74).

Yine Dalekos GN ve arkadaslarının yaptığı herhangibir ilaç tedavisinden önce 114 esansiyel HT’lu hastaların dolaşımdaki IL-1β ve çözünür IL-2 reseptör düzeylerini belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmada IL-2 reseptörleri saptanmazken, hastaların %59,6 ‘snda artmış IL-1β düzeyleri bulmuşlar ve IL-1β seviyeleri hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış, bunun sonucunda da esansiyel HT’u olan hastaların yüksek IL-1β seviyesine sahip oldukları, ancak serumlarında hücresel bağışıklık aktivasyonunun göstergesi olmadığını söylemişlerdir (75).

Mehaffey E ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre; birçok hipertansif hayvan modelinde TNF-α antagonizmasının hipertansif yanıtları hafifletmiş olduğu gösterilmiş olsa da aksine bulgular TNF-α’ nın direk sistemik uygulanmasının genellikle hipotansif ve natriüretik tepkileri uyardığını göstermiştir. Bu da tuza duyarlı hipertansiyonda TNF-α’nın karşı düzenleyici rol oynadığını gösterdiğini; bunun TNF-α’ nın 2 hücre yüzey reseptörünün (reseptör tip 1 ve tip 2) farklı aktiviteleri TNF-α’ nın çelişkili sonuçlarını açıklayabileceğini belirtilmiştir.(76).

Yao YS ve arkadaşlarının yaptığı; Asya popülasyonunda TNF-α yükseltici-308G/A polimorfizmi ve esansiyel HT arasındaki ilişkiyi araştıran bir meta-analizde;(9 çalışma 1437 vaka ve 1487 kontrol ile birlikte) en azından Asya nüfusunda TNF-α 308G/A polimorfizminin esansiyel HT riskini arttırabileceği konusunda önceki bulguları destekliklerini göstermişlerdir (77).

Justin Rucker A ve arkadaşları; makrofajlar tarafından üretilen proinlamatuar sitokinler TNF-α ve IL-1β’ nın kan basıncında yükselme ve dolayısıyla hedef organ hasarına neden olduklarını, bununla birlikte bu sitokinlerin etkilediği dokuları ve HT sırasında uyardığı sinyal yollarını belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç olduğundan bahsetmişlerdir(78).

Virdis A ve arkadaşları insanlarda esansiyel HT'u kronik düşük dereceli inflamatuar durumun bir kanıtı olarak ortaya koyan çalışmaların çoğunda; esansiyel HT hastalarında CRP, TNF-α, IL-6 veya adezyon molekülleri ile vasküler değişiklikler arasında sıkı ve bağımsız bir ilişki ortaya çıktığını söylemişlerdir (79).

Navorro Gonzalez JF ve arkadaşlarının yaptığı yeni tanı esansiyel HT' u olan hastalarda TNF-α ile hedef organ hasarının birlikteliğini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada inflamasyonun hedef organ hasarı gelişimine katılabileceğini ve esansiyel HT' da hedef organ hasarı ile hasarın ilerlemesi yönünde TNF-α aktivitesinin engellenmesinin etkisinin olabileceğini söylemişlerdir (80).

Bautista LE ve arkadaşlarının yaptığı; enflamasyon belirteçleri (CRP, IL-6, TNF-α) ile esansiyel HT arasındaki bağımsız ilişkiyi araştıran çalışmalarında; 196 sağlıklı bireyin randomize örneklerini almışlar ve görünüşte sağlıklı kişilerde TNF-α ve IL-6' nın yüksek kan basıncı için bağımsız risk faktörleri olabileceğini düşündürmekte olduğunu ve bununla birlikte yüksek inflamasyon belirteçleri ile yüksek kan basıncı arasındaki zamansal ilişkinin prospektif kohort çalışmalarla belirlenmesi gerektiğini söylemişlerdir (81).

Bizim çalışmamızda; uç organ hasarı göstergelerinden olan göz dibi incelemesinde; Gruplar arasında(PreHT, Evre 1HT, Evre 2HT) geliş ve 3. ay göz dibi dağılımları arasında anlamlı değişim gözlenmemiş ve gruplar tek tek kendi içerisinde bakılan geliş ve 3. ay göz dibi dağılımları arasında da istatiktiksel olarak anlamlı değişim gözlenmemiştir.

Yine çalışmamızda uç organ hasarı göstergelerinden olan spot idrarda mikroalbumin miktarında grupların (PreHT, Evre 1HT, Evre 2HT) başlangıç ve 3. ay ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmezken; Evre 2HT hastalarında 3.ay spot idrarda mikroalbumin ortalamaları başlangıç spot idrar mikroalbumin ortamalarından anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,039$). Her üç grupta da spot idrarda mikroalbumin düşüşü olmuştur ancak en yoğun tedavi ve yaşam tarzı değişikliği önerisi Evre 2 HT hastalarda yapıldığı için muhtemelen bu grupta düşüş daha anlamlı izlendi. Yine Evre 2HT hastalarında 3. ay albumin ortalamaları başlangıç ortalamalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.004$). Albumin her üç grupta da düşmüştür ancak en sıkı diyet tedavisi Evre 2HT yapıldığı için bu gruptaki düşüşün daha anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

.

Çalışmamızda organ hasarı, ateroskleroz açısından baktığımız; sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK ile grupların (PreHT, Evre 1HT, Evre 2HT) ortalamaları arasında istatiktiksel olarak anlamlı farklılık gözlememekle birlikte, PreHT bireylerin 3.ay sağ BİK, sol BİK ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatiktiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (sırasıyla p=0,016,p=0.014). Yine Evre 2 hipertansiyonlu hastalarda; 3. ay sağ BİK, sol BİK ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatiktiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(sırasıyla p=0.007,p=0,042). Evre 1 hastalarında sağ ve sol BİK anlamlı olmamakla birlikte azalma olması tedavi ve yaşam tarzı değişikliğine bağlanmakla birlikte benzer etkinin karotis intima kalınlığında görülmemesi bu 2 arter grubunun endotelyal remodelling kinetiklerinin farklı olmasına bağlanabilir.

Baktığımız başka bir inflamasyon göstergesi olan CRP ile grupların (PreHT, Evre 1HT, Evre 2HT) başlangıç ve 3. ay ortalamaları arasında istatiktiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken; bununla birlikte Evre 1HT hastalarının 3.ay CRP ortalamaları başlangıç ortalamalarından istatiktiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine PreHT bireylerin TNF-α başlangıç- 3.ay fark değerleri ile CRP başlangıç-3.ay fark değerleri arasında pozitif yönde istatiktiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir (p=0,043). Anlamlı olmasa da PreHT bireylerde CRP değerinde düşüş vardır.

Literatürde HT regülasyonu ile uç organ hasarı ve ateroskleroz ile yapılan çalışmalara baktığımızda, Cai JY ve arkadaşlarının uzun yıllardır HT nedeniyle takip edilen hastaların ultrasonik ölçümler, vasküler endotel fonksiyonları ve proinflamatuar faktörler arasındaki ilişkiyi incelemiş olup sonuç olarak; esansiyel HT süreci uzadıkça sol ventriküler yeniden modelleme ve endotel hasarında daha belirgin değişiklikler bulunmuş. Proinflamatuar faktörler, endotel hasarını ve sol ventriküler yeniden modellemeyi teşvik ettiği ve vasküler endotelyal hasar ve proinflamatuar mediyatörlerin aterosklerozun ana promotörleri olduğu sonucuna varmışlardır (82).

Tsioufis C ve arkadaşlarının erkek esansiyel HT'li hastalarda yaptığı çalışmada spot mikroalbuminüri artmış CRP düzeyleri ile birlikte görülmüştür(83). Yine Tsioufis C ve arkadasları ayaktan esansiyel HT 'li ek hastalığı olmayan 296 kişilik hastalık grubunda çalışmada tedavi edilmemiş HT hastalarında; CRP ve ADMA (asimetrik dimetil arjinin) düzeylerindeki artışın mikroalbüminüri, vasküler böbrek hasarı ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (84).

Cottone S ve arkadaşlarının yaptığı esansiyel HT' da CRP'nin oksidatif stres ve endotelyal aktivasyon ile ilişkisini inceleyen çalışmalarında, EHT'da CRP ve TNF-α gibi inflamatuar moleküllerin arttığını ve hem oksidatif stres hem de endotelyal aktivasyon ile ilişkili olduğunu gösterdiklerini söylemişlerdir (85).

Mahmud A ve arkadaşlarının yaptığı esansiyel HT' da arteriyel sertliğin sistemik inflamasyon ile ilişkisini inceledikleri çalışmada; sistemik inflamasyonun bir göstegesi olan yüksek duyarlıklı CRP, EHT'da puls dalga hızı, aort sertliğinin bir göstergesi ve güç yansıtma indeksi, dalga yansımasının bir belirtisiyle bağımsız olarak ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (86).

Li CL ve arkadaşlarının yaptığı EHT' lu yaşlı hastalarda kan basıncı değişkenliği ile hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında; kan basıncı değişkenliğinin arterya karotis intima-media kalınlığı, mikroalbuminüri ve sol ventrikül kitle indeksi ile ilişkili olduğunu ve yaşlı hipertansif hastalarda hedef organ hasarının derecesini yansıtabileceğini söylemişlerdir (87).

Jastrzebski M ve arkadaşları HT hastalarında artan inflamatuar belirteç seviyeleri ile hedef organ hasarını inceledikleri çalışmalarında; CRP, fibrinojen, TNF-α ve Anti HSP60 antikorlarının serum düzeylerini ölçmüşlerdir. Sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik fonksiyon bozukluğu, karotid arter intima-media kalınlık ölçümü yapmışlar ve hedef organ hasarı olmadan inflamatuar belirteçlerin komplike olmayan HT' da yükselmediğini ifade etmişlerdir (88).

Manabe S ve arkadaşlarının yaptığı karotis arter hemodinamisi ile proinflamatuar sitokinler olan IL-6 ve CRP arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarında; hipertansif hastalarda karotis hemodinamisini gösteren parametrelerin ateroskleroz ve inflamasyon ile ilişkili olduğunu düşündüklerini söylemişlerdir (89).

Kramer H ve arkadaşlarının multietnik grupta yaptığı multietnik hastalar alınan veriler kullanılarak yapılan idrar albumin atılımı ile karotis arter intima-media kalınlığı, sol ventrikül kütlesi ve koroner arter kalsifikasyon skorları arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında; mikroalbüminürinin düşük seviyeleri de dahil olmak üzere daha yüksek

seviyeler bilinen kardiyovasküler hastalık bulunmayan yetişkinler arasında subklinik kardiyovasküler hastalık varlığını yansıtabileceğini söylemişlerdir (90).

Ateş I ve arkadaşlarının yaptığı; diyabetik olmayan hipertansif hastalarda asemptomatik organ hasarı ile solubl TNF benzeri molekülünün ilişkisinin incelendiği çalışmada anlamlı bir ilişki saptayamamışlardır (91).

Awua-Larbi S ve arkadaşlarının yaptığı; retinopatinin başlamasında önemi ortaya çıkan retinal mikrovasküler düzeydeki değişiklikler böbrek hasarının varlığına işaret edebilir mi? şeklinde olan çalışmanın sonucunda bizim çalışmamızda olduğu gibi retinopati ile nefropati arasında ilişki bulamamışlardır (92).

Çalışmamıza benzer şekilde Pruijm M ve arkadaşlarının yaptığı inflamatuar belirteçler ile böbrek fonksiyonlarının bağlantısının araştırıldığı çalışmada; genel popülasyonda böbrek fonksiyonu ile IL-6, IL-1β ve hs-CRP arasında anlamlı bir ilşki olduğunu ortaya koymadıklarını, bununla birlikte; TNF-α ile böbrek fonksiyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermekte, iltihaplanma ve böbrek fonksiyon bozukluğu arasında potansiyel bir bağlantıyı düşündürdüğü ve mikroalbüminüri ve inflamasyon arasındaki ilişkiyi doğruladığını söylemişlerdir (93).

Navarno-Gonzalez JF ve arkadaşlarının yaptığı; prehipertansiyonda inflamasyon ile mikroalbüminüri arasındaki ilişkiyi inceldikleri çalışmalarında; inflamasyon parametrelerinin prehipertansif hastalarda mikroalbüminüri ile belirgin ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu, bunun inflamasyonun bu bireylerde erken vasküler ya da hedef organ hasarı için patojenik bir faktör olabileceğini düşündürdüğünü söylemişlerdir (94).

Yu X ve arkadaşlarının yaptığı; TNF-α ve IL-6' nın hipertansif böbrek hasarı korelasyonunu incelemek için yaptıkları çalışmada; serum TNF-α ve IL-6 düzeyleri esansiyel HT olan hastalarda normotansif gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bununla birlikte idrar albümin atılım miktarı da serum TNF-α ve IL-6 düzeyleri ile orantılı olarak arttığını hem TNF-α hem de IL-6'nın idrar albümin atılım miktarı ile pozitif korelasyonlu olduğu ancak aynı korelasyonu kan basıncı düzeyi ile göstermediklerini söylemişler. Sonuç olarak da TNF-α ve IL-6 'nın hipertansif hastalarda belirgin olarak arttığını ve hipertansif böbrek hasarı gelişiminde önemli rol oynayabileceğini söylemişlerdir (95).

Shantha GP ve arkadaşlarının yaptığı; hipertansif olgularda mikroalbüminüri birlikteliğinde cinsiyetin rolünü inceledikleri kesitsel çalışmada; mikroalbüminüri ve hs-CRP arasındaki ilişki tüm hipertansif hastalarda tutarlı, bununla birlikte mikroalbüminüri sadece erkekler ve premenopozal kadınlarda izlendiğini belirtmişlerdir (96).

Assadi F' nin esansiyel HT' lu çocuk ve ergenlerde yaptığı sol ventrikül hipertrofisi ile mikroalbüminüri ve CRP arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; sol ventrikül hipertrofisi ve CRP arasındaki ilişkinin gücü, temel esansiyel HT'u olan çocuklarda ve ergenlerde mikroalbüminüriye eşdeğer olduğunu bildirmişlerdir (97).

Ofasu-Apiah W ve arkadaşlarının PEG IL-2(polietilen glikole) ve IL-2 nin spontan hipertansif sıçanlarda esansiyel HT ve hücresel immün fonksiyon üzerine etkilerine ilişkin yaptıkları çalışmada; PEG IL-2 veya IL-2' nin yetişkinlikte spontan hipertansif sıçanlarda bulunan kusurlu Ts hücre aktivitesini düzelttiği ancak immün anormalliğin düzeltilmesinde HT' nun zayıflatılamadığını göstermişlerdir(98).Tuttle RS ve arkadaşlarının yaptığı bolus IL-2(5000 units/kg s.c) enjeksiyonu sonrası spontan hipertansif sıçanlarda IL-2 nin KB yükselmesini engellediği ve normotansif seviyelere düşmesini sağladığını göstemişler. İkinci çalışmada da tek bir dozun etkilerinin en az 6 ay devam ettiğini ve toksik veya istenmeyen etkiler gözlenmediğini göstermişlerdir. Goldblatt, tek böbrekli Wister-Kyota sıçanlarında ise KB, IL-2' den etkilenmemişir (99). Bizim çalışmamızda da IL-2 ile bakılan gruplar arasında anlamlı istatistik korelasyon gözlenmemişti.

Çalışmamızda; Grupların başlangıç HDL ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Evre 2 hastaların HDL ortalamaları Evre 1 hastalardan yüksek bulunmuş, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Evre 2 hastaların 3.ay HDL ortalamaları Başlangıç HDL ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Evre 1 hastaların 3.ay T.kolesterol ortalamaları başlangıç T.kolesterol ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Sonuçların bireylerin beslenme alışkanlğı ve yaşam tarzı değişikliği önerilerine uyumunda değişkenliğe bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde Ateroskleroz-HT, HDL T.Kolesterol ile yapılan çalışmalarda: Triantafyllidi H ve arkadaşlarının yaptığı EHT' lu orta yaş kadınlarda HDL seviyesi ile Karotis aterosklerozu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; artmış HDL-C, esansiyel HT' lu

orta yaş kadınlarda ateroskleroza bağlı olmadığını ve dolayısıyla toplam kardiyovasküler risk tahmini ve tedavi planlanmasına katkıda bulunabileceğinin öngörülebileceğini söylemişler(100). Ferrara LA ve arkadaşlarının yaptığı; serum kolesterol düzeyinin kan basıncı düzenlenmesindeki etkisini inceleyen çalışmalarında; yeni tanı HT hastalarında bile kolesterol düzeylerinin adrenerjik uyarıma kan basıncın yanıtını etkileyebileceğini ve hedef organ hastalığına yol açmayı desteklediğini söylemişlerdir(101).

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Birincisi çalışmamızda vaka sayısı göreceli olarak az idi. Temel sebebi sıkı dışlama kriterlerimizdi. Çok sayıda hasta DM, kalp yetmezliği ya da KAH, KBY, tiroid fonksiyon bozuklukları, prolaktinoma gibi eşlik eden komorbiditelerden dolayı çalışmadan dışlandı. Diğer taraftan, poliklinik kontrollerine düzenli olarak gelmeyen ya da laboratuar incelemelerinde herhangi bir nedenden dolayı eksiklik olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. İkinci limitasyon olarak takip süresi kısalığı gösterilebilir. Daha uzun takip süresinin sonuçlarımızın anlamlılığı üzerine etkisi olacağını düşünmekteyiz. Bu çalışma Türk populasyonu üzerinde yapılmış olup genetik faktörlerin yanısıra diyet ya da yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerinde etkisi olabileceğinden dolayı çalışmamızın sonuçları diğer populasyonlara genellenmesi doğru olmayabilir. Son olarak yaşam tarzı değişiklikleri ya da medikal tedavinin çalışmamızın primer parametreleri olan IL-1β, IL-2, TNF-α düzeyleri üzerine etkisi olabilir. Gelecekte bireylerin diyetsel alışkanlıkları ve fiziksel aktivitelerinin de dikkate alındığı bir çalışma planlanabilir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Grupların başlangıçta bakılan inflamasyon markerları ile endorgan hasarı ve ateroskleroz (sağ KİK, sol KİK, sağ BİK, sol BİK) yönünden fark bulunmamış ancak farklı evre HT hastalarında başlangıç ve 3.ayda TA regülasyonu sonrası PreHT' da başlangıç ve 3.ayda sağ BİK, sol BİK anlamlı azalma olması ve Evre 2HT hastalarında başlangıç ile 3. ay arasında sol BİK kalınlığında azalma, spot idrarda mikroalbumin miktarında düşme, IL-1β'daki anlamlı azalma olması bize HT evresi arttıkça subklinik inflamasyon şiddetinin, aterosklerozun, uç organ hasarının arttığını ve TA regülasyonu sonrasında da inflamasyonun daha şiddetli olduğu grupta daha anlamlı düşüş olduğunu göstermiştir. Ancak geniş ölçekli ve daha uzun takip süreli çalışmalarla daha anlamlı bir sonuca varacağımızı düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1-Nadar SK, Tayebjee MH, Messerli F, ve ark. Target organ damage in hypertension: pathophysiology and implications for drug therapy. Curr Pharm Des 2006; 12. 1581-92.

2-Mark H. Beers, Robert Berkow, Arterial Hypertension. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed.1999 : 1629-48

3-Arend WP AJ, Clemmons DR ve ark. Goldman's Cecil Medicine. 2015. 374-80.

4- Paul AJ OS, Carter BL ve ark. .Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee(JNC8). JAMA 2014; 311. 507-2

5- Schmieder RE. End organ damage in hypertension. Dtsch Arztebl Int 2010; 107. 866-73.

6-Fuster V KB. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. National Academies Press (US). 2010.

7-Chobanian AV BG, Black HR, ve ark. The The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289. 2560.

8-Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, ve ark. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34. 2159-219.

9-Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. JAMA; 289:2363-9, 2003.

10-Weber MA, Schiffrin EL, White WB, ve ark. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society 47

of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16. 14-26.

11-Altun B, Arici M, Nergizoglu G, ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23. 1817-23.

12-Boersma E, Keil U, De Bacquer D, De Backer G, Pyorala K, Poldermans D, Leprotti C, Pilotto L, de Swart E, Deckers JW, Heidrich J, Sans S, Kotseva K, Wood D, Ambrosio GB: Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. J Hypertens, 21(10):1831-1840, 2003.

13-Arici M, Birdane A, Guler K, ve ark. [Turkish Hypertension Consensus Report]. Turk Kardiyol Dern Ars 2015; 43. 402-9.

14-O'Brien E, Waeber B, Parati G, ve ark. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ 2001; 322. 531-6.

15-Bonow RO MD, Zipes DP, Libby P, *Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition*. Vol. chapter 45-6. 2011. –

16-Türkoglu S, Abacı A : Secodary Hypertension.Turkiye Klinikleri J Int Med Sci, 1(33): 41-49, 2005.

17-Longo DI KD, Jameson JL ve ark, *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. 2014. 2042-8.

18- Birdane A, Uyarel H, Barçın C, Erdoğan D, Ertaş FS, Yıldız A, Aksakal E, Ülgen MS, Erdine S, HİPERTANSİYON BÜLTENİ
Hipertansiyon Çalışma Grubu'nun online yayınlanan "Hipertansiyon Haber Bülteni Yıl:1 Sayı:1 / Ekim 2014" bilimsel yayını

19-Ö K. Temel Kardiyoloji. 2011; Bölüm 11.

20-64. Cutler JA, Follman D, Allender PS: Randomized trials of sodium reduction: an overview. Am J Clin Nutr 1997; 65 (Suppl): 643-51

21-Dasgupta K, Quinn RR, Zarnke KB, ve ark. The 2014 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. Can J Cardiol 2014; 30. 485-501.

22- Erdem Y, Arici M, Altun B, ve ark. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population: SALTURK study. Blood Press 2010; 19. 313-8.

23-www.tkd.org.tr/kilavuz/k03/4_18029.htm?wbnum=1106

24-Ornelissen VA Fagard RH. Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. Hypertension 2005; 46. 667-75.

25-Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, ve ark. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25. 1105-87.

26-Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, ve ark. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289. 2534-44.

27-Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, ve ark. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2006; 24. 2131-41.

28-Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. Arch Intern Med 164: 1389-94, 2004

29-Gorre F, Vandekerchkove H. Beta-blockers: focus on mechanism of action. Which beta-blocker, when and why ? Acta Cardiol 56: 565-70, 2010.

30- Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: A randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. BMJ 298: 1152-7, 1989.

31- Laurence DR, Bennett PN: Kidney and urinary tract. Diuretics. in Clinical Pharmacology. Laurence DR, Bennett PN. (eds.) Seventh Ed. ELBs with Churchill Livingstone Edinburgh, 1992, p. 459-47

32- Sobel BJ, Bakris GL: Treatment of the hypertensive patient in hypertension. A Clinicians Guide to diagnosis and Treatment. Sobel BJ, Bakris GL. (Eds.) Hanley and Belfur Inc. /Philadelphia, 1995, p. 29-46

33- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 2007;58:513-22.

34-Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-71.

35-Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:2844-50.

36-Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). Hurst's The Heart. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2000:1065-1093.

37-4. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. Cell Tissue Res 2009;335:191-203.

38-Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. Curr Atheroscler Rep 2008;10:164-70.

39-Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. Nutr Rev 2007;65(12 Pt 2):S140-6.

40-O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. J Am Coll Cardiol 2008;51:249-55.

41-Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelialdysfunction. Basic Res Cardiol 2008;103:398-406.

42-Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? Atherosclerosis 2008;200:1-12.

43-Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, Tian J, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. Proc Natl Acad Sci U S A 1995;92:8264-8.

44-Abdalla Abbas M, Guenther A, Galantucci S, Fawi G, Comi G, Kwan J, et al. Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. Open Neurol J 2008;2:20-4.

45-Alizadeh Dehnavi R, de Roos A, Rabelink TJ, van Pelt J, Wensink MJ, Romijn JA, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. Atherosclerosis 2008;200:417-23.

46-14. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. Coron Artery Dis 2009;20:15-20.

47-Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Oie E, et al. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? Prog Cardiovasc Dis 2008;51:183-94.

48-Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. J Periodontol 2008;79(8 Suppl):1544-51.

49-Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk ofcardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997;336:973 9.

50-Dr Gene MayerProfessor Department of Pathology, Microbiology and Immunology University of South Carolina School of Medicine

51- http://www.microbiologybook.org/Turkish-immunol/immunolchapter13turk.htm

52- Schmieder RE. End organ damage in hypertension. Dtsch Arztebl Int 2010; 107. 866- 73.

53- Zipes DP LP, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition 2005; Elsevier Saunders.

54- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, ve ark. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7. 79-108. 50

55- Hogg K, Swedberg KMcMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43. 317-27.

56- Okin PM, Jern S, Devereux RB, ve ark. Effect of obesity on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients : the losartan intervention for endpoint (LIFE) reduction in hypertension study. Hypertension 2000; 35. 13-8

57-Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, ve ark. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. Hypertension 2003; 41. 218-23.

58-Bauer M, Caviezel S, Teynor A, ve ark. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss Med Wkly 2012; 142. w13705. 51

59-Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, ve ark. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96. 1432-7.

60-Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, ve ark. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106. 2422-7.

61-https://www.slideshare.net/mbolmez/ateroskleroz

62-Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. Journal of the American College of Cardiology 2002 Vol. 39, No. 2, 257-265

63-Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, ve ark. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. J Hum Hypertens 2002; 16. 399- 404.

64-Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 43. S1-290.

65-Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, ve ark. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375. 2073-81.

66-Wong TY, Klein R, Sharrett AR, ve ark. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA 2002; 287. 1153-9.

67-Andros V. Uncontrolled blood pressure in a treated, high-risk managed care population. Am J Manag Care, 2005; 11: 215-19.

68-Madej A, Buldak L, Basiak M, Szkrobka W, Dulawa A, Okopien B.The effects of 1 month monocytes to secrete inflammatory cytokines.Int JClin Pharmacol Ther. 2009 Nov;47(11):686-94.

69- Virdis A, Dell'Agnello U, Taddei S Impact of inflammation on vascular disease in hypertension.Maturitas. 2014 Jul;78(3):179-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012. Epub 2014 Apr 24.

70--ShelestA, KovalevaJ, ShelestB. The obesity impact on inflammatory markers in patients with arterial hypertension. Georgian Med News. 2016 Jun;(255):81-5.

71KhawajaMR, TajF, SaleheenD, AhmadU, ChohanMO, JafarT, FrossardPMAssociation stu dy of two interleukin-1 gene loci with essential hypertension in a Pakistani Pathanpopulation. - J Hum Hypertens. 2008 Jan;22(1):60-2. Epub 2007 Jul 5.

72-HuangG, Niu T, PengS, LingD, LiuJ, ZhangX, XuX.Association between the interleukin-1beta C(-511)T polymorphism and blood pressure in aChinese hypertensive population. - Immunol Lett. 2004 Feb 15;91(2-3):159-62

73PeetersAC, NeteaMG, JanssenMC, KullbergBJ, VanderMeerJW, ThienTProinflammatory cytokines in patients with essential hypertension.EurJClinInvest. 2001 Jan;31(1):31-6.

74DalekosGN, ElisafM, BairaktariE, TsolasO, SiamopoulosKC.Increased serum levels of inte rleukin1β inthe systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients? J Lab Clin Med. 1997 Mar;129(3):300-8.

75-DalekosGN, ElisafMS, PapagalanisN, TzallasC, Siamopoulos KC Elevated interleukin 1β in the circulation of patients with essential hypertension before any drug therapy: a pilot study.Eur J Clin Invest. 1996 Oct;26(10):936-9.

76-Mehaffey E, Majid DSATumor necrosis factor-α, kidney function, and hypertension.Am JPhysiol Renal Physiol. 2017 Oct 1;313(4):F1005-F1008.

77-YaoYS, ChangWW Jin YL. Association between TNF-a promoter -308G/A polymorphism and essential hypertension in the Asian population: A meta-analysis.ReninAngiotensin Aldosterone Syst. 2017 Oct-Dec;18(4):1470320317741066.

78-JustinRuckerA, CrowleySD. The role of macrophages in hypertension and its complications. -Pflugers Arch. 2017 Apr;469(3-4):419-430. doi: 10.1007/s00424-017-1950-x. Epub 2017 Mar 1.

79-VirdisA, Dell'AgnelloU, TaddeiS.Impact of inflammation on vascular disease in hypertension.Maturitas. 2014 Jul;78(3):179-83. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.012. Epub 2014 Apr 24.

80-Navarro-González JF, MoraC, MurosM, JarqueA, HerreraH, GarcíaJ Association of tumor necrosis factor-alpha with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension.JHypertens. 2008 Nov;26(11):2168-75.

81-BautistaLE, VeraLM, ArenasIA, GamarraG. Independentç association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, andTNF-alpha) and essential hypertension.J Hum Hypertens. 2005 Feb;19(2):149-54.

82-Cai JY, ZhaiGL, GaoW, Zhu L, Li Y. [A study of the relationship between remodeling of left ventricle and endothelial injury and pro-inflammatory mediators in different stages of essential hypertension].[Article in Chinese] Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2008 Dec;20(12):743-5

83-Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Vasiliadou C, Chartzoulakis G, Tousoulis D, Manolis A, Stefanadis C, Kallikazaros IDiverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin18 and soluble CD40 ligand in male essential hypertensive subject s.Am J Hypertens. 2006 May;19(5):462-6.

84-TsioufisC, DimitriadisK, Andrikou E, Thomopoulos C, Tsiachris D, Stefanadi E, Mihas C, MiliouA, PapademetriouV, StefanadisC.ADMA, CRPand albuminuria in untreated essenti al hypertension:a crosssectionalstudy. AmJKidney Dis. 2010 Jun;55(6):1050-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.024. Epub 2010 Feb 26.

85-CottoneSMulèG, NardiE, VadalàA, GuarneriM, BriolottaC, ArsenaR,PalermoA, RiccobeneR, CerasolaGRelation of C-reactive protein to oxidative stress and to endothelial activation in essential hypertension.Am JHypertens. 2006 Mar;19(3):313-8.

86-MahmudA, FeelyJArterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension.Hypertension. 2005 Nov;46(5):1118-22. Epub 2005 Oct 10.

87-LiCL, LiuR, WangJR, YangJ. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in elderly patients. EurRevMedPharmacolSci. 2017 Dec;21(23):5451-5455.

88-JastrzebskiM, CzarneckaD, RajzerM, Kawecka-JaszczK Increased levels of inflammatory markers in hypertensives with target organ damage. KardiolPol. 2006 Aug;64(8):802-9; discussion 810-1.

89-ManabeS, OkuraT, WatanabeS, HigakiJ. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension. JHumHypertens. 2005;19(10):787-91.

90-Kramer H, JacobsDr Jr, BildD, PostW, SaadMF, DetranoR, TracyR, CooperR, LiuK Urine albumin excretion and subclinical cardiovascular disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Hypertension. 2005 Jul;46(1):38-43. Epub 2005 Jun 13.

91-AtesI, OzkayarN, AkyelF, TopcuogluC, AkyelS, BarçaAN, DedeF. The relationship between asymptomatic organ damage, and serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) and Interleukin-17A (IL-17A) levels in non-diabetic hypertensive patients. BMCNephrol. 2014 Oct 1;15:159. doi: 10.1186/1471-2369-15-159.

92-Awua-LarbiS, WongTY, CotchMF, Durazo-ArvizuR, JacobsDRJr,
KleinBE, Klein R, Lima J, Liu K, Kramer H.Retinal arteriolar caliber and urine albumin excretion: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.NephrolDialTransplant. 2011 Nov;26(11):3523-8. doi: 10.1093/ndt/gfr095. Epub 2011 Mar 11.

93-PruijmM, PonteB, VollenweiderP, MooserV, PaccaudF, WaeberG, Marques-Vidal P, BurnierM, BochudM Not all inflammatory markers are linked to kidney function: results from a population-based study. AmJNephrol. 2012;35(3):288-94. doi: 10.1159/000335934. Epub 2012 Mar 6.

94-Navarro-GonzálezJF, MoraC, MurosM, GarcíaJ, DonateJ, CazañaV Relationship between inflammation and microalbuminuria in prehypertension. JHumHypertens. 2013 Feb;27(2):119-25. doi: 10.1038/jhh.2011.118. Epub 2012 Jan 26.

95-YuX, YangZ, YuM Correlation of tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 with hypertensive renal damage. RenFail. 2010 May;32(4):475-9. doi: 10.3109/08860221003664280.

96-ShanthaGP, KumarAA, BharadhiMK, ArthurP. Role of gender in the associations of microalbuminuria with inflammatory markers in hypertensive subjects: a cross-sectional study. KidneyBloodPressRes. 2009;32(6):434-9. doi: 10.1159/000266477. Epub 2009 Dec 17.

97-AssadiF. Relation of left ventricular hypertrophy to microalbuminuria and C-reactive protein in children and adolescents with essential hypertension. PediatrCardiol. 2008 May; 29(3):580-4. Epub 2007 Nov 29

98-Ofosu-AppiahW, RuggieroC, DzielakDJ, AntzelevitchC. The effects of PEG-interleukin-2 and interleukin2 on essential hypertension and cellular immunefunction in the spontaneously hypertensive rat.Clin Exp Hypertens. 1993 Mar;15(2):435-57.

99-TuttleRS, BoppanaDP.Antihypertensive effect of interleukin-2.Hypertension. 1990 Jan;15(1):89-94.

100-TriantafyllidiH, PavlidisG, TrivilouP, IkonomidisI, TzortzisS, XenogiannisI, Schoinas A, Lekakis J. The Association of Elevated HDL Levels With Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women With Untreated Essential Hypertension. Angiology. 2015 Nov;66(10):904-10. doi: 10.1177/0003319715572679. Epub 2015 Feb 18

101-FerraraLA, GuidaL, IannuzziR, CelentanoA, LionelloF Serum cholesterol affects blood pressure regulation. J HumHypertens. 2002 May;16(5):337-43.