



T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DİYABETİK OLMAYAN PREHİPERTANSİF
HASTALARDA MİKROALBUMÜNÜRİ
SIKLIĞI VE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİNİN TESPİTİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Elif ANIK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU

Diyarbakır 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER -----	iii
ÖNSÖZ -----	iv
KISALTMALAR -----	v
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ -----	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ -----	7
2. GENEL BİLGİLER -----	9
2.1.Hipertansiyon tanım ve sınıflaması -----	9
2.2. Prevelans: -----	13
2.3. Epidemiyoloji-----	14
2.4. Etyoloji -----	14
2.5. Prehipertansiyon Ve Kardiyovasküler Risk: -----	15
2.6. Prehipertansiyondan kalıcı hipertansiyona ilerleme-----	16
2.7. Başlıca Sekonder hipertansiyon nedenleri -----	17
2.8. Hipertansiyon patofizyolojisi-----	22
2.9.Hipertansiyona bağlı komplikasyonlar ve hedef organlardaki değişiklikler-----	26
2.10. Hipertansiyonun böbrek bulguları ve Mikroalbuminüri ----	29
2.10.1. Mikroalbuminüri -----	30
2.10.2. Albüminüri patofizyolojisi -----	32
2.10.3. Proteinüri tipleri -----	35
2.10.4. Mikroalbuminürinin klinik anlamı-----	38
2.11. Klinik değerlendirme -----	44
2.12. Laboratuvar incelemeleri -----	45
2.13. Tedavi-----	49
2.13.1. Prehipertansiyonda koruyucu tedavi-----	49
2.14. Albüminürinin azaltılmasında tedavi-----	57
2.15. Albüminüri azaltıcı tedavinin kardiyovasküler sonlanma noktaları üzerine	

etkisi -----	59
--------------	----

3. MATERYAL-METOD -----	60
4. BULGULAR -----	61
5. TARTIŞMA -----	67
6. ÖZET -----	70
7. SUMMARY -----	72
9. KAYNAKLAR-----	74

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan; bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliğin gereklerini bize öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A. B. D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ' a asistanlık eğitimime büyük katkıları olan bütün değerli öğretim üyeleri, Prof.Dr.Muhsin KAYA, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ. Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Kendal YALÇIN a teşekkürlerimi sunarım.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümünden 2. yıl önce yatay geçişle geldim. Memleketim Diyarbakır'da Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümünde bulunduğum süre gerek manevi açıdan gerekse eğitimime katkısı açısından bana büyük fayda sağlamıştır. Çalışma süresince benimle olduğu gibi tüm asistanlarla birebir ilgilenen, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye bölümüne alışmamda ve tezimi oluşturmamda büyük emeği geçen tez danışmanım İç Hastalıkları Prof. Dr. Ali Kemal KADIROĞLU hocama ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Her türlü sorunumuzu paylaştığımız tezimi hazırlarken bana yardımcı olan abimiz Uzm. Dr. Yaşar Yıldırım 'a ve tüm Nefroloji bölümüne teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ve sevgili dostum Mehmet Filiz'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Elif ANIK

KISALTMALAR

KB	: Kan basıncı
HT	: Hipertansiyon
JNC	: Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee)
ESH-ESC	: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu - Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension - European Society of Cardiology)
RAAS	: Renin anjiyotensin aldosteron sistemi
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzimi (Angiotensin converting enzyme)
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
AT-II	: Anjiyotensin-II
NO	: Nitrik oksit
SSS	: Santral sinir sistemi
NE	: Norepinefrin
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high density lipoprotein)
KVH	: Kardiovasküler hastalık
KBH	: Kronik Böbrek hastalığı
MAU	: Mikroalbuminüri
DM	: Diabetes mellitus
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diastolik kan basıncı
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)
ARB	: Anjiyotensin-2 reseptör blokleri
DÜ	: Diüretik
VKI –BMI	: Vücut kitle indeksi
GKD	: Glomerüler kapiller duvardan
SD	: Slit diyafragman

Vwf	:Von Willebrand Faktörü
IDH	:İzole Diyastolik Hipertansiyon
ISH	:İzole Sistolik Hipertansiyon

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1: JNC-7 (2003) Bildirisine Göre Kan Basıncı (KB) nın Sınıflandırılması ve Hipertansiyon (HT)'un Evrenlenmesi KB Sınıflandırması:

Tablo 2: Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Tablo 3: ESH-ESC/2007 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre Kan Basıncı Düzeylerinin (mmHg) Tanımlamaları ve Sınıflandırılması

Tablo:4: Hipertansiyona Bağlı Gelişen Komplikasyonlar (48)

Tablo 5: Albuminüri tanım ve sınır değerleri

Tablo 6: Hipertansiyonlu hastalarda laboratuvar incelemeleri

Tablo 7: Kardiyovasküler Prognozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Risk Faktörleri

Tablo 8: Prehipertansiyonda Tedavi Yönetimi

Tablo 9: Hipertansiyon yönteminde yaşam tarzı değişiklikleri

Tablo 10: Kan basıncı sınıflandırılması (JNC-7) ve tedavi yaklaşımı

Tablo 11: 18 yaş veya yetişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması ve yönetimi

Tablo12: Prehipertansif Bireylerin Tanımlayıcı Analiz Tablosu

Tablo 13: Mikroalbuminüri sıklığı

Tablo 14: Mikroalbuminüri hastaların özellikleri

Tablo 15: Normoalbuminürik Hastalarla Mikroalbuminürik Hastaların Karşılaştırılması

Tablo 16: Mikroalbuminüri hastalarda cinsiyete göre VKI dağılımı

Tablo 17: Mikroalbuminürik hastalarda sebze meyve tüketiminin cinsiyete göre dağılımı

Tablo 18: Prehipertansif Mikroalbuminürik Hastalarda Sigara İçme Durumu

Tablo 19: Mikroalbuminüri ile bağımsız değişkenlerin korelasyonu

Grafi 1: Prehipertansif Araştırma Grubundaki Cinsiyet Dağılımı Prehipertansif hastaların cinsiyet dağılımı % 61 kadın %39 erkek şeklindeydi.

Grafi 2- Prehipertansif Araştırma Grubundaki Günlük Aktivite Dağılım Grafiği

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, kan basıncını düzenleyen mekanizmaların regülasyonunda ki bozulmadır. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etyolojik veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Genetik altyapıyla birlikte kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörler, metabolik özellikleri gibi birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncında değişiklikler meydana gelir.

Prehipertansiyon ise hipertansiyon öncesi dönem olarak tanımlanır, hastalar ne normotansif ne de hipertansif olarak nitelendirilebilirler. 2003 Joint National Committee (JNC) raporunda tanımlanan ilk şekliyle prehipertansiyon SKB'nın 120-139 mmHg, DKB'nın 80-89 mmHg olması ile karakterizedir. Prehipertansif evrenin önemi hipertansiyona ilerleme göstermesinin yanında, yaşam tarzı değişiklikleri ile hipertansiyona ilerlemenin engellenebilir olmasıdır. Bu nedenle düşük risk grubundaki prehipertansif hastaların dahi yıllık düzenli takipleri yapılması önerilmektedir. Framingham çalışmasında tahmini hipertansiyon risk skorlaması yapılmış, yaş, BMI index, cinsiyet, hipertansif aile öyküsü, sigara içimi şeklindeki klinik değişkenlerle hipertansiyon riski hesaplanmıştır. Ancak ilerlemeyi belirleyen en önemli faktörlerin yaş ve cinsiyet olduğu bilinmektedir. Öyle ki kan basıncındaki artışın yaşla ilişkisi prevalans çalışmalarında 30 yaşında %10, 60 yaşında %30 olarak gösterilmiştir. Framingham Kalp Çalışma raporunda 55-65 yaş arası hipertansiyonu olmayan bireylerde bile yaşam boyu ılımlı hipertansiyon gelişme ihtimali yaklaşık olarak %90 olarak tahmin edilmektedir.(50) Erkeklerde prevalansın kadınlara göre nispeten daha fazla olduğu da bilinmektedir. (%39 & %23) (2) Yüksek riski olan hastalarda hipertansiyonun başlamasını ertelemek ve korumak için daha yoğun tedaviye başlanabileceği bildirilmiştir.

Prehipertansiyon hipertansiyona ilerleme dışında önemli bir klinik problemdir. Framingham Kalp çalışmasında prehipertansiyon saptanan hastaların 10 yıllık takiplerinde kardiyovasküler olay gelişim riski kadınlarda 2,5 erkeklerde ise 1,6 kat fazla bulunmuştur (43). Yine aynı çalışma sonucuna göre normo ve prehipertansif gruplar karşılaştırıldığında prehipertansif grupta kalp krizi-MI(rölatif risk 3,5), koroner arter hastalığı riskinin (rölatif risk 1,7) arttığı ancak inme riskinin değişmediği saptanmıştır (44). Prehipertansif hastalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri prevalansı normal kan basıncına sahip kimselere göre daha fazladır.

Ülkemizde yapılan PREVENT çalışmasında kan basıncının kontrol oranı ise % 8.1 olarak bulunmuştur. Bu oranın düşüklüğünün önemli nedenlerinden birisi yaşam tarzı değişikliklerinin yeterince önerilmemesi ve bu nedenle hastalar tarafından yeterince uygulanmamasıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri olarak önerilen sebze, meyve, potasyum ve kalsiyumdan zengin, yağdan ve karbonhidrattan, tuzdan fakir diyet alışkanlığı, egzersiz, ve ideal kilonun sağlanması, sigara ve alkolden uzak durulması, sedanter yaşam yerine hareketli bir yaşam tarzı oluşturulması gibi uygulamalar prehipertansif dönemde KB'nın optimal aralığa, 120/80 mmHg veya daha düşük sınıra çekilmesi açısından önemli uygulamalardır. Prehipertansif dönemde sıklıkla hastanın diyabet, iskemik kalp hastalığı veya kronik böbrek hastalığı gibi ek morbiditeleri yoksa medikal tedavi yerine sıklıkla yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bunlardan biri varsa beraberinde ilaç kullanımı önerilmektedir.

Hipertansiyon, oluşturduğu retinopati, nefropati, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi hedef organ hasarları nedeniyle oldukça önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ancak sorun öncelikle arteriyel kan basıncı artışı olduğundan vasküler endotelin etkilenmesi muhtemel bir sonuçtur. Zengin vasküler ağa sahip böbrek dokusu bu durumdan etkilenir. Major kardiovasküler (NHANES 3) risk faktörü olan mikroalbuminüri gerek prehipertansif gerekse hipertansif hastalarda görülebilen normal kan basıncına sahip bireylerle karşılaştırıldığında insidansının arttığı bilinen (Odds oranı 2,1) bir proteindir. (47) Erken dönemde tespiti hastalığın ve/veya organ hasarının iyi bir belirteçidir.

Mikroalbuminüri varlığının altında yatan patofizyolojik mekanizma hâlâ tartışmalıdır. Bir yanda sistemik kan basıncı artışına bağlı böbrek içi hemodinamik değişiklikler, diğer yanda glomerüler seviyede kapiller sızdırma ve aterosklerotik vasküler hasarın fizyopatolojinin temeli olabileceği düşünülmektedir.(73) Ancak çok iyi bilinmektedir ki hasta seçim kriterleri ve tarama yöntemine bağlı olarak esansiyel hipertansiyonda %5 ila %30 aralığında mikroalbuminüri bulunmaktadır. Kapsamlı bir çalışma olan MAGİC Çalışmasının (Mikroalbuminüri Genoa Komplikasyon İncelemesi) ön inceleme sonuçlarında Genoa bölgesindeki orta ve ya hafif düzeyde esansiyel hipertansiyonu olan 800 hastada persistant mikroalbuminüri prevalansı %7 olarak saptandı.(72) Bu nedenle mikroalbuminüri hipertansiyon tanısı ve takibinde önemli olabilir.

Yukardaki bilgiler ışığında mikroalbuminürinin hipertansif bireylerde önemli bir vasküler endotel hasarı belirteci olduğu, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırdığı ortaya konmuştur. Ancak mikroalbuminürinin prehipertansif popülasyondaki durumu ile ilgili literatürde yeterli tatminkar veri bulunmamaktadır. Bu amaçla çalışmamızda prehipertansif popülasyonda mikroalbuminürinin sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.HİPERTANSİYON TANIM VE SINIFLAMASI

Hipertansiyon arterlerde ölçülen kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerinde olmasıdır (1-2). "Kan basıncı = kardiyak debi(q) x periferik vasküler rezistans(r)" formülü ile ifade edilir ve birimi mmHg' dır (3). Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde kan basıncı artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır. Neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Yeni teşhis edilmiş özellikle genç hipertansiflerde kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması kalp debisini artırmaktadır.

Diğer bir tanımlamada Hipertansiyon; inme, koroner kalp hastalığı gibi major komplikasyon risklerinde artış beraberinde getiren kan basıncı yüksekliği olarak da tanımlanmıştır (4). Günümüzde sistolik kan basıncının 140mmHg, diyastolik kan basıncının da 90mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (5, 6). Esansiyel (primer, idiyopatik) ve sekonder olmak üzere iki farklı hipertansiyon tipi tanımlanmıştır.

Esansiyel hipertansiyon, sıklığı yaşla birlikte artan nedeni bilinmeyen bir hastalıktır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin % 95'inden sorumludur. Sekonder hipertansiyon ise altta yatan asıl hastalığın bulgusu olarak ortaya çıkan hipertansiyondur ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %5'inden sorumludur (5). Hipertansiyonun tanım, sınıflandırması, değişik hasta ve risk gruplarında nasıl tedavi edilmesi ile ilgili Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Birleşik Ulusal Komite (Joint National Committee: JNC)'nin Dünya Sağlık Örgütü / Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu (World Health Organization /International Society of Hypertension: WHO/ISH)'nun ve Avrupa Hipertansiyon Topluluğu-Avrupa Kardiyoloji Topluluğu (European Society of Hypertension-European Society of Cardiology: ESH-ESC)' nun hazırlaması olduğu kılavuzlarından yararlanılmaktadır.

Ülkemizde Türk Kardiyoloji Derneği tarafından düzenlenen kılavuza göre kan basıncı normalde <140/90 mmHg, tip 2 diyabet varlığında <130/80 mmHg, proteinürisi günde >1gr olan tüm hipertansiyonlularda ise <125/75 mmHg olmalıdır. Yeni kılavuzlarda adı geçen prehipertansiyon, sistolik KB 120-139mmHg arası veya diyastolik KB 80-89mmHg arasındaki olduğu, normal olarak kabul gören 140/90mmHg altı ancak optimal KB olarak bilinen 120/80mm Hg dan yüksek olduğu kan basıncı aralığıdır. Yapılan çalışmalarda

prehipertansif bireylerin %30-40 da KB nın progressif artışını sürdürerek hipertansiyona ilerlediği gözlenmiştir. Diğer yandan kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı medikal tedavi önerilmese de yakın KB takibi isteyen tansiyon grubudur. DM ve KBH hastalarında prehipertansif durum sıklıkla Kardiyoloji derneğinin de onayladığı şekliyle medikal tedavi başlanmasını gerektirmektedir.

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH), JNC-7 raporunda bildirilen kan basıncı düzeylerinin sınıflaması Tablo 1’de gösterilmiştir. Bu raporda, ideal kan basıncı düzeyi 120/80 mmHg’ nın altı olarak belirtilmiştir. Bu tablo, 18 ve daha ileri yaştaki erişkinler için, 2 ya da daha çok sayıdaki muayene sırasında, uygun şekilde ve oturarak ölçülmüş, 2 ya da daha çok sayıdaki kan basıncı değerinin ortalamasına dayanılarak yapılan kan basıncı sınıflandırmasıdır. 2003 de yayınlanan 7. JNC raporuna göre ortalama 2 ve ya daha fazla uygun bir şekilde kan basıncı ölçümüne dayanmaktadır. Bu iki ve ya daha fazla ölçümün her birinde:

Tablo 1: JNC-7 (2003) Bildirisine Göre Kan Basıncı (KB) nın Sınıflandırılması ve Hipertansiyon (HT)’un Evrenmesi KB Sınıflandırması:

	Sistolik KB		Diastolik KB
	(mmHg)		(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
Normal Kan Basıncı	Sistolik <120mm Hg	VE	Diastolik <80 mmHg
Prehipertansiyon	Sistolik 120-139 mmHg	VEYA	Diastolik 80-89mmHg

Bu sınıflandırmaya göre prehipertansiyon bir hastalık olarak kabul edilmemelidir. Bu terim, hipertansiyon gelişme riski fazla olan bireyleri tanımlamak ve koruyucu tedavi stratejileri geliştirmek için kullanılmaktadır. Prehipertansif bireylere ilaç tedavisi özel hastalık grupları-DM ve KBH- hariç, ileride hipertansiyon gelişmesini engellemek için yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir (24). Büyük tansiyonu 120-139 mm Hg, küçük tansiyonu 80-89 mm Hg arasında ölçülen kişiler yüksek tansiyon gelişimi için adaydırlar ve ileride yüksek tansiyon gelişmemesi için hekimleri tarafından önerilen sağlıklı beslenme, sigarayı bırakma, egzersiz yapma, kilolu ise kilo verme gibi bazı tedbirleri almaları gerekmektedir

Tablo 2: Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri

Siğara İçilmesi
Obesite (VKI 30 ve üzeri)
Fiziksel İnaktivite
Dislipidemi
Diyabetes Mellitus
Mikroalbuminüri veya GFR'nin 60ml/dk'nın altında olması yaş (erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaş üzeri)
Erken kardiyovaskler hastalık aile hikayesi

Hedef Organ Hasarı

Kalp
Sol ventrikül hipertrofisi
Angina pectoris veya eski miyokard enfaktüsü
Eski koroner revaskülarizasyon
Kalp yetmezliği
Beyin
İnme veya geçici iskemik atak
Kronik böbrek hastalığı
Periferik arter hastalığı
Retinopati

Uzun dönem takiplerde esansiyel hipertansiyon gelişme yönelimindeki hastaların kan basınçlarının zamanla kademeli olarak arttığı saptandı. Her ne kadar karşılaştırmalı kan basıncı okumaları değişkenlik labil seyir gösterebilse de, başlangıçta normal olabilmekte, sonra prehipertansif –yüksek-normal-, sonra da aralıklı olarak yükselmektedir. 'Labil 'Hipertansiyon terimi kullanılmamalıdır 'Boderline 'Hipertansiyon bazı değerleri 140/90 mmHg altında olan hastalar için daha uygundur.

Genel popülasyonda yaklaşık %31 de prehipertansiyon mevcut olup majör bir sağlık sorunu olmaktadır.2.Yüksek normal KB sahip bireylerle ilgili 2 geniş epidemiyolojik çalışma bildirildi.Framingham çalışmasında prehipertansiyonun klinik belirtilerinden söz edildi (10,11).

ESH-ESC'nin 2007 yılında hazırlamış olduğu kılavuzdaki kan basıncı sınıflandırması ise Tablo 2'de gösterilmiştir. Sınıflandırmada sistolik ve diyastolik kan basınçlar farklı sınıflara düşerse, kişinin kan basıncı değerlendirilirken daha yüksek olan kan basıncı derecesi dikkate alınmaktadır.

JNC 7 raporunda sistolik KB $\geq$ 120mmHg ve ya diyastolik KB $\geq$ 80 mmHg olan bireylerin aşikar hipertansiyona ilerleme riskini vurgular.(12).Bununla birlikte herhangi bir kan basıncı alt grubundaki ilerleme oranında bireyler arası fazlaca çeşitlilikle karakterizedir.(21).Belirtilen Prehipertansiyon kategorisi oldukça geniş bir kan basıncı aralığını kapsar.Sonraki yıllarda hipertansiyon gelişimine daha yatkın bireyleri tanımlamasında ve bu hastalara biyokimyasal testleri yapmada klinisyene yardımcı olabilir .Bu nedenle JNC-7 raporunda prehipertansif hastalara daha çok takip ve farmakolojik olmayan yaklaşımları önerilmektedir.

Tablo 3: ESH-ESC/2007 Hipertansiyon Kılavuzuna Göre Kan Basıncı Düzeylerinin (mmHg) Tanımlamaları ve Sınıflandırılması

Kategori	Sistolik KB		Diyastolik KB
Optimal	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT (orta)	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	180	ve/veya	110
İzole sistolik HT	140 ve <90		

Kan basıncı ölçüm yöntemleri:

Kan basıncının hasta stresten uzak bir durumda iken (akut bir hastalık ya da ateş yokken ve boş mesane ile) ve tekrar tekrar ölçülmesi, doğru tanı açısından son derece önemlidir. Kan basıncı 140/90 mmHg' nin üzerinde bulunan hastalarda, dört hafta içinde en az üç kez tekrar ölçümler yapılarak tanı kesinleştirilmelidir. Hasta kan basıncı ölçümünden önce en az 5 dakika dinlenmeli, oturur durumda, kolun kalp seviyesinde ve alttan desteklenmiş durumda olmalıdır. Kan basıncı iki dakika ara ile iki kez ölçülmelidir. İki ölçüm arasında 5 mmHg' dan daha fazla fark varsa ölçüm tekrarlanmalıdır. İlk değerlendirme sırasında her iki koldan da ölçüm yapılmalı, kan basıncı hangi tarafta daha yüksekse daha sonraki ölçümler o koldan yapılmalıdır. Aletin kalibrasyonu yapılmış olmalı, manşon hastanın kol çevresinin en

az %80'ini ve uzunluğunun 2/3'sini sarmalıdır. Radyal arterin nabızı palpe edilerek manşon, sistolik kan basıncının 20 mmHg üzerine kadar şişirilmeli ve 3 mmHg/saniye hızla indirilmelidir. Korotkoff seslerinin duyulduğu an, faz I, sistolik; kaybolduğu an, faz V, çocuklarda ise seslerin azalmaya başladığı an, faz IV, diyastolik kan basıncı olarak kabul edilir.

Kan basıncının, hastanede ve hekimler tarafından yapılan ölçüm sırasında yüksek, bunun dışında normal olması (beyaz önlük hipertansiyonu) olasılığı da evde kan basıncı ölçümleri ile dışlanmalıdır. Kan basıncı düzeylerinin daha doğru bir şekilde saptanması, tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin yeterli izlenebilmesi ve hipertansiyonun hedef organ hasarı ile daha iyi korelasyon göstermesi bakımından 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) de yapılmaktadır. ABPM beyaz önlük hipertansiyonu ve noktörlü hipertansiyon, tedaviye dirençli hipertansiyon vakalarında gün içinde ani kan basıncı değişimlerini saptamak için kullanılmaktadır. Tedavi etkinliği hakkında bilgi edinme, hastanın tedaviye ve önerilen yaşam tarzı değişikliğine uyumunu arttırabilmesi nedeniyle evde yapılan kan basıncı ölçümleri yararlıdır.

2.2. PREVELANS:

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması veya İngilizce adının kısaltması ile **PatenT** (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. 2000 yılı itibarıyla dünyada erişkin nüfusun % 26.4'sının hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür.

2000 yılı nüfus verilerine göre ülkemizde yaklaşık 15 milyon hipertansif birey vardır. Kadınlarda hipertansiyon sıklığı erkeklerden daha yüksektir. 30 yaş altında görülen hipertansiyon sıklığı (% 12) da ihmal edilmeyecek düzeydedir. Altmış yaşından sonra hipertansiyon prevalansı % 60-80'lere kadar yükselmektedir (85)

Hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde % 8. 1, antihipertansif tedavi alanlarda ise % 20. 7'dir. Bu oranların düşüklüğünde, farkında olmanın az olması kadar, hastalara tedavi verilmemesi ya da etkin ve yeterli tedavi verilmemesi de rol oynamaktadır. Tedavi yetersizliğinde önemli noktalardan birisi yaşam stili değişikliklerinin yeterince önerilmemesi ve bu nedenle hastalar tarafından yeterince uygulanamamasıdır (85)

Prehipertansif dönem birçok çalışmada gösterildiği üzere (4 yıl içinde hastaların %

50'si) aşikar hipertansiyona progresyon nedeniyle önem taşır(105,48,49). Bu nedenle düşük risk grubundaki prehipertansif hastaların dahi yıllık düzenli takipleri yapılmalıdır. Prehipertansiyonun progresyonunda yaş ve cinsiyetin önemi gösterilmiştir. Kan basıncındaki artışın yaşla ilişkisi bir başka prevalans çalışmasında prehipertansiyon prevelansı yaşla artış göstermekte olup, 30 yaşında %10, 60 yaşında %30 a çıkmaktadır. Erkeklerde prevelans kadınlara göre nispeten daha fazladır. (%39 a %23) (85)

Ülkemizde yapılan çalışmalarda normotansif erişkinlerin yaklaşık % 20'sinin kan basıncı yüksek-normal (SKB:130-139 mm Hg, DKB:85-89 mm Hg) sınırlardadır. (85)

Böbrek hasarına ilişkin değerlendirmeler, hastaların yaklaşık % 6'sında kronik böbrek hastalığı olduğunu, % 27'sinde ise mikroalbuminüri olduğunu göstermektedir. Bu rakamlar ülke nüfusuna uyarlandığında hipertansif bireylerin yaklaşık 1 milyonunda kronik böbrek hastalığı, yaklaşık 4 milyonunda da mikroalbuminüri olduğu söylenebilir. Bilinen diyabeti ve böbrek hastalığı olanlar ayrıldığında, yalnız hipertansiyonu olan kişilerin % 9'unda (yaklaşık 1. 4 milyon) mikroalbuminüri vardır. (85)

Hipertansiyonun farkında olma (% 40) ve tedavi alma (% 31) oranları oldukça düşüktür. Hipertansiyon farkındalığının bu denli az olmasının önemli nedenlerinden birisi kan basıncının yeterince ölçülmemesidir.

Vücut kitle indeksinin hipertansiflerde yüksek olduğu ve hipertansiyonla vücut kitle indeksi arasında lineer bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hipertansif bireylerin % 12'sinde açlık kan şekeri, % 43'ünde total kolesterol, % 32. 7'sinde LDL kolesterol, % 24. 7'sinde trigliserid yüksekliği olduğu, % 41. 5'inde de HDL kolesterol düşüklüğü olduğu saptanmıştır. BU değerler, hipertansif hastaların önemli bir oranda diğer kardiyovasküler riskleri taşıdığını göstermesi bakımından önemlidir. (85)

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon insidans farklı yaş gruplarında ve coğrafik bölgelerde, toplumlar arasında ve aynı toplum içinde büyük ölçüde değişkenlik gösterir (86). Hipertansiyonun tanımlarındaki ve ölçüm tekniklerindeki farklılıklar, dünya genelinde ve toplumlar arasında hipertansiyon insidansının incelenmesini engellemekle birlikte tüm dünyadaki hipertansiyon prevalansının tahminen 1 milyar olabileceği belirtilmektedir (87).

Batı toplumunda tüm erişkin yaş gruplarında hipertansiyon prevelans % 15-30 arasındadır. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre hipertansiyon prevalansının %33 olduğu, yaş ilerledikçe prevalansın arttığı, ülkemiz kuzeyinde prevalansın %40' ların üzerine çıktığı, güneyinde ise %30' ların altına indiği tespit edilmiştir (88).

Hipertansiyon gelişiminin, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimin sonucu olduğu kabul edilmektedir. Genetik farklılıklar, popülasyon içindeki kan basıncı farklılıklarından sorumlu iken, popülasyonlar arasındaki kan basıncı düzeyi farklılıkların büyük ölçüde çevresel faktörler belirler. Yaşamın erken dönemlerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar görülürken, yaşamın geç dönemlerinde bunun tam tersi söz konusu olur (89).

2.4. ETYOLOJİ

Hipertansiyon farklı hastalarda kan basıncında yükselmelere sebep olan heterojen bir hastalıktır. İnsanda kan basıncı varyasyonunun %25-40' genetik olarak belirlenir; bu süreçte kan basıncını hem yükselten, hem de düşüren genler rol oynar (90,91). Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek, potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükselten ve düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır (92).

Hipertansiyonun nedeni % 95 hastada bilinmemektedir (primer hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon) yani bilinen bir hastalığa bağlı değildir. % 5 hastada ise hipertansiyon başka bir hastalığa bağlıdır (sekonder hipertansiyon). Hipertansiyona yol açan hastalıkların önemli kısmı böbrek kaynaklıdır. Endokrin (hormonal) sebepler ise önemli diğer bir grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların önemli bir kısmının tedavi edilebilir nitelikte olması, hastalıkların tedavisi ile hipertansiyonun kalıcı tedavisinin mümkün olması her hastanın sekonder hipertansiyon açısından değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır.

2.5. PREHİPERTANSİYON VE KARDİOVASKÜLER RİSK:

Çoklu epidemiyolojik çalışmalar prehipertansif ve sınırda hipertansiyonu olan hastalarda kardiyovasküler riskin arttığını kanıtlamıştır.

Framingham Kalp çalışmasında temel muayenede normal-yüksek tansiyonu saptanan hastaları 10 yıl boyunca inceledi. (43)Kardiyovasküler risk faktörleri ayarlandıktan ve optimal kan basıncı değerleriyle yüksek normal kan basıncı değerleri(130-139/89-85) karşılaştırıldığında 10 yıl boyunca kardiyovasküler olay gelişim riski kadında 2,5 erkeklerde ise 1,6 kat fazla bulunmuştur. Normal olarak bilinen KB (120-129/80-84mmHg) ile JNC 7 de optimal olarak kabul edilen bireylerin karşılaştırılmasında hastalık risk oranının yine arttığı gözlenmiştir

Framingham Kalp Çalışmasının sonraki analizlerinde 120/80 mm Hg den küçük kan

basıncıyla prehipertansif (120-129 mmHg /80-84 mmHg) hastaların karşılaştırılmasında Kalp krizi-MI(rölatif risk 3,5),kroner arter hastalığı riskinin(rölatif risk 1,7) arttığı ancak inme riskini arttırmadığı saptanmıştır. (44)

Normotansif bireylerle postmenapozal prehipertansif kadınların karşılaştırıldığı 60,785 kişilik Kadın Sağlığı Girişimi Çalışmasında 7,7 yıl takip sonucunda kardiyovasküler ölüm (Risk oranı 1,76,%95 CI 1,4 dan 2,2), kalp krizi (Risk oranı 1,93,%95 CI,1,49 dan 2,50) ve inme (1,36,%95 CI,1,05 den 1,77) riskinin arttığı gözlemlendi (45)

Prehipertansif hastalarda geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri prevalansı normal kan basıncına sahip kimselere göre daha fazladır. (42,46)1999-2000 NHANES verilerine dayanarak en az bir kötü risk faktörünün varlığı(Yüksek kolesterol seviyeleri, obezite ve DM) normotansif bireylere göre prehipertansif bireylerde daha yüksek olasılıkla saptandı (Rölatif risk 1,65)(42).

Diğer yandan prehipertansiyonla ilişkili artmış kardiyovasküler risk tamamen diğer kardiyovasküler faktörlerinin daha yüksek olan prevalansıya açıklanamayabilir. Strong Heart Study-Güçlü Kalp çalışmasının alt çalışmasında prehipertansif ve diyabetik hastalarda, bu risk faktörlerinden yalnız birine sahip olanlara göre 12 yılda kardiyovasküler olay insidansının arttığı gözlemlendi. (47)

Aynı zamanda prehipertansiyon ve mikroalbuminüri arasında kardiyovasküler hastalık ve erken kardiyovasküler mortalite riski açısından ilişki olduğu gözlenmektedir. NHANES 3 verilerine ve 1997 JNC 6 tanımlamasına dayanılarak yüksek-normal kan basıncı (günümüzde prehipertansiyon olarak adlandırılmakta) sahip bireyler arasında, normal kan basıncına sahip bireylerle karşılaştırıldığında, mikroalbuminüri insidansının arttığı gözlemlendi. (Odds oranı 2,1)(47)

2.6. PREHİPERTANSİYONDAN KALICI HİPERTANSİYONA İLERLEME:

Zamanla birlikte prehipertansif bireylerde kan basıncındaki artış hipertansiyon insidansını 30 yaşında %10 a 60 yaşında %30 a çıkarmaktadır. (49)Bazı kaynaklarda 9prehipertansiyonun sıklıkla ortalama 4 yıl içinde hastaların % 50'si hipertansiyona ilerlediğinden bahsetmektedir. Bu grup hastaların yıllık olarak takip edilmelisini önermektedir. (105) Yaşla birlikte kan basıncındaki artış normotansiflerde de benzerdir.

Framingham Kalp Çalışmasının bir raporunda başlangıç olarak optimal (120/80 mm Hg den düşük),normal (120-129/80-84 mmHg), yüksek – normal (130-139/85-89 mmHg) hastalarda 4 yıllık periyotta hipertansiyon(140/90 mmHg üzerindeki kan basıncı ve ya anti hipertansif ajan kullanımı olarak tariflenmiş) gelişim insidansı araştırıldı. (49) Hipertansiyon

gelişim sıklığı bu 3 grupta ilerleyici bir artış gözlemlendi. Sırasıyla %5,%18,%37 ve 65 yaş üstündeki yaşlı kimselerde ise sırasıyla %16, %26, %50 idi.

4 yıllık takibi içeren ilk prospektif 9745 vakayı içeren çalışmada ,optimal grupla kıyaslandığında yüksek normal KB nın belirgin olarak aşikar oturmuş hipertansiyona ilerlediği gözlemlenmiştir. Bu çalışmada hipertansiyondan primer korunmada kilo kontrolünün önemini vurgulanmıştır.İkinci çalışmada 11 yıllık 6859 kişilik kohort çalışmasında optimal KB değerleriyle kıyaslandığında yüksek normal KB nın bağımsız olarak kardiyovasküler komplikasyonlarda risk oranı kadında 2,5 , erkekte 1,6 di (10)

Diğer yandan NHANES2 geniş kohort analizinde ve NHANES 2 mortalite çalışmasında , prehipertansiyonun artmış tüm nedenler ve kardiyovasküler hastalık mortalitesiyle bağımsız olarak ilişkili olmadığı saptandı.(4)

Framingham Kalp Çalışmasının sonraki bir başka raporunda 55-65 yaş arası hipertansiyonu olmayan bireylerde yaşam boyu sıklıkla ılımlı hipertansiyon gelişme ihtimali yaklaşık olarak %90 olarak tahmin edildi(50)

Bir başka Framingham Kalp Çalışmasında ortalama 10 yıllık hasta takibi yapılarak İzole diyastolik hipertansiyon (IDH, kan basıncı <140/>90 mmHg) ile izole sistolik hipertansiyon (ISH, kan basıncı >140/<90mmHg) insidansları ayrı olarak incelendi. (51). Antihipertansif tedaviye başlayanlar durduruldu. Araştırmadaki bulgular şu şekildeydi:

Başlangıçta optimal tansiyonu normal ve yüksek normal kan basıncı olanlarda yeni IDH başlama insidansı her 1000 kişide 3,binde 8 ve binde 10 du ISH insidansı her riskli 1000 kişide 6,binde 23,binde 35 ti. Sistolik ve diyastolik hipertansiyon insidansı orta düzeydeydi

IDH saptanan kişiler genç yaşta olup, artmış vücut kilosuna sahipti ve 6,7 yıl içinde sistolik ve diyastolik hipertansiyona ilerleme olasılığı yüksek %55 oranındaydı. (Atfedilen risk oranı 23,1, %55). IDH selim bir durum olmadığı ileri sürülmüştür

ISH, saptananlar daha yaşlı olup ve vücut kilosuna sahipti. Normal, yüksek normal kan basıncındaki ISH, ani çıkan diyastolik hipertansiyondan daha sık olarak yükselme gözlemlendi.

Framingham çalışmasında elde edilen bilgiler ışığında tahmini hipertansiyon gelişimi için risk skoru tanımlanmaya çalışılmıştır. Prehipertansif olarak tanımlanmış hipertansiyona ilerleme riski yüksek olan hastalarda hipertansiyonu başlamasını ertelemek ve korumak için hedefe yönelik daha yoğun tedaviye izin verilebileceği önerilmiştir. Framingham Kalp Çalışmasındaki bilgilerden faydalanarak hipertansiyon gelişime riskini tahmin edecek risk hesaplayıcısı geliştirilmiştir. (52). Yaş, kan basıncı, BMI index, cinsiyet, hipertansif aile

öyküsü, sigara içimi şeklindeki klinik değişkenlerle diyabetik olmayan bireylerde hipertansiyon gelişimi tahmin edilebilir. Hipertansiyon gelişiminde en önemli öngörücü özellik, bazal ölçülen artmış kan basıncı ve ileri yaştır. 4 yıllık Hipertansiyon gelişim riski, derecelere göre % 34 de düşük (%5 ten az),%19 da orta riskli(%5-10),%47 sinde yüksek (%10 dan fazla) riskli olarak sınıflandırıldı. Zenci ve diyabetik hastalarda risk hesaplayıcısı test aşamasında kalmıştır.

2.7. BAŞLICA SEKONDER HİPERTANSİYON NEDENLERİ;

Renal nedenler:

Renal parankimal hastalıklar: Akut glomerulonefrit, kronik glomerulonefrit, diyabetik nefropati, polikistik böbrek hastalığı, hidronefroz

Renovasküler hastalıklar: Renal arter stenozu, intrarenal vaskülit

Endokrin nedenler:

Akromegali, hipotiroidi, hipertiroidi, hiperparatiroidi, Cushing sendromu, primer aldosteronizm, feokromositoma

Ekzojen hormonlar:

Östrojen, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, eritropoetin, sempatomimetikler, Aort koarktasyonu

Gebelik

Uyku apne sendromu

Nörolojik hastalıklar:

Kafa içi basınç artışı, kuadripleji, Guillain-Barré sendromu

Akut stres

Alkol

Nikotin

Sekonder Hipertansiyon

Yaklaşık olarak hastaların %5’inde hikaye, fizik muayene ve rutin laboratuvar testlerle ortaya konulan tanımlanabilir spesifik nedenler (Tablo 11-2) vardır. Özellikle erken yaşta hipertansiyon gelişenlerde, 50 yaş üzerinde ilk kez hipertansiyon saptananlarda veya daha önce kontrol altında iken sonradan tedaviye dirençli hale gelenlerde sekonder hipertansiyondan şüphelenir. Nedenler, genetik sendromlar, böbrek hastalığı, reno-vasküler hipertansiyon, primer hiperaldosteronizm, cushing sendromu, feokromasitoma, aort koarktasyonu, gebelik ilişkili hipertansiyon, östrojen kullanımı, hiperkalsemi ve ilaçlardır.

1. Genetik nedenler- Hipertansiyon mendelyan kökenli tek genlerdeki

mutasyonlardan kaynaklanabilir. Nadir olmasına karşın, bu durumlar kan basıncı regülasyonunda ve muhtemelen esansiyel hipertansiyonun genetik temeli hakkında önemli fikir sağlar. Glukokortikoid ile tedavi edilebilir aldosteronizm otozomal dominant geçişli, normal veya yüksek aldosteron ve düşük renin değerleri ile erken başlangıçlı hipertansiyona yol açar. Bu hem aldosteron sentezinden sorumlu enzim (Anjiotensin 2 ile transkripsiyonel regüle edilir) hem de kortizol sentezinden sorumlu enzim (ACTH ile transkripsiyonel regüle edilir) kodlayan kimerik genin oluşumundan kaynaklanır. Sonuç olarak, aldosteron sentezi eksojen kortizol ile süprese edilebilen ACTH ile sürdürülür. Aşık mineralokortikoid fazlalığı sendromu; otozomal resesif kökenli kalıtımla geçer, hipokalemik metabolik alkaloz ile erken başlangıçlı hipertansiyon görülür. Plazma renin düşük ve plazma aldosteron seviyesi bu hastalarda çok düşük olmasına rağmen, aldosteron antagonistleri hipertansiyonun kontrolünde etkilidir. Bu hastalık normalde kortizolü metabolize eden 11 β -hidroksi-steroid dehidrogenaz enziminin kaybından kaynaklanır ve bu diğer taraftan distal nefrondaki gelişigüzel mineralokortikoid reseptörlerini uygunsuz glukokortikoid aktivasyonundan korur. Benzer olarak meyan kökünde bulunan glisiretinik asit 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz inhibitörlerinin inhibisyonu ile kan basıncı artışına yol açar. **Gebelikte şiddetlenen hipertansiyon sendromu** otozomal dominant özellikle kalıtlıdır. Bu hastalarda, mineralokortikoid reseptöründeki bir mutasyon onu progesterona ve paradoksik olarak spironolaktone anormal duyarlı hale getirir. **Liddle sendromu** erken başlangıçlı hipertansiyon, hipokalemik alkaloz, düşük renin ve düşük aldosteron ile karakterize otozomal dominant bir durumdur. Bu distal nefronun epitelyal sodyum kanallarının belirleyici aktivasyonu ile sonuçlanan mutasyondan kaynaklanır, kontrolsüz sodyum geri Emilimi ve volüm genişlemesi ile sonuçlanır. (66-63)

2. Böbrek hastalığı- Parankimal böbrek hastalığı sekonder hipertansiyonun en yaygın edenidir. Hipertansiyon; diyabetik ve inflamatuvar glomeruler hastalıklar, tubulointerstisyel hastalık ve polikistik böbreklerden kaynaklanabilir. Çoğu vakada artmış intravasküler volüm veya renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin artmış aktivitesi ile ilişkilidir.

3. Renal vasküler hipertansiyon- Hipertansif hastaların % 1-2'sinde renal arter stenoza mevcuttur. Genç bireylerde, özellikle 50 yaşın altındaki kadınlarda nedeni genelde fibromusküler hiperplazidir. Renovasküler hipertansiyonun geri kalanı proksimal renal arterlerin aterosklerotik stenozundan kaynaklanır. Hipertansiyonun mekanizması renal kan

akımı ve perfüzyon basıncında azalmadan dolayı aşırı renin salınımından dolayı olur. Renal vasküler hipertansiyondan şu koşullarda şüphelenilir:

- (1) 20 yaşından önce veya 50 yaşından sonra başlayan hipertansiyon
- (2) 3 veya daha fazla ilaca dirençli hipertansiyon
- (3) Epigastrik veya renal arter üzerinde üfürüm varsa
- (4) Aort veya periferik arterlerde aterosklerotik hastalığı varsa (semptomatik alt ekstremiteler aterosklerotik hastalığı olan hastaların %15-25’de renal arter stenozu vardır)
- (5) ACE inhibitörleri verilmesinden sonra böbrek fonksiyonlarında ani bozulma
- (6) Pulmoner ödem epizodları kan basıncında ani dalgalanmalar ile ilişkili ise.

Renal vasküler hipertansiyon için ideal bir tarama testi yoktur. Yüksek şüphe varsa ve endovasküler girişim uygun seçenekse, kesin tanısal test olan renal arteriografi, en uygun yaklaşımdır. Renal arteriografinin koroner çalışmalara rutin ilavesi önerilmez. Düşük orta şüphede, manyetik rezonans (MR) veya BT kullanılarak non invaziv anjiyografi uygun yaklaşımdır. Teknolojik gelişmeler ile Doppler sonografi, RAS’ın saptanmasında artmış rol oynayabilir, stenoz şiddetinin fizyolojik indekslerini ve progresyonun saptanmasında tekrarlayan muayene kolaylığı sağlar. Ancak tüm bu modalitelerin sonuçları merkezler arasında büyük değişkenlik gösterir. 2006’da gadolinum (MRA’da kullanılan kontrast ajan) kullanımı hakkında halk sağlığı tavsiyesi yayınlandı ve ileri böbrek hastalığı olan hastalarda nefrojenik sistemik fibrozisi hızlandırdığından dikkatli olunmasını önerdi. Açıkça, dikkatli bir risk fayda oranı göz önüne alınmadan hiçbir tanısal çalışma yapılmamalıdır. Fibromusküler hastalıklı genç hastalarda anjiyoplasti çok etkilidir fakat aterosklerotik renal arter stenozunun en iyi tedavi yaklaşımı olduğu konusu tartışmalıdır. Seçilmiş hastalarda stenozun düzeltilmesi kan basıncı kontrolü için gerekli ilaç sayısını azaltabilir ve böbrek fonksiyonlarını koruyabilir; fakat etkilenen ve karşı böbrekte oluşmuş olan parankimal hasarın boyutu revaskülarizasyonu takiben hem kan basıncını hem de böbrek fonksiyonlarını anlamlı ölçüde etkiler. Hipertansiyonun iyi kontrol edilebildiği ve böbrek hastalığında progresyon olmadığı sürece medikal tedavi uygun bir yaklaşımdır. Tedaviye bir statin eklenmesi seçeneği değerlendirilmelidir. Kontrolsüz hipertansiyon, ilerleyici böbrek hastalığı veya lezyona atfedilen epizodik pulmoner ödem olan hastalarda endovasküler girişim göz önünde bulundurulmalıdır. Anjiyoplasti de stenozun progresyonu ya kanıtlandığında ya da sistolik kan basıncı >160 mmHg, ileri yaş, diyabet ve teşhis anında yüksek dereceli stenoz (>%60) içeren bir takım risk faktörleri ile stenozun progresyonu önceden öngörüldüğü zaman temin edilebilir. Ancak, yönetim rehberine yönelik kesin sonuçlar halen beklenmektedir. Renal arter stenozundan dolayı olan hipertansiyon medikal tedavisinin başarılı sonuçları gelişmiş

olmasına karşın, bilateral hastalığı olan kişilerde anlamlı hipotansiyon ve (genellikle reversible) böbrek disfonksiyonu ile ilişkilidir. Bundan dolayı, böbrek fonksiyonu ve kan basıncı tedavinin ilk haftasında yakından takip edilmelidir. (68)

4. Primer hiperaldosteronizm- Son birkaç dekatta çalışmalar primer hiperaldosteronizmin esansiyel hipertansiyonun %10 kadarına tekabül ettiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak, bu yüksek tahmin örnekleme hataları, plazma aldosteron konsantrasyonu (normal:1-16 ng/dl), plazma renin aktivitesi (normal:1-2. 5 ng/mL/h) ve plazma aldosteron/renin (normal <30) oranının ölçümüne dayalı tarama testlerinin özgünlük probleminden kaynaklanır. Bu düşmüş renin ölçümlerinin plazma aldosteron/renin oranının aldosteron seviyesi normal olduğunda bile artmasına yol açmasından kaynaklanır. Bundan dolayı, artmış plazma aldosteron/renin oranı aldosteron seviyesi gerçekten yükselmediği müddetçe hiperaldosteronizmin kanıtı olarak kabul edilmemelidir. Düşük reninli hastalarda hipertansiyonu sürdürmede aldosteronun etkisi sorgulanmaktadır, çünkü hiperaldosteronizm de tek etkin olan spiranolaktonun düşük renin düzeyi olan hipertansif hastalarda kan basıncını düşürmede tiazid diüretiklerden daha etkin olmadığı görülmektedir. (64)Hiperaldosteronizm için sorumlu lezyon adrenal adenoma veya bilateral adrenal hiperplazidir ve CT veya MR görüntüleme ile gösterilebilir. Dirençli hipertansiyon (kontrol için 3' ten fazla ilaç ihtiyacı) ve spontan veya tiazid ile indüklenen hipokalemi, insidenteloma veya primer hiperaldosteronizm aile hikayesi olan hastalarda tarama yapılması uygundur. Renin ve aldosteron seviyelerini değiştiren ilaçlar; ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri (ARB'ler), diüretikler (özellikle spironolakton), beta blokerler ve klonidine örneklemeden en az bir hafta önce kesilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa reseptör blokerleri kan basıncını kontrol etmek için kullanılabilir. Bu yaklaşıma dayanarak aldosteron/renin oranı ≥ 30 ile plazma aldosteron seviyesi >15 ng/dl olan hastalar primer hiperaldosteronizm için ileri değerlendirme gerektirir. (67)

5. Cushing Sendromu- Spontan Cushing sendromlu hastaların yaklaşık %75-85'inde hipertansiyon ortaya çıkar. Hipertansiyonun mutlak patogenezi açık değildir. Bu aşırı glukokortikoid fazlalığının mineralokortikoid etkisinden su ve tuz retansiyonu ile ilişkili olabilir. Alternatif olarak, artmış anjiotensinojen sekresyonundan kaynaklanabilir. İlave olarak, glukokortikoidler çeşitli mekanizmalar ile vasküler tonusa serbest etki uygularlar (62-63)

6. Feokromasitoma- Feokromasitoma nadirdir, muhtemelen tüm hipertansif hastaların % 0. 1'den azında ve normal popülasyonda yaklaşık her 1 milyonda 2 kişide bulunur. Ancak, otopsi çalışmaları feokromasitomanın hayatta tanı almadan çok sık

bulunduğuna işaret eder. Kan basıncı yüksekliği aşırı katekolaminden dolayı 2 mekanizma ile oluşur: α -reseptör aracılı periferik dirençte artışa yol açan arteriollerin vazokonstrüksiyonu ve β 1 reseptör aracılı kardiyak output'ta artış ve dolaşımdaki anjiyotensin seviyelerinde artışa yol açan renin salınımında artış. Artmış total periferal vasküler direnç muhtemelen başta yüksek arteriyel basıncın idamesinden sorumludur. Arteriyel ve venöz yatağın kronik vazokonstrüksiyonu plazma volumünde azalmaya yol açar ve postural hipotansiyona yatkınlık kazandırır. Bazı hastalarda glukoz intoleransı gelişir. Feokromasitomada hipertansif kriz trisiklik antidepressanlar, antidopaminerjik ajanlar, metklorpropamide ve naloksani içeren çeşitli ilaçlarla tetiklenebilir. (65)

7. Aort koarktasyonu-

8. Gebelik ilişkili Hipertansiyon- Hipertansiyon gebelik süresince yeni ortaya çıkan veya mevcut hipertansiyonda kötüleşme ile görülür ve maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenlerinden olan preeklampsi ve eklampsiyi kapsar.

9. Östrojen kullanımı- Oral kontraseptif alan kadınların çoğunda kan basıncında hafif artış görülür fakat anlamlı artış nadirdir. Bu renin substratının hepatik sentezinde artış ve bunu takiben renin anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonuna bağlı volem artışı kaynaklanır. Uzun dönem oral kontraseptif alan kadınların %5'i kan basıncında 140/90 mm Hg üzerinde artış sergilerler ve bu da beklenen prevalansın 2 katıdır. Kontraseptif ilişkili hipertansiyon, 35 yaşın üzerindeki kadınlarda, 5 yıldan daha uzun süre kontraseptif alanlarda ve obez kişilerde daha yaygındır. Düşük doz östrojen tabletleri alanlarda daha az görülür. Çoğunlukla, hipertansiyon ilacın kesilmesi ile geri döner, fakat bu birkaç hafta alabilir. Postmenapozal östrojen kullanımı genellikle hipertansiyona neden olmaz, dahası endotel aracılı vasodilatasyonu devam ettirir.

10. Sekonder hipertansiyonun diğer nedenleri- Hipertansiyon ayrıca herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi, akromegali, hipertiroidi, hipotiroidi, baroreseptör denervasyonu, ventrolateral medüllerinin kompresyonu ve artmış intrakranial basınç ile de ilişkili olabilir. Birtakım ilaçlar hipertansiyona neden olabilir veya azdırabilir, en önemli olanlar; siklosporin, takrolimus, anjiyogenez inhibitörleri, dekonjestanlar ve NSAİ'lerdir; ayrıca kokain ve alkolde göz önünde bulundurulmalıdır.

2.8. HİPERTANSİYON PATOFİZYOLOJİSİ

Yüksek kan basıncı, artmış kalp debisi ve/veya artmış periferik dirençle ilişkili olarak ortaya çıktığına göre, bu iki hemodinamik parametreyi etkileyen bir veya daha fazla faktördeki bozukluklar kan basıncı yükselmesine neden olur. Kan basıncının kontrolü

böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve vasküler endotel arasındaki karmaşık bir ilişki ile sağlanır. Adrenal bez ve hipofiz de buna katkıda bulunur. Kalp bu sistemler tarafından yapılan değişimlerin çoğuna yanıt veren organdır. Ayrıca, lokal ve sistemik etkili hormonlar da kan basıncının kontrolüne yardım eder. Genetik olarak hipertansiyona yatkın olanlarda, kan basıncını düzenleyen sistemler arasında dengesizlik oluşur.

Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin artmış üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu

Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini arttırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınım ve kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca damar düz kas hücresinde hipertrofi ve buna bağlı sertlik (kompliyans azalması) gelişmesine yol açar. SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur (32). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorbsiyonu ve jukstaglomerüler aparattan renin salınımını uyarır. Artmış SSS aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal değişikliklerin (damar düz kas hücresi hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması) zamanla SSS'deki aktivitede azalma olmasına rağmen kan basıncı düzeyinin yüksek devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. Artmış kalp hızı ve kalp debisiyle birlikte yüksek plazma norepinefrin düzeyleri özellikle bu hasta grubunda saptanmıştır. Bunlarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır ve bir kısmında beta adrenerjik uyarıya bağlı plazma renin seviyelerinde de artış vardır. Postgangliyonik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir (NE) ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir (33). Bulgu özellikle 40 yaşın altındaki genç hastalarda belirgindir ve yaşla birlikte NE düzeyi azalır. Bu da SSS'deki aktivite artışının, hipertansiyonun süregen olmasında değil de özellikle ortaya çıkmasında rolü olduğu görüşünü desteklemektedir.

İnsülin direnci:

İnsülin direnci, glikozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında

kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur. Esansiyel hipertansiyonlularda insülin direnci sık görülür ve hipertansiyonla ilişkili toplam kardiyovasküler riskin artışında rol alır.

Özellikle obez hipertansiflerin hemen tamamı, insülinin karaciğer tarafından alımının azalması sonucu hiperinsülinemiktir. Prospektif gözlem çalışmalarında, açlık insülin düzeyi yüksek olanların kontrol grubuna göre ileride hipertansiyon gelişimi riskinin 2-3 kat arttığı saptanmıştır (34). Hipertansiflerde insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır (35) Ancak hipertansif hastalarda insülinin doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisinde azalma olduğundan, SSS uyarıcı etkisi yoluyla gerçekleşen kan basıncını artırıcı etkisi baskın hale gelir ve kan basıncı yükselir (22,23). Hiperinsülineminin hipertansiyona neden olduğunun diğer bir kanıtı da insülin duyarlılığını artıran ve insülin düzeyini düşüren biguanid metformin ve glitazon'ların kullanılmasıyla kan basıncında azalma görülmesidir (24). Sonuçta, bu patofizyolojik yollar damar duvarında endotel hücresi ve düz kas hücresi çoğalması ve matriks artışıyla ortaya çıkan vasküler yanıtı neden olur (25). Genetik yatkınlığı olan hastaların damarlarında ve son organlarında hasar meydana gelir (26).

Artmış sodyum alımı :

Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışına ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonlar ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (36). Yüksek dozda sodyum tüketenlerin hepsinde hipertansiyon gelişmemekte, ancak eş zamanlı olarak renal sodyum atılımında bir bozukluk olanlarda zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Batı tipi diyetlerde erişkinler günlük sodyum gereksiniminin birkaç misli; hipertansiyonu indükleyebilecek eşik değerin (60-120 mEq/gün) çok üstünde sodyum tüketmektedir. Bu yüksek dozda sodyum tüketenlerin hepsinde hipertansiyon gelişmemekte, ancak eşzamanlı olarak renal sodyum atılımında bir bozukluk olanlarda zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Yani sodyum alımının artması, hipertansiyon gelişiminde gerekli fakat tek başına yeterli olmayan bir faktördür. Burada önemli olan bir ayrıntı, sodyumun klorlu tuzunun (NaCl) hipertansiyona neden olduğu, sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (29). Batı tipi diyetin fazla sodyum içeriğine ek olarak düşük potasyum içeriği, sodyum fazlalığından gelen zararlı etkiyi artırmaktadır (30). Fazla sodyumun kan basıncı artırıcı etkisinden öte, başka zararlı etkileri üzerinde de durulmaktadır. Bunlar kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak inme riskini artırması ve sol ventrikül hipertrofisine yol açması, hiperfiltrasyona bağlı renal fonksiyonların bozulmasıdır (31,32). Burada önemli olan bir ayrıntı, sodyumun klorlu tuzun (NaCl) hipertansiyona neden olduğu,

sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (37). Batı tipi diyetin fazla sodyum içeriğine ek olarak düşük potasyum içeriği, sodyum fazlalığından gelen zararlı etkiyi arttırmaktadır (38).

Renal sodyum tutulumu:

Böbreklerden sodyumun geri alımının artışına yol açan birkaç patojenik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital veya edinsel hastalıklar sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalmaya bağlı olarak renal filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır. Buna bağlı olarak böbreklerden sodyum ekskresyon miktar azalmakta, kan basıncı yükselmekte, bu da bir kısır döngü neticesinde glomerüler hipertansiyon yoluyla sistemik hipertansiyonu indüklemektedir (39). Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve su atılımını artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomene basınç natriürezi denir. Hipertansif hastalarda ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulur, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşmez (40). Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizma da nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (177).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi:

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) hem hipertansif ve hem de normotansiflerde dolaşan kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Renin, böbrekte jukstaglomerüler hücrelerden salgınır ve karaciğerden plazmaya verilen anjiyotensinojenin anjiyotensin-I' e çevrilmesi reaksiyonunu katalize eder. Bu da anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) taraf ndan anjiyotensin-II' ye yıkılır. RAAS' nin fizyolojik ve patolojik etkileri anjiyotensin-II (AT-II) üzerinden gerçekleşir (42). AT-II' nin AT1 ve AT2 olmak üzere 2 tip reseptörü vardır ve etkilerinin çoğu AT1 üzerinden olur. AT-II' nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salgınımı, renal tübüler sodyum geri alımı, SSS aktivitesi ve vasopressin salgınımı uyarılır, negatif geri besleme ile renin salgınımı inhibe olur. Ayrıca AT-II, güçlü bir büyüme faktörü ve mitojen olup, hücre ve matriks çoğalmasını uyarır. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geri besleme yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansif hastalarda plazma renin düzeyleri homojen olmayıp kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Sadece

%30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca 2 mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nefron heterojenitesidir (39). İskemik nefronlardan salınan renin plazma düzeyini farklı seviyelerde arttırarak normal ya da yüksek plazma renin düzeylerine neden olur. Sonuçta, hiperfiltrasyon yapan nefronlarda ağır vazokonstriksiyon ve sodyum tutulumu gerçekleşerek hipertansiyon gelişir. Plazma renin düzeyinin hipertansiflerde normal olmasının diğer bir nedeni, bu esansiyel hipertansifler arasında önemli bir oranda non-modülatör kişiler olmasıdır (43). Yani bu kişilerde sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salgılanması uyarılmaz. Ayrıca rezistans damarların AT-II'ye olan duyarlılığında artış meydana geldiği ve renin ve AT-II'nin düşük serum düzeylerinde bile kan basıncının yükselebileceği öne sürülmüştür.

Endotel disfonksiyonu:

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazodilatör ve vazokonstriktör yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogeneğinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir.

Nitrik oksit (NO):

Vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (44). Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (45).

Endotelin

Endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine ETA üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona, ETB reseptörüne bağlanarak prostasiklin ve NO üretimi yoluyla vazodilatasyona neden olan bir peptiddir (46). Endotelin üretimindeki artış, kan basıncı yükselmesinin yanında hipertansif kişilerde küçük damarlarda hipertrofik yeniden şekillenmenin oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır.

Vasküler hipertrofisi

Sodyum alım fazlalığında ve renal sodyum tutulumuna ait bozukluklarda kan basıncı yükselmesine neden olan temel mekanizma, kalp debisindeki artıştır. Diğer birçok faktör ise temel olarak rezistans damarlarda vazokonstriksiyon ve hipertrofiye yol açarak periferik damar direncindeki artma yoluyla kan basıncı yükselmesine neden olur. Stres artışına bağlı SSS aktivitesinde artış, endotelin, AT-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücrelerinde tonüs artış ve vazokonstriksiyona yol açabilir (47).

2.9. HİPERTANSİYONA BAĞLI KOMPLİKASYONLAR VE HEDEF ORGANLARDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Yüksek kan basıncı, başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyerek morbidite ve mortalite sebebi olmaktadır. Hipertansiyonun komplikasyonlar sadece kan basıncı yüksekliğine bağlı olabileceği gibi hipertansiyonun zemin hazırladığı ateroskleroza da bağlı olabilir (48). Hipertansiyon, endotel disfonksiyonuna neden olarak özellikle direnç arteriyollerinde hiperplazi ve hipertrofiye neden olur (49). Bunun sonucunda, arter duvarında yırtılma, kanama ve trombus oluşumuna neden olarak iskemi ve organ hasarına yol açabilir. Sonuç olarak, hipertansiyon başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere, konjestif kalp yetmezliği, serebrovasküler olay veya böbrek yetmezliğine neden olur (50).

Tablo:4: Hipertansiyona Bağlı Gelişen Komplikasyonlar (48)

Hipertansif	Aterosklerotik
Retinopati	Serebral tromboz
Ensefalopati	Myokard infarktüs
Serebral kanama	Koroner kalp hastalığı
Sol ventrikül hipertrofisi	Kloadikasyon sendromları
Konjestif kalp yetmezliği	
Böbrek yetmezliği	
Aort diseksiyonu	

Hipertansiyon ve Kardiyak Bulgular

Hipertansiyonun neden olduğu art yük (afterload) artışına, kalp kompensatuvar bir yanıt olarak sol ventrikül duvar kalınlığını arttırarak cevap verir. Olayın ilerlemesiyle beraber, diastolik fonksiyon bozukluğu ve sol ventrikül hipertrofisi ortaya çıkar. Sol ventrikül hipertrofisi en sık görülen kardiyak problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dahas, Devereaux ve arkadaşları, sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler bir risk faktörü olmasının ötesinde, preklinal kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilmesi gerektiğini ileri sürmüşler ve sol ventrikül hipertrofisi ile iskemik kalp hastalığı, iskemik serebrovasküler hastalık, retinal hasar ve böbrek hasar arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Ayrıca hipertansif

hastalardaki ani ölüm riskinin, sol ventrikül hipertrofisine bağlı artmış aritmi riski ile bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür (48,49). Yüksek kan basıncı kalp yetmezliği gelişiminin en önemli risk faktörüdür (51). Konjestif kalp yetmezliği gelişen hastaların %90'unda hipertansiyon öyküsü vardır ve hipertansiyon varlığı kalp yetmezliği riskini normotansiflere göre 3 kat arttırmaktadır (52). Hipertansiyonda ortaya çıkan sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu uzun dönemde sol ventrikül pompa yetersizliği ve konjestif kalp yetmezliğine yol açar. Hipertansiyon, koroner arterlerde ateroskleroza neden olarak, endotel disfonksiyonu ile vazodilatatör yanıtları baskılayarak ve koroner kan rezervini azaltarak koroner kalp hastalığı riskini artırır. Bu mekanizmalar hipertansif hastaların koroner iskemi, myokard infarktüsü ve ani ölüm gibi sonuçlarla daha çok karşılaşmalarını açıklamaktadır ve bu nedenlerden dolayı, hipertansiyon, koroner kalp hastalığının en önemli engellenebilir risk faktörü olarak görülmektedir (51). Hipertansiyonun oluşturduğu kardiyovasküler hastalıklar değerlendirirken önemli bir nokta ise, hipertansiyonun nadiren diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız tek başına bulunduğuudur. Bilindiği gibi hipertansiyon metabolik olarak dislipidemi, glukoz intoleransı, abdominal obezite ve hiperinsülinemi ile birlikte. Bu nedenle, hipertansiyona bağlı kalp hastalığı riski incelenirken ve tedavi planı oluşturulurken risk faktörlerinin tümü göz önünde bulundurulmalıdır (48).

Hipertansiyon ve Göz Bulguları

Hipertansiyona bağlı göz komplikasyonlarından en sık bilinen göz komplikasyonu retinopati olmasına rağmen; retinopati dışında da retinal ven ve retinal arter oklüzyonlar, retinal emboli, iskemik optik nöropati ve hipertansif koroidopati gibi tablolar da hipertansiyona eşlik edebilir. Hipertansiyon ve diyabetin sık olarak birlikte bulunmaları nedeniyle de diyabetik ve hipertansif göz komplikasyonlar birlikte bulunuyor olabilirler. Bilindiği gibi göz dibi, vücutta arter ve arteriyollerin görülebildiği tek yerdir. Bu nedenle hipertansiyonun yarattığı mikrovasküler hasar doğrudan değerlendirmeye imkân verir. Hipertansif retinopatinin Keith ve Wagener tarafından yapılan sınıflandırma halen geçerliliğini korumaktadır (67). Retina değişikliklerinin izlenmesi, mikrovasküler hasarın doğrudan değerlendirilmesinin en önemli yolu olması nedeni ile hipertansiyonlu her hastada hem tanı, hem de takip açısından önemlidir. Bir başka önemi de risk belirleyici olmasıdır. Böylece Evre II retinopatiden itibaren damarlarda organik değişikliklerin ortaya çıkmaya başladığı söylenebilir. Evre III-IV retinopatinin ortaya çıkması '*hedef organ hasarı* olarak nitelendirilmeli ve tedavi hedefleri buna göre değerlendirilmelidir.

Hipertansiyon ve Serebral Bulgular

Serebrovasküler olayların en sık görüleni %85 oran ile beyin kan akımının azalması veya durmasıyla sonuçlanan serebral infarktüsüdür. Serebrovasküler infarktüsün büyük çoğunluğu serebral otoregülasyonu bozan intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterlerin tıkanmasına bağlı aterotrombotik inmedir. Serebral kan akımı, genelde serebral otoregülasyon ile kontrol altında tutulur. Bu, vasküler tonus ve kalp debisi ile sağlanır. Normotansif kişilerde dinlenme sırasında ortalama arteriyel kan basıncı 90mmHg olup bunun alt limiti 60mmHg'dir. Bu limitlerin altına düştüğünde oksijen ekstraksiyonu artar; ancak ileri dönemde iskemik beyin zedelenmesi meydana gelmeye başlar. Hipertansiyon bulunan kişilerde genelde serebral otoregülasyon bozulur. Hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik serebrovasküler olayların en sık nedenidir (53,54). Özellikle yaşlı popülasyonu etkileyen izole sistolik hipertansiyonun tedavi edilip edilmemesi gerektiğine ilişkin sorular da geniş serili çalışmalarla araştırılmış, tedavi almayan hastalarda serebrovasküler olay riskinin 2-4 kat arttığı ve antihipertansif tedavi ile serebrovasküler olay insidansında %26 azalma olduğu gösterilmiştir (55). Hipertansif ensefalopati, beyinde yüksek kan basıncı sonucunda ortaya çıkan geçici değişikliklere verilen klinik tablonun adıdır. Son yıllarda etkin hipertansif tedaviden dolayı ender rastlanır hale gelmiştir (56).

2.10. HİPERTANSİYONUN BÖBREK BULGULARI VE MİKROALBUMİNÜRİ

Hipertansiyonun böbrekte neden olduğu en önemli patolojik değişiklik, afferent arteriyol duvarında hyalinizasyon ve skleroz ile karakterize hipertansif nefrosklerozdur. Hipertansif hastalarda böbrek tutulumu genellikle asemptomatik olmakla beraber ilk belirti konsantrasyon defektini yansıtan noktüridir. İlk objektif bulgu ise mikroalbuminüridir ve intrarenal vazodilatör cevabın azalması ile tubulointerstisyel hasarın başlamasından ve progresyonundan sorumludur. Mikroalbuminüri hem böbrek hasarının ilerleyici karakterini hem de genel kardiyovasküler morbiditeyi yansıtan bir belirteçtir (57). Hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde renal yetersizlik nedenleri arasında diabetes mellitustan sonra ikinci sırayı almaktadır. Böbrek bozukluğu, hipertansiyon süresi ve eşlik eden metabolik bozukluklarla artmaktadır. ABD'de düzenli diyaliz tedavisi görmekte olan hastaların yaklaşık %25-30'unda renal yetmezlik nedenini HT oluşturmaktadır (58). Başlangıçta KB artışının glomerüllere aktarılması, artmış afferent arterioler direnç ile engellenmeye çalışılırsa da ileri dönemlerde bu otoregülasyonun kaybı ile afferent arterioler vazodilatasyon oluşarak glomerül içi basınç artar. Basınç artışı ile izole nefron glomerüler filtrasyonu ve filtrata geçen protein, solut artar ve mezengial hücreler uyarılır. Mekanik etki ile başlayan olaya, vasküler duvar büyüme

faktörlerinin etkisi ile hiperplazi ve hipertrofi, interstisyel enflamasyon, serbest radikal oluşumu, kalsinozis, lipid ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının eklenmesiyle glomerüloskleroz gelişmektedir (59). Glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınç artışı ve elektrik yük değişimi ile idrarla albümin atılımı artar. Glomerüler albumin geçişiyle iş yükü artan proksimal tubülden, lizozom kaynaklı N-asetil beta-D glukozaminidaz n (NAG) idrara atılımı da artar. Başlangıçta hemodinamik değişimle oluşan bu atılım, nefronda yapısal değişimin oluşması ile daha da artar. Bu nedenle renal fonksiyonların normal olduğu erken evrede, glomerüler ve tubüler etkilenmenin erken belirleyicileri olan üriner albumin ekskresyonu ve NAG' n idrar düzeylerindeki artış böbrekte geriye dönüşümlü bozulmalar saptamada giderek önem kazanmaktadır.

Günde 150 mg altında protein atılımı birçok tıbbi kaynakta normal olarak kabul edilmektedir. Klinik albüminüri ya da makroalbuminüri ise 24 saatlik idrarda 300 mg ya da daha fazla protein atılımı olmasıdır. Albümin idrardaki protein içeriğinin yaklaşık %40' ıdır. 19

2.10.1. MİKROALBUMİNÜRİ

Albuminurinin önündeki mikro kelimesi, albüminin moleküler büyüklüğünü değil albumin atılmasının az miktarda olduğunu anlatmaktadır. Mikroalbuminüri olarak 24 saatlik idrar örneğinde idrarda günlük albümin atılımının 30-300 mg/gün veya 20-200 µg/dk arasında olması mikroalbuminüri (MA) olarak tanımlanmaktadır (60). ESH-ESC 2003 Kılavuzu'nda, diabetes mellitusu bulunmayan hipertansif hastalarda mikroalbuminürinin, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede güçlü belirteç olduğu kanıtlandıktan sonra son zamanlarda, esansiyel hipertansiyonda, mikroalbuminüri çalışmalarına ilgi artmıştır. (71).

Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan tüm hastalarda, MA' nin güvenilir bir yöntemle ölçülmesi ve bu ölçümün tercihen kreatinin atılımı ile oranlanarak değerlendirilmesi önerilmekte, albumin/kreatinin oran erkeklerde 22mg/g, kadınlarda 31mg/g ise MA olarak değerlendirilmektedir (23). Son çalışmalarda primer hipertansiyonu olan hastalarda, MA prevalansının % 8-15 oranında olduğu gösterilmişse de, hasta seçimi ve kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığına bağlı olarak bu oran %5-40 gibi geniş oranlarda değişiklikler göstermektedir (61,62).

Bilinen sınır değerler altındaki değerleri ölçmek için daha duyarlı ELİSA RİA nefelometrik yöntemlerle doğru sonuçlar elde edilebilmektedir. Esansiyel hipertansiyonda, mikroalbuminüri prevalansı %5 ila %30 aralığında değişkenlik göstermektedir. Oranlardaki bu değişkenlik hasta seçimi kriterleri ve mikroalbuminüri tarama tetkikleri bağlıdır. Geniş MAGİC (Mikroalbuminüri Genoa Komplikasyon İncelemesi) çalışmasının ön inceleme

sonuçlarında Genoa alanındaki orta ve ya hafif düzeyde esansiyel hipertansiyonu olan 800 hastada persistant mikroalbuminüri prevelansı %7 olarak saptandı(72).

İlk çalışmalarda Mikroalbuminürinin Tip1 Diyabet hastalarında diyabetik nefropatinin erken klinik göstergesi olabileceği ve diyabet tanısından sonraki 5 yıl içinde ilk olarak görülebileceği kanıtlanmıştır. Karşılaştırmalı olarak Tip2 Diyabetli hastalarında ise mikroalbuminüri sıklıkla tanı anında mevcut olup diyabetik nefropatiden ziyade altta yatan bir kardiyovasküler hastalığının yansıması olabilmektedir. Hem Tip1 hem Tip2 Diyabetik hastalara yılda bir kez mikroalbuminüri taraması önerilmektedir.(7)

Mikroalbuminüri tanısını koymak için ‘sürekli ‘ artmış albumin atılımının kanıtlanması gerekmektedir. Ateş egzersiz, kalp yetmezliği ve kötü glisemik kontrol kısa süreli mikroalbuminüriye neden olabilmektedir. (7)

Hipertansiyonda MA oluşumunda farklı mekanizmalar öne sürülmektedir. Kan basıncı artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albuminin tubüler reabsorbsiyonundaki yetersizliği ile MA’ nin başladığı, glomerüler ve arteriollerdeki yapısal hasarla MA’ nin devam ettiği düşünülmektedir (63). MA düzeyi ile hipertansiyon derecesi ve süresi, hasta yaşı, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, insülin direnci, protrombotik ve ilimler, RAAS aktivitesinin artışı, endotelial disfonksiyon ve tuza duyarlılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (62,63).

Mikroalbuminüri , endotelial disfonksiyonu içeren vasküler disfonksiyonun bir belirteci olarak kanıtlanmıştır. Diyabeti (15-16) ve hipertansiyonu (17-19) olan hastalarda ve genel popülasyonda 20-22 mikroalbuminüri ,artmış kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyle ilişkilidir

Hipertansif hastaların 10 yıllık izleminde, iskemik kalp hastalığı riskinin MA olanlarda dört kat arttığı saptanmıştır (64). Geniş prospektif çalışmalar, MA olanlarda, hafif KB artışının bile uzun dönemde böbrek yetmezliği gelişimi için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (62). Bu nedenle MA, primer hipertansiyonu olan hastalarda erken intrarenal vasküler disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hipertansif hastalarda üriner albumin ekskresyonu, kan basıncındaki düşüş ile orantılı olarak azalmaktadır. Albumin atılımı, diüretik, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile %10-35, intraglomerüler basıncı azaltan ACE inhibitörleri ile %50-60 oranında azalmaktadır (65,66).

Makroalbuminuri ≥ 500 mg/gün >300 μ g albümin/mg kreatinin %71 daha yüksek riske sahiptir. Yaşlı erkeklerde kısa zaman önce yapılan bir araştırmada makroalbuminürik olguların

10 yıl içinde kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altında olduklarını ortaya koymuştur. Mikroalbuminüri kardiyovasküler mortalitede %74 risk artış ile birlikte dir. (HR 1. 74; 95% CI, 1. 08-2. 82). Bunlara ek olarak mikroalbuminüri ateroskleroz gelişimi açısından risk altındaki bireylerin örneklem grubunun oluşturulmasında da yararlı olabilmektedir. Bu etkileşim artmış inflamatuvar göstergelerle de doğrulanmıştır.

Tablo 5: Albuminüri tanım ve sınır değerleri

Tanım	Protein (mg/gün)	Albumin (mg/gün)	Spot idrâr
Normal	<150	<30	<30 µg albumin/mg kreatinin
Mikroalbuminuri	<500	30-300	30-300 µg albumin/mg kreatinin
Makroalbuminuri	≥500	>300	>300 µg albumin/mg kreatinin

Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) çalışmasında ortalama idrar albumin konsantrasyonu 6. 1 mg/L olarak bulunmuştur. Toplumun %95'i 2. 3-28. 7 mg/L arasında değişen albuminüri değerlerine sahiptir. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında genç yetişkinlerde albumin kreatinin oranı ortalama (ACR)12. 3 mg/g olarak rapor edilmiştir. Aslında geniş serili çalışmalarda albuminüri patolojik alt sınırı ACR 30 mg/g'ın altında olarak rapor edilmektedir. [13-19].

2.10.2. ALBÜMİNÜRİ PATOFİZYOLOJİSİ

Plazma proteinlerinin 1/3'ü albumin, diğerleri ise, β₂ globulinlerdir (75). Molekül ağırlığı(MA) 40 kDa'dan küçük olan plazma proteinleri glomerüler bazal membrandan direkt geçerek proksimal tübüler hücreleri tarafından geri emilir (74). MA 69 kDa olan albumin çok düşük miktarlarda filtre edilir. Retinol bağlayıcı protein (RBP),β₂ mikroglobulin, immunglobulin hafif zincirleri ve lizozimler küçük miktarlarda idrarda bulunurlar. Distal tubul ve çıkan henle kulpu hücreleri tarafından salınan Tamm-Horsfall glikoprotein (THG=uromukoid), normal protein kaybının üçte birini oluşturur. Ayrıca, idrar yollarındaki salgılarda bulunan IgA, tübüler epitel hücrelerden kaynaklanan enzim ve proteinler, idrar yollarına dökülen diğer hücreler ve lökositler de idrar proteinine katkıda bulunur (75).

Glomerüler kapiller duvar (GKD) yüksek ultrafiltrasyon kapasitesine sahip bir membrandır ve bu bariyerden protein geçişinin engellenmesi ancak kısmen anlaşılabilir. ştir.

Membran küçük solütlere ve suya oldukça geçirgendir ancak daha büyük moleküllerin geçişine karşı önemli bir engel oluşturur. Glomerüler kapiller duvar; vasküler endotelial hücreler, glomerüler bazal membran (GBM), epitelial hücreler (podosit) ve bu podosit hücreleri arasındaki slit diyaframdan (SD) oluşur. Bu katmanlardan moleküllerin geçişi büyüklüklerine, yüklerine ve konfigürasyonlarına göre değişiklik göstermektedir. Makromoleküllerin glomerüler kapiller duvardan (GKD) filtre olması glomerüler bariyerin büyüklük seçici ve yük seçici özelliklerine göre belirlenmektedir (78).

Herhangi bir molekülün GKD'dan filtre olması molekülün büyüklüğü ile ters orantılıdır.

Endotel hücrelerinin arasında bulunan pencereler kanın şekilli elemanlarının geçişini engeller ancak makro-moleküllerin filtrasyonuna engel olamazlar. Plazma proteinleri, endotel açıklıklardan kolaylıkla geçerek bir direnç ile karşılaşmadan GBM'a ulaşır. Özellikle küçük molekül ağırlıklı proteinler, GBM boyunca ekstraselüler olarak geçerek SD'a ulaşır. Büyük molekül ağırlıklı proteinlerin geçişini sınırlayan GBM, fibrillerden oluşan bir ağ şeklindedir ve iç içe geçen fibriller, ufak delikli bir filtre işlevi gören fonksiyonel porlar içerir. Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin en dış kısmını oluştururarak, glomerüler kapilleri tarak dişleri şeklinde sarar. Her bir tarak dişini, birbirine komşu podositlerin ayakları çıkıntıları oluşturur. GBM ile ilişkili podosit ayakları çıkıntılar statik olmayıp, kontraktif bir sistem içerir. Filtrasyon delikleri içeren bir köprü olan SD, GBM ile yakın ilişkili bir membrandır ve glomerül filtrasyon bariyerinin biyolojik aktif bileşenidir.

SD'da nefrin, CD2AP, GBM'nin temel yapısını kollagen tip IV, nidogen, laminin, heparan sülfat proteoglikanlardan oluşur. Endotelial hücreler ve GBM, yapılarında bulunan heparan sülfat proteoglikanları nedeniyle negatif yük taşırlar. Podositler ve ayakları çıkıntıların yüzeyleri de negatif yüklü siyaloproteinlerle kaplıdır. Bu yapılar, nedeniyle güçlü negatif elektrik yükü taşıyan ayakları çıkıntıların birbirine yapışması da engellenmiş olur. Dolaşımdaki makromoleküllerin büyük kısmı fizyolojik pH'da anyonik özellik taşıdıklarından, albumin gibi büyük anyonların geçişi bu şekilde engellenir (80).

40 kDa'un altında olan ve serbestçe filtre olan proteinler özellikle proksimal tübülde reabsorbe sonra da katabolize edilmektedirler. Düşük molekül ağırlıklı proteinler, peptidler, hormonlar (PTH, insülin gibi), Ig parçacıkları (hafif zincir, β -2 mikroglobulin) ve çeşitli enzimler (lizozim, amilaz gibi) primer olarak böbrekte katabolize edilir. Bu proteinler, tübüllerin reabsorbsiyon ve metabolize etme kapasitesini aşacak şekilde filtre olursa idrarda saptanabilirler (74-78)

Diyabetik olmayan hastalardaki mikroalbuminüri böbreğin özellikle endoteli içeren

vasküler yapılardaki fonksiyonun normal olmadığının işaretidir.

Daha yaşlı olan mikroalbuminürisi olan normal bireylerle mikroalbuminürisi olmayan karşılaştırıldığında mutlak situmulasyondaki vazodilatasyon yanıtı rölatif olarak azalmıştır.(41)

Diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonu olan hastalar arasında mikroalbuminürisi olanların normal albumin atılımı gösteren hastalara göre daha yüksek düzeyde vWf (Willebrand factor)antijenine sahipti (93)ayrıca albumin atılımı ve vWf düzeyleri anlamlı düzeyde korelasyon göstermiştir. vWf oklüzif tromboz ile ilişkisi saptanmıştır bu nedenle artmış plazma vWf düzeyleri kardiyo vasküler risk artışına direk olarak katkıda bulunabilir.

Endotelyal disfonksiyon aynı zamanda diyabetik hastalarda da mevcuttur (60)ve koroner endotelyal disfonksiyon derecesi mikroalbuminürisi olan hastalarda daha belirgin gözlenmiştir. (94) Azalmış heparan sülfat proteoglikanları gibi hücre dışı matriksteki hipergliseminin tetiklediği değişiklikler önemli bir faktör olabilir. Bu anormallik artmış mikrovasküler geçirgenliğe yol açıp glomerüllerde mikroalbuminüriyle belkide periferel damarlarda artmış lipoprotein depolanmasıyla sonuçlanabilir

Albüminürinin endotelyal disfonksiyonu yansıttığı belirtilmiştir. Mikroalbuminürinin endotelyal disfonksiyonun inflamatuvar işaretlerle (CRP, fibrinojen, interlekin-6, adezyon molekülleri), koagulan faktörlerle (faktör VIII, D-dimer) ilişkisi olabileceği düşünülmüştür. [17-22] Albümin kaçığının kendisi inflamasyona neden olabilir. ‘Transforming growth faktör beta’ gibi büyüme faktörlerinin ya da sitokinlerin renal doku hasarından sorumlu olarak albüminüriyi artırdıkları ileri sürülmüştür. [18] Kardiyovasküler hastalıklar ya da diyabetik nefropati seyrinde albüminüri tubüllerdeki filtrasyona uğramış albüminin degradasyonundaki azalma sonucunda oluşabilir. Albümin moleküler ağırlığı 66 kDA olan negatif yüklü bir proteindir. Glomeruler geçirgenlikteki değişkenlik ve elektriksel yük değişiklikleri albüminüri nedeni olabilir. Diyabetik hastaların glomerüllerindeki porların daha geniş olduğu ve bu nedenle daha fazla miktarda plazma proteinin idrara filtre edildiği ileri sürülmektedir. Glomerül membranının heparan sülfat miktarındaki azalmaya bağlı olarak elektriksel yükünde azalma proteinüriyi artırmaktadır. [23-24] Albüminüri renin anjiyotensin aldosteron sistemindeki hatayı yansıtıyor olabilir. Steno hipotezi mikroalbuminürinin anjiyotensin kaynaklı endotelyal disfonksiyonu işaret ediyor olabileceğini belirtmektedir. Anjiyotensin kaynaklı inflamasyon ve aterosklerotik sürecin komponentleri mikroalbuminüriyi açıklayabilmektedir

Mikroalbuminüri ve kardiyovasküler hastalıklar aşıkâr ilişki diyabetik olan ve

olmayan hastalarda kötü risk faktörü profiliyle bağlantılıdır.

Kardiyovasküler sağlığı çalışmasında, 1100 hipertansiyonu ve şekeri olmayan daha yaşlı yetişkinlerde, mikroalbuminüri artmış sistolik kan basıncı, artan yaş ve enflamasyon belirteçleriyle (CRP düzeyleri gibi) ilişkili bulunmuştur. (95). 3. Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması Çalışmasında (NHANES) aynı zamanda yaklaşık 8800 hipertansiyonu ve diyabeti olmayan bireyin raporunda kan basıncının önemi belirtilmiştir. (96) (64) Optimal Kan basıncı (120/80 mmHg <) ile Yüksek-normal kan basıncı (130-139/85-89) kıyaslandığında mikroalbuminüri riskinde belirgin artışla ilişkili bulundu. Risk oranı sistolik ve diastolik kan basıncındaki her 10 mm Hg artış için 1,3 tür.

Diyabetin kontrolü ve komplikasyonları Çalışmasında Tip 1 Diyabeti olan 1160 hastanın kesitsel analizinde albuminürideki ilerleyici artış küçük dansiteli LDL parçacıkları ve proaterojenik orta dansiteli lipoprotein artışıyla ilişkili bulunmuştur. (97)

Böbrek fonksiyonlarının korunduğu (ortalama GFR 87ml/dk 1,73 m² üzerinden) Tip 2 diyabetik hastaların kesitsel çalışmasında idrar albumin/kreatin oranı (ACR) koroner ve CT de skorlanarak tanımlanan karotis arter kalsifikasyonu ile pozitif korelasyonda saptanmıştır. (98)

2.10.3. PROTEİNÜRİ TİPLERİ

Proteinüri nedeniyle incelemeye alınan hastalarda idrar tetkikinin yanısıra ayrıntılı bir anamnez ile DM, vasküler hastalıklar, hipertansiyon gibi sistemik bir hastalığın varlığı ve proteinüriye yol açabilecek ilaç öyküsü sorgulanmalıdır.

Proteinürili hastaların çoğu semptomsuzdur ve proteinürinin varlığı tesadüfi olarak saptanır. Bu durumda proteinüri tipleri aşağıdaki kriterlere göre belirlenebilir (74-78):

1. Atılan protein miktarına göre proteinüriler:

Proteinürili bir hastada mutlaka 24 saatte atılan protein miktarı, 24 saatlik idrarın toplanması ile ya da spot idrar örneğinde protein/kreatinin oranı ile hesaplanmalıdır.

Ağır proteinüri (>4 g/gün):

Karakteristik olarak nefrotik sendromda (NS) görülür. NS tipik olarak glomerüler disfonksiyon ya da hasarla ilişkilidir. Tüm NS tiplerinde albumine karşı glomerül geçirgenliği arttığı için proteinüri (albuminüri) ortak bulgudur.

İlmlı proteinüri (1-4 g/gün):

En sık nefro-skleroz, multiple myelom ve toksik nefropatide görülür. Ayrıca alt üriner sistemin dejeneratif, malign ve inflamatuvar hastalıklarında, taş gibi iritan varlığında görülebilir (75).

Hafif proteinüri (<1 g/gün):

Nefroskleroz, kronik intersitisyel nefrit, polikistik böbrek medüller kistik hastalık gibi konjenital hastalıklar ve renal tübüler hastalıklarla birlikte görülebilir. Tübüler hastalıklarda genelde idrar sedimentinde bir anormallik yoktur ancak intersitisyel nefritlerde eritrositler, lökositler ve tübüler hücreler görülebilir. Ayrıca postural ve fonksiyonel proteinürilerde de hafif proteinüri görülebilir (75).

Mikroalbuminüri:

Normal düzeyin üzerinde olan ancak dipstick ile saptanamayan bir albumin atılımı söz konusudur. İdrar örneğinde 20-200 µg/dk (mg/L) (1,2) veya 30-300 mg/gün (9) albumin veya albumin/kreatinin oranının kadında ≥ 3.5 mg/mmol (32 mg/g), erkekte ≥ 2.5 mg/mmol (23 mg/g) bulunmasıdır, (74). 5 yıldan uzun süreli diyabetli olan hastaların %4-15'inde mikroalbuminüri görülmektedir. Tip 1 diyabetes mellitusta nefropatinin en erken ve muhtemelen geri dönüşümlü glomerüler hasar göstergesi olarak görülmektedir (2. 10). Tip 2 DM de tanı anında araştırılması gerekmektedir.

Kardiyovasküler risk göstergesi olduğu kabul edilmektedir (84). Mikroalbuminürinin herhangi bir klinik belirtisi yoktur ancak önlem alınmazsa bu dönemdeki hastaların yarısında 3-5 yıl içinde "klinik nefropati" yerleşir. Mikroalbuminürinin görüldüğü diğer hastalıkların içinde hipertansiyon, gebelik (preeklampsia, maternal morbidite, fetal mortalite), non-diyabetik renal hastalık, idrar yolları enfeksiyonu, ağır egzersiz, kalp yetmezliği sayılabilir (74,75).

2. Devam etme süresine göre proteinüriler:

Proteinürinin hangi koşullarda ortaya çıktığı sürekli olup olmadığı önemlidir. Klinikte proteinüri üç şekilde ortaya çıkabilir.

Geçici (transient) proteinüri:

Proteinürinin bir idrar örneğinde saptanırken sonrakinde saptanmaması olarak tanımlanır. En sık rastlanan proteinüri eklidir. Erkeklerde %5, kadınlarda %7 oranında (85) görülür. Geçici proteinüri; fonksiyonel, intermitant ya da ortostatik olabilir.

Fonksiyonel proteinüri: Fizyolojik olarak egzersiz, ateş, konjestif kalp yetmezliği, soğuğa maruziyet gibi stres yaratan faktörler geçici olarak artmış protein atılımına yol açabilir.

Mekanizmasında norepinefrin ya da angiotensin-II artışına bağlı ortaya çıkan geçirgenlik değişikliğinin rolü olduğu düşünülmektedir (85,86). Egzersize bağlı proteinürinin 1. 5mg/dk'ya ulaştığı görülebilir.

İntermittant proteinüri: Arada normal dönemler olan ataklar halinde proteinüri

görülmektedir. Bu hastalar hipertansiyon veya diğer sebepler açısından altı haftada bir takip edilmelidir ancak genelde iyi prognozludurlar. Gebelikte de geçici proteinüri görülebilir ancak mutlaka ileri araştırma gerektirir.

Ortostatik (postural) proteinüri: Genç erişkinlerin %2-5'inde görülen bir durumdur. Genellikle günde 1 gramın altında bir protein atılımı vardır. Proteinüri, renal konjesyon ve iskemiyle sonuçlanan abartılı lordotik pozisyona bağlıdır (75). Ayakta durur pozisyonda protein atılımının artmasına karşın yatar pozisyonda proteinürinin bulunmaması ile karakterizedir. Tanı için gece yatmadan önce mesane boşaltması, sabah kalkar kalkmaz ilk idrarı alınmalı, yürüyerek ve ayakta geçirilen iki saat sonrasında tekrar idrar örneği alınarak her iki örnekte protein ölçümü yapılmalıdır. İlk örnekte protein negatif, ikincisinde pozitif saptanmasıyla tanı konabilir.

Ortostatik proteinüri benign bir durum olarak değerlendirilir. Ancak bu sağlıklı kişilerin bazılarında ileride sürekli postural proteinürinin geliştiği ve birkaç vakada renal biyopside glomerüllerde anormallikler bulunduğu gösterilmiştir (75).

Sürekli (persistan) proteinüri:

Proteinürinin devamlı olarak saptanması altta yatan sistemik veya renal bir hastalık göstergesidir ve mutlaka yakın izlem gerektirir. 60 yaş üzeri hasta popülasyonunda 60 yaş altındakilere göre proteinüri insidansı belirgin olarak daha yüksektir

3. Oluşum mekanizmasına göre proteinüriler:

Glomerüller, tübüler ve 'overflow' (taşma) proteinüri olmak üzere üç grupta incelenir. Sadece glomerüler proteinüri (albuminüri) idrar çubukları (stripleri) kullanılarak tanınabilir. Post-renal proteinüri de bu grupta değerlendirilebilir. Klinikte karışılacak sürekli proteinürinin en sık sebebi glomerüler proteinüridir. (74-78)

Glomerüler proteinüri:

Glomerüler hastalıklarda, proteinlere karşı glomerüller geçirgenliğinin artması proteinüri ile sonuçlanır. Başlıca albumin ve transferrin, alfa -1 asid glikoprotein,

Alfa -1 antitripsin, prealbumin, antitrombin gibi büyüklük ve elektriksel yük olarak albumine benzer proteinlerin, daha az oranda IgG gibi yüksek moleküler ağırlıklı proteinlerin ve çok az oranda da düşük moleküler ağırlıklı proteinlerin idrarla atılımı söz konusudur. Tübüler fonksiyon normaldir ve küçük plazma proteinleri büyük oranda geri emilir. Glomerüller selektivite korunduğu sürece büyük moleküller idrarda görünmezler (alfa -2 makroglobulin, β -lipoprotein). Bu proteinler idrarda görüldüğünde selektivite düşmüştür ve bu durum daha büyük glomerüler hasara işaret eder. Zaman zaman nefrotik sınırlara varan proteinüriye eşlik eden hematüri, eritrosit silendirleri ve lipidüri, hastada glomerüler bir

hastalık düşündüren idrar bulgularıdır.

Tübüler proteinüri: Bu durum düşük molekül ağırlıklı proteinlerin (alfa--1 mikroglobulin, β -2 mikroglobulin, aminoasitler, retinol bağlayıcı protein, immünglobulinler (ağır ve hafif zincirleri), ribonükleaz, lizozim, insulin) idrarla atılımı ile ortaya çıkmaktadır. Proteinüri miktarı nadiren 2 g/gün üzerine çıkar. Sağlıklı bireylerde bu proteinler glomerüllerden filtre edildikten sonra tamamına yakını geri emilmektedir, ancak varolan bir tübülointerstisiyel hasar bu geri emilimi bozabilir. İdrar çubukları düşük molekül ağırlıklı proteinleri tanımadıklarından tanıda faydalı değildir.

Overflow proteinüri (prerenal, taşma): Bu durum nefronun normal geri emme kapasitesini aşacak miktarda düşük molekül ağırlıklı protein üretilmesine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (multiple myeloma, makroglobulinemi, malign lenfomalarda görülebilen

Bence-Jones proteinürisi, kas travmalarında görülen myoglobinüri, hemolitik transfüzyon reaksiyonlarında görülen hemoglobinüri, DIC'te artan fibrin yıkım ürünleri, lösemilerde görülebilen lizozimüri).

Bence-Jones proteinürisi: İdrarda immün globulin hafif zincirlerin bulunmasıdır ve multiple myelom, malign lenfoma, makroglobulinemi ile ilişkilidir.

Postrenal proteinüri: Böbreklerin aşağısındaki idrar yollarından kaynaklanan proteini yansıtır ve genellikle inflamasyon, kanama ve malignensi nedeniyle. İnflamatuvar, kan ve malign hücreler için idrar sedimentinin mikroskopik incelenmesiyle tanı konur.

2.10.4. MİKROALBÜMİNÜRİNİN KLİNİK ANLAMI

Mikroalbuminüri Ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Farklı hasta popülasyonlarında yapılan çoklu çalışmalarda, mikroalbuminürinin böbrek hastalığıyla ilişkili katkısıyla kardiyovasküler hastalıklar için ve diyabetik olan olmayan ve/veya hipertansif hastalarda, erken kardiyovasküler mortalitede önemli risk faktörü oluşturduğu izlenimi edinilmiştir. Kronik böbrek hastalarında gözlemleyici çalışmalarda idrar çubuklarıyla ölçülen aşikar proteinüri varlığında kronik hastalık riskin kademeli arttığı öne sürülmüştür.

Kardiyovasküler hastalık oranlarıyla ilgili kohortlara dayalı Klinik çalışmalar 9000 üzerindeki kardiyovasküler olay için yüksek risk taşıyan katılımcı arasında HOPE çalışmasında mikroalbuminüri varlığı son noktadaki primer agregasyonda (Kalp krizi, İnme ve ya kardiyovasküler ölüm) diyabetik olan ve olmayan kimselerde (sırasıyla 1,97 ve 1,61)

artmış rölatif riskle ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler yan etki riski artan mikroalbuminüri düzeyleriyle birlikte progresif artmaktadır.

Hipertansiyonu ve EKG de sol ventrikül hipertrofisi bulgusu olan hastaların yaşam boyu post hoc analiz çalışmasında idrar albumin /kreatin oranı 7143 diyabetik olmayan hastada ölçüldü-ortalama değer 10,2 mg/g kreatin -1,16mg/mmol- olup 1063 diyabetik hastada ortalama değer 26,9 mg/g kreatin -3,05mg/ mmol olarak saptandı. Albumin /kreatinin oranında her 10 kat artışla birlikte diyabetik olmayanlarda son nokta kardiyovasküler olay- (Kalp Krizi, inme, kardiyovasküler ölüm)riski %57 oranında artmakta olup - kardiyovasküler ölüm riski %98 oranında artmıştır. Diyabetik hastalarda ise artmış riskler sırasıyla %39 ve %47 dir. Bu çalışmanın takip eden analizlerinde bir yıllık takiplerde mikroalbuminürinin anlamlı miktarda azalmasıyla birlikte son nokta kardiyovasküler ölüm Kalp krizi-MI, İnmelemin azaldığı gösterilmiştir.

Mikroalbuminüri birkaç kardivasküler risk faktörüyle ilişkilidir.

Neden hipertansif hastalarda mikroalbuminüri artmış kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir? Birçok çalışma bu hastalarda göze çarpan bir grup metabolik ve metabolik olmayan risk faktörü varlığını gösterir:

- Artmış KB düzeyi ve 24 saatlik KB değişiklik profili
- İnsulin rezistansı ve tuz duyarlılığı
- Aterojenik serum lipit profili
- Sistemik endotelyal disfonksiyon
- Artmış renin Anjiotensin sistem aktivitesi

KB düzeyleri

Mikroalbuminürili hastalarda normoalbuminürik hastalarla kıyaslandığında daha yüksek KB düzeyi saptanmıştır. 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde (bu çalışmayı da içeren, toplam 2485 hasta) her bir çalışmada mikroalbuminüri sıklığıyla, ortalama diyastolik KB arasında iyi korelasyon olduğuna işaret etmiştir.($p<0,001$)MAGIC çalışmasında albuminüri, hem diyastolik, hem ortalama kan basıncıyla ilişkiliydi. Diğer birçok çalışmada albümin atılım sıklığı ile 24 saatlik ambulator KB arasında güçlü korelasyon olduğu gösterilmiştir.(74)Mikroalbuminürik hastalar, artmış 24 saatlik ambulator KB, düşük gündüz/gece oranı ve daha yüksek değişkenlik gösteren KB okumaları şeklinde kan basıncının sirkadyen düzenindeki birçok anormalliklerle karakterizedir.Yüksek KB sürdürülmesi idrar albümin atılımında artışa yol açıp açmadığı ve ya hem non dip-ping hem mikroalbuminürinin kardiyovasküler hasarlanma ile ilgili bağımsız risk faktörü olup olmadığı

belirsizdir. Diğer yandan, bu bilgi göstermiştir ki, albümin atılım oranının ölçülmesi hipertansiyon şiddetini bildiren yararlı bir bilgi sağlayabilir.

İnsulin rezistans sendromu ve tuz duyarlılığı

Hiperinsulinemi ve insülin aktivitesine karşı periferik insülin rezistansı mikroalbuminürik hastaların bir özelliği olarak gözlenmektedir. İnsulin rezistansı ile mikroalbuminüri arasındaki bağlantı nedir?

3 hipotez ileri sürülmüştür.:1-Esansiyel hipertansiyonda İnsulin rezistansı ve mikroalbuminüri ayrılmakta 2-İnsulin rezistansı ve mikroalbuminüri, her ikisi de esansiyel hipertansiyonla nedensel olarak ilişkidir. 3-Esansiyel hipertansiyon insülin rezistansı ve mikroalbuminüri hepsi aynı patojenik faktörlerin bir sonucudur. Birkaç çalışma bu konuyu açığa kavuşturmaya çalışmıştır. Bu çalışmalarda, insülinin albüminin transkapiller atılımına katkıda bulunduğu bu nedenle albuminüri tespit edildiği ancak ön çalışmaların bu tartışmayı desteklemiyor gözükmektedir. Alternatif olarak mikroalbuminüri renal seviyede insülin aktivitesinin bir sonucu olabilir. Bunun sonucunda tuz duyarlılığı olan hipertansif hastaların tuz rezistansı olanlara göre, daha yüksek albümin atılım oranına sahip olduğuna dikkat çekilmiştir.(74) Ayrıca tuz duyarlı hastalarda, yüksek sodyum diyetiyle, GFR artışı, glomerüler basınç artışı ve albümin atılım oranında artış gösterilmiştir. Bu nedenle insulin rezistansı ve tuz duyarlılığının etkilişimli olarak glukoz metabolizması ve hemodinamik değişikliklere yol açarak albuminüriye katkıda bulunduğu hipotezi öne sürülmüştür.

Endotelial Disfonksiyon

Esansiyel hipertansiyonda bildirilmiş bozulmuş endotelial fonksiyon, endotel hücrelerinin geçirgenliği, fibrinolizisi, hemostazisi ve kan basıncı kontrolünü içermesinden sonra ateroskleroza yol açabilir. İlginç olarak, yüksek vWF antijen-glikoprotein düzeyleri, normoalbuminürik esansiyel hipertansiyonlularla karşılaştırıldığında mikroalbuminürik kişilerde endotel hücre hasarlanmasında yüksek konsantrasyonda salındığı saptandı. vWF ve albümin atılım oranı arasında direk bağlantı tanımlandı.(75) Bu bilgi, albuminürinin vasküler endotelin sistemik disfonksiyonunun yansıması olduğu hipotezini destekler. Bundan başka, endotelial disfonksiyon, iskelet kasında insülin aracılı vazodilatasyonu önlediği, beraberinde insülinin periferik glukoz alımına öncülük etmesinden ödün vererek sağladığı ileri sürülmüştür. Bu durum endotelde mikroalbuminüri ve insülin rezistansını birlikte açıklar. Ancak, esansiyel hipertansiyonda, endotel disfonksiyonu ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı destekleyen veriler tartışmalıdır ve insülin rezistansı gelişiminde hemodinamik anormalliklerin rolü tartışılmaktadır. Bu nedenle, primer endotelial disfonksiyonun paralel olarak, idrar albümin atılımı ve insülin duyarlılığı kusuruna yola

açabileceği hipotezi çekici olsa da yüksek düzeyde spekülatif olarak kalmıştır

Artmış Renin-Anjiyotensin Sistem aktivitesi

Renin –Anjiyotensin sistem aktivitesi, mikroalbuminüri olan hastalarda daha ileri çalışmayı hak etmektedir. Yüksek ACE düzeyi ve belki de dolaşımda ve dokuda anjiyotensin 2 düzeyi ile karakterize ACEDD genotipine sahip esansiyel hiperyansiyonu olan hastalarda albümin atılım sıklığı artmıştı.(77)

Yukarda belirtilen artıldığı gibi bu hastalarda, kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bilgilerin mikroalbuminürinin metabolik değişikliklerinin nedeni mi sonucu mu olduğu tartışmalı olarak kalmıştır. Altta yatan herhangi bir mekanizma hipertansif hastalarda mikroalbuminürinin, ek olarak olası muhtemel patolojiyle birlikte, metabolik ve hemodinamik kusurun varlığının işareti olabilir.

Sol ventrikül hipertrofisi

Mikroalbuminüri ve sol ventrikül hipertrofisi arasındaki ilişki bütün değil ama bazı çalışmalarda esansiyel hipertansiyonun mortalite ve morbiditesinin iyi bilinen belirtecidir. Gerçekten, Redon ve sonrasında Cerasola albuminüri ve sol ventrikül kitlesi arasındaki ilişkiyi EKO ile değerlendirdi.(74).Hafif hipertansif hastaları içeren geniş kapsamlı şimdiki çalışmada albümin atılım oranı ve sol ventrikül hipertrofisi arasında ilişki gösterilemedi.(78). Magic çalışmasında artmış albümin oranına sahip hastalarda, sol ventrikül hipertrofisi ve ya iskemisi ile bağdaşan anlamlı düzeyde yüksek elektrokardiyografik değişiklik prevelansı gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki **artmış** kan basıncı **yüküne** bağlı olabilir.

Retinopati

Hipertansif retinopati ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki Biesenbach ın 84 kişilik esansiyel hipertansiyonu olan grupta çalışıldı.(79).Efektif antihipertansif tedaviye rağmen mikroalbuminürik hastalarda, normoalbuminürik (%31) veya geri dönüşümlü mikroalbuminüri (%36) olan hastalara kıyasla belirgin artmış hipertansif retinopati (Grade 1-2) prevelansı (%85) gösterildi. Bundan başka sürekli-persistan mikroalbuminüri prevelansı retinal değişiklikleri olan hipertansif hastalarda belirgin olarak daha yüksekti. MAGİC çalışmasından çıkan sonuçlar göstermektedir ki hipertansif retinopatisi olan hastaların daha yüksek derecede albuminüri olduğu yönündedir ki bu sonuç mikroalbuminürinin erken vasküler hasarla olan ilişkisi olduğu sonucuyla tutarlılık gösterir.(72)

Artmış Karotis Duvar Kalınlığı

Bigazzi ve ark, hipertansif mikroalbuminürik hastaların yüksek rezolüsyonlu US taramada saptanan artmış karotis arter duvar kalınlığını değerlendirdiği çalışmada, bu

hastalarda yüksek derecede aterosklerozun olduğunu ileri sürdüler.(80) Benzer bulgular iyi seçilmiş normoalbuminürik grupla hipertansif mikroalbuminürik küçük bir grubun karşılaştırılmasında da bildirildi.(81)Mikroalbuminüri, kardiyak ve vasküler remodelling arasındaki ilişkinin muhtemel bir açıklaması endotelial disfonksiyon olabilir ki,,kapiller arası albümin kaçağı ve aterosklerotik lezyonlara yol açan kompleks olaylar serisinin bir sonucu olabilir.

Glomerüler Hiperfiltrasyon

Hiperfiltrasyon ve artmış filtrasyon fraksiyon, primer hipertansiyondaki böbrek hasarı gelişimine yol açabilen hemodinamik anormalliklerin habercisi gözüyle değerlendirilmiştir. Bundan dolayı, hiperfiltrasyon varlığı, erken organ hasarı olarak dikkate alınmaktadır. Artmış glomerüler filtrasyon oranı ve mikroalbuminüri arasındaki ilişki birçok yazarca bildirilmiştir.(73,74)Nsadini ve ark artmış glomerüler filtrasyon oranı ve esansiyel hipertansif hastalarda artan albümin atılımı arasındaki ilişkiyi yüksek sodyum lityum kotransportu ile raporladılar.(82)Ayrıca bu hastalar,daha düşük kotransport olan hipertansiflerle kıyaslandığında, büyük böbrek hacimleri artmış olup,tübüler sodyum reabsorbsiyonu ve artmış total vücut değiştirilebilir sodyumu ve daha büyük sol ventrikül kitlesi ile karakterizeydi. Mikroalbuminürik hastaların artmış ACE inhibisyonu ile, artmış Böbrek hemodinamisindeki değişimler organ hasarının, sol ventrikül hipertrofinin, fundoskopik hipertansif değişikliklerin ilişkisinin iyi bir göstergesi olarak raporlandı.(76)

Düşük düzey mikroalbuminüri:

Düşük düzeyde mikroalbuminüri daha önceki tanımların (30mg/gün -20mcg/dk- ve ya albumin /kreatin oranı >30 mg/g)altında olup geleneksel risk faktörlerine ek olarak artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (38,39, 56-59)

3. Kopenhag Kalp çalıştayında albumin ölçümü için idrar toplayan 2726 hasta kronik kalp hastalığı ve ölüm açısından takip edildi. İdrar albumin atılımı yüksek çeyrek dilimdeki hastaların düzeltilmiş rölatif risk ölümde 1,9 ve kronik kalp hastalıklarında 2,0 dı.(59). Hipertansif bireylerde kümülatif kalp hastalığı insidansı (11 karşı %5)ve mortalite (28 karşı %13) 5mcg/dk altındaki değerler göre idrar albumin atılımı >5mcg/dk ->7,2mg/gün- miktarı artmıştı.Düzeltilmiş rölatif risk koroner kalp hastalıkları ve mortalitede 2,0 ve 1,9 dır

Framingham Kalp Çalışmasındaki 1568 hipertansif ve diyabetik olmayan erkek ve kadınlarda (Ortalama yaşı:55) çok düşük düzey albuminüriyle benzer bulgular saptandı. 6 yıllık ortalama takip edilen çalışmada 54 katılımcıda ilk defa kardiyovasküler olay gelişti ve 49 u öldü. Albumin kreatin oranı ortalamanın üzerinde olanlarda (>3,9 ve 7,5 mg/g kadınlarda

ve erkeklerde) kardiyovasküler olaylarda belirgin artış (%5,1 karşı 1. 8, düzeltilmiş risk oranı 2,92 %95CI 1,57-5,44) ve mortalitede (4,4 ye karşı % 2,0,düzeltilmiş risk oranı 1,75 %95 CI 0,95-3,22) hemen hemen önemli sayılabilecek düzeyde artış saptandı.

Birbaşka Framingham Kalp Çalışmasında raporda 1499 hipertansif ve diyabetik olmayan bireylerde düşük düzey mikroalbuminürinin hipertansiyon riski ve kan basıncı progresyonu üzerine etkisi kanıtlandı.(60). Ortalama 2,9 yıl takip edilen bireylerin %15 de hipertansiyon geliştiği ve %33 de ise kan basıncının daha yüksek kan basıncı kategorisine ilerlediği gösterildi. Olasılık oranı-Odds oranı yüksek albumin/kreatin oranını içeren çeyrek (>6,7 ve 15,2 mg/g sırasıyla erkekte ve kadında) dilimle en düşük çeyreği içeren dilim karşılaştırıldığında sırasıyla hipertansiyon gelişimi ve hipertansiyon ilerlemesi 1,93 ve 1,45 olarak saptanmıştır.

Bilinen risk faktörlerinin düzenlenmesi çok değişkenli analizlerinde düzeltilmiş odds oranı-hipertansiyon gelişimi her bir 1 standart deviyasyon albumin/kreatin oranı için 1,2 dir. En düşük çeyrek dilimdeki albumin/kreatin oranı en yüksek çeyrek dilimdekilerle (erkekde 6,6mg/g,kadında 15,4 mg/g) karşılaştırıldığında hipertansiyon gelişme olasılık oranı 1,93 ve kan basıncı progresyon oranı 1,45 tir

Düşük miktarda albüminürinin prognostik anlamı vardır. Erkeklerde 1. 7-3. 8 mg/g kadınlarda 3. 4-4. 5 mg/g mikroalbuminüri hipertansiyon gelişimi açısından bu değerlerin altındaki populasyona göre %71 daha yüksek riske sahipti. Yaşlı erkeklerde kısa zaman önce yapılan bir araştırmada mikroalbuminürik olguların 10 yıl içinde kalp yetmezliği gelişimi açısından risk altında olduklarını ortaya koymuştur. Mikroalbuminüri kardiyovasküler mortalitede %74 risk artış ile birlikte dir. (HR 1. 74;95% CI, 1. 08-2. 82). Bunlara ek olarak mikroalbuminüri ateroskleroz gelişimi açısından risk altındaki bireylerin örneklem grubunun oluşturulmasında da yararlı olabilmektedir. Bu etkileşim artmış inflamatuvar göstergelerle de doğrulanmıştır. Kardiyovasküler mortalite açısından glomerul filtrasyon hızı ile mikroalbuminüri karşılaştırılabilir sonuçlara sahiptir. Glomerul filtrasyon hızının <60 mL/dk/1. 73 m², olması ile renal fonksiyonlarda kayıp kantitatif olarak derecelendirilmiş olur ve bu kardiyovasküler olay sıklığı ile yakından ilgilidir. HUNT II çalışmasında genel populasyonda kreatinin ve mikroalbuminüri miktarındaki artış birbirinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylar için prognostik öneme sahiptir. İlginç olarak glomerul filtrasyon hızı <45 mL/dk/1. 73 m² olan fakat mikroalbuminürisi bulunmayan olgularda (ACR <5 mg/g erkek, <7 mg/g kadın), kardiyovasküler mortalite mikroalbuminürisi bulunan olgulardan oldukça farklıdır. Buradan çıkan sonuçla glomerul filtrasyon hızında azalma vasküler yataktaki hastalığı yansıtmada başarılıdır. Glomeruler filtrasyon hızındaki azalma daha çok

renal fonksiyonlardaki kayıp açısından bilgilendirir. Glomerul filtrasyon hızında her 5 mL/dk/1.73 m² azalma %22 risk artışı ile birliktedir. Oluşturulan modelde bu risk artışının %17 gibi önemli bir kısmının aslında mikroalbuminüri kaynaklı olduğu anlaşılmıştır. [8-12]

Albuminüri ile İlgili Toplum Bazlı Çalışmalar:

Albuminüri birçok çalışmada kardiyovasküler sonlanma noktaları ile yakın ilişkilidir. Damsgaard ve ark. yaptıkları çalışmada hastaların albümin atılım hızı ve kardiyovasküler mortaliteleri arasında yakın ilişki bulunmuştur. Yudkin ve ark. albümin atılım hızının koroner arter hastalığı ve mortalite ile ilişkili bulmuşlardır. Kadınlarda mikroalbuminürinin kardiyovasküler nedenli ölümlerle ilişkisi bulunmuştur(70,71) Miettinen ve ark. proteinürik olguların mortalite hızını daha yüksek olarak bulmuşlardır. Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease (PREVEND) çalışmasında mikroalbuminüri 7% olguda saptanmıştır. Bu olguların stroke ve myokard infarktüsü sıklığı daha yüksektir. İdrar albümin atılım hızı genel popülasyonda tüm nedenli mortalite ile sıkı ilişkili bulunmuştur. Artmış mortalitenin nedeni kardiyovasküler kaynaklıdır ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır. Framingham araştırmacıları diyabetik olmayan normotansiflerde idrar albümin atılım hızının hipertansiyon gelişimi için gösterge olduğunu belirtmişlerdir. kardiyovasküler mortalitesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çok Third Copenhagen City Kalp Çalışması'nda koroner arter hastalığı olmayan katılımcıların analizinde mikroalbuminürinin koroner arter hastalığı ve ölüm için güçlü ve bağımsız bir gösterge olduğunu rapor etmişlerdir. European Prospective Investigation Norfolk Çalışması'nda mikroalbuminürik olguların değişkenli inceleme sonucunda kardiyovasküler nedenli mortalite (HR 2.03 95% CI, 1.55 to 2.67) diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur. Genel popülasyonun incelenmesi sonucunda albuminüri kardiyovasküler olaylar için artmış risk ile birliktedir(72,73)

Mikroalbuminürinin kardiyovasküler risk için önemli bir önceden risk belirleyici olduğunu açıklayan çok sayıda çalışma mevcuttur. PREVEND çalışmasından bir analizde genel popülasyondan 40.548 katılımcı örneklemede idrar albumin atılımı ölçüldü ve katılımcılar 2,6 yıl takip edildiler. 518 ölüm (%1,3) oldu ki bunların 158 tanesi kardiyovasküler hastalıktan öldü(%0,4). Yaş ve cinsiyete göre ayarlandığında idrar albumin atılımının her 2 ye katlanmasıyla rölatif kardiyovasküler mortalite rölatif riski 1,35 kademeli olarak arttığı saptandı.(158)

12.239 post menopozal kadını içeren topluma dayalı kohort çalışmasında, mortalite riski artmış bulunmuştur. Yüksek idrar albumin atılımının olduğu dilimde (21mg/g kreatin - 2,41 mg/mmol) kardiyovasküler mortalite saptanabilir albuminürinin olmadığı bayanlara göre artmıştır). Her 1000 yılda 13,6 karşı 2,6, Yaşla düzenlenmiş yüzde oranı 4.4) Bu ilişki diyabet

ve hipertansiyondan bağımsızdır. (159).

2.11. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Hastaların önemli bir kısmında hipertansiyon sinsi bir seyir izler yani hiçbir belirti yoktur. Hipertansiyonun başlıca belirtileri; baş ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, burun kanaması, kulaklarda çınlama, yürüme ve merdiven çıkmada zorlanma, bazen çok sık idrara çıkma, gece uykudan uyanıp idrar yapmadır. Kan basıncının çok yükseldiği durumlarda çift görme, dilde peltekleşme, yüzde veya vücutta karıncalanma olabilir.

Prehipertansif olarak adlandırılan preklinik hipertansiyon döneminde ise sıklıkla hastalar asemptomatikler

KB ölçümü yapılan hastada medikal ya da medikal olmayan farmakolojik tedavi gereksinimini, KB takip değerlendirmek için

1. Kan basıncının evrenmesi,
2. Hipertansif ya da Prehipertansif duruma eşlik eden yandaş risk faktörlerinin tespiti
3. Sekonder hipertansiyon düşünülüyorsa nedenlerinin tespit edilmesi
4. End Organ Hasarı açısından hastanın tetkik edilmesi gereklidir.

Hipertansiyonlu bir hastanın klinik değerlendirilmesi anamnezle başlar. Anamnezde özellikle göz önüne alınması gereken noktalar şunlardır;

a) Kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri ile daha önce uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçlar ve yan etkileri,

b) Hastanın koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diabetes mellitus, gut, dislipidemi, bronkospazm, böbrek hastalıkları ve diğer önemli hastalıklar ile ilgili geçmiş, bu klinik tablolarla ilgili şimdiki semptomlar ve bu tabloların tedavisi için kullanılan ilaçlar ve sonuçlar ile ilgili bilgiler,

c) Sekonder hipertansiyon nedenleri ile ilgili olması olası semptomlar,

d) Hastanın diyetteki yağ, tuz ve alkol alışkanlıkları, sigara içip içmediği ve içiyorsa süresi ve miktarı, fizik aktivite alışkanlıkları

e) Kan basıncını arttırması olası ilaçlar ve maddelerin kullanımı ile ilgili anamnez (örneğin oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, meyan kökü, kokain, amfetamin türevleri, eritropoetin, siklosporinler, steroid hormonlar),

f) Hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay veya böbrek hastalığı ile ilgili aile anamnezi,

g) Hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve

çevresel faktörler (örneğin aile yapısı, çalışma ortamı, eğitim düzeyi, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı) (15) sorgulanmalıdır.

Hipertansiyonlu bir kişide, kan basıncının ölçümü dışında tam bir fizik muayene yapılmalı ve muayene sırasında özellikle aşağıdaki noktalara dikkat edilmelidir (15,16);

a) Kan basıncının her iki koldan ve en az iki kere kurallara uygun bir şekilde ölçülerek kaydedilmesi,

b) Hastanın boy ve kilosunun ölçümü ve vücut kitle indeksinin-VKI- hesaplanması (kilogram olarak ağırlığın metre olarak boy'un metrekaresine bölünmesi),

c) Kardiyovasküler sistemin ayrıntılı muayenesi, ritm bozukluklar, 3. ve/veya 4. Ses duyulup duyulmadığı ve kalp yetersizliği bulunup bulunmadığının saptanması,

d) Boyun muayenesinde karotis üfürümlerinin, venöz dolgunlu un ve tiroid büyümesinin olup olmadığının tespiti,

e)Ekstremitelerde periferik arter nabızlarında zayıflama veya kaybolma, arteriyel üfürüm ve ödem aranması,

f) Akciğerlerde rallerin ve bronkospazmın araştırılması,

h) Batın muayenesinde üfürüm, anormal pulsasyon, böbreklerde büyüme veya başka kitle olup olmadığının incelenmesi,

j) Göz dibinin ve serebrovasküler hasar açısından sinir sisteminin incelenmesi gerekmektedir.

2.12. LABORATUVAR İNCELEMELERİ

İdrar albumin konsantrasyonu ölçüm yöntemleri:

24 saatlik toplanan idrarda mikroalbuminüri çalışılması. Mikroalbuminüri tespiti için altın standarttır. Bir zaman aralığı içinde toplanan idrarın incelenmesi basit olup yine kullanılmaktadır ve ya gün içindeki idrar volümündeki değişimlerden çok etkilenmediğinden sabah ilk idrarı incelenebilmektedir. Albumin atılım miktarı belirlenmiş bir sürede toplanan idrarda 20 mcg/dk altında ve ya rastgele bakılan idrar örneğinde 20-30 mcg/dk altında ise Mikroalbuminüri olasılığı yoktur. Yüksek değerlerde yanlış pozitiflik olabilmektedir ve tekrarlayan ölçümlerle teyit edilmesi önerilir.

Semi-kantitatif bir çok idrar ölçüm çubuğu (Clinitek mikroalbumin çubukları, Micral Test 2 çubukları gibi) mevcut olup idrarda albumin miktarı direk ölçülemediği durumlarda mikroalbuminüri testi olarak kullanılabilir. Bu testlerin spesifitesi tahmini olarak %33-80, sensitivitesi % 80-97 arasındadır.

İdrar albumin konsantrasyonunun ölçümü ve ya idrar çubuğuyla tahmini olarak değerlendirilmesinde yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç verebilme problemi vardır. İdrar volumüyle birlikte albuminüri miktarının tayin edilmesiyle daha net ortaya konulmuştur. Bu nedenle albumin atılım yüzdesi idrar volumündeki büyük miktardaki artışla birlikte idrar albumin konsantrasyonu azalır, volümdeki azalmayla artmaktadır. İdrar volümünün mikroalbumin düzeyi üzerindeki etkisi sabah ilk idrar örnekleme sistinin birkaç kez tekrarlayıcı ölçümleriyle azaltılabilmektedir.

Albumin/Kreatin oranı İdrar volümündeki değişimlerin idrar albumin konsantrasyonundaki etkisi rastgele alınan idrar örneğinde albumin /kreatin oranının hesaplanmasıyla önlenebilir. 30 ila 300 mg/g (ve ya Standart Unitelerle 3,4 den 34 mg/mmol) arası albümin/kreatin oranı albumin atılımının 30-300 mg/gün olduğunu ileri sürmektedir ve bu durumda mikroalbuminüri mevcuttur denilmektedir. 300 mg/g (veya 34 mg/mmol) üzerindeki değerler makroalbuminüri ye işaret etmektedir. Sınıflandırmak için 3 idrar örneğinin en az 2 tanesinin mikroalbuminürik ve ya makroalbuminürik aralığa denk gelmesi gerekmektedir. Spot idrarda bakılan albumin –kreatinin oranı 24 saatlik idrarda yaygın spektruma sahip protein atılımı değerleri ile koorele olarak kantitatif sonuç verir. Uygulaması kolay olup pahallı değildir. Mikroalbuminüri varlığında kolaylıkla tekrarlanan ölçümlerle mikroalbuminürinin sürekliliğinin değerlendirilmesini sağlar. (160,161)

Bir raporda 24 saatlik idrar toplamı, rastgele tek bırakılmış idrar örnekleri 14 normal 13 Tip1DM 12 Tip 2 DM hastasından albumin-kreatinin ölçümü için yapıldı. İki ölçüm arası yakın korelasyon saptandı. Rastgele albumin –kreatinin oranı 30mg/g üzeridekilerde %100 duyarlılıkla mikroalbuminüriyi saptamıştır.

İdrar albümin/kreatin oranında kısıtlamalar:

Şiddetli egzersiz albumin atılımını geçici olarak artırmaktadır. Bu nedenle hastaların testten 24 saat öncesinde teste kadar şiddetli egzersizden kaçınılması önerilmektedir.

Optimal idrar albumin/kreatin oranını ölçmek için optimal zaman belli değildir. En iyi rapor verileri diyabetik olmayan hastalardan elde edilmiştir. İlk çalışmada 24 saatlik idrar toplanmasında sabah ilk idrarı atılarak ve akşam yatma saati öncesi şeklinde örnekler uygulanmıştır. Farklıca sonraki daha büyük çalışmalarda sabah ilk idrarın atılarak yapıldığı çalışmada daha yakın korelasyon saptanmış olup diğer zamanlardaki idrar toplamalarla arasındaki fark belirsizdir. Belirsiz olmakla birlikte ilk idrarın atıldığı idrar örnekleme sistini tercih ediyoruz ve bu yapılamıyorsa aynı gün içindeseri olarak alınan devam eden idrar örneklemeleri de geçerli olmaktadır

İdrar albumin kreatin oranının doğruluğu, kreatin atılımının beklenen değerden

büyük miktarda farklı olduğu durumlarda azalmaktadır Bu özellikle sınırdaki değerleri olan hastalar için önemlidir. Albumin atılımı yüksek oranda kreatin atılımı olan kaslı bir kimsede beklenenin altında olacaktır ve kreatin atılımı ve kas kitlesinin belirgin azaldığı kaşektik kimsede ise beklenenin üstünde çıkacaktır. U. S. A da bazı ırklar arasında oran değişiklik gösterir, Latin kökenli olmayan zenciler ve Meksikalı Amerikalılarda, Latin kökenli olmayan beyazlara göre kreatin atılımı belirgin düzeyde artmıştır.

Prehipertansif hastalarda yapılacak laboratuvar incelemeleri, erken dönemde mikrovasküler düzeydeki hasarlanmayı yansıtmaması bakımından ilk organ etkilenen olan böbreğin hasarlanma durumunu göstermek, eşlik eden hiperlipidemi, obezite, kan elektrolit bozuklukları ve sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi amaçlarına yöneliktir. İncelemeler en basit olandan en karmaşık olana doğru geni letilmelidir. İstenecek tetkiklerin seçiminde; hastanın kan basıncı düzeyleri, hipertansiyona ilerleme hızı önemlidir.

Hipertansiyon için optimal tarama aralığı belirsizdir. 2007 Amerika Birleşik Devletleri Önleyici Hizmetler Görev Gücü (USPSTF) Klavuzuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı sırasıyla 120mmHg ve 80mmHg altındaki kişilerin 2 yılda bir, sistolik kan basıncı 120-139 mmHg arası ve ya diyastolik basıncı 80-89 mmHg [57] arasında olan kişilerin yıllık taranmasını önerdi.

Ayrıntılı incelemeler sekonder hipertansiyonun nedenlerini veya hedef organ hasarın, klinik kardiyovasküler hastalık varlığını ve şiddetini ortaya çıkarmaya yöneliktir. EKG’de sol ventrikül hipertrofisinin saptanması durumunda bunun ekokardiyografi ile kanıtlanması gereklidir. Kraniyal, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphe edilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir

Tablo 6 . Hipertansiyonlu hastalarda laboratuvar incelemeleri

Birinci basamak temel laboratuvar incelemeleri

Rutin idrar analizi

Basit kan sayım

Kan şekeri

Elektrokardiyografi

Göğüs röntgenografisi

İkinci basamak temel laboratuvar incelemeleri

Tam kan saym

Kreatinin

Sodyum

Potasyum

Total kolesterol

HDL-kolesterol

Açlık trigliseridi

LDL-kolesterol

Gereğinde yapılacak laboratuvar incelemeleri

Kreatinin klirensi

Mikroalbüminüri(spot), 24 saatlik idrarda protein

Fundus muayenesi

Kan kalsiyumu

Cnsülin, Hemoglobin A1C ve/veya fruktozamin

TSH

Ürik asit

Ekokardiyografi

24 saatlik ayaktan kan basnc izlemi

Apolipoproteinler, lipoprotein elektroforezi ve diğer lipid analizleri

PRA, aldosteron ve katekolaminler

Batn ultrasonografisi

Kraniyal, renal ve periferik arterlerin ultrasonografi/ Doppler incelenmesi

2.13. TEDAVİ

Tablo 7: Kardiyovasküler Prognozun Değerlendirilmesinde Kullanılan Risk Faktörleri

Diğer risk faktörleri ve Hastalık hikayesi	1.derece (hafif HT)SKB 140-159 veya DKB 90-99	2.derece (orta HT)SKB160-179 veya DKB 100-179	3.derece (şiddetli HT)SKB>180 veya DKB>110
1)Diğer risk yok	DÜŞÜK RİSK	ORTA RİSK	YÜKSEK RİSK
2)1-2 risk faktörü	ORTA RİSK	ORTA RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK
3)3 veya daha fazla Risk faktörü veya hedef Organ hasarı veya diabet	YÜKSEK RİSK	YÜKSEK RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK
4)Eşlik eden klinik durumlar	ÇOK YÜKSEK RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK	ÇOK YÜKSEK RİSK

2.13.1. PREHİPERTANSİYONDA KORUYUCU TEDAVİ-

Hipertansiyon uç organ hasarı veya hipertansiyona ilerleme belirtilerinin dikkatle izlenmesi prehipertansiyon veya sınırda hipertansiyonu olan hastaların takibinin önemli bir parçasıdır. Kan basıncını -KB sınıflandırmada herhangi bir değişikliğin, en az bir kez, bir sonraki vizitte de teyit edilmesi önerilmektedir.

Hafif düzeyde böbrek yetmezliğinde (Serum $cr > 1,5$ -133 $\mu\text{mol/l}$ ve ya tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranı 60 ml/dk altında) kardiyovasküler hastalık riskinin arttığına yönelik artan miktarda kanıt mevcuttur. Sonuç olarak de ikincil koruma hedefleri yönetimi doğrultusunda kronik böbrek yetmezliği birçok kez koroner hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiştir.

KVH riski normal KB aralığıyla kıyaslandığında prehipertansif kan basıncı aralığı boyunca ilerleyici şekilde artar. Örneğin kronik kalp ve felçten ölüm riski SKB 135 mm Hg olan hastalarla SKB 115 mmHg olanlar hastalar kıyaslandığında 2 kat artış gözlenmiştir. Normal KB ile kıyaslandığında prehipertansiyon ile ilişkili tüm nedenlerde %27 ve KVH mortalitesinde %66 artış saptanmıştır.

Çok geniş popülasyon göz önüne alındığında, SKB 110-139mmHg arasındaki bireylerde KB bağlı tahmini ölüm riski artmış olarak %32 oranında gerçekleşmektedir. Diğer yandan prehipertansiyon ilişkili mutlak olayların oranı göreceli olarak düşük olup, morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetleri önemlidir. Bir simülasyonda dayalı 20 yıllık takibi içeren NHANES-I kohort çalışmasında, tahmini hastahane yatışı % 3.4, hemşirelik bakımında kalış % 6.5 ve ölümlerin % 9.1 'prehypertension'a atfedilebilmekte. Prehipertansiyona bağlı artmış riskin mekanizmasının hipertansiyon ile aynı

olduğu varsayılmaktadır.Şu biliniyor ki prehipertansiyon,artmış koroner aterosklerozunu,ve karotis ve brakiyal intima-media kalınlığı artışını içeren subklinik aterosklerozla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca prehipertansiyon artmış C-reaktif protein (CRP), 13,14 tümör nekroz faktörü14 homosistein, 14 okside olmuş LDL ve diğer enflamatuvar belirteçlerle de ilişkilidir.

Prehipertansiyon ilişkili artmış riskler KB azaltılması ile önlenebilmektedir. Bu nedenle prehipertansiyon yönetimindeki amaç KB daha düşük olan normal kan basıncı aralığına çekmek, yaşla KB artışını önlemek, KB ilişkili KVH olaylardan korunmak şeklindedir. prehipertansiyonun etkili bir şekilde tedavi edilebildiğine dair kapsamlı deliller olmasına rağmen tedavinin sonuçlar üzerine etkisi büyük ölçüde bilinmemektedir. Çoğu hastada yönetim farmakolojik olmayan girişimleri kapsamakta olup Diyabetli hastalarda (DM) veya kronik böbrek hastalığı (KBH), farmakolojik tedavi de göz önüne alınmalıdır.

Farmakolojik Olmayan Müdahaleler

Hipertansiyonu Engellemede Diyet Yaklaşımları Beslenme Alışkanlıkları

Hipertansiyonu Engelleyen Diyet Yaklaşımları (HEDY) beslenme alışkanlıkları epidemiyolojik ve KB düzenlemesinde mikrogıda, makrogıdaları içeren sınırlı klinik çalışmalara dayanarak oluşturuldu. Sonuç olarak, HEDY diyet alışkanlıkları potasyum (sebze ve meyve) ve kalsiyum (süt ürünleri) yönünden zengin olup, toplam ve doymuş yağ miktarında azalma ve sınırlı miktarda etler ve şeker içerir. (120) HEDY çalışması özellikle önceden de kan basıncını düşürdüğü bilinen tuz kısıtlaması ve kilo verme dışındaki müdahaleleri test etmek için tasarlandı. Diyet alışkanlığının KB üzerindeki etkisi, kan basınçları DKB 80-95mmHg ve SKB < 160 mmHg olan, 459 bireyin katıldığı randomize kontrollü bir çalışmayla desteklendi.(121-122).Bu nedenle çalışma Evre 1 hipertansif %29 ve prehipertansif %71 hastaları içerdi.

Tipik kontrol Amerikan diyetiyle karşılaştırdığımızda genel olarak DASH diyet alışkanlığı SKB 5,5mmHg DKB ise 3 mmHg düşüş saptandı. Prehipertansif bireylerde de benzer şekilde SKB 3,5mmHg ($p < 0,001$) ve DKB 2,1 mmHg ($p=0,003$) düşüşler mevcuttu.DASH diyet alışkanlığı çeşitli popülasyondaki (kadın ve erkek,yaşlı ve genç,zenci ve zenci olmayan) tüm bireylerde ve özellikle siyahlarda prehipertansiyonun tedavisinde DKB anlamlı düzeyde düşürmede etkilidir.(123)Prehipertansiyon üzerinde DASH kan basıncını düşürücü etkisi DASH sodyum çalışması ve PREMIER (124-125)çalışmasıyla doğrulandı. Genel olarak çalışmaya katılıp DAH diyeti ile beslenen katılımcıların %62 de kan basıncını normal KB azalttı.(126)

Kilo Verme

Kapsamlı klinik çalışmadan elde edilen verilerle kilo kaybının KB düşürmedeki

anamlı, tatmin edici etkisi belgelenmektedir. Normal BMI kazanmadan da KB da düşüş meydana gelmektedir.25 kişilik randomize bir meta analizde,kontrollü çalışmalarda prehipertansif bireylerde her 1 kg luk kilo kaybı SKB ve DKB ında 1mmHg düşüş sağladığı gözlemlendi.(127).Bu analizi de içeren büyük çalışmada THOP-Hipertansiyondan korunma çalışmasında daha büyük bir etki saptandı.Bu çalışma 6 ayda prehipertansif bireylerde davranışsal olarak vücut kilosunda ortalama 2 kilo kaybına SKB da 3,7mmHg lık ve DKB da 2,7mmHg lık azalmaya aracılık etti.(129).Kilo kaybıyla birlikte hipertansiyona bağlı olaylar %42 düştü. Tahmin edildiği üzere bu etki değişebilmekteyse de kilo vermenin kan basıncı üzerine etkisiyle ilgili kanıtları güçlü ve tutarlıdır (130-133)

Sodyum Alımının Azaltılması

Epidemiyolojik araştırmalar sodyum alımıyla KB arsında doğrudan bir korelasyon olduğunu gösterir.(134-135).ve çok sayıda insan çalışmasında sodyum alımının azalması kan basıncında düşüşe yol açtığı gösterilmiştir. Randomize klinik çalışmaların kapsamlı olarak gözden geçirilmesinde prehipertansif hastalarda ortalama sodyum alımında 76mmol /L azalmanın kan basıncında 1,9/1,1 mmHg düşmesiyle ilişki saptandı.(136).Her ne kadar etki ılımlı düzeyde olsa da THOP-1 çalışmasının bir kolunda sodyum alımının davranışının sadece 44 mmol/L azaltılmasıyla birlikte hipertansiyon insidansında %38 düşüşle birlikte, KB da benzer düşüş sağlandı.(128)Genel toplumda sodyum alımında azaltılması uygulamada zor gözükse de büyük ölçüde gıda üretim uygulamalarına bağlanmıştır.Yaşam tarzı değişiklikleri genelde sodyum alımını bir kez azaltıldığında iyi bir şekilde sürdürölme eğilimindedir.(125,128,137,138)

Düzenli Fiziksel Aktivite

Çeşitli çalışmalarda fiziksel aktivite alışkanlığı ile hipertansiyon arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu ilişki kadın erkek, zenci beyaz, tüm yaş gruplarında gözlemlendi. (139-141) Bir dizi klinik çalışma göstermiştir ki fiziksel aktivite KB ını vücut kilosunu etkilemekten bağımsız olarak düşürebilmekteyse de (142-144) bulgular evrensel değildir.(145).Diğer yandan 2 meta analizde fiziksel aktiviteden bağımsız olarak KB düşmekteydi. (146-147) Bunlardan biri (147) 50 çalışmadan 27 sini hipertansif olmayanlardan oluşturmuştu ki Muhtemelen alt grupları büyük oranda prehipertansif bireyleri içermekteydi. Diğer meta analizde -(146)- 12 çalışmanın 8 de ortalama bazal KB 140/90mmHg dı ve 9. Çalışma -hipertansif olmayan alt grupları kapsadı.Bu nedenle meta analizlerin sonuçları egzersizin SKB da 3-4 mmHg düşüşe yol açtığı ve prehipertansifleri de kapsadığı şeklinde yorumlanabilir. Orta yoğunluktaki egzersiz yeterli gözükmektedir.

Alkol Alımının Azaltılması

Yüksek alkol alımı ve artmış KB arasındaki ilişki bir çok gözlemsel çalışmada bildirilmiştir. (148,149) fakat klinik çalışmalardan çıkan sonuçlar tutarsızdır (148-152) Büyük çalışmada alkol alımını günlük 1,3 içeceğe indirilmesiyle KB da anlamlı bir etki gösterilememiştir.(152). Bununla birlikte iyi yapılmış çalışmalarda yararı kanıtlanmıştır ve bir meta analizde gösterilmiştir ki kilo kaybı gibi diğer etkenlerden bağımsız olarak alkol alımının azaltılması KB düşürmektedir(153). Bu metaanalizdeki çalışmaya katılanların yarıya yakınına hipertansif olmayan bireyleri kapsamaktadır SKB da 3,5 mmHg lık bir düşmeye yol açmaktadır. Kapsamlı olarak değerlendirildiğinde prehipertansiyon yönetiminde, kanıtlar, alkol alımının şu an önerilen limitlere (erkekler için 2 ons/gün, kadınlar için 1 ons/gün e) azaltılmasına taraftırlar. Yukarıda bahsedilen kanıtlara dayanarak farmakolojik olmayan stratejilerden her biri prehipertansif yetişkinlere önerilmekte.(113) Bildirildiği üzere hedef popülasyon fazlasıyla geniştir.Diğer yandan ılımlı düzeyde uygulanan bu müdahalelerden hiçbirisi güvensiz değildir ve çoğu kadın-erkek zenci-beyaz yaşlı-genç bireylerde etkili olduğu kanıtlanmıştır ki ileri sürülen yaygın öneriler uygundur.Birçok stratejinin kombinasyonu eş zamanlı olarak KB da daha ileri bir düşüşe (122,124,128,137)ve hipertansiyon insidansında %50 civarında potansiyel azalmaya yol açar(125,126,154)

Tablo 8: Prehipertansiyonda Tedavi Yönetimi

Strategy*	Recommendation	SBP Effect in Prehypertension	Effect on Incidence or Prevalence of Hypertension
DASH dietary pattern	4–5 fruits/day 4–5 vegetables/day 2–3 low-fat dairy/day <25% fat	3.5 mm Hg	decreased by 62% (prevalence)
Weight loss	Effective BP lowering even without attaining normal BMI	1 mm Hg/kg weight loss	decreased by 42% (incidence)
Reduced sodium intake	<2400 mg/day	2 mm Hg per 76 mmol/L per day decrease	decreased by 38% (incidence)
Physical activity	Moderate exercise ≥30 minutes most days	3–4 mm Hg	N/A
Moderation of alcohol intake	≤2 oz/day (men); ≤1 oz/day (women)	3.5 mm Hg	N/A

Prehipertansiyon Yönetiminde Farmakolojik Müdahale

JNC-7 raporu –‘bir hayat tarzı değişikliği denemesinin KB 130/80mmHg ve DM KBH ise daha aşağı değerlere düşürmede başarısızlığa uğraması durumunda’ ilaç tedavisini

önerir.(113). Klinik subgruplar prehipertansif grubu da içermekte olup farmakolojik tedaviyi önerebilmektedir.Bu öneriler hipertansiyon gelişmeden önce hedef KB tedavisinin daha düşük düzeylerde olmasına dayalı klinik çalışmaların kanıtlarına dayanmaktadır.(155) Bununla birlikte diyabeti ve KBH olan prehipertansif hastalarda farmakolojik tedavinin yararı yaşam tarzı değişiklikleriyle kıyaslandığında net olarak saptanmadı.(156).Bununla birlikte olumsuz neticeleri nedeniyle yüksek risk verilen bu grupta ilaç başlama ve kullanılmasına ilişkin kanıtlar makuldür.(113,114,156).Diğer yandan farmakolojik olmayan tedaviye devamlı vugu yapmak hasta bakımının önemli bir parçasıdır.

Prehipertansiyonu olan diğer hastalarda İlaç tedavisi başlanması için şu an için doğrulanmadı. İlaç tedavisi yetişkin popülasyonun %30 san fazlasında engelleyici şekilde pahallı olup potansiyel yan etki ve ters biyokimyasal değişikliklere neden olabilmekte ki bu durum KB düşürmedeki yararlı etkilere karşı koyabilmekte ve belki de en önemlisi altta yatan değiştirilebilir KB artışına yol açan aşırı kiloluluk/obezite, suboptimal diyet alışkanlıkları ve düşük fiziksel aktivite olarak bilinen nedenlere hitap edemeyebilir.

Tablo 9: Hipertansiyon yönteminde yaşam tarzı değişiklikleri

Değişiklik	Öneriler	Tedavi sistolik basınç düşüş aralığı
Kilo azaltma	Normal vücut ağırlığı sağlamak (VKİ,18,5-24,9)	5-20 mmHg 110 kg kilo kaybında
DASH tarzı beslenme planı adaptasyonu	Meyve ve sebzelerde zengin ve düşük yağlı süt ürünleri ile azalmış sature yağ ve total yağ içeren diyet	8-14 mmHg
Diyette Na (tuz) kısıtlanması	Diyette Na alımının azaltılması 100 meg/günde fazla olmayacak. (2,4 gr Na veya 6 gr NaCl)	2-8mmHg
Fiziksel aktivite	Tempolu yürüyüş gibi düzenli aerobik fiziksel aktivite ile uğraşmak (günlük en az 30 dk/gün haftanın bir çok gününde)	4-9mmHg
Alkol tüketiminin azaltılması	Tüketimin çoğu erkekte günlük 2 içkiden(1ons veya 30 mlt etanol, örneğin 24 ons bira, 10 ons şarap veya 3 ons 80 derece viski) ve kadınlar ve düşük kilolu kişilerde 1 içkiden fazla olmayacak şekilde kısıtlanması	2-4mmHg

Diyette Na (tuz) kısıtlanması	Diyette Na alımının azaltılması 100 meg/günde fazla olmayacak. (2,4 gr Na veya 6 gr NaCl)	2-8mmHg
Fiziksel aktivite	Tempolu yürüyüş gibi düzenli aerobik fiziksel aktivite ile uğraşmak (günlük en az 30 dk/gün haftanın bir çok gününde)	4-9mmHg
Alkol tüketiminin azaltılması	Tüketimin çoğu erkekte günlük 2 içkiden(1ons veya 30 mlt etanol, örneğin 24 ons bira, 10 ons şarap veya 3 ons 80 derece viski) ve kadınlar ve düşük kilolu kişilerde 1 içkiden fazla olmayacak şekilde kısıtlanması	2-4mmHg

JNC 7 de, diyabet, kronik böbrek hastalığı, uç organ hasarı, ya da kardiyovasküler

hastalığı olmayan prehipertansif hastalar genellikle kilo verme, sodyum kısıtlaması, fiziksel aktivitenin artırılması ve aşırı alkol alımından kaçınılması gibi nonfarmakolojik terapiler ile tedavi edilir.

Antihipertansif ilaç tedavisinin için en önemli endikasyonu Kan basıncı-KB $\geq 140 / \geq 90$ mmHg) olan ortalama risk grubu olarak tanımlanan hastalarda aşikar hipertansiyona ilerlemesidir Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, diyabet, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda daha düşük bir hedef kan basıncı destekleyen kanıtlar vardır Destekleyici veriler ayrı ayrı sunulmuştur.

TROPHY-Hiperyansiyonu önleme çalışmasında prehipertansiyonu olan hastaların prehipertansif hastaların tedaviyle klinik hipertansiyona ilerlemesinden korunup korunamayacağını araştırdı. (53)Bu 4 yıllık çalışmada 806 hastada sistolik kan basıncı 130-139 mmHg ve/ve ya diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg olan hastalar rastgele olarak 2 yıllık plasebo ve ya kandesartan (16mg/gün) tedavisi alacaklar şeklinde ayrıldı. 2 yılın sonunda hastalar tedaviye plaseboyla ikinci bir kez 2 yıl süreyle devam etti. Bazal kan basıncı, vücut kitle indeksi ve plazma kreatin ve lipit düzeyleri her iki grupta benzerdi. Temel ölçümlerin sonucunda hipertansiyon gelişti. Hipertansiyon,3 klinik vizit sırasında kan basıncı 140/90 mm Hg üzerinde, herhangi bir ölçümün> 160/100 mmHg olması, antihipertansif tedavi kullananlar ve ya 4 yıllık vizitte kan basıncı 140/90 mmHg üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır. Önemli kısıtlamalar olsa da kandesartan tedavisinde aşağıda belirtilen kaydedeğer yararlarından sözedildi. (54)

Beklendiği gibi 2 yıllık aktif tedavi de daha düşük hipertansiyon oranı gözlemlendi -%14 e karşı plaseboda % 40 4 yılda hipertansiyon oranı tedavi alan hastalarda anlamlı düzeyde daha düşüktü. (%53 e karşı %63)Bununla birlikte ilk 2 yıllık aktif tedavi süresinde her hangi ardışık olmayan 3 klinik vizite kan basıncı >140/90mmHg olan hastaların daha az bir kısmında araştırma sürdürüldü. Asıl bitiş noktasını içeren diğer bileşenleriyle birlikte hasta oranları her iki grupta benzer bulundu. Özellikle, çalışma sonunda, her iki grupta antihipertansif tedavi gereksinimi olan hastaların oranları arasında farklılık yoktu. (%12 ye karşı %13)

İki yılda, sistolik ve diastolik kan basınçları, plasebo ile karşılaştırıldığında kandesartan tedavisi alanlarda daha düşüktü. Ancak kandesartan tedavinin kesilmesinden itibaren dokuz ay içinde, kan basıncı plaseboyla benzer değerler yükseldi. Benzer bulgular hafif düzeydeki hipertansiyonla ilgili daha büyük bir çalışma olan Tıbbi Araştırma Konseyi denemesinde de kaydedildi. Bu denemede 5-6 yıllık bir tiyazid diüretik veya beta bloker ile aktif tedavi nin kesilmesinden sonra 6 ay içinde kan basıncı denemenin başından beri tedavi

edilmeyen plasebo grubuyla ayırt edilemeyecek benzer değerlere yükseldiği kanıtlandı(55). Buna karşılık, aktif tedavi devam hastalarda kan basıncı düşüşü sürdü. Ebeveynleri hipertansif olan ve Kandesartan ve ya plasebo ile tedavi edilen normotansif hastaları içeren küçük randomize bir çalışmada, antihipertansif tedavinin bir kez kesildikten sonra yararsız olduğu kaydedildi. Geçici antihipertansif tedavinin, prehipertansiyon veya hipertansiyon seyrini değiştirdiğine dair, ikna edici bir kanıt olmadığı sonucuna varıldı. Prehipertansif bireylerde farmakoterapiye diğer tedavi endikasyonları (örn., kronik böbrek hastalığı, kalp yetmezliği gibi) dışında ihtiyaç olup olmadığını değerlendirmek için daha ileri bir çalışmaya gereksinim vardır. (56)

Tablo 10: Kan basıncı sınıflandırılması (JNC-7) ve tedavi yaklaşımı

Kan Basıncı sınıflaması	Yaşam tarzı değişiklikleri	Özel endikasyon * yoksa	Özel endikasyon * varsa
Normal (SKB < 120 ve DKB < 80 mmHg)	Önerilir	–	–
Pre-Hipertansiyon (SKB 120-139 veya DKB 80-89mmHg)	Evet	Antihipertansif ilaç endikasyonu yok	Özel endikasyon için ilaç(lar)
Evre 1 HT (SKB 140-159 veya DKB 90-99mmHg)	Evet	Çoğunlukla tiazid grubu diüretik; ACEİ, ARB, KKB, BB veya kombinasyon değerlendirilebilir	Özel endikasyon için ilaç(lar). Gereklikçe diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ACEİ,ARB,KKB,BB)
Evre 2 HT (SKB ≥160 veya DKB ≥ 100mmHg)	Evet	Çoğunlukla iki ilaç kombinasyonu. (çoğunlukla tiazid grubu diüretik ve ACEİ/ARB/ BB/KKB)	Özel endikasyon için ilaç(lar). Gereklikçe diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ACEİ,ARB,KKB,BB)

Tablo 11: 18 yaş veya yetişkinlerde kan basıncının sınıflandırılması ve yönetimi

KB sınıflandırması	Sistatik kan basıncı mmHg		Diastolik kan basıncı mmHg	Yaşam tarzı değişikliği	Yönetim	
					Başlangıç ilaç tedavisi	
					Zorunlu endikasyon yok	Zorunlu endikasyon
normal	<120	ve	<80	Teşvik edilmeli		
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89	evet	Antihipertansif tedavi endike değil	Zorunlu endikasyonlar için ilaçlar
Evre1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99	evet	Çoğunlukla tiazide grubu diüretik ACE inh. ARB , β-bloker KKB veya kombinasyonları tercih edilir	Zorunlu endikasyon için ilaçlar diğer anti hipertansif ilaçlar (diüretik, ACE inh, ARB veya β-Bloker, KKB gerekebilir.
Evre 2 hipertansiyon	≥160	Veya	≥100	evet	İki veya daha fazla ilaç kombinasyonu (genellikle tiazide grubu diüretiklerde ACE inh. veya ARB veya β-Bloker veya KKB)	Zorunlu endikasyon için ilaçlar diğer anti hipertansif ilaçlar (diüretik, ACE inh, ARB veya β-Bloker, KKB gerekebilir.

2.14. ALBÜMİNÜRİNİN AZALTILMASINDA TEDAVİ

Hafif düzeyde böbrek yetmezliğinde (Serum $cr > 1,5$ -133 $mcmol/l$ - ve ya tahmin edilen glomerüler filtrasyon oranı 60 ml/dk altında) kardiyovasküler hastalık riskinin arttırdığına yönelik artan miktarda kanıt mevcuttur. Sonuç olarak de ikincil koruma hedefleri yönetimi doğrultusunda kronik böbrek yetmezliği birçok kez koroner hastalık eşdeğeri olarak kabul edilmiştir

K / DOQI rehberinde en fazla üç ay süreyle devam mikroalbuminürinin kronik böbrek hastalığının tanımı içine düştüğünü ileri sürer., Glomerüler filtrasyon hızında bir azalma olmaksızın mikroalbuminürinin ya da başka bir anormaliliğin diyabeti olmayan hastalarda böbrek hastalığı yansıttığı görüşünde mutabık değiliz. Bu durum en iyi olarak yaygınlaşmış endotel disfonksiyonu ile korelasyon gösterir.

Albüminürinin tedavisinde ilk başlangıç ACEI veya ARB kullanmaktır. Her iki ilaç sınıfının da geniş randomize çalışmalarla albüminüriyi azalttığı gösterilmiştir. Jacobsen ve ark. ACEI ve ARB'nin birlikte kullanılması ile albüminürinin azaltılmasında ek fayda sağlandığını belirtmişlerdir. Dual blokaj ile albüminüride sağlanan ek fayda dışında renal prognozda daha olumlu değişiklikler rapor edilmiştir. Diyabetik olmayan olgularda losartan ve trandolaprilin kombine edilmesi sonucunda kreatinin artışının daha etkin sınırlandığı rapor edilmiştir. Kombine tedavinin endikasyonu için yapılan çalışmalar tek ilaçla RAS blokajı çalışmalarından sayıca daha az olmasına karşın dual blokajdan elde edilen klinik fayda daha fazladır. IDNT çalışmasında irbesartan, amlodipin, ya da kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncında azalma proteinüride azalma ile birlikte olduğu saptanmıştır. MARVAL çalışmasında ise valsartan ve amlodipin karşılaştırmasında ARB'lerin albüminüriyi azaltmada daha etkin oldukları sonucuna ulaşmışlardır. Anjiotensin reseptör blokerleri ve

anjiyotensinojen dönüştürücü enzim inhibitörü albüminüriyi azaltmak amacı ile kullanılabilecek seçkin ilaçlardır. Ancak hangi grup antihipertansif ilaç tercih edilirse edilsin kan basıncı hedef değerlerin altına çekilmelidir. Ek klinik fayda umut edilen seçenekler arasında aldosteron antagonistleri ve renin inhibitörleri ile kombinasyon sayılabilir. Renin anjiyotensin sistemi inhibitörlerinin kullanılmasını takiben anjiyotensin II (Ag II) düzeyinde kaçak yollarla eskiye dönüş olmaktadır. Anjiyotensin II kaynaklı renin inhibisyonu ortadan kalktığı için renin aktive olmaktadır. Bu hastalara eklenecek renin inhibitörlerinin RAS daha etkili olarak baskılanması adına önemli klinik faydaları olabilir. Teorik olarak beklentileri tam anlamıyla cevap olmasa da, renin inhibitörü kombinasyon tedavisinde albüminürinin azaltılmasında ek klinik fayda sağlanmıştır. Aliskiren deneysel modellerde son organ hasarının azaltılmasında yararlı olmuştur. Epstein ve ark. eplerenone gibi aldosteron antagonistlerinin Tip 2 diyabetiklerde antiproteinürik etkisini göstermişlerdir.

Bağımsız olarak tek başına mikroalbuminürinin kronik böbrek hastalığı gösterip göstermeyeceği, yukarıda tanımlandığı gibi net bir şekilde kardiyovasküler riskinde bir artış ilişkilidir. Hem mikroalbuminüri hem aşikar proteinürinin diyabetik nefropati ilerlemesini yavaşlatmak için diyabetik hastalarda tedavi edilmektedir. Buna karşılık, mikroalbuminürisi olan diyabetik olmayan kişilerde özel olarak albumin atılımı düşürmeyi amaçlayan tedavinin yararlı olacağı kesin değildir. '

PREVEND IT çalışmasında 846 normotansif Normal" serum kolesterol (ortalama Total kolesterol 223mg/dl, ortalama LDL kolesterol 154 mg/dl ve mikroalbuminürisi (24 saatte/ 15-300mg) olan hastalar rastgele olarak fosinopril ve ya plasebo alanlar, pravastatin ve ya plasebo alanlar şeklinde ayrıştırıldı. Geniş çaplı primer koruma çalışması olup katılımcıların sadece %3,4 ünde daha önceden kardiyovasküler olay hikayesi mevcuttu.(102) Yaklaşık 4 yıllık takipte fosinopril, kardiyovasküler mortalite ve ya kardiyovasküler morbiditeye bağlı hastahane kalış süresini azaltan anlamlı düzeyde idrar protein atılımı azalmıştır. Risk oranı 0,60,95% CI 0,33-1,10) Benzer bulgular LIFE çalışmasının 2 **post hoc** alt grup analizinde artmış kardiyovasküler yararlarla birlikte, losartanda atenolol e göre daha belirgin bazal albuminürinin azaltılması saptandığı bildirilmiştir. (35,103)

PREVEND IT çalışmasında diyabetik olmayan hastalarda, Anjiyotensin 2 blokörleri spesifik etkisinden ziyade ACE inhibitörleriyle azalmış protein atılımı kardiyovasküler yararlarla birlikte açıklanmıştır. Bu sonuç anlamlı olarak çıkmıştır ki bu daha düşük kan basıncının sonucu olabilir). Plaseboyla kıyaslandığında 129/76mmHg karşı 132/78mmHg)

IMPROVE çalışmasında albuminürinin azaltılmasında optimal strateji girişimlerinde

bulunuldu(104,105) Çok merkezli randomize çalışmada mikroalbuminüri ve artmış kardiyovasküler riski olan 405 hipertansif hasta yalnız Ramipril alan ve ramipril artı irbesartan alanlar olarak ayrıldı. Haftalık albümin atılındaki azalma takip edildi. kardiyovasküler sonuçlar bu çalışmada çalışmaya katılmadı. Kombine ramipril ve irbesartan tedavisi alanlarda sadece ramipril tedavisi alanlara göre albümin atılımı azalmıştı.

Altgrup analizde, aşikar nefropatisi olan hastalarda, kombine tedavi alanlarda sadece ramipril tedavisi alanlara göre albümin atılımını azaltmada daha etkindi. Her iki grupta %95 güven aralığında bu bilgi uyarıcı olarak yorumlandı.

Kombine ramipril ve irbesartan tedavisi alanlarda hem sistolik hem diyastolik kan basıncında daha büyük azalma gözlemlendi. Her iki grupta yan etki insidansı benzerdi.

Diyabetik olmayan hastalarda albuminüriyi düşürmek için spesifik bir tedavi yadımının kardiyovasküler sonuçlardan koruyup koruyamayacağına dair araştırma bulguları ilgi çekici olsa da, daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir.

Statin tedavisi

PREVEND IT çalışmasının bir kolunda pravastatin plasebo grupta değişiklik olmazken hem total kolesterolü hem LDL kolesterolü anlamlı olarak azalttı(t. kolesterolde 223 e karşı 185,mg/dl, LDL kolesterolde 158 e karşı 119mg/dl) 102) Statinlerin albuminüriyi azaltmada yararlı olduklarına ilişkin çalışmalar vardır. Uygun hastalarda tedaviye eklenebilirler.

2.15. ALBÜMİNÜRİ AZALTICI TEDAVİNİN KARDİOVASKÜLER SONLANMA NOKTALARI ÜZERİNE ETKİSİ

HOPE çalışmasında albuminüri olan hastaların kalp yetmezliğine gitme riskinin albuminüri olmayan hastalardan 1. 82 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. HOPE çalışması direkt olarak mikroalbuminüri nin etkisini analiz etmek için dizayn edilmiş olmadığından LIFE çalışmasından elde edilen bulgular daha değerli olmuştur. LIFE çalışmasında spot idrarda mikroalbumin kreatinin oranı (ACR) median değer in altına düşürülmesi halinde stroke, miyokard infarktüsü ve kardiyovasküler ölüm sıklığının azaldığını göstermişlerdir. PREVEND çalışmasında fosinoprilin mikroalbuminüri sıklığını ve kardiyovasküler sonlanma noktalarını azalttığı rapor edilmiştir. İdrar albümin atılımının %26 azalması ile kardiyovasküler mortalite ve hospitalizasyon %40 azalmıştır. Hangi derecede albuminüri düşüşü hedeflenmesi gerektiği sorusunun cevabı henüz net değildir. Albüminüri nin azaltılması, hipertansif sol ventrikül hipertrofisi olan olgularda, daha önce kardiyovasküler hastalık anamnezi bulunanlarda ve diabetiklerde hedef olmalıdır. [52-55]

3. MATERYAL VE METOD

2011-2012 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğine başvuran veya Dahiliye kliniğinde yatarak tedavi alan hastalardan 18-65 yaş arası diyabeti olmayan 100 prehipertansif hasta dosyasının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulundan onay alındı.

Hastaların demografik bilgileri, kan basıncı, vücut kitle indexi, 24 saatlik idrarda mikroalbuminüri düzeyleri hasta dosyasından ve mikroalbuminüri ile ilişkili olabilecek sigara, alkol kullanımı ile beslenme ve yaşam stili ile ilgili bilgiler ulaşılabilen hastalarda kendilerinden, ulaşılamayanlarda hasta dosyalarından elde edilmeye çalışıldı.

Diyabetes Mellitusu, kalp yetmezliği, aterosklerotik kalp hastalığı olan hastalar, kronik böbrek hastalığı, vaskülit, nefrotik sendromu veya nefritik sendromu olan hastalar, malignitesi olan hastalar, geçirilmiş serebrovasküler olayı olan hastalar, tek böbrekli veya böbrek transplantlı hastalar, sirotik karaciğer hastaları, sekonder nedenlere bağlı hipertansiyona zemin hazırlayacak sürrenal kitle, obstrüktif uyku-apne sendromu, gebelik, cushing sendromu veya hipertansif atakları olduğu öğrenilen hastalar, çalışmaya dahil edilmedi.

24 saatlik idrarda mikroalbuminüri merkez laboratuvarında seroloji bölümünde DADE BEHRİNG cihazında nefelometrik yöntemle çalışıldı.

Havalı sfingmomanometre ile usulüne uygun olarak ölçülmüş kan basıncı değerlerinden sistolik 120 – 139 mmHg ve diastolik 80 – 89 mmHg aralığında olanlar kaydedildi.

Hastalara rutin olarak poliklinik ve kliniklerimizde 8-12 saat açlığı takiben çalışılan glukoz, üre, kreatin, Na, K, Ca, P, ürik asit, albumin Trigliserit, T.kolesterol, LDL-K, HDL-K, ile tam idrar tetkiki, hemoglobin, transferin saturasyon indexi ve ferritin değerleri kaydedildi.

İstatiksel incelemeler

Çalışmada elde edilecek sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 16.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik ile bağımsız ve bağımlı verilerin karşılaştırılmasında student t testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square testi, bağımlı parametreler arasındaki ilişkinin analizinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Veriler ortalama değer $\pm$ SD olarak gösterildi. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0.05$ standart sapma düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Verileri yeterli olan 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar grup 1: Normoalbuminürik olanlar, grup 2: mikroalbuminürik olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Grup 1: 82 hastadan ve grup 2: 10 hastadan oluştu. Prehipertansif hastalarımızın özellikleri tablo 1’de özetlendi. Prehipertansif hastalar arasında mikroalbuminüri sıklığını % 10.9 olarak tespit ettik (Tablo 2). Hastalarımızın kadın ve erkek dağılım sonuçları grafik 1’de gösterildi.

Tablo12: Prehipertansif Bireylerin Tanımlayıcı Analiz Tablosu

Tablo 12: Prehipertansif Bireylerin Tanımlayıcı Analiz Tablosu

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yas	92	21,00	65,00	43,78	11,97
Sistolik	92	112,00	140,00	127,71	6,08
Diastolik	92	67,00	90,00	83,69	4,58
mikalbumin	92	1,20	178,20	16,32	33,86
Ure	92	6,00	65,00	25,72	9,02
Kreatinin	92	0,40	1,51	0,72	0,17
Glukoz	92	71,00	124,00	99,42	13,06
Sodyum	92	132,00	142,00	138,17	2,03
Potasyum	92	3,20	4,80	4,09	0,29
Fosfor	92	1,90	4,90	3,41	0,54
HDL-Kolesterol	92	16,00	79,00	44,85	11,01
LDL-Kolesterol	92	78	600,00	131,08	81,08
Trigliserid	92	46,00	124,4	162,97	145,44
Total Kolesterol	92				
VLDL Kolesterol	92	9,20	248,00	33,05	29,65
Tam idrar tetkik	92	1003,00	1030,00	1013,82	5,47
Idrar 24 Kreatinin	89	12,00	1034,00	83,05	111,02
Idrar 24 protein	92	13,00	684,00	158,07	111,01
Glomeruler Filtras	92	32,41	276,79	104,66	39,32
Hiz					
Urik Asit	91	1,80	8,00	4,61	1,28
Hemoglobin	92	8,90	17,60	13,92	1,75
Transferin sat ind.	92	2,00	95,00	30,65	18,94
Feritin	92	,00	689,00	94,24	115,32
Bel Çevresi-kadın	56	71,00	127,00	97,73	10,88
Bel çevresi-erkek	36	76,00	160,00	98,83	16,10
BMI	92	15,2	47,00	28,22	

Tablo 13- Mikroalbuminüri sıklığı

Prehipertansif Hasta grubunda Mikroalbuminüri Sıklığı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Normoalbuminürik	82	89,1	89,1	89,1
Mikroalbuminürik	10	10,9	10,9	100,0
Total	92	100,0	100,0	

Çalışma grubumuzda prehipertansif hastalarda mikroalbuminüri sıklığı %10,9 olarak bulundu.

Tablo 14: Mikroalbuminüri hastaların özellikleri

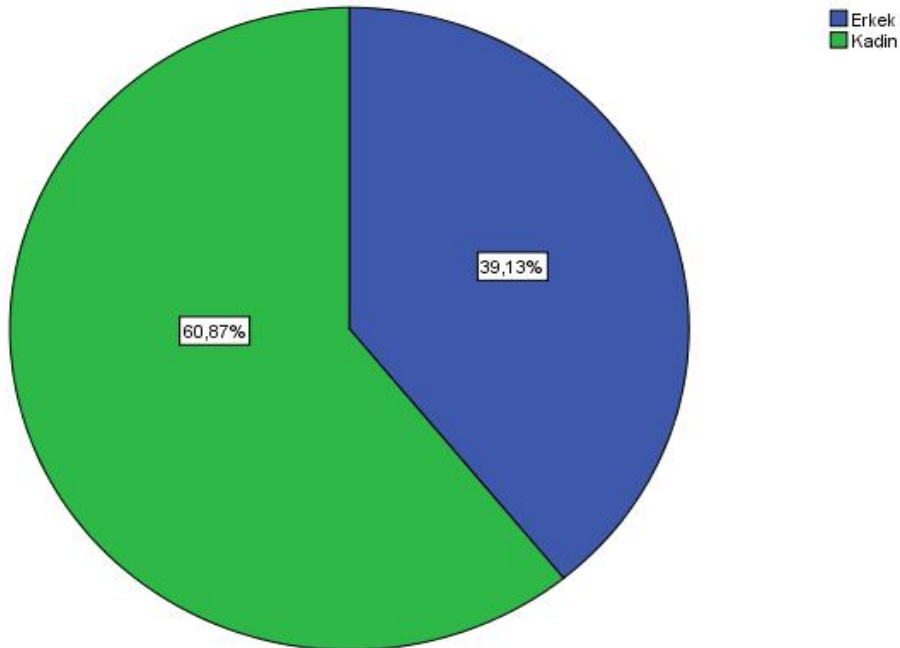
Prehipertansif Mikroalbuminürik Bireylerin Tanımlayıcı Analiz Tablosu

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yas	10	27,00	65,00	41,20	10,78
Sistolik	10	117,00	131,00	125,8	5,13
Diastolik	10	80,00	90,00	86,40	3,47
Bel Cevresi	10	80,00	160,00	103,0	23,12
BMI	10	18,70	47,00	29,78	8,10
Ure	10	15,00	65,00	30,00	17,26
Kreatinin	10	,56	1,51	0,74	0,28
Glukoz	10	79,00	124,00	97,80	12,94
Sodyum	10	136,00	141,00	138	1,39
Potasyum	10	3,30	4,50	4,03	0,33
Kalsiyum	10	7,00	11,20	9,21	1,14
Fosfor	10	1,90	4,90	3,32	0,76
Albumin	10	3,40	4,50	3,99	0,33
Total Kolesterol	10	149,00	248,00	205,1	30,22
Trigliserid	10	69,00	334,00	174,8	88,05
LDL-Kolesterol	10	55,00	145,00	111,7	25,99
HDL-Kolesterol	10	16,00	62,00	44,1000	16,30
Urik Asit	10	3,20	6,90	4,9100	1,38
Hemoglobin	10	8,90	16,80	12,9400	2,23
mikalbumin	10	34,43	178,20	97,07	57,28

Tablo 15: Normoalbuminürik Hastalarla Mikroalbuminürik Hastaların Karşılaştırılması

Parametreler	Grup 1 (n=82)	Grup 2 (n=10)	P
Mikalb (gr/gün)	6,47±4,53	97,07±57,28	< 0,001
Glomeruler Filtras Hızı (ml/dk)	103,73 ±33,72	112,32 ± 72,97	0,517
İdrar volumu 24 saat	1857,4±853,60	2183,0±924,39	0,262
İdrar kreatinin 24 saat	84,41±114,54	65,10±47,98	0,600
Yaş	44,09±12,13	41,20±10,78	0,473
Sistolik KB	127,95±6,17	125,80±5,13	0,293
Diastolik KB	83,36±4,61	86,40±3,47	0,048
Bel Çevresi	97,90±11,52	100,30±23,12	0,588
VKİ	28,12±4,97	29,78±8,10	0,360
Uresi	25,20±7,46	30,00±17,26	0,113
Kreatinin	0,72±0,15	0,74±0,28	0,658
Glukoz	99,62±13,14	97,80±12,94	0,680
Sodyum	138,10±2,09	138,80±1,39	0,306
Potasyum	4,10±0,29	4,03±0,33	0,468
Kalsiyum	9,41±0,50	9,21±1,14	0,310
Fosfor	3,42±0,51	3,32±0,76	0,558
Albumin	4,06±0,40	3,89±0,44	0,215
Total Kolesterol	192,21±37,41	205,10±30,22	0,298
Trigliserid	161,54±151,28	174,80±88,05	0,787
LDL-Kolesterol	130,09±85,29	111,70±25,99	0,501
HDL-Kolesterol	44,95±10,32	44,10±16,30	0,819
Urik Asit	4,58±1,27	4,91±1,38	0,445
Hemoglobin	14,04±1,66	12,94±2,23	0,059

Grafi 1- Prehipertansif Araştırma Grubundaki Cinsiyet Dağılımı.



Tablo 16: Mikroalbuminürlü hastalarda cinsiyete göre VKI dağılımı
Prehipertansif Mikroalbuminürlü Hastalarda VKI Değerlendirmesi

			Cinsiyet		Total
			Erkek	Kadin	
BMI 25 ten büyük olanlar	BMI < 25 olanlar	Count % within Cinsiyet	2 66,7%	0 0%	2 20,0%
	BMI > 25 olanlar	Count % within Cinsiyet	1 33,3%	7 100,0%	8 80,0%
Total		Count % within Cinsiyet	3 100,0%	7 100,0%	10 100,0%

Tablo 16: Mikroalbuminürlü hastalarda sebze meyve tüketiminin cinsiyete göre dağılımı

Prehipertansif Mikroalbuminürlü Hastalarda Sebze Meyve Tüketimi

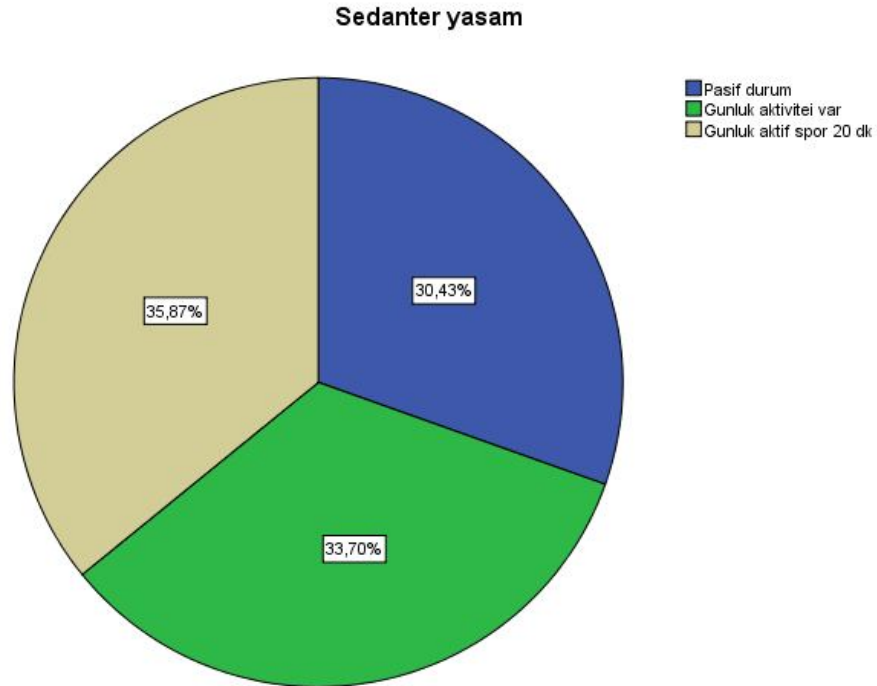
			Cinsiyet		Total
			Erkek	Kadin	
Sebze-Meyve Tüketimi	Karbonhidrattan zengin -Yagli Diyet	Count % within Cinsiyet	2 66,7%	2 28,6%	4 40,0%
	Sebze-Meyve tüketimi yeterli	Count % within Cinsiyet	1 33,3%	5 71,4%	6 60,0%
Total		Count % within Cinsiyet	3 100,0%	7 100,0%	10 100,0%

Tablo 17: Prehipertansif Mikroalbuminürik Hastalarda Sigara İçme Durumu
Prehipertansif Mikroalbuminürik Hastalarda Sigara İçme Durumu

			Cinsiyet		Total
			Erkek	Kadin	
Sigara icme durumu	Hic icmiyor	Count % within Cinsiyet	1 33,3%	6 85,7%	7 70,0%
	Gunde !/2 Paket	Count % within Cinsiyet	1 33,3%	1 14,3%	2 20,0%
	Gunde 1,1/5 Paket	Count % within Cinsiyet	1 33,3%	0 0%	1 10,0%
Total		Count % within Cinsiyet	3 100,0%	7 100,0%	10 100,0%

10 mikroalbuminürik hastanın 7 si sigara içmiyordu.2 tanesinde yarım paket/gün, 1 tanesinde 1,5 paket gün sigara içimi mevcuttu.

Grafi 2- Prehipertansif Araştırma Grubundaki Günlük Aktivite Dağılım Grafiği



Tablo 18 -Mikroalbuminüri ile bağımsız değişkenlerin korelasyonu

Korelasyonlar	r	p
MA&Cinsiyet	0,342	0,334
MA&Yas	-0,492	0,148
MA&Sistolik	0,113	0,756
MA&Diyastolik	0,063	0,863
MA&Bel Cevresi	0,219	0,544
MA&BMI	0,067	0,854
MA&Kreatinin	-0,565	0,089
MA&Glukoz	-0,261	0,466
MA&Albumin	0,006	0,987
MA&Total Kolesterol	-0,030	0,934
MA&Trigliserid	-0,006	0, 987
MA&LDL-Kolesterol	-0,073	0,841
MA&HDL-Kolesterol	0,188	0,602
MA&Urik Asit	-0,018	0,960
MA&Hemoglobin	0,127	0,726

Mikroalbuminüriyle KB vücut ölçümleri ve diğer labavatuvar parametreleri arasında herhangi bir ilişki saptanamadı.

5. TARTIŞMA

Kan basıncını belirleyen temel hemodinamik parametreler olan kalp debisi ve periferik arteriyel direnç; nöral, hüморal, metabolik ve genetik belirleyici etkenlerle dengede kalmaktadır. Ancak kalp debisi ve/veya arteriyel direncin artması halinde kan basıncı artmakta, başka bir ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır.(161) Hipertansiyon ile temel olarak doku perfüzyonu azalmakla birlikte iskemik kalp hastalıkları, kronik kalp yetersizliği, ritm bozuklukları, periferik arter hastalıkları, retinopati, kronik renal parankimal hastalıklar ve inme sıklığında artış da olmaktadır.

Hipertansiyon, dünyada önlenabilir ölüm nedenleri içerisinde bir numaralı risk faktörüdür. 2000 yılı itibarıyla dünyada erişkin nüfusun % 26.4'sının hipertansiyon olduğu bilinmekte olup bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı 1.5 milyarı aşkın insanın hipertansiyon hastası olacağı öngörülmektedir. Ülkemizde de durum benzer olup Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması verilerine göre erişkin her 3 kişiden 1'inde yaklaşık 15 milyon kişide hipertansiyon vardır. Benzer prevalans oranı %41 ile METSAR(163) çalışmasında gösterilmiş olup mevcut verilerle şimdi ve gelecekte hipertansiyonun önemli bir klinik problem olacağı ortadadır. Bu nedenle prehipertansif dönemin iyi bilinmesi, hipertansiyona gidişi belirleyen faktörlerin tespiti ve tedavisi oldukça önemlidir.

Prehipertansiyon, 2003'de yayınlanan JNC 7 raporuna göre ortalama iki veya daha fazla kan basıncı ölçümü sonrasında sistolik kan basıncının 120-139 mmHg, diyastolik kan basıncının 80-89mmHg olmasıdır. (41) Prehipertansiyon iki önemli sonuç itibarıyla önemlidir. Öncelikle hipertansiyona progresyon normotansiflere göre daha belirgindir. Vasan ve ark. yaptığı prospektif dizaynı olan 9745 vakanın bulunduğu 4 yıllık takibi içeren çalışmada optimal grupla kıyaslandığında yüksek normal KB'nın belirgin olarak aşikar hipertansiyona ilerlediği gözlenmiştir (43) İkinci önemli husus bu dönemde artan, hastalıklara ait insidanstır. Normotansiflerle karşılaştırıldığında prehipertansiflerde kardiovasküler risk açısından kadınlarda 2.5, erkeklerde 1.6 kat artış gözlemlendi. (164) Chobanian ve ark koroner arter hastalığı için 1.7 kat, miyokard infarktüsü için 3.5 kat rölatif risk artışı gözlemişler, bu artış stroke ile görülmemiş(44) Hsia ve ark. kadın sağlığı çalışmasında postmenapozal dönem hanımlarda prehipertansiyon ve normotansiyon kıyaslamada kardiovasküler ölüm ve stroke oranında artış gözlemişlerdir.(45)

Prehipertansiyon prevalansı USA'da % 37 (165) iken ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon prevalans çalışmasında vakaların %14.7'de yüksek normal kan basıncı değeri olduğu görülmüştür. (85) Çalışmamızda kan basıncını ölçtüğümüz 420 kişinin 92'de (%21.9) prehipertansif kan basıncı değeri bulduk.

Mikroalbuminüri 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg albümin bulunmasıdır. Bu bulgu Diabetik Nefropatide prognoz belirleyicidir. IRMA-2 çalışmasında proteinürinin kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak sıkı kan glükoz kontrolü ve irbesartan ile intraglomerüler basıncın azaltılması ile azaltıldığı gösterilmiştir (166) Palaniappan L ve ark tarafından 5659 katılımcının olduğu çalışmaları mikroalbuminüri pozitifliğinde artan metabolik sendrom sıklığını (167) Choi ve ark ise metabolik sendrom kriter sayısı ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit etmişlerdir (168) Bununla beraber KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerüler kapiller elektrik yükünün değişmesi, intraglomerüler basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albuminin tübüler reabsorpsiyonundaki yetersizlik ile mikroalbuminüri başlamaktadır. Hipertansiyonun devam etmesi ile glomerülotübüler yapısal bozulmada artar ve makroalbuminüri gelişir. (169). Hipertansiyonda etkilenen tüm hedef organlar içinde böbrek, hasarın en erken ortaya çıkan organdır (178). Sonuç olarak albuminüri endotelial disfonksiyonu yansıtır, inflamasyonu gösteren belirteçlerde artış görülür. (170) Framingham Kalp Çalışması raporunda 1499 hipertansif ve diyabetik olmayan bireyde düşük mikroalbuminürinin hipertansiyon riski ve kan basıncı progresyonu üzerine etkisi gösterilmiştir. Mikroalbuminüri prehipertansif kişilerde aşırı hipertansiyona progresyonda göstermektedir.

Mikroalbuminüri, Bingazzi ve ark yaptığı çalışmada hipertansif bireylerde %40 gibi yüksek prevalans oranı ile tespit edilmiştir (171). Bununla beraber Pontremoli R ve ark aynı hasta popülasyonunda bu oranı % 6.7 bulmuşlardır (172). Çalışmamızda prehipertansif hastalarda mikroalbuminüri oranı %10.9 olarak tespit edilmiştir. Zhang ve ark normotansiflere göre prehipertansiflerde daha fazla mikroalbuminüri prevalansı olduğunu göstermişlerdir (47). Çalışma grubumuza yakın yaş ortalamasına sahip olan Byung ve ark yaptığı çalışmada prehipertansif ve normotansif hastalar arasında mikroalbuminüri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark ($p < 0.009$) görmüşlerdir (173) Kopenhag halk sağlığı çalışmasında mikroalbuminürik ve normoalbuminürik gruplar arasında, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, sigara içiciliği, vücut kitle indeksi, HDL kolesterol düzeyi ve CrCl arasında anlamlı fark görülmüştür (174). Biz çalışmamızda mikroalbuminüri var olan grupla normoalbuminürik grup arasında diastolik kan basıncında ($p=0.048$) fark tespit ettik. Sistolik

kan basıncı gruplar arasında fark bulunmuyordu. Bu durum mikroalbuminürik grubumuzdaki vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir. Çalışma sonuçları kan basıncının artışı ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Literatürde CrCl oranı mikroalbuminüri pozitif hastalarda normoalbuminüriklere göre daha az olduğunu gösteren(175) çalışmalara rağmen bizim çalışmamızda iki grup arasında anlamlı olan böbrek fonksiyon bozukluğuna ait sonuç yoktu.

Sonuç olarak mikroalbuminüri ve kan basıncı arasında daha normotansif dönemle prehipertansif dönemden itibaren başlayan ilişki bulunmaktadır. Biz çalışmamızda bunu diastolik kan basıncı değişkenliğinde görmekle beraber mikroalbuminüri ve normoalbuminürik gruplarımız arasında diğer çalışma parametrelerinde fark görmedik. Bunla beraber daha geniş çalışma grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olabilir.

ÖZET

Amaç: Prehipertansiyon, hipertansiyon öncesi dönem olarak tanımlanır. Joint National Committee (JNC) 7 raporunda tanımlanan şekliyle sistolik kan basıncı: 120-139 mmHg, diastolik kan basıncı: 80-89 mmHg olması ile karakterizedir. Prehipertansif evrenin önemi hipertansiyona ilerleme göstermesinin yanında, yaşam tarzı değişiklikleri ile hipertansiyona ilerlemenin engellenebilir olmasıdır. Prehipertansiyon hipertansiyona ilerleme dışında önemli bir klinik problemdir. Framingham Kalp çalışmasında prehipertansiyon saptanan hastaların 10 yıllık takiplerinde kardiyovasküler olay gelişim riski kadınlarda 2,5 erkeklerde ise 1,6 kat fazla bulunmuştur. Major kardiyovasküler risk faktörü olan mikroalbuminürinin prevalansı gerek prehipertansif gerekse hipertansif hastalarda, normal kan basıncına sahip bireylere göre arttığı bilinmektedir. Mikroalbuminüri önemli bir endotel hasarı belirticidir. Dolayısıyla, mikroalbuminürinin erken dönemde tespit edilmesi, organ hasarlarını önleyecek tedbirlerin alınmasına katkı sunacağından çok önemlidir. Bu çalışmada diyabetik olmayan prehipertansif bireylerde mikroalbuminüri sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Materyal - metod: 2011-2012 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye polikliniğine başvuran veya Dahiliye kliniğinde yatarak tedavi alan 100 prehipertansif hasta dosyasının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. 18-65 yaş arası diyabeti olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik bilgileri, kan basıncı, vücut kitle indexi, biyokimyasal parametreleri, mikroalbuminüri düzeyleri hasta dosyasından ve mikroalbuminüri ile ilişkili olabilecek sigara, alkol kullanımı ile beslenme ve yaşam stili ile ilgili bilgiler ulaşılabilen hastalarda kendilerinden, ulaşılamayanlarda hasta dosyalarından elde edilmeye çalışıldı. Hastalara rutin olarak poliklinik ve kliniklerimizde 12 saat açlığı takiben çalışılan glukoz, üre, kreatin, Na, K, Ca, P, ürik asit, albumin Trigliserit, T.kolesterol, LDL-K, HDL-K ile tam idrar tetkiki ve hemoglobin kaydedildi.

Bulgular: Verileri yeterli olan 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Prehipertansif hastalar arasında mikroalbuminüri sıklığını % 10.9 olarak tespit ettik. Hastalar grup 1: Normoalbuminürik olanlar, grup 2: mikroalbuminürik olanlar şeklinde ikiye ayrıldı. Grup 1: 82 hastadan ve grup 2: 10 hastadan oluştu. Prehipertansif mikroalbuminüri'li hastalarımızın mikroalbuminüri düzeyi: $97,07 \pm 57,28$ mg/gün, yaş ortalaması, $41,20 \pm 10,78$ yıl, SKB: $125,80 \pm 5,13$ mmHg, DKB: $86,40 \pm 3,47$ mmHg, VKI: $29,78 \pm 8,10$ kg/m², bel çevresi: $103,00 \pm 23,12$ cm, GFR: $112,32 \pm 72,97$ ml/dk ve 24 saatlik idrar hacmi: $2183,0 \pm 924,39$ ml

olarak saptandı. Normoalbuminürik prehipertansif bireylerle karşılaştırıldığında diastolik kan basıncı mikroalbuminüri hastalarda yüksek bulundu($p=0.048$). Diastolik kan basıncının mikroalbuminüri hastalarda yüksek bulunması hastaların genç olmasına bağlandı. Mikroalbuminüri prehipertansif kadın hastalarda VKI, erkek hastalara göre daha yüksek bulundu($p=0.007$). Grup 1 ile karşılaştırıldığında grup 2’de 24 saatlik idrar hacminde ve glomerüler filtrasyon hızında, istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir yükseklik saptandı.

Sonuç: Mikroalbuminüri prehipertansif grupta % 10.9 olarak saptandı. Diastolik kan basıncı, artmış vücut kitle indexi ve glomerüler filtrasyon hızı mikroalbuminüri gelişimi için önemli parametreler olarak değerlendirildi.

Anahtar Kelimeler: prehipertansiyon, mikroalbuminüri, diastolik kan basıncı, vücut kitle indexi, glomeruler filtrasyon hızı

SUMMARY

Aim: The period before hypertension is defined as prehypertension. Prehypertension characterised by systolic blood pressure: 120-139 mm Hg, and diastolic blood pressure: 80-89 mmHg that defined as in the joint national committee report 7(JNC). The importance of prehypertension is explained by progression to hypertension in following years and can be prevent with lifestyle changes. On the other hand, prehypertension is an important clinical problem. 10-year follow-up of Framingham Heart study, patients with prehypertension had raised risk of cardiovascular events, 2.5 fold in women and 1.6 fold in men.

Microalbuminuria has been accepted as major cardiovascular risk factor and the prevalence of microalbuminuria is increased both patients with prehypertension and hypertension compared to individuals with normal blood pressure. Microalbuminuria is an important marker of endothelial damage. So, early detection of microalbuminuria is very important for contributing to take preventive measures for other organ damages. In this study, we aimed to determine the prevalence and associated risk factors of microalbuminuria in non-diabetic patients with prehypertension

Material - method : The study was carried out in outpatient clinics of internal medicine and departments of internal medicine in Dicle University Faculty of Medicine, between 2011 and 2012. The files of 100 nondiabetic prehypertensive patients age between 18 – 65 years old were planned to evaluate retrospectively. Demographic characteristics, blood pressure measurements, body mass index, biochemical parameters, microalbuminuria levels and associated factors with microalbuminuria such as smoking, alcohol use, lifestyle activities and nutrition types were noted from patient files.

Results: 92 patients for whom sufficient data were available for analysis, were included in the study. The prevalence of microalbuminuria was 10.9%. Subjects were categorized as group 1 those with normoalbuminuria and group 2 those with microalbuminuria. 82 patients were in group 1 and 10 patients were in group 2. In patients with Microalbuminuria average value of microalbuminuria was 97.07 ± 57.28 mg / day, mean age was 41.20 ± 10.78 years, SBP: 125.80 ± 5.13 mmHg, DBP: 86.40 ± 3.47 mmHg, BMI: 29.78 ± 8.10 kg/m², waist measurement: 103.00 ± 23.12 cm, GFR: 112.32 ± 72.97 ml / min, and 24-hour urine volume: 2183.0 ± 924.39 ml. Diastolic blood pressure was higher in group 2 than in group 1 ($p=0.048$). High diastolic blood pressure in group 2 was thought that associated with to their young ages. BMI was higher in microalbuminuric women than male

patients ($p = 0.007$). 24-hour urine volume and glomerular filtration rate were higher in group 2 than in group 1 that were not statistically significant.

Conclusion: Prevalence of microalbuminuria was 10.9% among prehypertensive patient. We suggest that high diastolic blood pressure, increased body mass index and glomerular filtration rate were important parameters for the development of microalbuminuria.

Key words: prehypertension, microalbuminuria, diastolic blood pressure, body mass index, glomerular filtration rate.

6. KAYNAKLAR

1. Oparil S, Calhoun DA. High blood pressure. In: Dale DC, Federman DD, eds. Scientific Ameri. medicine. New York: Scientific American, 1997; vol. 1, sect. 1, subsect 2:1-14.
2. Harrap SB. Genetics. Ln: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, PA :WB Saunders, 1999: ch. 4.
3. Heart Disease A Textbook of Cardio-vascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan. Chapter 28. Page 941-972.
4. Williams B. Hypertension in Diabetes. Martin Dunitz, London and New York 2003: 3.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Complete Report. Hypertension. 2003;42:1206-1252
6. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertens 1999; 17:151-83.
7. GeorgeBakris, MDSectionEditorBernard J Gersh, MB,ChB,DPhil,FRCP Deputy Editor John P Forman, MD, MSc Microalbuminuria and cardiovascular disease Up to date.Last literature review version 19.1: Ocak 2011
8. Palatini P, Mormino P, Mos L, Mazzer A, Dorigatti F, Zanata G, et al. Microalbuminuria, renal function and development of sustained hypertension: a longitudinal study in the early stage of hypertension. J Hypertens 2005;23: 175-82.
9. Ingelsson E, Sundström J, Lind L, Risérus U, Larsson A,Basu S, et al. Low-grade albuminuria and the incidence of heart failure in a community-based cohort of elderly men. Eur Heart J 2007;28: 1739-45.
10. Jørgensen L, Jenssen T, Johnsen SH, Mathiesen EB, Heuch I,Joakimsen O, et al. Albuminuria as risk factor for initiation and progression of carotid atherosclerosis in non-diabetic persons: the Tromsø Study. Eur Heart J 2007;28:363-9.
11. Bakker SJ, Gansevoort RT, Stuveling EM, Gans RO, de Zeeuw D. Microalbuminuria and C-reactive protein: similar messengers of cardiovascular

- risk? *Curr Hypertens Rep* 2005;7:379-84.
12. Stuveling EM, Bakker SJ, Hillege HL, Burgerhof JG, de Jong PE, Gans RO, et al. C-reactive protein modifies the relationship between blood pressure and microalbuminuria. *Hypertension* 2004;43:791-6
 13. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:38-58.
 14. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
 15. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43.
 16. Schobel HP, Frank H, Naraghi R, et al. Hypertension in patients with neurovascular compression is with increased central sympathetic flow. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:35.
 17. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al. Morning blood pressure peak, QT intervals, and sympathetic activity in hypertensive patients. *Hypertension* 2003;41:237.
 18. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-9.
 19. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension* 1992;20:38-45.
 20. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
 21. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994: 47-108.
 22. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
 23. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, et al. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997;29:700-5.
 24. Chen S, Noguchi Y, Izumida T, et al. A comparison of the hypotensive and hypoglycemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1 antagonist and troglitazone. *J Hypertension* 1996;14:1325-30.

25. Stehouver CDA, Lambert J, Donker AJM, Van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997;34:55-68.
26. Sowers JR, Sowers PS, Peuler JD. Role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of hypertension and atherosclerosis. *J Lab Clin Med* 1994;123:647-52.
27. Natali A, Galvan Q, Arzilli F, et al. Renovascular hypertension and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1996;26:556-63.
28. Barba G, Cappucio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
29. Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131-5.
30. Geleijnse JM, Witteman JCM, den Breeijen JH, et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam study. *J Hypertens* 1996;14:737-41
31. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, et al. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213.
32. Muntner P, He J, Hamm L, et al. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:745.
33. Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, et al. Microalbuminuria and all-cause mortality in 2,089 apparently healthy individuals: a 4.4-year follow-up study. The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:466.
34. Kuusisto J, Mykkänen L, Pyörälä K, Laakso M. Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91:831.
35. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198.
36. McCullough PA, Jurkovitz CT, Pergola PE, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: results from the Kidney

- Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med* 2007; 167:1122.
37. Arnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112:969.
 38. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293:1609.
 39. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46:33.
 40. McQueen MJ, Gerstein HC, Pogue J, et al. Reevaluation by high-performance liquid chromatography: clinical significance of microalbuminuria in individuals at high risk of cardiovascular disease in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:889-41.
 41. Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR, Cushman, WC. 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.
 42. Greenlund, KJ, Croft, JB, Mensah, GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med* 2004; 164:2113.
 43. Vasan, RS, Larson, MG, Leip, EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1291.
 44. Qureshi, AI, Suri, MF, Kirmani, JF, et al. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases?. *Stroke* 2005; 36:1859.
 45. Hsia, J, Margolis, KL, Eaton, CB, et al. Prehypertension and cardiovascular disease risk in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007; 115:855.
 46. Pletcher, MJ, Bibbins-Domingo, K, Lewis, CE, et al. Prehypertension during young adulthood and coronary calcium later in life. *Ann Intern Med* 2008; 149:91.
 47. Zhang, Y, Lee, ET, Devereux, RB, et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2006; 47:410.
 48. Dluhy, RG, Williams, GH. Aldosterone--villain or bystander?. *N Engl J Med* 2004; 351:8.
 49. Vasan, RS, Larson, MG, Leip, EP, et al. Assessment of frequency of progression to

- hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2001; 358:1682.
50. Vasan, RS, Beiser, A, Seshadri, S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287:1003.
 51. Franklin, SS, Pio, JR, Wong, ND, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 111:1121.
 52. Parikh, NI, Pencina, MJ, Wang, TJ, et al. A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2008; 148:102.
 53. Julius, S, Nesbitt, SD, Egan, BM, et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354:1685.
 54. Schunkert, H. Pharmacotherapy for prehypertension--mission accomplished?. *N Engl J Med* 2006; 354:1742.
 55. Course of blood pressure in mild hypertensives after withdrawal of long term antihypertensive treatment. Medical Research Council Working Party on Mild Hypertension. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:988.
 56. Skov, K, Eiskjaer, H, Hansen, HE, et al. Treatment of young subjects at high familial risk of future hypertension with an angiotensin-receptor blocker. *Hypertension* 2007; 50:89.
 57. Screening for high blood pressure: U. S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007; 147:783.
 58. The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Diagnosis of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157:2413.
 59. Mancia, G, De Backer, G, Dominiczak, A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105.
 60. Stehouwer CD, Nauta JJ, Zeldenrust GC, et al. Urinary albumin excretion, cardiovascular disease, and endothelial dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1992; 340:319
 61. Gonzaga CC et al. Resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Curr Hypertens Rep.* 2008 Dec;10(6):496–503. [PMID: 18959838]
 62. Hollenberg NK et al. Nonmodulation and essential hypertension. *Curr Hypertens*

- Rep. 2006 May;8(2):127–31. [PMID:16672145]
63. Hood SJ et al. The spironolactone, amiloride, losartan, and thiazide(SALT) double-blind crossover trial in patients with low-renin hypertension and elevated aldosterone-renin ratio. *Circulation*. 2007 Jul 17;116(3):268–75. [PMID: 17606839]
 64. Karagiannis A et al. Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Relat Cancer*. 2007 Dec;14(4):935–56. [PMID: 18045948]
 65. Messerli FH et al. Essential hypertension. *Lancet*. 2007 Aug 18;370(9587):591–603. [PMID: 17707755]
 66. Schirpenbach C et al. Primary aldosteronism: current knowledge and controversies in Conn's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Mar;3(3):220–7. [PMID: 17315030]
 67. Textor SC. Renovascular hypertension in 2007: where are we now? *Curr Cardiol Rep*. 2007 Nov;9(6):453–61. [PMID: 17999870 Chobanian ve Arkadaşları. The Seventh Report of
 68. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure; the JNC 7 report *JAMA* 2003 May 21; 289 (19) 2560-72]
 69. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-6.
 70. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
 71. Gosling P, Hughes EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991;12:508-13.
 72. Agrawal B, Berger A, Wolf K, Luft FC. Microalbuminuria screening by reagent strip predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens* 1996;14:223-8.
 73. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th Edition, Missouri, Elsevier Saunders pp 2006; 575-7, 812-8, 1686-9
 74. Fuller CE, Threatte GA, Henry JB. Basic Examination of Urine. In John Bernard Henry editors. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 20th Edition, 2001; 373-6
 75. Tutal E, Sezer S. Proteinuria: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Official*

- Journal of the Turkish Society of Nephrology 2003; 12(3): 127-33.
76. Gonzalez-BuÝtrago JM, Ferreira L, Lorenzo I. Urinary proteomics. *Clinica Chimica Acta* 2007; 375: 49-56.
 77. Camici M. Renal glomerular permselectivity and vascular endothelium. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2005; 59: 30-7.
 78. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307
 79. Mir S. Nefrotik sendroma yol a an protein ri mekanizmasÝ. *G ncel Pediatri* 2006; 4(1): 34-5.
 80. Miner JH. Renal basement membrane components. *Kid Int* 1999; 56: 2016-24.
 81. Gimeno-Orna JA, Molinero-Herguedas E, Sañchez-Van÷o R, Lou-Arnal LM, Boned-Juliani B. Microalbuminuria presents the same vascular risk as overt CVD in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 74: 103-9.
 82. Viberti GC, Jarrett RJ, Keen H. MicroalbumÝnurÝa as predictor of nephropathy Ýn dÝabetÝcs. *The Lancet* 1982; 320(8298): 611.
 83. Cao JJ, Barzilay JI, Peterson D, Manolio TA, Psaty BM, Kuller L, Wexler J, Bleyer AJ, Cushman M. The association of microalbuminuria with clinical cardiovascular disease and subclinical atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study Atherosclerosis 2006; 187: 372-7.
 84. Robinson RR. Isolated proteinuria in asymptomatic patients. *Kidney Int* 1980; 18: 395.
 85. M. ARICI¹, B. ALTUN¹, Y. ERDEM¹, Ü. DERİCİ², G. NERGİZOĞLU³,Ç. TURGAN¹, Ş. SİNDEL²,B. ERBAY³, O. KARATAN³, E. HASANOĞLU⁴, Ş. ÇAĞLAR⁵, . Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması; Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension* 23(10):1817-1823, 2005.)
 86. Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, et al. Geographical variations in blood pressure in British men and women. *J Clin Epidemiol* 1990;43:385-98.
 87. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.
 88. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazc M, Can G, Sansoy V. Türk Yeti_kinlerinde Hiperkolesterolemi ve Hipertansiyon Birlikteliği; Skl*na ve Kardiyovasküler Riski Öngördümesine Cli_kin TEKHARF Çal_mas Verileri. *Türk Kardiyoloji*

Derneği Arşivi 2004; 32:533-541

89. Michael H Crawford, John P DiMarco. Hipertansif Kalp Hastalığı Crawford Kardiyoloji 1. Baskı 2. Cilt, Bölüm 3: 1- 11.
90. Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. Science 1996;272:676- 80.
91. Harrap SB. Genetics. Ln: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: companion to Brennerand Rector's The kidney. Philadelphia, PA :WB Saunders, 1999: ch. 4.
92. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. Circulation 2000; 101:329- 35
93. Pedrinelli R, Giampietro O, Carmassi F, et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. Lancet 1994; 344:14.
94. Cosson E, Pham I, Valensi P, et al. Impaired coronary endothelium-dependent vasodilation is associated with microalbuminuria in patients with type 2 diabetes and angiographically normal coronary arteries. Diabetes Care 2006; 29:107.
95. Barzilay JI, Peterson D, Cushman M, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to microalbuminuria in older adults with or without diabetes mellitus or hypertension: the cardiovascular health study. Am J Kidney Dis 2004; 44:25.
96. Knight EL, Kramer HM, Curhan GC. High-normal blood pressure and microalbuminuria. Am J Kidney Dis 2003; 41:588.
97. Sibley SD, Hokanson JE, Steffes MW, et al. Increased small dense LDL and intermediate-density lipoprotein with albuminuria in type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22:1165.
98. Freedman BI, Langefeld CD, Lohman KK, et al. Relationship between albuminuria and cardiovascular disease in Type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2005; 16:2156.
99. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. J Am Soc Nephrol 2003; 14:641.
100. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2004; 43:5(Suppl 1):S1.
101. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, et al. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290:3101.
102. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria.

- Circulation 2004; 110:2809.
103. Ibsen H, Wachtell K, Olsen MH, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in hypertension with left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. *J Hypertens* 2004; 22:1805.
 104. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F, et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72:879.
 105. Tuttle KR. Albuminuria reduction: the holy grail for kidney protection. *Kidney Int* 2007; 72:785.
 106. Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension*. 2006 Nov;48(5):812–4. [PMID: 16982962]
 107. Erley CM, Holzer M, Kramer BK, Risler T. Renal haemodynamics and organ damage in young hypertensive patients with different plasma renin activities after ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 216-220
 108. Pontremoli R, Bezante GP, Sofia A et al. Deletion polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene is a risk factor for target organ damage in essential hypertension. *J Am Soc Nephrol* 1995; 3: 647
 109. Palatini P, Graniero GR, Mormino P et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in stage I hypertension (Harvest Study). *Am J Hypertens* 1996; 89: 334-341
 110. Biesenbach G, Zazgornik J. High prevalence of hypertensive retinopathy and coronary heart disease in hypertensive patients with persistent microalbuminuria under short intensive antihypertensive therapy. *Clin Nephrol* 1994; 41: 211-218
 111. Bigazzi R, Bianchi S, Nenci R, Baldari D, Baldari G, Campese VM. Increased thickness of the carotid artery in patients with essential hypertension and micioalbuminuria. *J Hum Hypertens* 1995; 9: 827-833
 112. Del Sette, Zagami P, Angeli S, Finocchi C, Gandolfo C, Pontremoli R. Carotid diameter, wall thickness, and parietal stress in essential hypertension. *Stroke* 1995; 26: 2373
 113. Nosadini R, Semplicini A, Fioretto P et al. Sodium-lithium countertransport and cardiorenal abnormalities in essential hypertension. *Hypertension* 1991; 18: 191-198
 114. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones

- DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.
115. JNC-6. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997;157:2413–2446.
 116. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126–2134.
 117. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999–2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113–2118.
 118. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Goodwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765–774.
 119. King DE, Egan BM, Mainous AG III, Geesey ME. Elevation of C-reactive protein in people with prehypertension. *J Clin Hypertension*. 2004;6:562–568.
 120. Chrysoshoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skourmas J, Stefanadis C. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17:568–573.
 121. Karanja NM, Obarzanek E, Lin PH, McMullough ML, Phillips KM, Swain JF, Champagne CM, Hoben KP. Descriptive characteristics of the dietary patterns used in the Dietary Approaches to Stop Hypertension Trial. DASH Collaborative Research Group. *J Am Diet Assoc*. 1999;99(suppl 8):S19–S27.
 122. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM, Svetkey LP, Vollmer WM, McCullough M, Karanja N, Lin P-H, Steele S, Proschan M, Evans MA, Appel L, Bray GA, Vogt TM, Moore TJ; DASH Investigators. Rationale and design of the Dietary Approaches to Stop Hypertension trial (DASH). *Ann Epidemiol*. 1995;5:108–118.
 123. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin P-H, Karanja N; DASH

- Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med.* 1997;336:1117–1124.
124. Svetkey LP, Simons-Morton D, Vollmer WM, Appel LJ, Conlin PR, Ryan DH, Ard J, Kennedy BM; DASH Research Group. Effects of dietary patterns on blood pressure: subgroup analysis of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) randomized clinical trial. *Arch Internal Med.* 1999;159:285–293.
 125. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH; DASH-Sodium Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the DASH dietary pattern (The DASH-Sodium Trial). *N Engl J Med.* 2001;344:3–10.
 126. Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2003;289:2083–2093.
 127. Svetkey LP, Simons-Morton DG, Proschan MA, Sacks FM, Conlin PR, Harsha D, Moore TJ; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet and reduced sodium intake on blood pressure control. *J Clin Hypertens.* 2004;6:373–381.
 128. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42:878–884.
 129. TOHP-1. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, phase I. *J Am Med Assoc.* 1992;267: 1213–1220.
 130. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, Milas NC, Mattfeldt-Beman M, Belden L, Bragg C, Millstone M, Raczynski J, Brewer A, Singh B, Cohen J; Trials of Hypertension Prevention Research Group. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134:1–11.
 131. Staessen J, Fagard R, Amery A. The relationship between body weight and blood

- pressure. *J Hum Hypertens*. 1988;2:207–217.
132. Mulrow CD, Chiquette E, Angel L, Cornell J, Summerbell C, Anagnostelis B, Grimm R Jr, Brand MB. Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000484.
 133. Ebrahim D, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of non-pharmacological interventions. *J Public Health Med*. 1998;20:441–448.
 134. Cutler JA. Randomized clinical trials of weight reduction in nonhypertensive persons. *Ann Epidemiol*. 1991;1:363–370.
 135. INTERSALT Cooperative Research Group. INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*. 1988;297: 319–328.
 136. Elliott P, Stamler J, Nichols R, Dyer A, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. INTERSALT revisited: further analyses of 24-hour sodium excretion and blood pressure variation within and across populations. *BMJ*. 1996; 312:1249 –1253.
 137. Cutler JA, Follman D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr*. 1997;65:643S– 651S.
 138. TOHP 2-The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with highnormal blood pressure: the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*. 1997;157:657– 667.
 139. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension*. 2000;35:544 –549.
 140. Ainsworth BE, Keenan NL, Strogatz DS, Garrett JM, James SA. Physical activity and hypertension in black adults: the Pitt County Study. *Am J Public Health*. 1991;81:1477–1479.
 141. Reaven PD, Barrett-Connor E, Edelstein S. Relation between leisure time physical activity and blood pressure in older women. *Circulation*. 1991; 83:559 –565.
 142. Tuomilehto J, Marti B, Salonen JT, Virtala E, Lahti T, Puska P. Leisure-time physical activity is inversely related to risk factors for coronary heart disease in middle-aged Finnish men. *Eur Heart J*. 1987; 8:1047–1055.
 143. Braith RW, Pollock ML, Lownthal DT, Graves JE, Limacher MC. Moderate and

- high-intensity exercise lowers blood pressure in normotensive subjects 60 to 79 years of age. *Am J Cardiol.* 1994;73:1124–1128.
144. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, Ehsani AA. Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 1989;64:348–353.
 145. Roman O, Camuzzi AL, Villalon E, Klenner C. Physical training program in arterial hypertension. A long-term prospective follow-up. *Cardiology.* 1981;67:230–243.
 146. Blumenthal JA, Siegel WC, Appelbaum M. Failure of exercise to reduce blood pressure in patients with mild hypertension. Results of a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 1991;266:2098–2104.
 147. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2000;35:838–843.
 148. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136:493–503.
 149. MacMahon S. Alcohol consumption and hypertension. *Hypertension.* 1987;9:111–121.
 150. Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, Gerard MJ. Alcohol consumption and blood pressure. *N Engl J Med.* 1977;296:1194–1200.
 151. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R, Rouse interleukin (IL), Rogers P. Evidence for a direct effect of alcohol consumption on blood pressure in normotensive men: a randomized controlled trial. *Hypertension.* 1985;7: 707–713.
 152. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. *Lancet.* 1987;1:647– 651.
 153. Cushman WC, Cutler JA, Hanna E, Bingham SF, Follmann D, Harford T, Dubbert P, Allender PS, Dufour M, Collins JF, Walsh SM, Kirk GF, Burg M, Felicetta JV, Hamilton BP, Katz LA, Perry HM Jr, Willenbring ML, Lakshman R, Hamburger RJ. Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure. *Arch Intern Med.* 1998;158:1197–1207.
 154. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Hypertension*. 2001;38:1112.
155. Stamler R, Stamler J, Gosch FC, Civinelli J, Fishman J, McKeever P, McDonald A, Dyer AR. Primary prevention of hypertension by nutritional-hygienic means. *J Am Med Assoc*. 1989;262:1801–1807.
 156. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet*. 1998;351:1755–1762.
 157. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2000;342: 145–153.
 158. Nissen SE, Tuzeu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc*. 2004;292:2217–2226.
 159. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106:1777.
 160. Roest M, Banga JD, Janssen WM, et al. Excessive urinary albumin levels are associated with future cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103:3057.
 161. K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49(2 Suppl 2):S12.
 162. Nathan DM, Rosenbaum C, Protasowicki VD. Single-void urine samples can be used to estimate quantitative microalbuminuria. *Diabetes Care* 1987; 10:414. 162) Abaoğlu – Aliksanyan: Semptomdan Teşhise 10.Baskı, Cilt 1, İstanbul 2003, sayfa 574-594.
 163. METSAR araştırmacıları. Türk erişkinlerinde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004 Antalya
 164. Ramachandran S. Vasan, M.D., Martin G. Impact of High normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease *N Engl J Med*, Vol. 345, No. 18, November 1, 2001.
 165. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al. Heart disease and stroke statistics-2011

- update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18
166. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. *Nephron* 1992;61:94-7.
 167. Palaniappan L, Carnethon M, Fortmann SP. Association between microalbuminuria and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003 Nov;16(11 Pt1):952-8
 168. Choi HS, Ryu SH, Lee KB. The relationship of microalbuminuria with metabolic syndrome. *Nephron Clin Pract* 2006;104(2):c85-93
 169. Ruilope LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 (Suppl 2):2-5.
 170. Ferris M, Hogan SL, Chin H, Shoham DA, Gipson DS, Gibson K, et al. Obesity, albuminuria, and urinalysis findings in US young adults from the Add Health Wave III study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1207-14.
 171. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. Nephron. 1992;61(1):94-7.
 172. Pontremoli R, Sofia A, Ravera M, Nicoletta C, Viazzi F, Tirota A et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension: the MAGIC Study. Microalbuminuria: A Genoa Investigation on Complications. Hypertension. 1997 Nov;30(5):1135-43.
 173. Byung Jin Kim, MD, PhD*; Hyun Jong Lee, MD*; Ki Chul Sung, MD, PhD; Comparison of Microalbuminuria in 2 Blood Pressure Categories of Prehypertensive Subjects *Circ J* 2007; **71**: 1283–1287
 174. Klaus Peder Klausen, Henrik Scharling, Gorm Jensen New Definition of Microalbuminuria in Hypertensive Subjects *Hypertension* 2005;46;33-37; originally published online May 31, 2005;
 175. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial blood pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys. *Am J Med* 1972;52:584-94.
 176. Stefano Bianchi MD, Roberto Bigazzi MD, Vito M. Campese MD Microalbuminuria in essential hypertension: Significance, pathophysiology, and therapeutic implication *American Journal of Kidney Diseases* Volume 34, Issue 6, December 1999, Pages 973-995.
 177. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, et al. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects.

Circulation 2001; 103:1869.

178. Montalescot G, Collet JP. preserving cardiac function in the hypertensive patient: Why renal parameters hold the key. *Eur Heart J* 2005;26:2616-2622