

**T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI**

**HİPERTANSİF BİREYLERDE ARTERİYEL SERTLİK
PARAMETRELERİ İLE BAZI KALP DAMAR RİSK
FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŐKI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Battal ALTUN

Hv. Tbp. Yzb.

ANKARA 2011

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŐKANLIĐI

**HİPERTANSİF BİREYLERDE ARTERİYEL SERTLİK
PARAMETRELERİ İLE BAZI KALP DAMAR RİSK
FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŐKI**

Battal ALTUN

Hv. Tbp. Yzb.

TEZ DANIŞMANI

Fatih BULUCU
Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA

2011

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne;

“Hipertansif Bireylerde Arteriyel Sertlik Parametreleri İle Bazı Kalp Damar Risk Faktörleri Arasındaki İlişki” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih BULUCU

Asil Üye(Başkan) : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Asil Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Bayram KOÇ

Asil Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Cihan TOP

Yedek Üye : Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih BULUCU

ONAY:

Hv. Tbp. Yzb. Battal ALTUN’nun 24.06.2011 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M.Zeki BAYRAKTAR

Prof. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakültesi Dekanı
ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kenan SAĞLAM'a, İç Hastalıkları eğitimimde emeği geçmiş eski hocalarım Prof. Dr. Selahattin ERİKÇİ'ye ve Prof. Dr. Refik MAS'a, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Prof. Dr. Bayram KOÇ'a, Doç. Dr. İlker TAŐCI'ya, Doç. Dr. Gökhan ERDEM'e ve Yrd. Doç. Nuri KARADURMUŐ'a, bilgisi ve motive edici tavsiyeleri ile destek olan ve tezimin her aşamasında önerileri ile yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Fatih BULUCU'ya ve asistanlığım süresince beraber çalıştığım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, ekip ruhu içinde çalıştığımız tüm hemşire ve sağlık personeline, yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun eğitim hayatımda destekleri ile her an yanımda olan sevgili babam Hüseyin ALTUN'a, annem Mualla ALTUN'a ve kardeşlerime, hayatımı güzelleştiren ve sevgisi ile bana güç veren sevgili eşim Tuba ALTUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Battal ALTUN
Hv. Tbp. Yzb.
Ankara, 2011

ÖZET

Giriş: Hipertansiyon tüm dünyada giderek artan bir şekilde sağlık problemi olmaktadır. Hipertansiyon sonucu oluşan komplikasyonlar morbiditeye ve ölüme yol açmaktadır. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Son zamanlarda nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı gibi endotel disfonksiyonunu gösteren yeni parametreler ateroskleroz tahmininde kullanılmaktadır. Bu yüzden bu araştırmada hipertansif hastalarda kalp damar risk faktörleri ile arteriyel sertlik parametreleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu hipertansiyon tanısı ile polikliniğe başvuran 109 hastayı (63 kadın, 46 erkek) içermektedir. Tüm hastalar hipertansiyon kılavuzu önerileri doğrultusunda araştırıldı. Nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncını içeren arteriyel sertlik parametreleri tüm hastalarda ölçüldü. Sonra, geleneksel ateroskleroz risk faktörleri ile arteriyel sertlik belirteçleri arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Her iki grup (kadın ve erkek) arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında fark yok iken güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı kadınlarda daha yüksek saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$, $p = 0,03$). Altgrup analizinde güçlendirme indeksi sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,04$).

Sonuç : Kadınlarda erkeklere göre güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı değerleri daha yüksek bulunmuştur. Bu veriler kadınlarda ateroskleroz patogeneğinde cinsiyet hormonlarının rolü için yeni kanıtlar sunmaktadır.

Anahtar kelimeler : arteriyel sertlik, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi, santral aort basıncı

SUMMARY

Introduction: Hypertension has been regarded as a public health problem due to its increasing prevalence all over the world. Its complications lead to morbidity and mortality. Hypertensive patients have strong evidence of endothelial dysfunction. Recently, some novel endothelial dysfunction parameters such as pulse wave velocity, augmentation index and central aortic pressure have been investigated as predictive markers of atherosclerosis. Therefore, relationships between cardiovascular risk factors and arterial stiffness parameters in essentially hypertensive patients were investigated in the present study.

Material and Methods: The study population included 109 patients (63 females, 46 males) diagnosed as essentially hypertensive on outpatient clinic basis. In the all subjects were investigated according to the recommendations of hypertension guidelines. Arterial stiffness measures including pulse wave velocity, augmentation index and central aortic pressure were also applied in all the study patients. Then, the relationships between traditional atherosclerosis parameters and arterial stiffness markers were investigated.

Results: Although the systolic and diastolic blood pressures between the two groups (women and men) were indifferent from each other, augmentation index and central aortic pressure were found significantly higher ($p < 0,001$, $p = 0,03$, respectively) in women. Augmentation index was also found significantly higher ($p = 0,04$) in women smokers compared to nonsmoker ones in subgroup analyses.

Conclusions: The higher augmentation index and central aortic pressure values were observed in women than in men. These data offers new evidences for the role of sex hormones in the pathogenesis of atherosclerosis in women.

Keywords : arterial stiffness, pulse wave velocity, augmentation index, central aortic pressure

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xii
TABLOLAR.....	xiv
GİRİŞ.....	1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	1
1.2. Amaç.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp Damar Hastalıkları.....	3
2.1.1. Kalp Damar Hastalıkları Tanımı ve Türleri.....	3
2.1.2. Kalp Damar Hastalıkların Önemi.....	3
2.1.3. Kalp Damar Hastalıkların Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.1. Sabit (Düzeltilemeyen) Risk Faktörleri.....	5
2.1.3.2. Düzeltililebilen Edilebilen Risk Faktörleri.....	6

2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri.....	7
2.2. Hipertansiyon.....	8
2.2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması.....	8
2.2.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	9
2.2.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi.....	10
2.2.4. Hipertansiyon Klinik Değerlendirme.....	13
2.3. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyonları	15
2.3.1. Normal Endotel ve İşlevleri.....	15
2.3.2. Endotel Disfonksiyonu... ..	16
2.3.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz	17
2.3.4. Endotel Disfonksiyonun Klinik Önemi.....	18
2.3.5. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi	18
2.4. Arteriyel Sertlik.....	19
2.4.1. Arteriyel Sertlik İndeksleri.....	19
2.4.2. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri.....	20
2.4.3. Arteriyel Sertlik Basınç Ölçümü.....	21
2.4.4. Arteriyel Sertlik ve Nabız Dalga Hızı.....	22
2.4.5. Geri Yansıma Dalgalarının Noninvaziv Yöntemle Değerlendirilmesi.....	24
2.4.6. Santral Nabız Basıncı, Güçlendirme İndeksi ve Arteriyel Sertlik.....	24
2.4.7. Santral Dalga Analizi.....	25

GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grubu Seçimi ve Değerlendirme.....	27
3.2. Kan Basıncı Ölçümü.....	27
3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü.....	28
3.4. Nabız Dalga Hızı, Güçlendirme İndeksi ve Santral Aort Basıncı Analizi.....	29
3.5. İstatiksel Analiz.....	31
BULGULAR.....	32
4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri ve Tanıtıcı Bulgular....	32
TARTIŞMA.....	47
SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

Ach	: Asetilkoline
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
Aix	: Augmentation Index (Güçlendirme İndeksi)
DM	: Diyabetes Mellitus
EDHF	: Endotel Kökenli Hiperpolarize Edici Faktör
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
ESH	: European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği)
ET-1	: Endotelin-1
FMD	: Flow Mediated Dilatation (Akım Bağımlı Dilatasyon)
GATA	: Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü
IL-8	: İnterlökin-8
JNC	: Joint National Committee (Birleşik Ulusal Komite)
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KD	: Kalp Damar
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PAI-1	: Plazminojen Aktivasyon İnhibitörü
PGI2	: Prostoglandin I2
PWV	: Pulse Wave Velocity (Nabız Dalga Hızı)

RAA : Renin Anjiyotensin Aldosteron
SDBH : Son Dönem Böbrek Hastalığı
tPA : Doku Plazminojen Aktivatörü
VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VKİ : Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Karotis ve Femoral Arterden Eş Zamanlı Basınç Dalgası Kaydı.....	23
Şekil 2.2. Nabız Dalgasında Güçlendirme Basıncının Şematik Gösterimi.....	26
Şekil 3.1. TensioMed Cihazı Tarafından Sağlıklı Bireyde Ölçülen Normal Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Sertlik Parametreleri.....	30
Şekil 3.2. TensioMed Cihazı Tarafından Aterosklerotik Hastalığı Sahip Bireyde Ölçülen Anormal Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Sertlik Parametreleri.....	31
Şekil 4.1. Hasta Gruplarının Hipertansiyon Evreleri.....	32
Şekil 4.2. Kadın Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Güçlendirme İndeksinin (Aixb) Tahmininde Anlamli İlişki Saptanan Serbest T3 Düzeyi Grafiği.....	44
Şekil 4.3 Kadın Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Santral Aorta Basıncı Tahmininde Anlamli İlişki Saptanan Sistolik Kan Basıncı Grafiği.....	44
Şekil 4.4. Erkek Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Santral Aorta Basıncı Tahmininde Anlamli İlişki Saptanan Sistolik	

Kan Basıncı Grafiği.....45

Şekil 4.5. Hasta Grublarına Ait Güçlendirme İndeksi, Nabız Dalga

Hızı ve Santral Aort Basıncı seviyeleri dağılımı46

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1.1. Kalp Damar Risk aktörleri.....	4
Tablo 2.1.2. Koroner Arter Hastalığı, İnme ve Periferik Arter Hastalık İçin Kalp Damar Risk Faktörlerinin Göreceli Etkisi.....	5
Tablo 2.2.1. ESC / ESH Kan Basıncı Sınıflaması.....	8
Tablo 2.2.2. JNC 7 Kan Basıncı Sınıflaması.....	9
Tablo 2.2.3. Yeni Tanı Konmuş Hipertansiyonda Laboratuvar İncelemeleri.....	14
Tablo 2.4.1. Arteriyel Sertlik İndeksleri.....	19
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri.....	33
Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Kullandığı İlaçlar ve Oranları.....	34
Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Biyokimyasal Değişkenlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.5. Erkek Hasta Grubunda Santral Aort Basıncı ile İstatiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi	38
Tablo 4.6. Kadın Hasta Grubunda Santral Aort Basıncı ile İstatiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi.....	39

Tablo 4.7.	Kadın Hasta Grubunda Güçlendirme İndeksi ile İstatiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi.....	40
Tablo 4.8.	Erkek Hasta Grubunda Sigara, Alkol, Aile Hikayesi ve Retinopati ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki.....	41
Tablo 4.9.	Kadın Hasta Grubunda Sigara, Alkol, Aile Hikayesi ve Retinopati ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki.....	42

GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Hipertansiyon (HT), diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de sıklığı giderek artan ve yol açtığı komplikasyonlara bağlı olarak toplum sağlığını tehdit eden oldukça önemli hastalıklardan biridir. Sağlık kuruluşlarına ayaktan yapılan başvuruda ve tedavi giderlerinde ilk sırayı alan HT'nin prevalansı Amerika'da %29'a, Avrupa'daki gelişmiş ülkelerde %44'e ulaşmıştır (1). Ülkemizde HT görülme sıklığı toplamda %31.8, erkeklerde %27.5 iken, kadınlarda %36.1 olarak saptanmıştır (2). Doğrudan HT'ye bağlanabilecek morbidite ve ölüm oranına ek olarak yüksek kan basıncı (KB), bireylerin ve toplumun çeşitli kalp damar (KD) hastalıkları geçirme olasılığını artıran güçlü bir risk faktörüdür (3).

HT sonucu meydana gelen ateroskleroz, hedef organ hasarının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Günümüzde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan KD hastalıklarının birincil nedeni HT'dir. İnmelerin %50-75'i, miyokard infarktüsü (Mİ) ve konjestif kalp yetmezliğinin (KKY) %45-55'inden sorumlu olan HT, ABD'de diyaliz tedavisindeki hastaların %27'sinde son dönem böbrek hastalığı (SDBH) nedenini oluşturmaktadır (4,5). KB'nın şiddeti ve süresi ile orantılı olarak organ hastalıklarının gelişimi artmaktadır. Bu nedenle KB'nın etkin biçimde düşürülmesi ile morbidite ve ölüm oranı önemli derecede azaltılabilir (6,7).

Endotel kan damarlarının iç yüzeyini örten yüksek seçici geçirgenlik özelliğine sahip, kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlayan, tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir (8). Endotel tabakasının homeostaz, vazoregülasyon, damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenez gibi birçok görevleri vardır (9). Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür (8).

HT olan hastalarda hem koroner damar yatağında hem de önkol dolaşımında asetilkoline (Ach) yanıt olarak endotel ilişkili vazodilatasyon bozulmuştur (10,11). Bazı çalışmalarda, endotel disfonksiyonunun aterosklerozun

öncülü olduğu, ateroskleroz gelişmeden önce riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiği, endotel hasarı ve disfonksiyonunun göstergesi olarak akıma bağlı dilatasyonun (ABD) riskli hastalarda azaldığı gösterilmiştir (12-14).

Arteriyel sertlik damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlar. Arteriyel sertlik; HT, diyabetes mellitus (DM), sigara içimi, hiperkolesterolemi gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (15,16). Artmış aortik sertlik damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (17,18). Aynı zamanda artmış arteriyel sertlik; koroner arter hastalığı (KAH) , beyin damar ve periferik arter hastalığının (PAH) göstergesidir (18-20). Sonuç olarak HT artmış arteriyel sertlik ve ölüm oranı ile ilişkilidir (21).

1.2. Amaç

Aterosklerozun önlenmesi ve yeni erken tanı yöntemlerinin geliştirilmesi için birçok araştırma sürmektedir. Klinik belirtileri oluşmadan önce aterosklerozu belirlemek için kullanılan yöntemlerden birçoğu endotel işlev bozukluğu saptamaya yöneliktir.

İnvaziv olmayan tıbbi teknolojideki ilerlemeler, arteriyel sertliği ölçen çalışmalar, kalp damar hastalıklarının erken dönemde saptanmasını sağlayan bazı parametrelerin varlığını ortaya çıkarmıştır. Bu parametreler, araştırma ve klinik kullanım için önem kazanmıştır. Bu çalışmada HT hastalarında arteriyel sertlik parametreleri ile KD hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Kalp Damar Hastalık

2.1.1. Kalp Damar Hastalık Tanımı ve Türleri

Ateroskleroz; genel olarak koroner arterler, karotis, aort, iliofemoral arterler, böbrek ve daha düşük sıklıkla kafa içi arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin sistemik, enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalığıdır. Arter intimasında aterojenik lipoproteinlerin birikmesi ve adventisyaya kadar yayılabilen kompleks bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelmesi (22).

Aterosklerozun üç büyük klinik sonucu KKH, inme ve PAH'dır. Ateroskleroz, diğer arter yataklarında da bulunabilir ve özellikle böbrek arterleri tutarak böbrek arter darlığı olgularının üçte ikisine neden olur.

2.1.2. Kalp Damar Hastalıklarının Önemi

Ateroskleroz, dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. 2020 yılında, kalp damar hastalıklarından ölüm hızının enfeksiyöz nedenlere bağlı ölüm hızını yakalayacağı öngörülmektedir. Gelişmiş ülkelerin problemi olduğu bilgisi ise artık güncelliğini kaybetmiştir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre 2000 yılı itibarıyla ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası mevcuttur ve bu rakam günümüzde 3.400.000'e ulaşmıştır. Türkiye'de her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (2).

2.1.3. Kalp Damar Hastalık Risk Faktörleri

KD hastalık, gelişiminde birçok risk faktörü mevcuttur. KD hastalık risk faktörleri düzeltilmeyen, düzeltilen ve yeni risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenmektedir (Tablo 2.1.1.). Mevcut risk faktörleri KD hastalık ile göreceli olarak farklı risk oranları içermektedirler (Tablo 2.1.2.).

Tablo 2.1.1. Kalp Damar Risk Faktörleri

Düzeltilen	Düzeltilmeyen	Yeni Risk Faktörleri
Yaş	Hipertansiyon	Homosistein
Erkek Cinsiyet	Diyabetes Mellitus	Lipoprotein-a
Aile Hikayesi	Hiperlipidemi	Fibrinojen, vWF Antijen
Etnik Köken	Sigara	O ₂ Radikalleri
	Şişmanlık	Apo A1 / B
	Sedanter Yaşam	Küçük Yoğun LDL-Okside LDL
		Enfeksiyon (Chlamydia pneumonia)
		Stres ve A Tipi Kişilik Yapısı

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, vWF: Von Willebrand Faktör

Tablo 2.1.2. Koroner Arter Hastalığı, İnme ve Periferik Arter Hastalık İçin Kalp Damar Risk Faktörlerinin Göreceli Etkisi

Risk Faktörleri	KAH	İnme	PAH
Yaş	+++	++++	++++
Erkek Cinsiyet	++	+	+
Sigara	+++	+	++++
Hipertansiyon	++	++++	++
Yüksek LDL	++	+	+
Düşük HDL	++	+	+++
Diyabetes Mellitus	+++	+	++++
Homosistein	++	++	+++
C-reaktif protein	++++	++	++
Lipoprotein-a	++	++	+++

KAH: Koroner Arter Hastalığı, PAH: Periferik Arter Hastalığı, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

2.1.3.1. Düzeltilemeyen Risk Faktörleri

Yaşlılık, erkek cinsiyet ve ailede KD hastalık hikayesini içeren birkaç KD hastalık risk faktörü aslında değiştirilemez. Yine de bu risk etkenleri kişisel riskin değerlendirilmesinde önem taşır.

Kalp damar hastalığı riski genel olarak yaşla doğru orantılı olarak artar. Herhangi bir risk faktörü miktarına sahip yaşlı bireylerde KAH riski genç bireylere göre fazladır. Mİ, inme ve PAH görülme hızı yaşla güçlü şekilde bağlantılıdır (23).

Hormonal etkiler dışındaki risk faktörleri kadınlarda ve erkeklerde benzer göreceli etkiler gösterirler. Mİ ve PAH görülme hızı erkeklerde kadınlara oranla

belirgin olarak daha yüksek iken inme görölme hızı ise kadınlarda daha fazladır (23).

Ailede erken yaşta görülen iskemik kalp hastalığının, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edilir ve oldukça güçlüdür (23,24).

İskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm oranında belirgin coğrafi farklılıklar bulunması, etnik gruplar arasında önemli farklılıklar bulunduğunu akla getirir. Ancak değişik risk modellerine sahip bir toplumdan başka bir topluma göç edenlerde insidansın hızla değiştiğinin görölmesi, yaşam tarzı ve davranışsal değişikliklerin bu ırksal farklılıkların büyük bir bölümünü açıklayabileceğini düşündürmektedir (24).

2.1.3.2. Düzeltilebilen Risk Faktörleri

Yüksek KB KD hastalık için potansiyel risk etkenidir ve inme için en önemli etkenidir. Framingham kalp çalışması verilerine göre Mİ vakalarının %22'sini ve inme vakalarının %36'sını hipertansif kişiler oluşturmaktadır. Diyastolik KB'ında 5 mmHg'lık bir düşüşün Mİ'yi %21, inmeleri ise %34 azalttığı bildirilmiştir. Genel olarak sistolik KB diyastolik KB'ye göre KD hastalık ile daha fazla ilişkilidir. Bu ilişki yaşla beraber daha fazla belirginleşir (19).

Hem tip-1 hem tip-2 diyabette KD hastalık riski artmıştır. Tip-2 diyabet, KD hastalık riskini erkeklerde yaklaşık 2, kadınlarda 4 kat artırır. Tip-1 diyabetli olgularda özellikle proteinüri varlığında risk belirginleşir. Ayrıca tip-2 diyabet hastalarında insülin direnci ve diğer metabolik bozuklukların birlikte seyretmesi KD hastalık riskini belirgin artırır (24).

Kan kolesterol değerleri ile iskemik kalp hastalığı riski sabit olarak artar. Pek çok gelişmiş toplumda, popölasyonun yarısında total kolesterol düzeyleri kabul edilebilir sınırların üzerindedir. Total kolesterolde %1'lik bir azalmanın, koroner olaylarda %2'lik bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (25).

Aktif sigara içiminin tüm arteriyel bölgelerde aterosklerotik hastalıklarla olan ilişkisi bilinmektedir. Dislipidemi ve HT ile birlikte sigara, KAH, inme ve PAH için üç büyük risk faktöründen birisidir. Sigara içiminin riski belirgin bir doz-yanıt ilişkisi göstermektedir. Aynı zamanda pasif sigara içiminin de kalp hastalığı riskini önemli ölçüde artırdığına dair oldukça fazla sayıda bulgu vardır (26). Kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman, MI ve inmenin getirdiği ilave risk hızla azalır (27).

Şişmanlık sıklığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de artış göstermektedir. İleri derecede şişman kişilerde, sıklıkla beraberinde bulunan KD hastalık risk faktörleri olan HT, dislipidemi ve tip-2 diyabet nedeniyle kalp damar ölüm oranı ve morbidite artmıştır (24).

Sedanter yaşam genellikle KD hastalık risk faktörleri içinde ana faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Egzersiz ile insülin direnci, KB, HDL, kolesterol, trigliserid gibi pek çok risk etkeninde anlamlı değişiklikler gözlenmiştir. Kondüsyonu daha iyi olan ve düzenli egzersiz yapan kişilerde KD hastalık riski daha düşüktür (19).

2.1.3.3. Yeni Risk Faktörleri

Yeni risk faktörleri arasında yüksek serum homosisteini, lipoprotein-a düzeyleri, stres ve A tipi kişilik yapısı, fibrinojen, vWF antijen, Apo A1- Apo B, küçük yoğun LDL- okside LDL, enfeksiyon (Chlamydia pneumonia), serbest O₂ radikallerinin tetiklediği enfeksiyöz olmayan inflamasyon yer almaktadır (28,29).

2.2. Hipertansiyon

2.2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması

Tanım: KB'nin normal sayılan sınırların üzerine çıkmasına HT denir. KB düzeyindeki sınır kılavuzlar tarafından belirlenmiş olup günlük pratikte tanı koyma ve tedavi yaklaşımlarda kolaylık sağlamaktadır. Günümüzde sistolik KB'nin 140 mmHg, diyastolik KB'nin da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kalp, beyin, böbrek ve retina gibi hedef organlarda hasar oluşturma riskini artıracak düzeyde yükselmesi HT olarak tanımlanır (30).

Sınıflandırma: HT tanı, tedavi yaklaşımı ve takibiyle ilgili birçok kılavuz olmakla beraber, Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESC/ESH) ve Birleşik Ulusal Komite (JNC) kılavuzları ülkemizde en çok kullanılan ve geçerli kılavuzlardır. Bu kılavuzlarda HT'nin bir tanımı ve sınıflandırılması sunulmuştur (30,31) (Tablo 2.2.1. ve Tablo 2.2.2.).

Hasta değerlendirilirken sistolik ve diyastolik KB değerleri farklı kategori derecelerinde ise, toplam KD riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır (30).

Tablo 2.2.1. ESC / ESH Kan Basıncı Sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Optimal	< 120	<80
Normal	120 - 129	80 – 85
Yüksek Normal	130 – 139	85 - 89
Evre 1 Hipertansiyon	140 - 159	90 – 99
Evre 2 Hipertansiyon	160 – 179	100 – 109
Evre 3 Hipertansiyon	≥ 180	≥ 110
İzole Sistolik Hipertansiyon	> 140	< 90

Tablo 2.2.2. JNC 7 Kan Basıncı Sınıflaması

Kategori	Sistolik (mmHg)	Diyastolik (mmHg)
Normal	< 120	<80
Prehipertansiyon	120 - 139	80 – 89
Evre 1 Hipertansiyon	140 - 159	90 – 109
Evre 2 Hipertansiyon	> 160	> 110

2.2.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

Gelişmiş ülkelerde KB belki de en önemli halk sağlığı problemidir. Doğrudan ve çeşitli KD hastalıkların olasılığını artırarak morbidite ve ölüm oranına yol açan önemli bir hastalıktır (32).

HT'ye bağlı meydana gelen KD hastalıklar gelişiminde hangi eşik değerinin etkili olduğu bilinmese de KB yüksekliğin derecesi önem kazanmaktadır (33,34). Bir metaanaliz sonucu sistolik KB'de 20 mmHg, diyastolik KB'de 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı ölüm oranı riskini 2 katına çıkarmaktadır (35).

HT tüm dünyadaki yetişkin ölümlerinin %6'sından sorumludur ve yılda yaklaşık 7 milyon kişi HT sonucu ölmektedir (36).

Dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon HT hastası var olduğu tahmin edilmektedir. Gelişmiş ülkelerde HT görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. 60-69 yaş arası bireylerin yarısından fazlasında, 70 yaş üstü bireylerin dörtte üçünde HT olduğu saptanmıştır (37,38).

Türk Hipertansiyon Prevelans Çalışması'nın sonuçlarına göre ülkemizde HT görülme sıklığı toplamda %31.8, erkeklerde %27.5 iken, kadınlarda % 36.1'dir (39).

HT, özellikle gelişmiş ülkelerde ölüm oranı artışına neden olmakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde de giderek artan büyük bir sağlık tehdidi olarak görülmektedir (40).

KB değerleri cinsiyete göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre ortalama KB daha yüksektir. Kadınlar yükselmiş kan basıncını daha iyi tolere ederler. Ayrıca kadınlarda KAH'a bağlı ölüm oranı daha düşüktür (41).

2.2.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

KB, kalp debisi ve periferik arter direnci ile ilişkili olup kalbin pompalaması ile arteriyel sisteme giren kanın arterler üzerinde oluşturduğu basıncı tarif eder. Sonuç olarak HT, KB regülasyon bozukluğudur. HT oluşumunda birçok faktör vardır.

Sistemik Kan Basıncı = Kalp Debisi (Kalp hızı x Atım hacmi) x Periferik Arteriyel Direnç

KB'yi oluşturan her iki faktörün düzenlenmesinde nöral, hümorale ve metabolik etkenler arasındaki denge rol oynamaktadır. Dengenin bozulması sonucunda kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde HT ortaya çıkmaktadır (42).

HT oluşumunda genetik faktörler, baroreseptörler, böbrek sodyum tutulumu ve atılımında anormallikler, merkezi sinir sistemi, sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, endotel disfonksiyonu, damar hipertrofisi, lokal damar faktörler, hiperinsülinemi/insülin direnci, şişmanlık, uyku apnesi, fiziksel hareketsizlik, alkol tüketimi, sigara gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır.

Genetik Faktörler: HT patogeneğinde genetik faktörler önemli rol oynar. Genetik yatkınlık üzerine çevresel etkiler sonucunda oluştuğu düşünülmektedir. Anjiotensinojen, epitelyal amilorid duyarlı sodyum kanal, sodyum lityum karşılıklı taşınması ile ilgili gen defektleri HT oluşumunda rol oynamaktadır (43).

Baroreseptörlerin Rolü: Baroreseptörlerde KB'nin düşmesi ya da yükselmesine göre, refleks olarak atım hacmi ile kalp hızı ve periferik direnç etkilenecek, KB ayarlanır. HT'si olanlarda baroreseptör cevabı daha yüksek KB seviyelerinde ortaya çıkabilmektedir (42).

Sodyum, Vücut Sıvı Volümü ve Böbreklerin Rolü: Tuz alımı hücre içi kalsiyum ve diğer iyonların dağılımını etkiler; bu da sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin aldosteron (RAA) sistemi ile ilgili değişikliklere yol açar (42).

Merkezi Sinir Sisteminin Rolü: Serebral korteksdeki stres reseptörleri, hipotalamik çekirdekleri uyararak merkezi sempatik deşarjlarla, böbrekleri ve diğer organları etkiler. Bunun sonucu olarak böbrek arteriyoller vazokonstriksiyon ve efferent böbrek sempatik sinir aktivitesinde artış, dolayısıyla kalp debisi, kalp hızı ve KB'de artış meydana gelir (42).

Sempatik Sinir Sisteminin Rolü: Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, HT'si olan özellikle genç ve yüksek normal KB olan hastalarda tanımlanmıştır. Sempatik aktivite artışı ile periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında yükselme, jukstaglomerüler aparattan renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma sonucunda kan basıncında artış meydana gelir (42).

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin Rolü: RAA sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. RAA sisteminin aktivasyonu efferent arteriyolün gerilmesi, etkili kan volümünün azalması, distal tübülüslerde sodyum konsantrasyonunun azalması, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyarılara cevap olarak oluşur. Anjiyotensin-1 reseptörlerinin aktivasyonu damar düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, NO üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması böbrek vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve böbrek damar direncinde artışa neden olur. Anjiyotensin-2, aldosteron salgılamasını artırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek sodyum geri emilimi artırır.

Hipertansif hastalarda yapılmış olan çalışmalarda, plazma renin aktivitesi hastaların % 25'sinde düşük, % 60'ında normal ve % 15 kadarında yüksek olarak bulunmuştur (44).

Endotel Disfonksiyonu: Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak damar tonusunun ayarlanmasında birincil rol oynar. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Esansiyel HT hastalarında nitrik oksit (NO) üretiminde azalma vardır (45). Ayrıca NO normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen Ach'e karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (45).

Damar Hipertrofi: Yüksek KB devam ettikçe, küçük direnç damarlarında media tabakasında hipertrofi gelişerek küçük damarlarda lümen daralmasına neden olur. Bu süreç hipertrofik "remodelling" olarak adlandırılır. Bu evrede media tabakasının kesit alanı ve endotelin vazokonstriktör maddelere cevabı artar. Başlangıçta HT'ye ikincil olarak gelişen hipertrofik "remodeling" ilerleyen süreç boyunca kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur (42).

Lokal Damar Faktörlerinin Rolü: Küçük arter ve arteriyollerin endotelinde bir bölümü renin, anjiyotensin, endotelin ve serotonin gibi vazokonstriktör, bir kısmı da prostasiklin, PGE2, kallikrein ve EDRF gibi vazodilatatör etkisi olan pek çok vazoaktif maddeler yapılmaktadır. Bu maddeler arasındaki denge lokal damar faktörlerin sonuç etkisini belirlemektedir. Bu dengeyi etkileyecek faktörlerin hipertansiyon oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir (42).

Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci: İnsülin direnci; iskelet kaslarında, glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluktur. İnsülin direnci sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM, şişmanlık, azalmış HDL, artmış TG düzeyleri ve HT ile birlikte bulunur. Genelde santral şişmanlık ile birlikte bulunmakla beraber şişman olmayan hipertansif hastaların %20'sinde de insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi sonucunda sodyum ve su tutulumu artar, hücresel proliferasyon ve matriks genişlemesi sonucu damar hipertrofi gelişir, anjiotensin-II, endotelin, vazopressin düzeyleri artar, vazokonstriksiyon ve düz kas hipertrofisi oluşur. Aynı zamanda insülin direnci ve

hiperinsülinemi sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Sonuç olarak KB yükselir (46,47).

Diğer Faktörler: HT patogeneğinde rol oynadığı öne sürülen diğer faktörler şişmanlık, uyku apnesi, sedanter yaşam, alkol tüketimi ve sigara kullanımınıdır (42).

2.2.4. Hipertansiyon Klinik Değerlendirme

HT başlangıç yıllarında genellikle asemptomatik olarak seyrettiği için kan basıncındaki yükselme dışında patolojik fizik muayene saptanmayabilir. Yüksek KB'nın zamanla hedef organlarda (kalp, göz, böbrek, beyin ve damar) meydana getirdiği hasar sonucu çeşitli semptomlar ve fizik muayene bulguları saptanır (30).

Hipertansif bir hastanın değerlendirmesi;

a) Anamnez: Anamnez sorgulamasında hastanın şikayetleri KB yüksekliğinin süresi, ilaç/madde kullanımı (nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, oral kontraseptifler, semptomimetik aminler, steroidler, siklosporin, eritopoetin, kokain, amfetamin kullanımı), eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar, KD risk faktörleri (ailede HT, DM, KAH öyküsü, hastanın sigara/diyet alışkanlığı, egzersiz durumu), hedef organ hasarı ve ikincil HT nedenlerine ayrıntılı olarak dikkat edilmelidir (30).

b) Fizik muayene: KB ölçümü uygun şekilde yapılmalıdır. KB ölçülürken aşağıda belirtilen hususlara dikkat edilmelidir:

- KB ölçümünden yarım saat önce egzersizden kaçınmalı, birşey yememeli, kafein almamalı ve sigara içmemelidir. Hasta en az 5 dakika istirahat etmelidir.

- 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve ilk iki ölçüm birbirinden belirgin farklılık gösteryor ise ek ölçümler yapılmalıdır.

- Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalıdır.

- Manşon her zaman kalp düzeyinde olmalıdır.
- Sırasıyla, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için, faz I veV Korotkoff sesleri kullanılmalıdır.

- İlk muayenede periferik damar hastalığını saptamak için KB iki koldan ölçülmelidir.

Ayrıca tüm sistemleri içeren ve olası sekonder hipertansiyon nedenleri ortaya koyabilecek tam bir fizik muayene yapılmalıdır (30).

c) Laboratuvar: Prognozu etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Bu doğrultuda risk faktörleri, subklinik organ hasarı, DM ve yerleşik kalp damar/böbrek hastalıkları incelenmelidir.

Hedef organ hasarını ve eş zamanlı hastalıkları araştırarak KD riski değerlendirmesi için ESC / ESH 2007 kılavunun önerileri doğrultusunda HT tanısı konan bir hastadan istenmesi gereken laboratuvar incelemelerini yapılmalıdır (Tablo 2.2.3.)

d) İkincil HT: Klinik şüphe olan hastalar ikincil HT yönünden araştırılmalıdır.

Tablo 2.2.3. Yeni Tanı Konmuş Hipertansiyonda Laboratuvar İncelemeleri

Rutin Testler	
Açlık plazma glukozu	Serum total kolesterol
Serum potasyum	Serum LDL kolesterol
Serum kreatinin	Serum HDL kolesterol
Serum ürik asit	Açlık serum trigliseridler
Hb ve Htc	Elektrokardiyogram
Tahmini kreatinin klerensi (Cockroft-Gault Formülü) veya glomerular filtrasyon hızı (MDRD formülü)	
İdrar analizi (Çubuk test ve mikroskopik muayene ile mikroalbuminüri incelemesi ile tamamlanan)	

Önerilen Testler

Ekokardiyogram

Karotis ultrasonografisi

Kantitatif proteinüri (Çubuk testi pozitif ise)

Ayak bileği – brakial kan basıncı indeksi

Fundoskopi

Glukoz tolerans testi (Açlık glukozu 100 mg/dl ise)

Evde ve 24 saat kan basıncı izlemi

Nabız dalga hızı ölçümü (mevcutsa)

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, Hb: Hemoglobin, Htc: Hematokrit

2.3. Hipertansiyon ve Endotel Fonksiyonları

2.3.1. Normal Endotel ve İşlevleri

Endotel kan damarlarının iç yüzeyini oluşturan yüksek seçici geçirgenliğe sahip, kesintisiz ve nontrombojenik bir yüzey sağlayan tek katlı özelleşmiş hücrelerden oluşan bir organ sistemidir (8). Endotel tabakası homeostazın sağlanması, damar gerginliğinin ayarlanması (vazoregülasyon), damar geçirgenliği, inflamatuvar yanıt ve anjiyogenezin düzenlenmesi gibi görevleri vardır (9).

Endotel yalnızca kan damarlarının iç yüzeyini kaplayan pasif yarı geçirgen bir tabaka değil; aksine sentezlediği ve salgıladığı mediatörler ile damar homeostazda çok önemli rol oynayan endokrin bir organdır. Endotel hücreleri fizyolojik ve patolojik uyarılara yanıt olarak çeşitli vazoaaktif maddeler salgılayarak damar düz kas hücrelerinin tonusunu ayarlar ve normal kan akışını devam ettirir. Normal endotel antitrombotik, antikoagülan ve fibrinolitik özelliğe sahiptir (48).

Endotel farklı fonksiyonları olan birçok mediatörün kaynağı olarak da işlev görür; damar tonusunun düzenlenmesinde prostasiklin, NO, endotel kökenli hiperpolarize edici factor (EDHF) ve endotelin; antiplatelet etkili prostasiklin ve NO; antikoagulan etkili heparin benzeri proteoglikan ve trombomodulin; profibrinolitik etkili doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz; antifibrinolitik etkili plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1); inflamasyon ve hücre adezyonunda görev alan selektinler, interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), monosit kemoatraktan protein (MCP-1), ve interlökin-8 (IL-8) bunlardan bazıları olarak sayılabilir (9,51).

Endotelin esas görevi normal kan akışını korumaktır. Bu prostoglandin I2 (PGI2), NO, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ve C tip natriüretik peptid gibi çeşitli vazoaaktif maddelerin salınımı yoluyla gerçekleştirilir. PGI2 ve NO ana vazodilatatörler olmalarının yanında plateletler üzerinde antiagregan etkiye de sahiptirler. Vazodilatasyonu dengelemek için endotelden endotelin 1, anjiotensin 2, tromboksan A2 gibi vazokonstriktörler de salınır. Damar açıklığının sağlanması ve akışın devam ettirilmesi esas olarak endotelden NO ve PGI2 salınımı ile gerçekleşir (49,50).

Ayrıca endotel tabakası damar duvarına ve dokulara kanda bulunan maddelerin ve hücrelerin geçişini düzenler. Sağlıklı bir damarda lökositler, eritrositler ve trombositler endotele yapışmaz veya dokulara göç etmez. Normal endotel doku hasarının olduğu bölgelere olan inflamatuvar hücre göçünü de düzenler. Endotel hücreleri salgıladıkları yüzey adezyon molekülleri ve sitokinler aracılığıyla inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Hücre adezyonunda; selektinler (P-selektin, L-selektin, E-selektin), β 2 integrinler (CD11/CD18) ve immunglobulin süper ailesi [(ICAM-1, VCAM-1] gibi mediatörler görev alırlar (51,52).

2.3.2. Endotel Disfonksiyonu

Normal endotel fonksiyonu damar açıklığı ve akışının sağlanması, KB'nın dengelenmesi, trombozun inhibisyonu ve fibrinolizin uyarılması, okside LDL'nin

birikimini bloke etmek ile karakterize iken; endotel disfonksiyonu endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması yanında endotel aktivasyonu denilen ve aterosklerozun tüm evrelerinde etkili proinflamatuvar, proliferatif ve prokoagulan yapının oluşması ile karakterize bir durumdur (53).

Endotel hasarı damar hastalıklarının patogenezinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazodilatator, vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, HT ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır (54).

Endotel disfonksiyonu HT, KAH, KKY, kronik böbrek hastalığı (KBH), DM ve şişmanlık gibi pek çok durumla ilişkilendirilmiştir (55-58).

2.3.3. Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz

Ateroskleroz inflamatuvar, immunolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (59).

Endotel disfonksiyonu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi faktörler aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak formasyonuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, rüptürüne ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (60).

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin ortaya konmasından sonra yapılan çalışmalarda koroner hastalıklar için risk faktörleri

olan ancak anjiyografik olarak KD hastalık bulgusu olmayan bireylerde hem ana damarlarda, hem de mikrovasküler düzeyde endotel disfonksiyonu olduğunu göstermiştir (61). Bu sonuçlar aterosklerozun prelinik döneminde de endotel disfonksiyonu olduğunu gösterir.

2.3.4. Endotel Disfonksiyonun Klinik Önemi

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı KD hastalıklarının başlangıç aşamasında saptanması ile tanı, tedavi ve takibinde yararlı olabilir (59).

Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesi, endotel fonksiyonunun değerlendirilerek ateroskleroza kişisel eğilimin belirlenebileceği ve endotel fonksiyon bozukluğunun kötü KD prognoz belirteci olabileceği ile ilgili görüşlerin öne sürülmesine neden olmuştur (59).

2.3.5. Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

Endotel fonksiyonları çeşitli şekillerde değerlendirilebilir:

- 1) Plazma ve idrarda nitrik oksit ve metabolitlerinin ölçümü (62)
- 2) Endotel disfonksiyonunun dolaşımdaki belirteçleri: Asimetrik dimetilarginin (ADMA), VCAM-1, ICAM-1, t-PA, Pentraksin 3 (60,63).
- 3) Girişimsel metodlar:
 - a. Girişimsel koroner testi: Kalp kateterizasyonu esnasında Ach, papaverin gibi NO salınımını uyaran maddeler veya nitrogliserin verilerek vazodilatasyonun değerlendirilmesi esasına dayanan testlerdir (60,63).
 - b. Girişimsel ön kol testi: Ön kola yerleştirilen bir pletismograf yardımıyla yapılan testlerdir. Bu testler için inta-arteriyel kateterizasyon ile Ach gibi maddelerin verilmesi gerekir (60,63).
- 4) Girişimsel olmayan metodlar:
 - a. Girişimsel olmayan koroner testi: Pozitron emisyon tomografisi ile koronerlerin

değerlendirilmesi (63)

d. Girişimsel olmayan ön kol testi: Ön kolda brakial arterin ultrasonografik olarak ölçülmesi esasına dayanan bir yöntemdir (60,63).

e. Karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü (64)

f. Arteriograf ile nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı saptanması (65).

2.4. Arteriyel Sertlik

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği biçim değişikliği ile ilgilenir (68,69). Birim alana düşen kuvvete 'stress' denir. Meydana gelen biçim bozukluğunun orijinal haline oranına ise 'strain' adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik katsayı (modulus) olarak adlandırılır.

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki doğrusal olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite ya da tam tersi damar sertliğini yansıtır. Elastisite ve sertliğin her ikisi de nitel terimlerdir. Nicel karşılıkları 'uyum (kompliyans) ve esneklik (distensibilite)' dir. Uyum, gerilebilir bir tüpte ya da arterde uygulanan bir basınç değişikliği sonucunda görülen hacim değişikliğinin oranıdır. İster sert ister elastik olsun büyük çaplı bir arterde basınç artışıyla meydana gelen hacim uyumu küçük bir arterden daha fazladır. Bu değişiklik arteriyel uyumlardaki değişikliklerin karşılaştırılmasında yanlış yönlendirici olabilir. Esneklik ise uyumda meydana gelen kısmi değişikliklere karşılık gelen çaptaki ya da hacimdeki değişikliklerdir. Esneklik değişik boyutlardaki arterleri karşılaştırmada faydalıdır.

2.4.1. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Arteriyel sertlik indeksleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.4.1.).

Tablo 2.4.1. Arteriyel Sertlik İndeksleri

Nabız Dalga Hızı	Arteriyel kesim (segment) boyunca yayılan kan dalgasının hızı Uzaklık / zaman farkı (m/sn)
Arteriyel Gerilebilirlik (Distensibilite)	Basınç artışına göre çaptaki nispi değişim $\text{Çap farkı} / \text{basınç farkı} \times \text{çap}$
Arteriyel Uyum (Kompliyans)	Basınç artışına göre çapta meydana gelen mutlak değişim $\text{Çap farkı} / \text{basınç farkı}$
Elastik Katsayı (Modulus)	Bazal çapın % 100 artması için gerekli basınç $\text{Basınç farkı} \times \text{hacim} / \text{hacim farkı} \times \text{duvar Kalınlığı}$

2.4.2. Arteriyel Sertliğin Temel Prensipleri

Günümüz alışlagelen KD sistem klinik değerlendirmesi, nabız hızı ile karakterinin incelenmesi, KB ölçümü ve dinleme bulgularından oluşmaktadır. KD sistem tahribatı çok sayıda hastalık için son ortak yol olup, hastalık ve ölüm oranının en sık nedenidir. Bu nedenle, KD sistem etkilenmesinin geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekmektedir. Ekokardiyografi ve girişimsel yöntemler KD sistem hakkında alışlagelen incelemeye göre daha detaylı bilgi sağlayabilir. Ancak herkes tarafından kolayca ulaşılamazlar. İşlem ve değerlendirme zorluğu, temel patolojik durumu her zaman erken ortaya koyamamaları bu yöntemlerin zorluklarıdır. Bu nedenle basit, girişimsel olmayan, güvenilir, kolay kullanılabilen ve yukarıda bahsedilen zorlukları aşabilecek bir tanı yöntemine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktada, arteriyel nabız dalgası şeklinin kan basıncı değerlerine ilaveten başka hemodinamik bilgiler içerdiğinin fark edilmesi ile nabız dalgası analizi gündeme gelmiştir (65).

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lu yılların son dönemlerine doğru yapıldı. Fredrick Akbar Mahomed, 1872'de sphygmograph adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak HT ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu ilk kez tanımladı (70). Takip eden dönemde, büyük arterlerin mekanik davranışlarının aşırı derecede karmaşık olduğu, tam olarak ortaya konmasında hem teorik hemde teknik yönlerde ciddi zorluklar olduğu tespit edildi. Arterlerde doğrusal olmayan viskoelastik özellikler sergiledikleri ve güçlü uyarlayıcı mekanizmalara sahip oldukları gösterildi (70,71).

İnsan vücudundaki dalga geri yansımaları (refleksiyonları) iletim arterlerinin periferik çatallanma noktaları ve daha küçük musküler arterlerin farklı özellikteki damar yapılarından kaynaklanabilir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Bu dalga periferden yansıyarak diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (72,73). Bu ise nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşirler ve sistolik basınç artar. Öte yandan diyastolik dalgalanmaların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertliğin artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına neden olur (74).

2.4.3. Arteriyel Sertlik Basınç Ölçümü

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre girişimsel olarak yapılmıştır. Daha sonra ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı

araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği ispatlandıktan ve artmış arteriyel sertliğin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Girişimsel olmayan yöntemler sayesinde alışılagelen fizik bakı esnasında da arteriyel sertliğin değerlendirilmesinin önü açılmıştır.

Arteriyel sertlik arteriyel sistem boyunca farklı yerlerden direkt ve noninvaziv yöntem ile ölçülebilir. Dalga geri yansıması (refleksiyonu) analizi periferik bir arterden (genellikle radyal, karotis ve brakiyal arter) noninvaziv yöntem olan nabız dalgası kaydı ile yapılır. Bu dalgadan santral nabız dalgası elde edilerek çeşitli analizler yapılır. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, doppler vb.) ölçen çok sayıda girişimsel olmayan cihaz kullanılmaktadır.

2.4.4. Arteriyel Sertlik ve Nabız Dalga Hızı

Arteriyel vuru, kalp kasılmaları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmadır. Sol ventrikuldeki kan aort kapağı aracılığı ile periferik boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlıdır. Vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve yapıda ulaşır. Bu basınç dalgası girişimsel kateterler ya da eksternal basınç ölçer ile kaydedilebilir. Girişimsel olmayan basınç ölçer en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir (75,76)

Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel sertliğin bir ölçütü olan nabız dalga hızıdır. Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel genişleyebilme kabiliyeti (distensibilite) o kadar zayıftır. Genişleyebilirlik (distensibilite) belirli çapta oluşan basınç değişikliğine cevap olarak gelişen rölatif çap/hacim, uyum (kompliyans)

2.4.5. Geri Yansıma Dalgalarının Noninvaziv Yöntemle Değerlendirilmesi

Daha önceden açıklandığı gibi arteriyel dalga ventrikül kasılmasına bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır. Elastik damarlarda nabız dalga hızı küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Sertliğin artmış olduğu durumlarda nabız dalga hızı yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolde daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenerek dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu fenomen güçlendirme indeksi kullanılarak hesaplanabilir (77).

Güçlendirme indeksi, yüksek nabız dalga hızı dışında geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalarda yalnızca diyastolik KB ile birlikte yaş ve nabız dalga hızı da güçlendirme indeksin önemli belirleyicilerinden olduğu gösterilmiştir. Arteriyel basınç dalga analizi asendan aorta gibi santral düzeyde analiz edilmelidir. Çünkü geniş santral arterler sol ventrikül ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radyal ve brakial arter dalgalarından ya da ortak karotid arter dalgalarından analiz edilebilir (78-80). Radyal ve ortak karotid arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki proplarla, brakial arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan bir ölçüm ile elde edilebilir.

2.4.6. Santral Nabız Basıncı, Güçlendirme İndeksi ve Arteriyel Sertlik

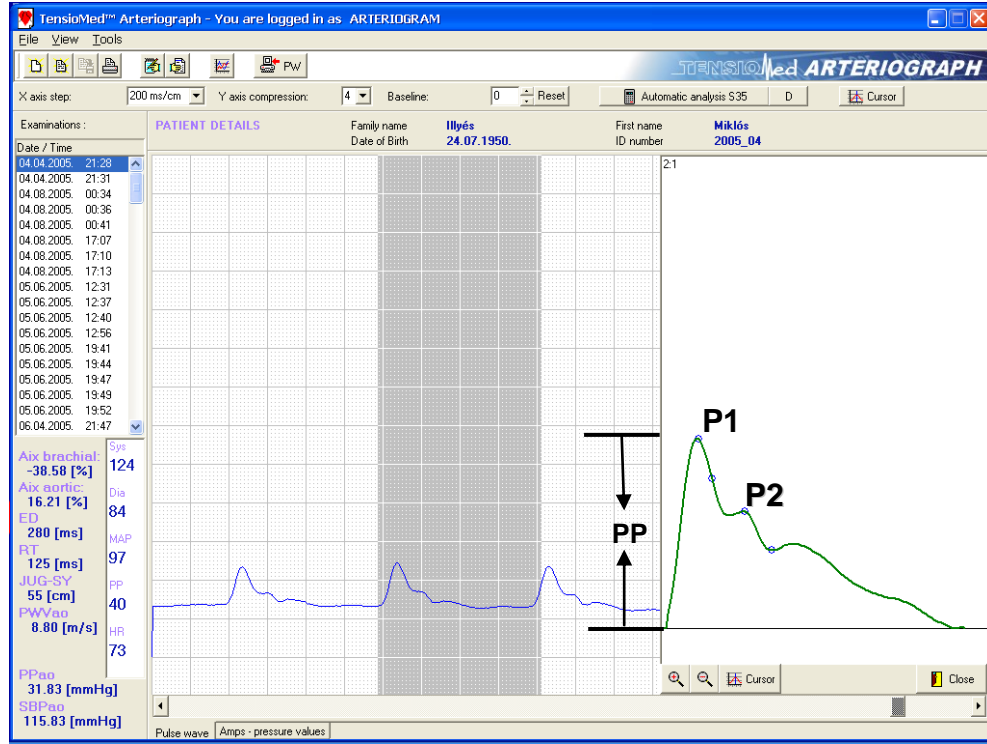
Brakial arterden ölçülen ve periferal basınçları gösteren sistolik ve nabız basınçlarla, karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferal arterlerde geri yansıma noktaları santral arterlerden daha yakındır ve geri yansıma dalgaları periferal arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının genliği periferal arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları, santral basınçları daha yüksek gösterir (81).

Santral basınç ve güçlendirme indeksi ilerleyen dalganın hızına, yansıyan dalganın genliğine, yansıma noktasına, ejeksiyon süresine, kalp hızı ile kasılmasına bağlıdır. Oysa ki nabız dalga hızı intrinsik olarak arteriyel sertliğin bir göstergesidir. Ayrıca patofizyolojik durumlar, ilaçlar nabız dalga hızını değiştirmeden santral basınçları ve güçlendirme indeksini değiştirebilir (82) Bunlara ek olarak güçlendirme indeksi, nabız dalga hızına göre kalp hızına daha duyarlıdır (83).

2.4.7. Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur (P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasına güçlendirme basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (AP) güçlendirme basıncını göstermektedir (Şekil 2.2.). Ayrıca, güçlendirme indeksi, ejeksiyon süresi gibi birçok değişken santral nabız dalgasından türetilebilir. Güçlendirme basıncının eşitlenmesi güçlendirme indeksi ile yapılır. Güçlendirme indeksi aşağıdaki formül ile elde edilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (84,85).

$$\mathbf{Aix = P2-P1 / P1 x 100}$$



Şekil 2.2. Nabız Dalgasında Güçlendirme Basıncının Şematik Gösterimi P1: Erken Sistolik Çentik; P2: Geç Sistolik Çentik; PP Sistolik ve Diyastolik Basınç Farkı.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu Seçimi ve Değerlendirme

Bu çalışmaya Ocak 2011 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğine başvuran ESC / ESH 2007 kılavuzu önerileri doğrultusunda hipertansiyon tanı kriterlerine göre HT tanısı alan 46'sı erkek 63'ü kadın olmak üzere toplam 109 hasta, rutin değerlendirilmesi yapıldıktan sonra bilgilendirme onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için GATA Etik Kurulun'dan 08.04.2010 tarih ve 1491-738 karar numarası ile onay alınmıştır.

Hastaları Dışlama Kriterleri:

1. İkincil hipertansiyon nedenlerine sahip olmak
2. Diyabetes Melitus (açlık glukozu > 126 mg/dl)
3. Daha önceden bilinen kronik böbrek hastalığı olanlar
4. Daha önceden bilinen periferik arter hastalığı olanlar
5. Daha önceden bilinen malign hastalığı olanlar
6. Hasta onayı olmaması

Çalışmaya alınan bireylerin kalp damar risk faktörleri (yaş, cinsiyet aile hikayesi, sigara ve ek hastalıkları), HT süresi, kullandığı ilaçlar, alkol kullanımları sorgulanarak kaydedildi. Ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Fizik muayene sonrası ESC / ESH 2007 kılavuzunda belirtilen HT hastasında yapılması önerilen tam kan, böbrek fonksiyon testleri, serum elektrolit seviyeleri, serum lipid profili, glisemi, ürik asit, tam idrar tahlili ve 24 saatlik idrarda mikroalbümin düzeyi tayini yapıldı.

Boy ve kilo ölçümü sonrasında kilo (kg) / boy (m²) formülüne göre vücut kitle indeksi ölçümü hesaplandı. Kreatinin klirensi MDRD formülüne göre hesaplandı.

Serum glukoz, kreatinin, lipid ve elektrolit ölçümleri, bir gecelik açlıktan sonra sabah saatlerinde rutin tüplere alınan venöz kan örneklerinden 4000 devir/dakika`da 10 dakika santrifüje edilerek ayrılan serumda ölçüldü. Ölçümler Olympus AU 2700 (Olympus, Hamburg, Almanya) otoanalizör cihazında Olympus orijinal kitleri kullanılarak yapıldı.

Hastalar, idrar toplanmaya başlanılan sabah uyandıktan sonra ilk idrarı tuvalate, sonraki 24 saatteki idrarı ise toplama kabına biriktirdiler. Tüm idrar gündüz ve gece boyunca, toplama kabına biriktirildi. Ertesi sabahki ilk idrar da idrar toplama kabına eklenerek, idrar toplama işlemi tamamlandı. Biriktirilen idrar serin ve karanlık bir ortamda saklandı. İdrarda mikroalbümin ölçümü, immünonefolometrik yöntemle orginal kiti kullanılarak BN ProSpec cihazında (Dade Behring Marburg, Almanya) yapıldı.

Hipertansif retinopati araştırılması amaçlı hastalar göz hastalıkları polikliniğinde fundoskopik muayne ile değerlendirildi. Hipertansif retinopatinin evrelemesi Keith ve Wagener tarafından tanımlanan sınıflandırma temel alınarak dört evrede değerlendirildi.

3.2. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı ölçümü öncesinde son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olmasına dikkat edildi. En az 5 dakika oturur pozisyonda istirahatten sonra, sağ koldan, civalı manometre ile iki dakika aralıkla iki kez yapıldı. Korotkof faz I ve V seslerine göre sistolik ve diyastolik kan basıncı olarak belirlendi. İlk iki ölçüm birbirinden belirgin farklılık gösteriyor ise ek ölçümler yapıldı.

3.3. Arteriyel Sertlik Ölçümü

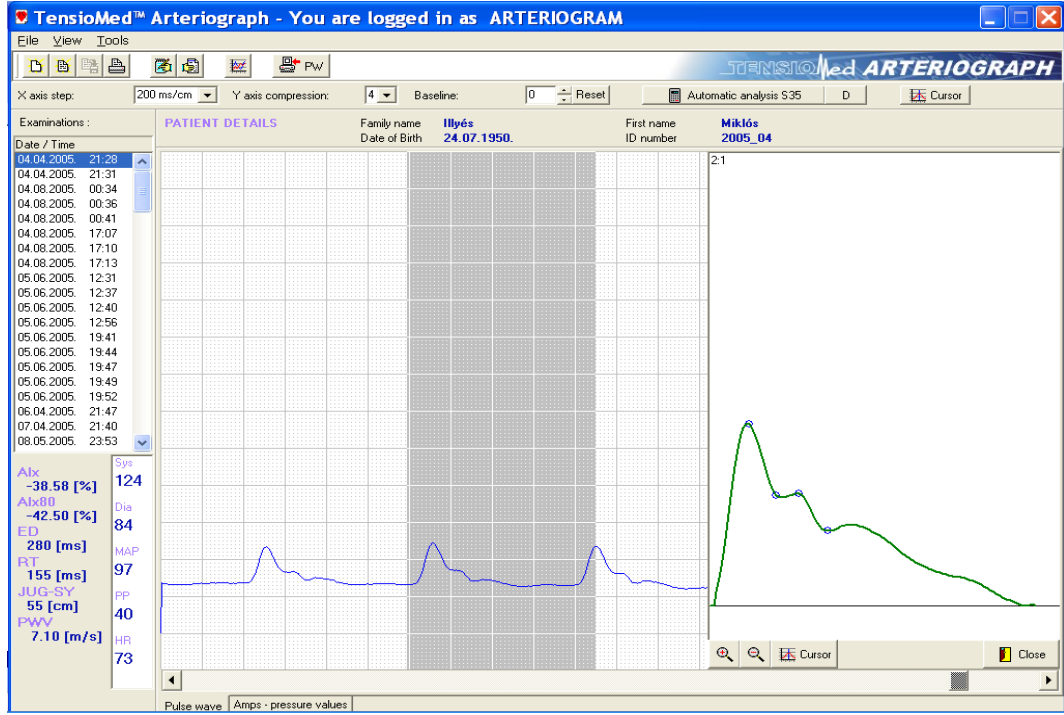
Arteriyel sertlik ölçümünde TensioMed (TensoMed Ltd., Budapeşte Macaristan) cihazı kullanıldı. Sistolik basınç, diyastolik basınç, ortalama kan basıncı, nabız sayısı, nabız basıncı, nabız dalga hızı, güçlendirme indeksi (AIx) ve santral aort basıncı ölçüldü.

3.4. Nabız Dalga Hızı, Güçlendirme İndeksi ve Santral Aort Basıncı Analizi

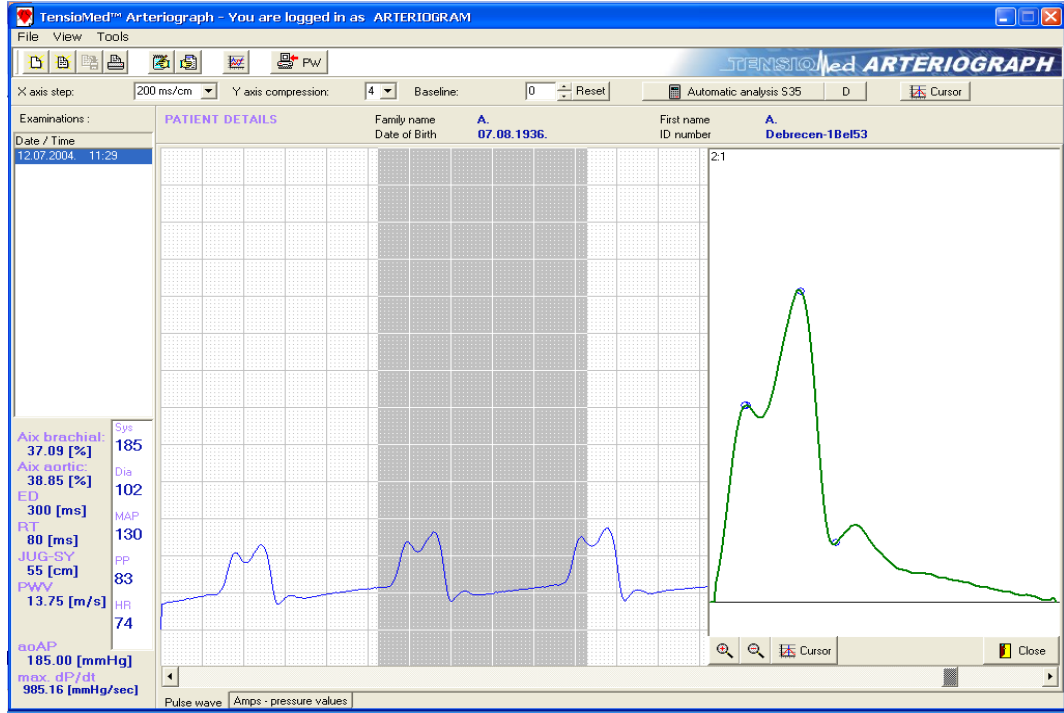
Ölçüm için TensioMed marka arteriyograf cihazı kullanıldı. Hastalar en az 5 dakika dinlenme sonrası ve son 30 dakika içerisinde sigara ya da kafeinli içecek almamış olacak şekilde, ölçüm için ayrılmış sessiz bir odada dış uyaranlardan uzak duracak şekilde oturur pozisyonda ölçüm yapıldı. Hastaların juguler çentik ve simfisis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek veri cihazın program kısmına kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu. Bu çok özel durumda (stop-flow condition) akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt, P1) ve geç (geriye akseden P2) sistol dalgalar ile diyastolik dalga oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi diafragmada sezilir hale gelmektedir. Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır.

Tonometer aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi ile bilgisayara aktarılır. Sonrasında bu dalga üzerinde analiz yapılarak sistolik basınç, diyastolik basınç, ortalama kan basıncı, nabız sayısı, nabız basıncı, nabız dalga hızı,

güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı cihaz tarafından üretildi. Bilgilerin işlenmesi, bu amaçla geliştirilen yazılım ile güçlendirme indeksi, nabız dalga hızı ve santral aort basınç değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedildi (Şekil 3.1. ve Şekil 3.2.).



Şekil 3.1. TensioMed Cihazı Tarafından Sağlıklı Bireyde Ölçülen Normal Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Sertlik Parametreleri



Şekil 3.2. Tensiomed Cihazı Tarafından Aterosklerotik Hastalığı Sahip Bireyde Ölçülen Anormal Nabız Dalga Analizi ve Arteriyel Sertlik Parametreleri

3.5. İstatistiksel Analiz

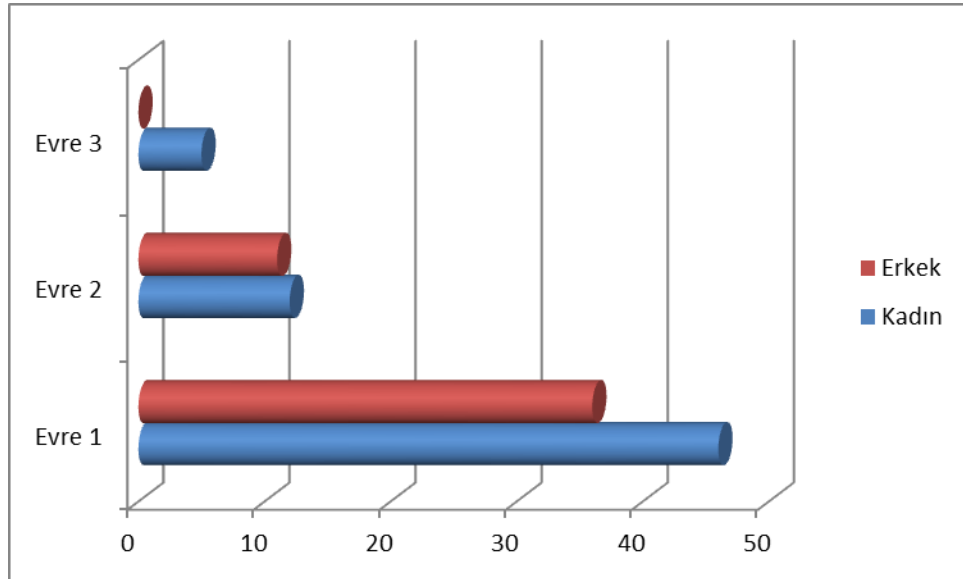
Verilerin istatistiksel değerlendirmeleri mikroişlemci yardımı ile ticari istatistik yazılımı (SPSS ver.15.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. İstatistiki değerlendirmede Mann-Whitney U, ki-kare, pearson-Rho korelasyon ve lineer regresyon analizi testleri kullanıldı. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri ve Tanıtıcı Bulgular

Çalışmaya 20-76 yaş arası 46'sı (%42,2) erkek, 63'ü (%57,8) kadın olmak üzere toplam 109 HT hastası dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 82 (%75,2) si tanı esnasında ESC / ESH 2007 kılavuzu kriterlerine göre evre 1, 23 (%21,1) ü evre 2, 5 (%3,7) i evre 3 HT tanısı almışlardır. Erkek hasta grubunda 36 (%77,2) hasta evre 1, 11 (%22,8) hasta ise evre 2, kadın hasta grubunda 46 (%73) hasta evre 1, 12 (%19,1) hasta evre 2, 5 (%7,9) hasta evre 3 HT tanısı ile prezente olmuşlardır.

Çalışmaya katılan hasta gruplarının hipertansiyon evreleri Şekil 4.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hasta Gruplarının Hipertansiyon Evreleri

Çalışmaya katılan hasta gruplarının genel özellikleri ve karşılaştırmaları Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Hastaların Genel Özellikleri

Genel Özellikler	Erkek	Kadın	P
Yaş (Yıl)	41,84 ± 15,44	51,76 ± 9,72	<0,001
Vki (kg/m²)	29,03 ± 3,80	29,86 ± 4,78	0,456
Sigara içen	%48,9	%27,4	0,23
Alkol alan	%28,9	%8,1	0,03
Aile öyküsü	%56,8	%65,6	0,364

Hasta grupları arasında yaş açısından kadınlarda istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Erkek hasta grubunda alkol alan vaka sayısı kadın grubuyla karşılaştırıldığında erkeklerde istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0.03).

Çalışmaya katılan hasta gruplarının kullandığı ilaçlar oranı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmaya Katılan Hasta Gruplarının Kullandığı İlaçlar ve Oranları

Tedavi	Erkek	Kadın	P
ADEİ	%34,9	%20,7	0,086
ARB	%37,2	%50	0,141
KKB	%48,8	%36,2	0,143
BB	%7	%15,5	0,159

ADEİ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokörü, KKB:Kalsiyum Kanal Blokörü, BB: Beta Blokör

Tablo 4.3. Çalışmaya Katılan Hastaların Biyokimyasal Değişkenlerinin Karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	p
AKŞ (mg/dl)	89,95 ± 14,01	96,019 ± 11,37	0,054
Üre (mg/dl)	29,40 ± 6,83	29,15 ± 7,31	0,76
Kreatinin (mg/dl)	0,98 ± 0,14	0,86 ± 0,13	<0,001
Ürik asit (mg/dl)	5,56 ± 0,08	4,94 ± 1,08	0,006
Kolesterol (mg/dl)	210,723 ± 45,38	212,70 ± 43	0,29
TG (mg/dl)	162,48 ± 72,64	132,45 ± 48,85	0,28
HDL (mg/dl)	41,13 ± 8,88	52,46 ± 12	<0,001
LDL (mg/dl)	136,56 ± 37,16	135,83 ± 25,79	0,66
Hematokrit (%)	45,08 ± 2,96	39,59 ± 3,18	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	15,63 ± 1,03	13,67 ± 1,18	<0,001

Trombosit (10³/mikroL)	239,12 ± 61,13	254,43 ± 53,58	0,06
Beyaz Küre (10³/mikroL)	7,25 ± 1,49	6,58 ± 1,34	0,20
MPV (fl)	8,2 ± 1,02	8,15 ± 1,02	0,67
24 Saatlik İdrar Mikroalbumin	15,76 ± 12,66	12,77 ± 9,73	0,40
Kalsiyum	9,85 ± 0,4	9,68 ± 0,43	0,12
Magnezyum	2,13 ± 0,21	2,13 ± 0,21	0,67
Serbest T3	3,31 ± 0,49	3,15 ± 0,53	0,03

AKŞ: Açlık Kan Şekeri, TG: Trigliserid, LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, MPV: Ortalama Platelet Hacmi

Hasta gruplarına yapılan biyokimyasal değerlendirme Tablo 4.3.'te verilmiştir. Serum kreatinin (p=<0,001), ürik asit (p=0,006), HDL(p=<0,001), hemoglobin seviyeleri(p=<0,001), hematokrit yüzdesi (p=<0,001) ve serbest T3 (p=0,03) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Tablo 4.4. Çalışmaya Katılan Hastaların Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	p
Sistolik Kan Basıncı	142,26 ± 15,91	147,61 ± 18,87	0,31
Diyastolik Kan Basıncı	85,35 ± 14,34	85,74 ± 10,87	0,22
Nabız Dalga Hızı	10,68 ± 2,23	10,62 ± 2,21	0,89
Güçlendirme İndeksi	-23 ± 31,67	-1,59 ± 33,32	<0,001
Santral Aort Basıncı	137,33 ± 18,79	147,71 ± 22,21	0,03

Hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyonunu saptamaya yönelik yapılan arteriyel sertlik ölçüm parametreleri karşılaştırıldığında, kadınlarda erkeklere göre güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 4.4.).

Tablo 4.5. Erkek Hasta Grubunda Santral Aort Basıncı ile İstatistiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi

		Santral Aort Basıncı
Sistolik Kan Basıncı	r	0,75
	p	<0,001
Diyastolik Kan Basıncı	r	0,49
	p	<0,001
Ortalama Kan Basıncı	r	0,64
	p	<0,001
Kalsiyum	r	-0,34
	p	0,04
24 Saatlik İdrar Mikroalbumin	r	0,08
	p	0,04

Çalışmaya katılan erkek hastalarda yapılan korelasyon analizinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, kalsiyum ve 24 saatlik idrar mikroalbumin değerleri santral aort basıncı ile ilişkili olarak saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde sistolik kan basıncı değeri ilişkili saptanmıştır (Santral Aort Basıncı = 0,706 x Sistolik Kan Basıncı + 32,04) ($p < 0,001$).

Tablo 4.6. Kadın Hasta Grubunda Santral Aort Basıncı ile İstatistiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi

		Santral Aort Basıncı
Sistolik Kan Basıncı	r	0,63
	p	<0,001
Diyastolik Kan Basıncı	r	0,37
	p	0,003
Ortalama Kan Basıncı	r	0,49
	p	<0,001
Nabız Basıncı	r	0,52
	p	<0,001

Vitamin B12	r	-0,34
	p	0,01

Çalışmaya katılan kadın hastalarda yapılan korelasyon analizinde sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, nabız basıncı ve vitamin B12 değerleri santral aorta basıncı ile ilişkili olarak saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde sistolik kan basıncı değeri ilişkili saptanmıştır (Santral Aort Basıncı = 0,662 x Sistolik Kan Basıncı + 49,17) (p< 0,001).

Tablo 4.7. Kadın Hasta Grubunda Güçlendirme İndeksi ile İstatistiksel Olarak Anlamlı Parametrelerin İlişkisi

		Güçlendirme İndeksi
Serbest T3	R	-0,3
	P	0,03
Magnezyum	R	0,36
	P	0,01
Albumin	R	0,25
	P	0,04

Çalışmaya katılan kadın hastalarda yapılan korelasyon analizinde serbest T3, magnezyum ve albumin değerleri güçlendirme indeksi ile ilişkili olarak saptanmıştır. Yapılan regresyon analizinde serbest t3 değeri ilişkili saptanmıştır (Güçlendirme İndeksi = $-15,481 \times \text{Serbest T3} + 48.148$) ($p= 0,03$).

Erkek hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde güçlendirme indeksi ile çalışılan parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 4.8. Erkek Hasta Grubunda Sigara, Alkol, Aile Hikayesi ve Retinopati ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki

Değişken		Güçlendirme İndeksi (%)	Nabız Dalga Hızı (m/sn)	Santral Aort Basıncı (mmHg)
Sigara	Var	-21,64 ± 27,8	11 ± 2,89	138,85 ± 18,24
	Yok	-26,69 ± 34,08	10,33 ± 1,41	135,59 ± 19,93
	p	0,48	0,84	0,46
Alkol	Var	-29,4 ± 26,4	11,5 ± 2,9	139 ± 17,11
	Yok	-22,11 ± 32,72	10,32 ± 1,8	136,45 ± 19,4
	p	0,52	0,21	0,76

Aile Öyküsü	Var	-22,99 ± 30,15	10,75 ± 2,49	139,15 ± 19,42
	Yok	-23,04 ± 31,06	10,67 ± 1,96	135 ± 19,08
	p	0,86	0,79	0,57
Retinopati	Var	-15,75 ± 30,1	10,39 ± 1,69	142,04 ± 19,75
	Yok	-18,22 ± 34,52	10,74 ± 2,72	133,56 ± 12,79
	p	0,81	0,87	0,16

Erkek hasta grubunda KD risk faktörleri ve retinopati ile arteriyel sertlik parametreleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır.

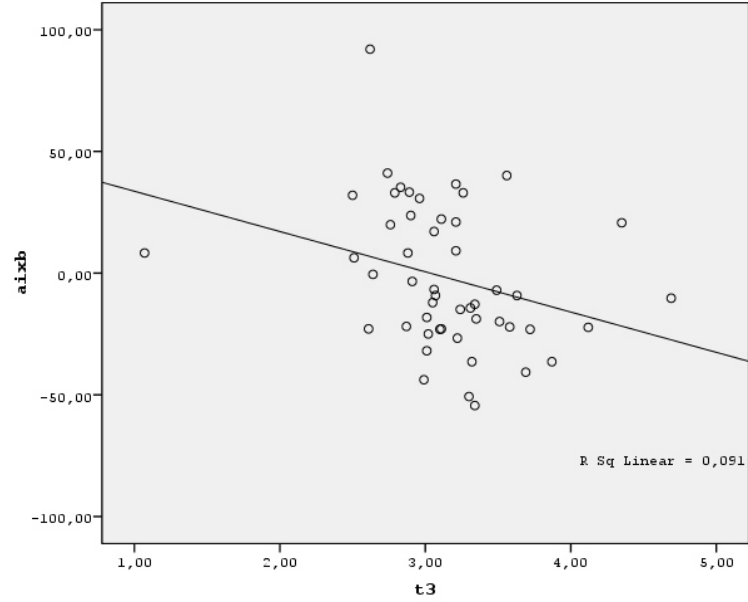
Tablo 4.9. Kadın Hasta Grubunda Sigara, Alkol, Aile Hikayesi ve Retinopati ile Arteriyel Sertlik Parametreleri Arasındaki İlişki

Değişken		Güçlendirme İndeksi (%)	Nabız Dalga Hızı (m/sn)	Santral Aort Basıncı (mmHg)
Sigara	Var	8,82 ± 21,6	10,77 ± 2,15	147,48 ± 14,48
	Yok	-5,2 ± 36,5	10,57 ± 2,28	147,81 ± 24,87

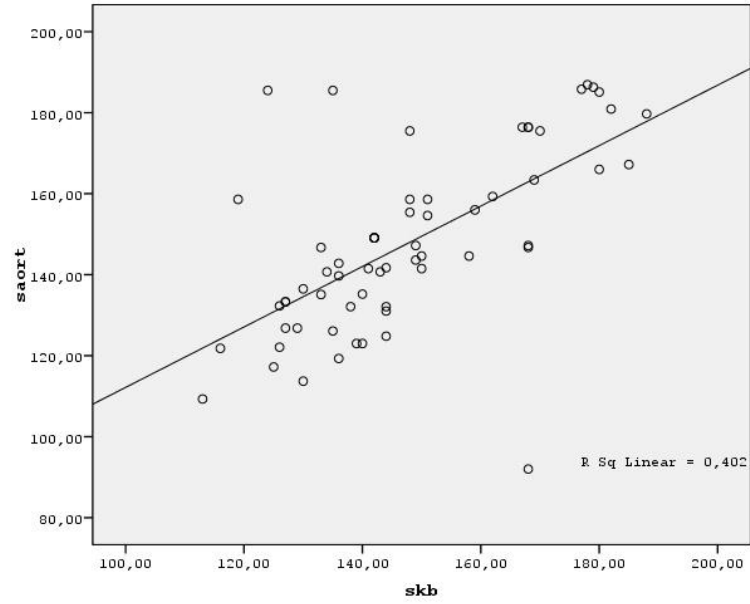
	p	0,04	0,68	0,91
Alkol	Var	-4,52 ± 12,6	12,26 ± 3,26	149,42 ± 19,6
	Yok	-1,14 ± 34,85	10,48 ± 2,09	147,57 ± 22,77
	p	0,96	0,26	0,96
Aile Öyküsü	Var	-3,05 ± 34,13	10,93 ± 2,34	146,57 ± 21,6
	Yok	-9,03 ± 32,33	10,21 ± 1,87	151,74 ± 22,92
	p	0,3	0,3	0,57
Retinopati	Var	-4,83 ± 31,6	10,45 ± 1,78	145,12 ± 19,85
	Yok	-11,99 ± 23,11	11,56 ± 2,66	150,38 ± 20,82
	p	0,49	0,22	0,36

Kadın hasta grubunda bazı KD risk faktörleri (sigara, alkol, aile öyküsü) ve retinopati ile arteriyel sertlik parametrelerinin ilişkisi incelendiğinde, sigara içenlerde içmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde güçlendirme indeksi saptanmıştır.

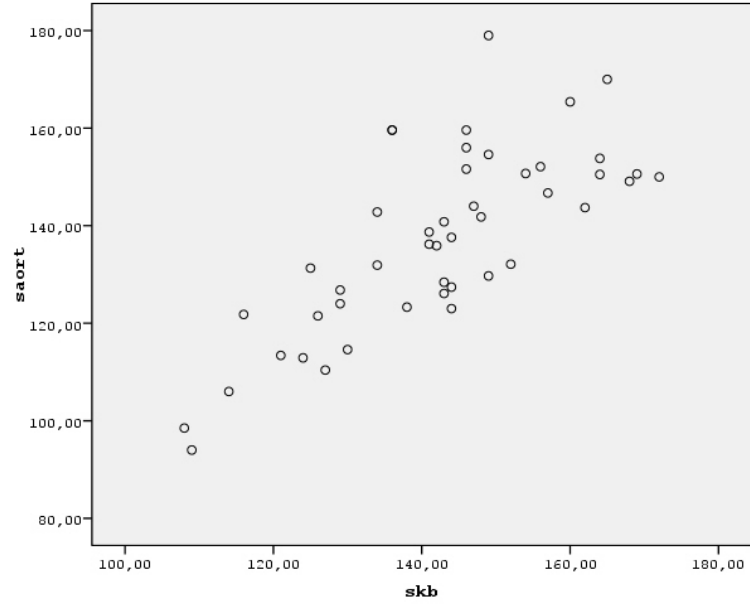
Korelasyon analizlerine ait saçılım grafikleri Şekil 4.2. Şekil 4.3. ve Şekil 4.4. gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Kadın Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Güçlendirme İndeksinin (Aixb) Tahmininde Anlamlı İlişki Saptanan Serbest T3 Düzeyi Grafiği

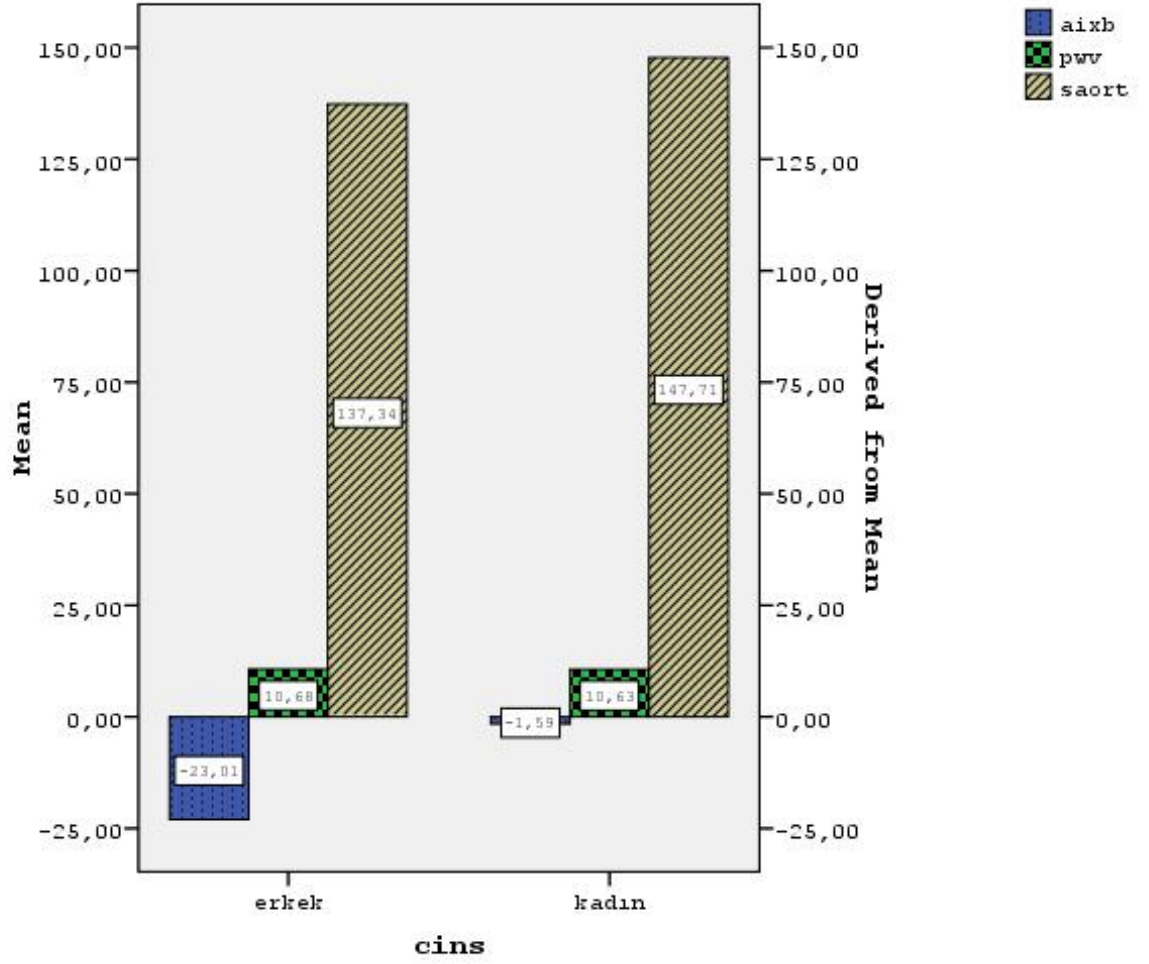


Şekil 4.3 Kadın Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Santral Aorta Basıncı Tahmininde Anlamlı İlişki Saptanan Sistolik Kan Basıncı Grafiği



Şekil 4.4. Erkek Hasta Grubunda Regresyon Analizinde Santral Aorta Basıncı Tahmininde Anlamlı İlişki Saptanan Sistolik Kan Basıncı Grafiği

Hasta gruplarına ait güçlendirme indeksi, nabız dalga hızı ve santral aort basıncı seviyelerinin dağılımı çubuk grafik ile gösterilmiştir. (Şekil 4.5)



Şekil 4.5. Hasta Gruplarına Ait Güçlendirme İndeksi, Nabız Dalga Hızı ve Santral Aort Basıncı seviyeleri dağılımı

TARTIŞMA

Çalışmamızda, hipertansiyon tanısıyla takip edilen hastalarda kalp damar risk faktörleri ile arteriyel sertlik arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamızda arteriyel sertlik parametreleri açısından bakıldığında, erkek ve kadınlar arasında güçlendirme indeksi ve santral aort basıncı parametrelerinde kadınlarda istatistiksel olarak yüksek farklılık saptandı. Erkekler ve kadınlar arasında nabız dalga hızı parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmaya katılan hastalarda, erkekler ve kadınlar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Erkek hasta grubunda arteriyel sertlik parametreleri ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisi araştırıldığında santral aort basıncı ile kalsiyum ve 24 saatlik idrar mikroalbumin arasında ilişki saptanmıştır. Kadın hasta grubunda arteriyel sertlik parametreleri ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisi araştırıldığında santral aort basıncı ile vitamin B12 ve fosfor seviyeleri arasında, güçlendirme indeksi ile serbest T3, albümin ve magnezyum arasında ilişki saptanmıştır.

Kadın hasta grubunda kalp damar risk faktörleri (sigara, alkol, aile öyküsü) ve retinopati varlığı açısından yapılan araştırmada sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek güçlendirme indeksi olduğu saptanmıştır.

Daha önce yapılmış birçok çalışmada hipertansiyon, diyabet, son evre böbrek yetersizliği ve yaşlılarda nabız dalga hızının, güçlendirme indeksinin ve santral aort basıncının prognostik önemi değerlendirilmiştir.

Willum Hansen ve ark.larının genel popülasyonu değerlendirdikleri epidemiyolojik bir çalışmada, nabız dalga hızı artışının genel popülasyonda KD

hastalık gelişim riski ve ölüm oranı artışı ile birlikteliğini göstermişlerdir (86). Framingham kalp çalışmasında nabız dalga hızı değeri yüksek saptanan bireylerde KD olay gelişimi riskinin, iskemik kalp hastalığı olanlarda da ölüm oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (87). Laurent ve ark.ları hipertansif hastalarda, arteriyel sertliğin tüm nedenlere bağlı KD ölümlerde ölüm oranının öngördürücü olduğunu göstermişlerdir (72). KD ölümlerde, yansıma dalgasının geç sistolde erken dönüşü, artmış santral nabız basıncı, ventrikül üzerinde artmış ek yük, azalmış ejeksiyon fraksiyonu ve artmış miyokardiyal oksijen gereksinimi mekanizmalar arasında gösterilmiştir (72). Vlachopoulos ve ark. toplam 5488 vakayı içeren 11 çalışmanın metaanalizini yapmışlar ve santral aort basıncında 10 mmHg artışın ve güçlendirme indeksinde %10 artışın KD hastalıklara bağlı ölüm oranı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (88). Başka bir çalışmada Aoki ve arkadaşlarının son dönme böbrek hastalığı olanlarda yaptığı bir çalışmada vasküler kalsifikasyonun arteriyel sertliği arttırdığı gösterilmiştir [89]. Çalışmada sistolik kan basıncı arttıkça nabız dalga hızının arttığı da gösterilmiştir. Sengstock ve arkadaşları glomeruler filtrasyon hızı ve nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, nabız dalga hızı ile yaş, sistolik kan basıncı, diyabet varlığı ve şişmanlık arasında pozitif korelasyon saptamışlardır [90]. Bizim çalışmamızda literatürlerde belirtildiği gibi her hem erkek hem de kadın hasta gruplarında sistolik ve diyastolik kan basıncı güçlendirme indeksi, santral aort basıncı ve nabız dalga hızı ile ilişkili bulunmuştur. Literatürden farklı olarak kadın hasta grubunda erkek hasta grubuna göre arteriyel sertlik parametreleri olan güçlendirme indeksi, santral aort basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Nabız dalga hızında ise farklılık saptanmadı. Bu farklılık sebebinin hasta grupları arasındaki yaş farkına veya cinsiyet hormonlarının etkisine bağlı olabileceği düşünüldü.

Sigara KD risk faktörleri içerisinde değiştirilebilir önemli bir risk faktörüdür. Noor A ve ark. nın toplam 554 hipertansif hastada aktif sigara içen, sigarayı bırakan ve sigara kullanmayan hastalarda, sigaranın arteriyel sertlik üzerine

etkilerini araştırdıkları çalışmada, sigara içen grupta içmeyenlere göre nabız dalga hızını ve güçlendirme indeksini istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (91). Azra Mahmud ve ark. 10'u erkek 11'i kadın ve 12 kontrol grubu olmak üzere toplam 33 sağlıklı bireyi içeren grupta pasif sigara içiciliğinin arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırmışlar ve erkek grubunda nabız dalga hızını, güçlendirme indeksini ve santral aort basıncını istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (92). Benzer bir başka bir çalışmada Stefanadis ve ark. pasif sigara içiciliğinin arteriyel sertlik üzerine etkisini araştırmışlar ve sigarının sistolik ve diastolik kan basıncını artırdığını ve aort elastikiyetinin orta ve özellikle ileri yaş grubunda bozulduğunu saptamışlardır. Bizim alışmamızda ise kadın ve erkek grupları arasında sigara içimi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Alt grup analizinde kadın hasta grubunda sigara içenlerde içmeyenlere göre güçlendirme indeksi olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Erkek hasta grubunda sigara içimi ile arteriyel sertlik parametreleri arasında ilişki saptanmaması vaka sayısının az olması ve dağılımın yeterli olmamasına bağlı olduğu düşünüldü.

Hipotiroidizm KD hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir (93,94). Hipotiroidizm total periferik damar dirençte ve kardiyak outputta artışa yol açarak KD hastalık patogenezinde rol oynar (93,94).

Obuobie ve ark. hipotiroidi olan hastalarda artmış güçlendirme indeks ve santral aort basıncını saptamışlardır (95). Nagasaki ve ark. 50 subklinik hipotiroidi hastası ve 50 sağlıklı bireyi içeren çalışmasında nabız dalga hızını ve diastolik kan basıncını subklinik hipotiroidi hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptamışlardır. (96). Yine bu çalışmada nabız dalga hızı ile serbest T3, serbest T4 ve TSH arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (96). Bizim alışmamızda ise kadınlarda güçlendirme indeksinin serum serbest T3 düzeyi ile istatistiksel olarak negatif yönde istatistiki olarak anlamlı bir ilişki içinde olduğunu saptandı.

Çalışmamızda bir takım sınırlayıcı noktalar mevcuttu. Çalışmaya alınan vaka sayısı yeterli değildi. Literatürdeki diğer çalışmalar ile kıyaslandığında vaka sayısının daha fazla ve her iki grup arasında ortalama yaşın aynı olması daha uygun olabilirdi. Kalp damar hastalığı risk faktörlerinin bir kısmına bakılabilmesi özellikle yeni risk faktörlerine bakılamaması diğer bir sınırlayıcı faktördü. Bu durum parametrelerin tahmin gücünü, kendi aralarında kıyaslanabilirliğini ve geçerliliğini azaltabilmektedir.

SONUÇ

1. Sonuç olarak; çalışmamız benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, kadın hasta grubunda santral aort basıncı ve güçlendirme indeksi seviyeleri yüksek saptanmıştır. Elde edilen veriler sonucunda kadın hasta grubunda her iki parametreye etki eden başka bir faktörün varlığı akla gelmektedir. Bu farklılığın öncelikle cinsiyet hormonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir.
2. Hipertansif olgularda sigara içimi, KD hastalıklarla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiş olmakla beraber bizim çalışmamızda bu ilişki sigara içen kadın hastalarda güçlendirme indeksi artışı ile ortaya konmuştur.
3. Çalışmamız sonuçları arteriyel sertlik parametreleri ile kalp damar risk faktörleri arasında daha önce gösterilmiş olan ilişkileri desteklemektedir. Ayrıca, verilerimiz erkeklerle aynı kan basıncı düzeyine sahip kadınlarda daha yüksek bir santral aort basıncı ve güçlendirme indeksi varlığını telkin etmektedir.
4. Hasta sayısının az olmasına ve çalışmaya dahil edilen hastaların kadın ve erkek olarak iki gruba ayrılmasına rağmen, kadın hasta grubunun premenopozal ve postmenopozal alt gruplar olarak ayrı ayrı incelenmemesi, cinsiyet hormonlarının arteriyel sertlik parametreleri üzerine etkisi tam olarak ortaya konulamamıştır. Cinsiyet hormonlarının arteriyel sertlik parametreleri üzerine etkisini araştırmak üzere yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. JAMA; 289:2363-9, 2003.
2. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoglu E, Caglar S: Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens, 23(10):1817-1823, 2005.
3. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor:Prevention and treatment. JAMA; 275: 1571-1576, 1996.
4. Subcommittee G.1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens;17:151-83, 1999.
5. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB. Excess mortality among blacks and whites in the United States. N Engl J Med;335:1552-8, 1996.
6. Whitworth JA, Chalmers J. World health organisation-international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. . Clin Exp Hypertens. Oct-Nov;26(7-8):747-52, 2004.
7. Fisher D L N, Williams H G. Hypertensive Vascular Disease. In Dennis L Kasper et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th Ed USA: The McGraw-Hill Companies; 1463-1481, 2005.

- 8.** Battegay E, Lip G, Bakris G: Hipertansiyonda Vasküler Fonksiyon: Endotel Kaynaklı Faktörlerin Rolü. In: Hipertansiyon Temelleri ve Uygulama. Edited by Kozan Ö. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık; 99-118, 2009.
- 9.** Kharbanda RK, Deanfield JE: Functions of the healthy endothelium. *Coron Artery Dis*, 12(6):485-491, 2001.
- 10.** Treasure CB, Klein JL, Vita JA, Manoukian SV, Renwick GH, Selwyn AP, Ganz P, Alexander RW: Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels. *Circulation*, 87(1):86-93, 1993.
- 11.** Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 323(1):22-27, 1990.
- 12.** Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340(8828):1111-1115, 1992.
- 13.** Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension*; 21: 929-933, 1993.
- 14.** Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br J Pharmacol*. Jun;157(4):527-36, 2009.

- 15.** Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH: Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*, 281(7):634-639, 1999.
- 16.** Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson AC, Kostis WJ, Lacy CR: Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens*, 14(8 Pt 1):798-803, 2001.
- 17.** Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*, 352(9137):1347-1351, 1998.
- 18.** Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM: Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99(18):2434-2439, 1999.
- 19.** T. Heitzer, T. Schlinzig, K. Krohn, T. Meinertz and T. Munzel, Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104 ;2673–8, 2001.
- 20.** Galis ZS, Khatri JJ: Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res*, 90(3):251-262, 2002.
- 21.** Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ, de Leeuw PW, Dollery CT, Fletcher AE, Forette F, Leonetti G, Nachev C, O'Brien ET, Rosenfeld J, Rodicio JL, Tuomilehto J, Zanchetti A.: Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with

isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. Sep 13;350(9080):757-64, 1997.

22. Fabio Tavora, Robert Kutys, Ling Li, Mary Ripple, David Fowler, Allen Burke Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis *Cardiovascular Pathology*, Volume 19, Issue 3, May-June, Pages e61-e68, 2010.

23. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004.

24. Michaela Bertuzzi, Sc.D.,a Eva Negri, Sc.D.,a,* Alessandra Tavani, Sc.D.,a and Carlo La Vecchia, M.D Family history of ischemic heart disease and risk of acute myocardial infarction ,*Preventive Medicine* 37:183–187, 2003.

25. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*; 364:937, 2004.

26. MARIO CIRUZZI, MD, PALMIRA PRAMPARO, MD, OSVALDO ESTEBAN, MD, Case-Control Study of Passive Smoking at Home and Risk of Acute Myocardial Infarction *JACC* Vol. 31, No. 4 March 15,:797–803, 1998.

27. Yusuf, S, Hawken, S, Ounpuu, S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*; 364:937, 2004.

28. Gösta H. Dahlén, Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease, *Atherosclerosis* Volume 108, Issue 2, August, Pages 111-126, 1994.

- 29.** Mikko Syväne, Roslyn A. Whittall, Ursula Turpeinen, Markku S. Nieminen, M. Heikki Frick, Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis, *Atherosclerosis* Volume 172, Issue 2, February, Pages 267-272, 2004.
- 30.** 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) *EurHeart J*, 28(12):1462-1536, 2007.
- 31.** Chobanian Av ve ark. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection evaluation and treatment of high blood pressure (JNC VII). The JNC VII Report *JAMA*;289:2560–2572, 2003.
- 32.** Kannel WB, Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA*; 275: 1571-1576, 1996.
- 33.** National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med*:153-186, 1993.
- 34.** Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A: Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. *Eur Heart J*, 23(7):528-535, 2002.
- 35.** Lewington S, Clarke R, Collen SR, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective studies collaboration – Lancet*; 360:1903-1913, 2002.

- 36.** World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life, Geneva, Switzerland: World Health Organization-2002.
- 37.** Mahaini R, Mahmoud H. Maternal health in the eastern Mediterranean region of the World Health Organization. *East Mediterr Health J.* Jul;11(4):532-8, 2005.
- 38.** Burt VL, Whelton P, Brown C, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1991. *Hypertension*; 25:305-313, 1995.
- 39.** Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, Karatan O, Erdem Y, Hasanoglu E, Caglar S: Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens*, 28(2):240-244, 2010.
- 40.** Boersma E, Keil U, De Bacquer D, De Backer G, Pyorala K, Poldermans D, Leprotti C, Pilotto L, de Swart E, Deckers JW, Heidrich J, Sans S, Kotseva K, Wood D, Ambrosio GB: Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease. *J Hypertens*, 21(10):1831-1840, 2003.
- 41.** Leitschuh M, Cupples LA, Kannel W, Gagnon D, Chobanian A: High-normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 17(1):22-27, 1991.
- 42.** Kaplan NM: *Clinical Hypertension* 8th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, , p 63, 2002.
- 43.** Iliodau A, Lichenstein P, Morgenstren R, et al. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associations with

polymorphisms in the renin-angiotensin – aldosterone system. J. Hypertens.; 20: 1543 – 1550, 2002.

44. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasocanstriction – volume relationship. J. Hypertens.; 6: 763-777, 1988.

45. Forte RP, Copland M, Smith LM, Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. Lancet; 349:837-842, 1997.

46. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. Dis Model Mech.; 2: 231-237, 2009.

47. Metabolik sendrom klavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2009.

48. Önder Remzi, Barutcuoglu Burcu. Endotel. İyi isler Matbaası, 2005.

49. Glasser SP, Selwyn AP, Ganz P: Atherosclerosis: risk factors and the vascular endothelium. Am Heart J, 131(2):379-384, 1996.

50. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. N Engl J Med, 323(1):27-36, 1990.

51. Lefer AM, Lefer DJ: The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. Cardiovasc Res,32(4):743-751, 1996.

- 52.** Pothula A, Serebruany VL, Gurbel PA, McKenzie ME, Atar D: Pathophysiology and therapeutic modification of thrombin generation in patients with coronary artery disease. *Eur J Pharmacol*, 402(1-2):1-10, 2000.
- 53.** Lerman A, Burnett JC. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*; 86:12-19, 1992.
- 54.** Galle J, Quaschnig T, Seibold S, et al. Endothelial dysfunction and inflammation : what is the link? *Kidnet Int Suppl*; 84:45-49, 2003.
- 55.** Hartge M, Pharm B, Kintscher U, Unger T. Endothelial dysfunction and its role in diabetic vascular disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 35 551-560, 2006.
- 56.** Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, Carrero JJ, Caglar K, Eyileten T, Sonmez A, Cakir E, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Stenvinkel P, Lindholm B, Axelsson J. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin. *Nephrol Dial Transplant*. May;23(5):1621-7, 2008.
- 57.** Roquer J, Segura T, Serena J, Castillo J. Endothelial dysfunction, vascular disease and stroke: the ARTICO study. *Cerebrovasc Dis*.; 27 Suppl 1:25-37, 2009.
- 58.** Foley RN, Parfrey PS ve Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*.; 9 (12 Suppl):16-23, 1998.
- 59.** Egashira K. Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circ J*. Jun;66(6):529-33, 2002.

- 60.** Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Macharado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol.* Feb 23;5:4, 2006.
- 61.** Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32, 2004.
- 62.** Kleinbongard P, Dejam A, Lauer T, Jax T, Kerber S, Gharini P, Balzer J, Zotz RB, Scharf RE, Willers R, Schechter AN, Feelisch M, Kelm M. Plasma nitrite concentrations reflect the degree of endothelial dysfunction in humans. *Free Radic Biol Med.* Jan 15;40(2):295- 302, 2006.
- 63.** Endemenn DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol.* Aug;15(8):1983-92, 2004.
- 64.** Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med.* Jan;122(1):10-8, 2010.
- 65.** Arnett DK, Evans GW, Riley WA Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor. *Am J Epidemiol* 140:669–682, 1994.
- 66.** O'Rourke MF, Gallagher DE Pulse wave analysis. *J Hypertension* 14:147–157, 1996.
- 67.** Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 33:1111–1117, 1999.
- 68.** Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: *The Mechanics of the Circulation.* New York, Oxford University Press, pp243-349, 1978.

- 69.** Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*;107: 2864-2869, 2003.
- 70.** O'Rourke MF. *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh:Churchill 1982.
- 71.** Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Medical & Biological Engineering*, 10:327–335, 1972.
- 72.** Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al: A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37:1236-1241, 2001.
- 73.** Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 38: 274 –279, 2001.
- 74.** Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*;45:592–596, 2005.
- 75.** Syeda B, Wolf MG, Denk S, Pichler P. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*.;16: 356-362, 2003.
- 76.** Asmar R. Arterial Pulse Wave. In: Asmar R, editor. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity, Clinical Applications*. Paris: Elsevier;. p. 17-19, 1999.

- 77.** Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens*;22:511–517, 2004.
- 78.** Chen C-H, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation*;95:1827–1836, 1997.
- 79.** Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*;38:932–937, 2001.
- 80.** Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466, 2001.
- 81.** Wilkinson IB, MacCallum H, Hopper PC, et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *J Physiol*;530:541–550, 2001.
- 82.** Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*;15:24–30, 2002.
- 83.** Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*;80:1652- 1659, 1989.
- 84.** Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al: Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4:405-417,1970.

- 85.** Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central artery pressure in humans. *The Journal of Physiology*, 525:263–270, 2000.
- 86.** Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al.. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*, 113:664–70, 2006.
- 87.** Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al.. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects .70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21:2046–50, 2001.
- 88.** Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. Aug;31(15):1865-71, 2010.
- 89.** Aoki A, Kojima F, Uchida K, Tanaka Y, Nitta K. Associations Between Vascular Calcification, Arterial Stiffness and Bone Mineral Density in Chronic Hemodialysis Patients. *Geriatrics and Gerontology International*, 9: 246-252, 2009.
- 90.** Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R. Dominance of Traditional Cardiovascular Risk Factors Over Renal Function In Predicting Arterial Stiffness in Subjects with Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25: 853-861, 2010.
- 91.** Noor A. Jatoi, Paula Jerrard-Dunne, John Feely, Azra Mahmud. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. *Hypertension*.;49:981-985, 2007.

- 92.** Azra Mahmud ,John Feely. Effects of passive smoking on blood pressure and aortic pressure waveform in healthy young adults – influence of gender. *Br J Clin Pharmacol* 57,:1 37–43 37
- 93.** Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds *Werner and Ingbar's the thyroid*, 8th Ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 777–782, 2000.
- 94.** Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki MFlow-mediated, endothelium dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism and high-normal serum thyrotrophin (TSH) values. *Thyroid* 7:411–414, 1997.
- 95.** Obuobie K, Smith J, Evans LM, John R, Davies JS, Lazarus JH. Increased central arterial stiffness in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct;87(10):4662-6, 2002.
- 96.** Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Hiura Y, Shirakawa K, Yamada S, Henmi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. Increased pulse wave velocity in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan;91(1):154-8. Epub 2005 Oct 18, 2006.