

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Saniye ŞEN

**PRİMER HİPERTANSİYONDA DİYETLE TUZ
DÜZENLENMESİNİN METABOLİK, RENAL
GÖSTERGELER VE RENİN-ANJİOTENSİN
SİSTEMİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. H. Murat TEK

EDİRNE-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim dönemim boyunca ve tez çalışmam sırasında değerli fikirleriyle bana yol gösteren hocam Sayın Prof. Dr. Saniye ŞEN'e, eğitim sürecime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan İç Hastalıkları AD'deki tüm hocalarıma, tezimin hazırlanması sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen, bana her konuda yol gösteren Yrd. Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ'a, Biyokimya Laboratuvarı'ndan Kimyager Bora DEMİRKAN ve Asuman DEMİR'e, Nükleer Tıp Laboratuvarı'ndan Yüksek Kimyager Şükran ÇİFTÇİ'ye, Nükleer Tıp Laboratuvarı çalışanlarına, Hematoloji Laboratuvarı çalışanlarına, uzman ve asistan arkadaşlarıma, Nefroloji Kliniği hemşire ve çalışanlarına saygılarımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HİPERTANSİYON TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ.....	3
HİPERTANSİYON PATOGENEZİ.....	5
HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI.....	9
HİPERTANSİYON TEDAVİSİ.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
BULGULAR.....	26
SONUÇLARIN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
TARTIŞMA.....	56
SONUÇLAR.....	68
ÖZET.....	71
SUMMARY.....	74
KAYNAKLAR.....	76
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin converting enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Ang I	: Anjiotensin I
Ang II	: Anjiotensin II
AT 1	: Anjiotensin II T1 reseptörü
AT 2	: Anjiotensin II T2 reseptörü
CRP	: C-reaktif protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
EDTA	: Diamin tetra asetik asit
ES	: E-selektin
ESC	: European Society of Cardiology (Avrupa Kardiyoloji Derneği)
ESH	: European Society of Hypertension (Avrupa Hipertansiyon Derneği)
GFR	: Glomerular filtration rate (Glomerüler filtrasyon hızı)
Hct	: Hematokrit
hemNa⁺	: Hemolizat sodyumu
HRP	: Hipertansif retinopati
HSCRP	: High sensitivity C-reactive protein (Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein)
HT	: Hipertansiyon
idNa⁺	: İdrar sodyumu
JNC	: Joint National Committee (Birleşik Ulusal Komite)
KB	: Kan basıncı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MA	: Mikroalbuminüri
NAG	: N-asetil beta-D glukozaminidaz
NO	: Nitrik oksit
Plt	: Platelet (Trombosit)
PS	: P-selektin
RAS	: Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi
SKB	: Sistolik kan basıncı
srKr	: Serum kreatinini
TG	: Trigliserit
TK	: Total kolesterol
UAE	: Urinary albumin excretion (Üriner albumin ekskresyonu)
ÜA	: Ürik asit
VDKH	: Vasküler düz kas hücresi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
vWF	: von Willebrand faktör

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Hipertansiyon (HT), diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de oldukça sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Sağlık kuruluşlarına ayaktan yapılan başvuruda ve tedavi giderlerinde ilk sırayı alan HT'nin prevalansı Amerika'da %29, Avrupa'daki gelişmiş ülkelerde %44'e ulaşmıştır (1). Ülkemizde görülme sıklığı %31,8 olarak bildirilmiştir (2).

HT paleolitik genlerle taşınır ve çoklu çevresel etmenlerin yol açtığı poligenik değişimlerle gelişir. Otozomal dominant eğilimli genetik yatkınlık, yaş, cins, ırk gibi değiştirilemez özellikteki nedenlerin yanı sıra sedanter yaşam, düşük doğum ağırlığı, obezite, stres, beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir özellikteki etmenler de HT gelişiminde önemli rol oynamaktadır. HT, hızlandırdığı aterosklerozla yüksek oranda hedef organ hastalıklarına yol açar. Günümüzde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kardiyovasküler hastalıkların birincil nedeni HT'dir. İnmelerin %50-75'i, miyokard infarktüsü-konjestif kalp yetmezliğinin %45-55'inden sorumlu olan HT, ABD'de diyaliz tedavisindeki hastaların %27'sinde renal yetmezlik nedenini oluşturmaktadır (3,4). Ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği nedenlerinde ikinci sıraya yükselmiştir (5). Kan basıncının (KB) şiddeti ve süresi ile organ hastalıklarının gelişimi artmaktadır. Bu nedenle KB'nin etkin biçimde düşürülmesi ile morbidite ve mortalite önemli derecede azaltılabilir. KB'nin düşürülmesi ve organ hasarlarının önlenmesinde, fiziksel aktivitenin artırılması, tuz ve alkol alımının kısıtlanması, sigaranın bırakılması, doymuş yağ ve kolesterolden fakir, magnezyum, kalsiyum içeren, potasyumdan zengin diyetle beslenmeden önemli derecede yarar sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, sadece diyetle sodyum alımının 80–100 mmol ile sınırlandırılmasının KB'yi 4–6 mmHg azalttığı ve antihipertansif ilaçların etkinliğini

artırabileceği gösterilmiştir. Tuz alımının kısıtlanmasına ek olarak, doymuş yağların azaltılması, potasyumlu yiyeceklerin artırılması ile bu etkiler daha da belirginleşmekte ve tek ilaçla farmakolojik tedavi kadar KB düşüşü sağlanabilmektedir (6).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi'nin (RAS) anjiotensin dönüştürücü “converting” enzim (ACE) inhibitörleri kullanılarak bloke edilmesinin HT tedavisindeki önemi bilinmesine karşın, primer HT patogenezindeki rolü tam anlamıyla açıklanabilmiş değildir. Anjiotensin II (Ang II), anjiotensin II AT 1 reseptörüne (AT 1) bağlanarak renal proksimal tübüllerden direkt ve aldosteron artışına yol açarak Na^+ ve su tutulumunu, vasküler düz kas hücre (VDKH) proliferasyon ve konstriksiyonunu artırarak HT gelişiminde ve fibrozis artırıcı etkisiyle organ hastalıklarının oluşumunda önemli rol oynar.

Hipertansiyonun erken evrelerinde, renal hemodinamik ve yapısal değişiklikler gelişebilmesine karşın, renal fonksiyonlar normal bulunmaktadır. Ancak duyarlı göstergelerin kullanılmasıyla patoloji belirlenebilir. Glomerüler etkilenmenin erken evre göstergesi olan idrarla albumin atılımı (UAE) ve tübüler etkilenmenin erken evre göstergesi olan N-asetil beta-D glukozaminidazın (NAG) idrarla atılımındaki artışın, renal hemodinamik ve/veya yapısal erken değişiklikleri göstermekte ve giderek önem kazanmaktadır (7).

Ateroskleroz, lipid birikim hastalığı olmasının yanı sıra aynı zamanda da kronik enflamatuvar bir olaydır. Bu nedenle yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (HSCR) gibi enflamasyon belirteçlerinin ölçümü ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riskinin belirlenmesinde kullanılabilir (8). Aterosklerozun oluşumunda ilk basamak vasküler endotelin fizyolojik fonksiyonlarının bozulmasıdır. Endotelde yapımı ve salınımı artan glikoprotein yapıdaki adezyon molekülü E-selektin (ES), lökositlerin endotele adezyonunu kolaylaştırarak aterogeneze katkıda bulunur (9,10). Hasarlı endotel hücresinden von Willebrand Faktörü (vWF) salınımı artar (9–11). Endotelde fibrinojenin yıkımı azalarak, plazma düzeyi yükselir (12). Trombosit yüzeyinde yer alan, adezyon molekülü P-selektinin (PS) artışıyla, trombositlerin adezyonu ve agregasyonunda artış ile endotel hasarında hızlanma olur (9,10).

Çalışmamızda hafif-orta HT'lilerin erken evredeki sistemik ve renal vasküler fonksiyonlarını, metabolik değişikliklerini, RAS farklılıklarını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdık. Diyetle alınan tuzun düzenlenmesinin KB düzeyine; sistemik vasküler fonksiyon göstergelerinden vWF, fibrinojen, ES, PS, HSCR; glomerülo-tübüler vasküler göstergelerden idrarla UAE, NAG atılımına; metabolik yapıya ve RAS üzerine erken dönemdeki ve diyetle tedavinin altıncı ayındaki etkilerini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HİPERTANSİYON TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Erişkinlerde, farklı zamanlardaki en az iki ölçümde, sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg, diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üzerinde olması HT olarak tanımlanır. Diğer bir tanımlamada ise HT, gelecekte morbidite ve mortalite riskini artıran ve tedaviden yarar gören KB düzeyidir (13). HT'nin saptanması ve tedavisindeki amaç, yol açtığı hedef organ hasarlarına bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Bu nedenle, yüksek riskli bireyleri belirlemek, izlemek ve tedavi hedeflerini saptamak amacıyla günümüze kadar yapılan çalışmalar ışığında KB sınıflandırmaları yapılmaktadır. Bu amaçla periyodik olarak Avrupa HT Derneği - Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESH-ESC), Dünya Sağlık Örgütü, Amerikan Ulusal Birleşik Komitesi (JNC) HT'ye yaklaşım kılavuzu yayınlamaktadırlar. Tablo 1'de ESH-ESC Kılavuzu'na göre KB sınıflaması gösterilmiştir. KB değerlendirilmesine göre yapılan sınıflandırmaya ek olarak, kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları, diabetes mellitus ve eşlik eden diğer klinik durumların bilinmesi, hastalığın riski ve prognozunun değerlendirilmesini ve tedavinin düzenlenmesini kolaylaştıracaktır (14).

Vücut yapısı, boy, saç ve göz rengi gibi, kişilerin biyolojik özgünlüğü olan KB, bireyler arasında değişkenlik gösterir. Birçok biyolojik olay gibi gün içinde sirkadiyen ritm gösteren KB'de, günün erken saatlerinde yükselme, gece uykuda %10-20'lere varan düşüş olabilmektedir. Gece KB'de %10 üzerinde düşüş "dipper", düşüş olmaması ise "non-dipper" olarak adlandırılır. Gece düşüşü olmayan HT'de organ hasarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Yürüme, konuşma, egzersiz, yemek yeme, ev işi yapma, giyinme gibi günlük eylemlerle KB yükselebilmektedir. Ayrıca ev ortamında KB değerleri sürekli normal

olan hastaların %15-30 kadarında büro ve hastane ortamlarında KB'nin yükselmesi beyaz önlük HT, ya da izole klinik HT olarak tanımlanmaktadır (14). 24 saat izlenen ambulatuvar KB ölçümü beyaz önlük HT ayırımında kullanılmaktadır (16). Bu nedenle HT tanısı konulmadan önce, her hasta kendi özel durumu içinde değerlendirilmelidir.

Tablo1. Avrupa Hipertansiyon Derneği-Avrupa Kardiyoloji Derneği kan basıncı sınıflaması

GRUPLAR	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Yüksek Normal	130-139	85-89
1.derece Hipertansiyon	140-159	90-99
2.derece Hipertansiyon	160-179	100-109
3.derece Hipertansiyon	≥180	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	<90

Hipertansiyon prevalansı, çalışılan popülasyonun yaşı (17), ırksal yapısı (18) ve diyet alışkanlıklarına (19,20) göre değişmektedir. Amerikan Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirme Anketi sonuçlarına göre, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olarak tanımlanan HT, yetişkin Amerikan halkının %29'unda mevcuttur. Hastaların %70'inin hastalıklarının farkında olduğu, %59'unun antihipertansif tedavi almakta olduğu, bunların ancak %31'inde KB değerlerinin $<140/90$ mmHg olduğu bildirilmektedir. Avrupa ülkelerinde, 1990'larda yapılan anket ile HT prevalansı %44, KB $140/90$ mmHg'nin altında olan hipertansif hasta oranı ise %10'un altında bulunmuştur. Bu çalışmalarda, Avrupa'daki HT'li bireylerin üçte ikisi ile dörtte üçünün, Amerika'da ise yaklaşık yarısının hiç tedavi görmediği saptanmıştır (1,21). Ülkemizde Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği'nin, 18-80 yaş arası yaklaşık 5000 bireyin incelendiği çalışmasında HT prevalansı %31,8 bulunmuş, hastaların %62'sinin hastalıklarının farkında olmadığı, sadece %24'ünde KB'nin kontrol altında olduğu saptanmıştır (2).

Kırk yaş altında erkeklerde, yaş ilerledikçe de kadınlarda, HT prevalansı daha yüksek bulunmaktadır. Framingham Kalp Çalışmasında, 55-65 yaş arası normotansif olan erkek ve kadınlarda 80-85 yaşında HT gelişme riski %90 bulunmuştur (22). Yine bu çalışmada 55 yaş altındaki katılımcıların yarıdan çoğunda 10 yıl içinde HT geliştiği, erkeklere göre kadınların değişik KB düzeylerinde kardiyovasküler riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (23).

HİPERTANSİYON PATOGENEZİ

Total periferik direnç ve kardiyak debi, ortalama KB'yi belirlemektedir. Pek çok hormonal, biyokimyasal ve nöral olaylar KB regülasyonunda görev aldığından değişkenlerden birindeki artışa bağlı olarak HT gelişebilmektedir (24).

Yapılan çalışmalar HT'de güçlü bir ailesel kümelenmenin olduğunu göstermiştir (24). Bu durum çevresel ve genetik faktörlerin etkisine bağlı olabilir. HT prevalansının aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklı olması ve yerleşik toplumlarda KB düzeyi ve HT prevalansının endüstrileşmiş toplumlardan daha düşük olması çevresel faktörlerin, yaşam ve beslenme şeklinin etkisi ile açıklanabilir. Öte yandan tek yumurta ikizlerinden biri hipertansif ise diğesinde de HT olma riskinin çift yumurta ikizlerinden fazla olması, hipertansiflerin ailelerinde HT öyküsünün sık olması ve özellikle tuza duyarlı HT'lilerde bu ilişkinin belirginleşmesi, genetik yatkınlığın göstergesidir (25). Poligenik değişiklikler çevre, yaşam biçimi ve beslenme şekli ile ilişkilidir ve HT gelişiminde önemli yer tutmaktadır (26).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, intrauterin gelişme geriliği ve düşük doğum ağırlığı öyküsü olan insanlarda HT, obezite, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık gelişiminin daha fazla olduğu belirtilmektedir (27,28).

Sigara içimi, akut dönemde sistemik sempatik aktivite artışı ve renal sempatik uyarıyla intrarenal vazokonstriksiyona, kalp hızı ve KB'de artışa yol açar (29). Sigara direkt endotel hasarına yol açmasının yanı sıra yağ dokusundaki serbest yağ asitlerinin dolaşıma salınımını ve karaciğerde aterojenik lipidlerin sentezini uyarak, HT'lilerde sık gelişen dislipidemiye artırır (30). Obezlerdeki hemodinamik, hormonal ve nutrisyonel değişimin, HT oluşumunu etkilediği ileri sürülmekte, ancak bu etkileşimin mekanizması net olarak bilinmemektedir. Obezitede intravasküler volüm ve kardiyak debi artışı, yağ kitlesine bağlı insülin direnci gelişimi ve hiperinsülinemi, sempatik aktivite artışı olmaktadır (31,32). Artmış sempatik deşarj hedef organ hasarı gelişiminde de etkili olmaktadır (32). Hiperinsülineminin böbreklerden su - tuz geri emilimini ve tuza duyarlılığı arttırması, hücre membranlarında iyon transportunu etkilemesi, sempatik uyarıyı arttırması ve VDKH'de kalsiyum artışına yol açarak büyüme faktörlerini uyarmasının HT gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (27,33,34).

Primer Hipertansiyonda Böbreğin Rolü

Primer HT patogenezindeki temel olayın, böbreklerden tuz atılımındaki isteksizlik olduğu bildirilmektedir. Sağlıklı kişilerde, KB artışı ile böbreklerle su ve sodyum atılımı artar, kan volümü azalır ve KB normale döner (basınç – natriürezis fenomeni). HT oluşumunda ve devamında böbreklerin rolü olduğunu öne süren Guyton'un otoregülasyon

teorisi bugün kabul gören hipotezlerden biridir. HT gelişenlerde, normal KB düzeyini sağlayan böbreğin intrinsek natriüretik kapasitesinde defekt söz konusudur. Basınç natriürezisi temeline dayanan bu hipotezde, böbreklerden sodyumun atılamaması ile plazma volümü ve kalp debisi artmaktadır. Organ KB artışını önlemeye yönelik otoregülasyonun etkisiyle sistemik vasküler direncin artması, HT gelişimine yol açmaktadır (35)

Yapılan transplantasyon deneylerinde böbreğin tuz tutucu özelliğinin, HT gelişiminde önemli rol oynadığı ve bu kalıtsal defektin böbrek tubülüs hücrelerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca böbrekten sodyum atılım bozukluğunun yanı sıra renin ve nefron heterojenliği, nefron sayısının azlığına bağlı basınç natriürezisinin yeniden ayarlanmasının ve genetik mekanizmaların da HT gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (24).

Yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada, diyetle alınan tuz miktarının HT gelişimi ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Tuz tüketmeyen gelişmemiş toplumlarda HT prevalansı %1-2 gibi çok düşük düzeylerde. Bu topluluklardaki normotansiflerde yaşlanmayla birlikte KB’de yükselme olmamaktadır. Elliot ve ark. (20), geniş kapsamlı ve çok merkezli INTERSALT çalışması verilerine göre, idrardaki günlük sodyum atılımı ile KB arasında pozitif ilişki olduğunu belirtmişlerdir (20). Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) çalışmasında, diyetle alınan sodyumun kısıtlanması ile hipertansiflerde farmakolojik monoterapi kadar KB düşüşü olduğu bildirilmiştir (6). İdrarda günlük ortalama Na^+ atılımı 50 mmol olan topluluklarda, yaşlanmayla KB ve HT’de artış olmaması, HT gelişiminde diyetle alınan sodyum için bir eşik değerin olduğunu düşündürmektedir (24). Bu nedenle primer HT’li hastalar, tuz alımı ile KB artışı arasında ilişkiye göre, tuza duyarlı ve tuza dirençli olarak iki gruba ayrılır. Günlük 50 mmol üzeri Na^+ alımı ile KB’de artış olanlar ve/veya tuz kısıtlanması sonucu erken dönemde KB’de %10 ve daha fazla düşme olanlar tuza duyarlı, düşme olmayanlar ise tuza dirençli hipertansifler olarak değerlendirilir. Siyah ırkta daha fazla olan, yaşlanma ve obeziteyle artan tuza duyarlı HT gelişiminde, VDKH içinde sodyumla birlikte kalsiyum artışı, insülin direnci gelişimi, plazma katekolamin artışı ve genetik faktörler de rol almaktadır (24).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Memelilerde RAS, bir hormonal aktivite zinciri ile böbrek işlevlerini, sıvı - elektrolit dengesini ve KB’yi kontrol eder. RAS sisteminin KB kontrolündeki öneminin bilinmesine karşın, primer HT patogenezindeki rolü tam açıklanamamıştır. Bu sistem, dolaşımdaki RAS ve onunla bağlantılı olan, ancak bağımsız hareket eden doku RAS sistemi olmak üzere iki farklı kompartmandan oluşmaktadır (36).

Sistemik renin-anjiotensin sistemi: Renin, böbrek afferent arteriolü düz kas hücreleri arasındaki granüler hücreler tarafından sentezlenen ve jukstaglomerüler hücrelerce depolanan ve salınan, dolaşımdaki yarı ömrü 15-20 dakika olan glikoprotein yapıda bir enzimdir. Renal kan akımı ve perfüzyon basıncı değişikliği, vücut pozisyonu, beta adrenerjik aktivite artışı, vücut sıvı – elektrolit denge bozukluğu, macula densa'ya ulaşan sıvı ve Na^+ azalması renin salınımını etkiler (37). Anjiotensinojen, başta karaciğerde az miktarda da böbrek tubülüs hücreleri tarafından yapılan, karaciğer ve serebrospinal sıvıda depolanan alfa-2 globindir. Plazma yarı ömrü 4-16 saat olan anjiotensinojen, aktif renin tarafından anjiotensin I'e (Ang I) dönüştürülür. Plazma renin düzeyindeki hızlı oynamalara karşın, plazma anjiotensin seviyesi oldukça stabildir. Ang I, inaktif prohormon yapısında bir glikoprotein olup, plazma yarı ömrü 1-2 dakikadır (38). Ang I'in, yaklaşık %90'ı akciğerlerin vasküler endotelindeki ACE ile Ang II'ye dönüşür. Kininaz II olarak da bilinen ACE, genelde damar yatağı ve endotel hücre zarında bulunur. Aynı zamanda kallikrein-kinin sistemini etkileyerek bradikinin yıkımını da sağlar (39). ACE geni, 17. kromozom üzerinde lokalizedir. DD, DI, II olarak bilinen üç genotipi vardır. ACE etkisi ile oluşan Ang II, oldukça güçlü Na^+ -su tutucu etkili vazokonstriktör ajandır. Etkisini, hücre membranı üzerinde bulunan ve özgünlüğü oldukça yüksek olan AT 1 reseptörlere bağlanarak gösterir (40). Ayrıca aldosteron salınımını uyararak da Na^+ -su tutulumunu artırır.

Dört tip Ang II reseptörü tanımlanmıştır. AT 1 reseptörü sistemin en önemli ve en iyi bilinen reseptörü olup, kardiyovasküler sistemde özellikle sol ventrikülde, böbrek glomerüllerinde, afferent ve efferent arteriol ve tubülüslerde, karaciğer, beyin, sürrenal medulla ve vücuttaki tüm dokularda bulunur. Voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını aktive ederek, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu yükselterek tirozin fosforilasyonuna yol açar.

Ang II, AT 1 reseptörleri ile şu etkileri oluşturmaktadır (41,42):

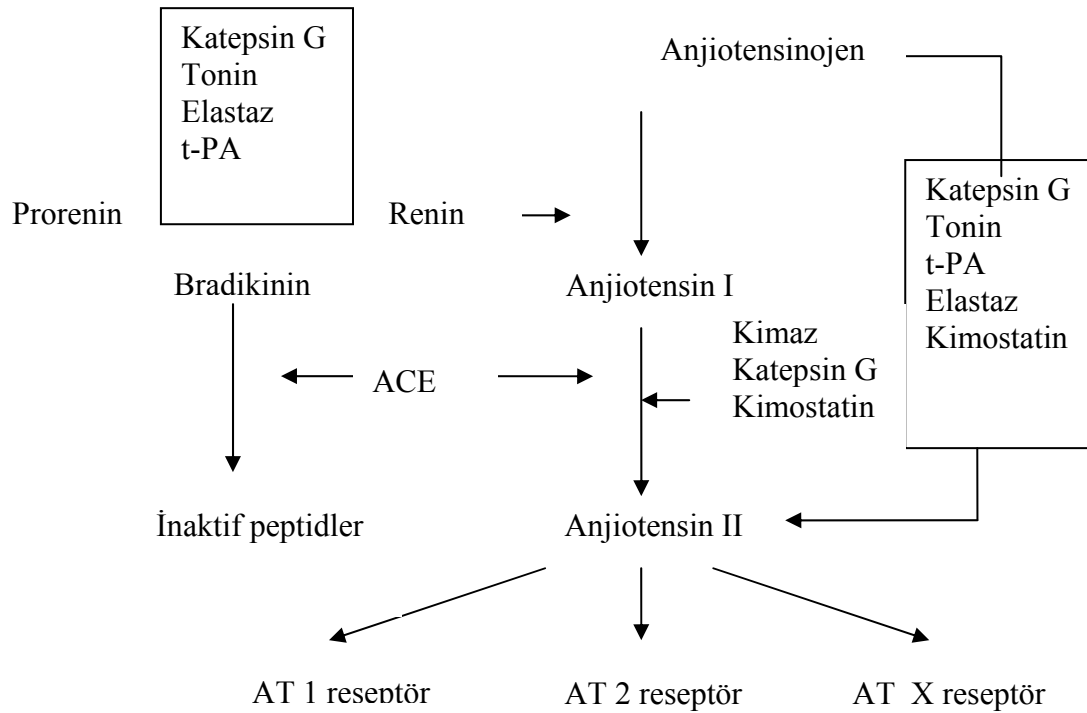
- Vazokonstriksiyon
- Tuz ve yiyeceğe iştahı artırma
- Direkt Na^+ ve su tutulumu
- Kardiyak kontraktilite artışı
- Miyosit ve VDKH hipertrofisi
- Hücre proliferasyonu
- Renal kan akımını düzenleme
- Endotelin sekresyon artışı
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAİ-1) artışı

- Oksijen radikallerinin artması
- Antidiürezis (hipotalamik ADH salınımının artmasına bağlı)
- Aldosteron salınımı ve katekolamin artışı
- Büyüme faktörleri artışı
- Fibroz doku oluşumu

Anjiotensin II'nin T 2 reseptörlerinin (AT 2) etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, AT 2 reseptörlerinin etkilerini antagone etmektedir. Fetal mezenkimal dokular, sürrenal, uterus, beyin, kalp ve böbrek glomerülleri afferent ve efferent arteriolü ile endotel hücrelerindeki AT 1 reseptörlerinin uyarılması ile apoptozis, vazodilatasyon, natriürezis, antiproliferasyon, doku harabiyetinin iyileşmesi ve nitrik oksit (NO) sentezinde artış meydana gelmektedir. AT 3 reseptörleri ilk kez fare nöroblast hücrelerinde gösterilmiş olup yapı, fonksiyon ve dağılımları araştırılmaktadır. AT 4 reseptörleri merkezi sinir sisteminde (kognitif motor, sensoriyal bölgelerinde) yerleşmiş ve uyarılmaları ile fibroblastlardaki DNA sentezini arttırdığı bildirilmiştir (40,42).

Anjiotensin III (2-7,13), Ang II'nin biyolojik olarak aktif bir yıkım ürünü olup, ACE dışı endopeptidazlar aracılığıyla Ang I'den de meydana gelebilmektedir. Anjiotensin IV (3-8) anjiotensin III'ün yıkım ürünüdür. Anjiotensin III (1-7) ilginç ve önemli bir peptid olup hem Ang I'den direkt olarak hem de Ang II'nin yıkımı ile meydana gelir. Bu peptidin prostasiklin ve NO salgılanmasını uyarak vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (43).

Lokal renin-anjiotensin sistemi: Yaklaşık %10-20'si plazmada olan RAS'ın, %80-90'ı dokularda bulunmaktadır. Pulmoner damar yatağı dışındaki ACE dışı diğer peptidazların etkisi ile böbrek damar endoteli, karaciğer, kalp, sürrenal korteks, beyinde Ang II oluşmaktadır. Dolaşımdaki RAS, endokrin etki göstererek KB'de akut değişikliklere yol açar. Dokudaki RAS ise otokrin ve parakrin etkiler ile vasküler yapı ve fonksiyonlarda uzun süreli değişikliklere yol açar. Bu nedenle HT gelişiminin yanı sıra vasküler ve kardiyak hipertrofi oluşumu, renal hasar gibi değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle böbrek peritübüler kapillerler ve proksimal tubülüsdeki lokal RAS, sistemik RAS'a göre 1000 kat daha fazla konsantrasyonda olduğundan böbrekteki etkisi, sistemik olandan çok daha güçlüdür. Ayrıca kimaz, tonin ve "kimostatin sensitive angiosensitive II generating enzyme" (CAGE), kardiyovasküler sistemde Ang I'den Ang II üretiminde en etkili enzimlerdir. Bunlardan başka elastaz, tonin, doku plazminojen aktivatörü gibi enzimler de anjiotensinojenden, doğrudan Ang II üretimini katalize ederek lokal RAS işleyişine katkıda bulunurlar (44-46). Şekil 1'de RAS kısaca özetlenmektedir.



Şekil 1. Renin anjiotensin aldosteron sistemi

t-PA: Doku plazminojen aktivatörü.

HİPERTANSİYONDA HEDEF ORGAN HASARI

Günümüzde ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kardiyο-serebrovasküler hastalıkların birincil nedeni HT'dir. Tedavi edilmeyen veya iyi kontrol altına alınmayan HT'de iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme, böbrek yetmezliği sık gelişir ve KB şiddeti arttıkça kardiyovasküler mortalite de artmaktadır (3-5).

Vasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyonda, küçük arter ve arteriollerde oluşan dejeneratif değişiklikler, birçok organı hedef durumuna getirir. Hedef organ hasarı ve komplikasyonların ortaya çıkmasında, vasküler değişiklikler ve hasarlanmalar temel rol oynamaktadır. HT'nin erken döneminde, arter duvarının media tabakası, ötrofik ve yeniden şekillenme döneminin başlangıcında normal bireylerdekinden farksızdır. Zamanla, periferik direncin artması ile küçük arterlerdeki VDKH lümene doğru hareket ederek damar lümeninin daralmasına yol açar. Ang II ve endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin yanı sıra, hücre adezyon molekülleri ve matriks komponentlerindeki değişimler, ötrofik yeniden şekillenme evresi sırasında VDKH'nin

göçünde rol alabilir. KB'deki yüksekliğin devam etmesiyle vasküler hipertrofi belirginleşir, media tabakası kalınlaşır. Bu evreye hipertrofik yeniden şekillenme “remodeling” evresi denir (48). Arter duvarındaki erken evre değişiklikler, KB artışının yol açtığı duvar stresini düşürerek, basıncın damar duvarına yapacağı mekanik zararları azaltır. Ancak, “remodeling” ile oluşan değişiklikler, damar duvarını vazokonstriktör streslere karşı daha duyarlı hale getirir. Vasküler yeniden şekillenme sürecindeki hücre büyümesindeki artış, hücre migrasyonu ve ekstrasellüler matriks modifikasyonu gibi değişiklikler ve apoptozisin azalması ile hücre duvarında hiperplazi oluşur (49,50).

Vasküler endotel, damar düz kas tonusunun düzenlenmesinde, hemostaz dengesine, hücre proliferasyonuna, immünolojik olaylara aracılık eden endokrin, parakrin, otokrin görevi olan bir organdır. Endotel hücreleri vazodilatatör, antiadeziv ve non-trombojenik özellikleri ile kanın akıcılığını sağlar ve plazmanın sadece %0,6'sının geçişine izin vererek volümünü korur. Bu hücreler adeziv proteinler, kollajen, fibronektin, laminin, vitronektin ve vWF içeren bazal membranı ve ekstrasellüler matriks proteinlerini de sentezler ve salgılar. Endotel kendi yüzey trombomodulinini ve heparan sülfatını sentezleyip sekrete ederek kan koagülasyonunu inhibe eder. Doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz ve plazminojen aktivatör inhibitörlerini sentez ve sekrete ederek hemostaz dengesini düzenler. Başta Prostaglandin (PGI₂) ve NO olmak üzere vazodilatör, antiagregan maddeleri ve vazokonstriktör olan endotelin-1, Ang II'yi üreterek vasküler tonusu düzenler. Ayrıca, enflamatuvar olaylarda sentezlediği adezyon molekülleri aracılığıyla yaşamsal öneme sahiptir (51).

Vasküler endotelin fonksiyonu ve hemostaz dengesi, KB artışı ile bozulur. HT'nin devam etmesi ile endotelde vazodilatasyon yapan NO yapımı azalır ve anjiyotensin, endotelin gibi vazokonstriktörlerin yapımı artar. Sağlıklı endotelin antiadeziv, antiagregan, fibrinolitik ve vazodilatör özellikleri bozulur. Endotel fonksiyonunun bozulması sonucu artan trombin ile aktive olan trombositlerin, nötrofillerin, monositlerin damar duvarına kemotaksisi adezyonu ve agregasyonu hızlanır. Endotelde fibrinojen yıkılımı azalır, vWF'nin subendotelden endotel yüzeyine salınımı artar. vWF'nin reseptörleri aracılığı ile trombositlerin fibrinojene ve subendotele bağlanması ve agregasyonu artar. Trombositlerin üzerinde bulunan, adezyon molekülü olan P-selektin ve endoteldeki E-selektin düzeylerinin artması da trombosit ve lökositlerin endotele bağlanmasını güçlendirir (10,11). Endotel ve trombositlerdeki düzeyi artan bu adezyon moleküllerinin, plazmada bulunan eriyik “solubl” şekilleri de artar (10,11). Trombositlerden salınan, vazoaaktif aminler ve peroksidasyon ürünleriyle geçirgenliği artan endotelden, subendotele düşük dansiteli lipoprotein (LDL) geçişi ve oksidasyonu hızlanır. KB

artışı ile yapımı artan Ang II, serbest radikal yapımını ve LDL oksidasyonunu artırır. Subendotele geçişi artan monositlerin makrofajlara dönüşerek, okside lipoproteinleri fagosit etmesiyle köpük hücreleri oluşur ve ateroskleroz süreci başlar (52). Lökositlerin oynadığı bu temel rolden de anlaşılacağı üzere ateroskleroz enflamatuvar olaylar zinciridir. Bu nedenle C-reaktif protein (CRP) gibi enflamasyon belirteçleri ateroskleroza değerlendirmede kullanılmaktadır. Çalışmalar, CRP'nin fizyolojik düzeylerdeki farklılıklarının dahi ateroskleroz ve bunun neden olacağı kardiyο-serebrovasküler komplikasyon riski için gösterge olduğunu bildirmektedir (8). Ancak, rutin yöntemlerle yapılan ölçümlerin küçük değişiklikleri göstermede yeterli duyarlılıkta olmaması nedeniyle daha sensitif olan HSCRP yöntemi geliştirilmiştir.

Hipertansif hastalardaki NO yapımının azalması, Ang II aktivasyonuna bağlı süperoksit radikal artışı ile NO'nun okside olarak fonksiyonunun bozulması ve endotel kaynaklı vazokonstriktör maddelerin artması sonucunda endotel vazodilatasyonu bozulur. Fonksiyonu bozulan endotelde, KB'deki artış ve komplikasyonların oluşumu hızlanır. Benzer şekilde diabetes mellitus ve dislipidemi olgularında da endotelial vazodilatasyon bozulmaktadır (13,53).

von Willebrand Faktörü: Damar endotel hücreleri ve megakaryositlerde sentezlenen, heterojen ve multimerik yapıda bir glikoproteindir. Endotel hücreleri dışında plazmada, subendotelial dokuda ve trombositlerde bulunur. Plazmada bulunan vWF multimerlerinin molekül ağırlıkları 400.000-20.000.000 dalton arasında değişmektedir. Endotel ve trombositlerde özgün reseptörleri bulunan vWF'nin iki önemli işlevi vardır. İşlevlerinden biri faktör VIII molekülünün koagülan aktiviteye sahip olan parçasının (faktör VIII:C) dolaşımında taşınması ve stabilizasyonunu sağlamak, diğeri ise trombositlerin hasara uğramış subendoteldeki kollajen dokuya yapışmasını kolaylaştırmaktır. Trombosit adezyonunda en aktif rol alan, büyük multimerler olup plazmadaki yarılanma ömrü bir kaç saattir. Endotoksinler, kompleman, interlökin-1, interferon, fibrin, radyasyon, östradiol, yaygın damar içi pıhtılaşması ve KB artışı ile oluşan mekanik etkilerle endotel yapısını ve fonksiyonunu etkileyen olaylar sonucu vWF salınımı artmaktadır. Aterosklerozun ilerlemesinde ve HT'ye bağlı endotel hasarında rol alan vWF'nin plazma düzeyi hipertansiflerde erken dönemde artmakta ve antihipertansif tedavi ile azalmaktadır (10,11,51). Vasküler hasar mekanizmalarında önemli yer alan vWF ve fibrinojen, vasküler endotel etkilenme göstergeleri olarak kullanılmaktadır (7,54,55).

Fibrinojen: Trombüsün yapısını oluşturan fibrinin kaynağıdır. Karaciğer hücreleri tarafından sentezlenen ve endotelde enzimatik yolla yıkılan 340.000 dalton molekül ağırlığında, plazma ve trombositlerin α granüllerinde bulunan solubl bir plazma glikoproteindir. A α , B β ve gama adı verilen üç çift polipeptid zincirin birleşmesi ile oluşur (54). Akut faz reaktanı olan fibrinojenin plazmadaki düzeyleri hem kalıtsal hem de çevresel faktörlerce belirlenmektedir. Diğer immün faz reaktanlarına benzer şekilde hamilelik, enfeksiyon, malignite ve travma ile plazma düzeyleri artmaktadır. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroza yol açan HT’de de plazma düzeyi yükselir (7). Fibrinojen ile trombositlerin kümeleşmesi, büyük ve rezistan fibrin pıhtılarının artışına ve kanın akışkanlığının bozulmasına yol açar. Bu nedenle fibrinojen artışının, koroner hastalık ve aterosklerozda risk belirleyici olduğu belirtilmiştir. Genel popülasyonda fibrinojen artışının koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalıklar ve periferik vasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Plazma fibrinojen düzeyi hedef organ hasarı gelişen hipertansiflerde, gelişmeyenlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur (12). Ülkemizde yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, kadın cinsiyet, yaşlanma, sigara içimi, obezite ve sedanter yaşamla plazma fibrinojen düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (55). Esansiyel HT’lilerde, endotelyal hasara yol açan kardiyovasküler riskler arttıkça (sigara, yaş, cins, dislipidemi, diabetes mellitus ve hedef organ hasarı) plazma fibrinojen düzeyleri de artmaktadır (56).

P-selektin: Adezyon molekülleri olan selektin ailesinin bir üyesi olan PS, molekül ağırlığı 140.000 dalton olan bir glikoproteindir. Endotel hücresinde Weibel-Palade cisimciklerinde ve trombositlerde α -granüllerde depolanır. PS glikoprotein yapıdaki ligandlarına bağlanarak etki gösterir. Enflamatuvar uyarı olduğunda ekzositoz yolu ile luminal yüzeye taşınır. Fonksiyonu bozulan endotelden salınımı artan PS, lökosit ve monositlerin adezyonunu ve subendotele geçişini kolaylaştırır. HT ile aktive olan trombositlerin yüzeyinde de salınımı artar. Hem endotel hem de trombosit kaynaklı PS plazmaya da salınabilir. Plazmadaki bu formuna eriyik “solubl” PS denir. Trombosit yüzeyindeki PS artışı, trombosit aktivasyonunun göstergesidir ve artmış trombotik durumu gösterir. Hayvan deneylerinde, tromboz ve ateroskleroz oluşumunda PS’nin rolü olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insanlarda angina pectoris ve miyokard infarktüsünde, trombositlerde PS ekspresyonunda artış saptanmıştır (57,58). Sağlıklı kadınlarda yükselmiş “solubl” PS düzeylerinin gelecekte miyokard infarktüsü geçirme riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10,11,57).

E-selektin: Aktive olan endotelyal hücreler ES eksprese ederler. Diğer selektinler gibi ES de enflame olmuş endotel hücreleri üzerinde lökosit ve monosit adezyonunu kolaylaştırır.

ES trombosit etkileşimlerinde rol almaz ancak insanlarda aterosklerozda önemli rol oynadığına ilişkin kanıtlar vardır. ES genindeki hiperadeziv polimorfizm, miyokard infarktüsü insidansı artışı ile beraberdir (58). Plazmada eriyik halde bulunan ES, PS gibi in vivo olarak eksprese edilen ES ile doğrudan ilişkilidir ve artışı ateroskleroz geliştirme riski ile birlikte (10,11).

Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein: CRP karaciğerde sentezlenen pentraxin ailesinden kalsiyum bağımlı, ligand bağlayıcı plazma proteindir. Her biri 206 aminoasit rezidüsü bulunduran beş nonglikolize polipeptid subüniteden oluşur. Akut faz yanıtında görevlidir. Plazma lipoproteinlerine, hasarlı hücre membranlarına, fosfolipidlere, ribonükleoprotein parçalarına, apoptotik hücrelere ve mikroorganizma parçalarına bağlanarak komplemanın klasik yolunu aktive ederek enfeksiyon ve enflamasyonda görev alır. LDL'ye selektif bağlanabilmesi, aterosklerotik plaklarda depolanması, proenflamatuvar özellik göstermesi ve kandaki artışının kardiyο-serebrovasküler olaylarla ilişkili olması nedeniyle, CRP'nin vasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür (8,59). Fizyolojik sınırlarda olsa da CRP düzeyindeki farklılıklar KVH riskini değerlendirmekte önemlidir. Rutin yöntemlerin bu küçük farklılıkları değerlendirmede yetersiz kalması nedeniyle, daha sensitif bir yöntem olan HSCRP geliştirilmiştir. Yapılan geniş ölçekli prospektif epidemiyolojik çalışmalarda, artmış HSCRP düzeyinin miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı riskinde artış ile birlikte olduğu gösterilmiştir (8).

Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyonda en sık görülen kardiyak komplikasyon olan sol ventrikül hipertrofisi (LVH), sol ventrikül mutlak ağırlığının 200 gr üzerinde olmasıdır. Hipertansif bireylerde prevalansı %50'lere kadar ulaşan LVH'nin tanısında elektrokardiyografi, telekardiyografi ve ekokardiyografi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. LVH uzun dönemde KB yüksekliğinin en önemli komplikasyonlarından biri olup, kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür. KB yüksekliğinin süresini ve şiddetini yansıtan LVH, periferik direnç ve kardiyak iş yüküne yanıt olarak gelişmektedir. LVH'nin iki önemli sonucu iskemi ve aritmidir. Benzer KB düzeylerine karşın bazı hipertansif bireylerde LVH gelişmemesi yaş, cinsiyet, tuz alımı, vücut ağırlığı, sempatik sinir sistemi, genetik faktörler ve RAS aktivasyonunun etkili olduğunu düşündürmektedir. Bazı hastalarda HT'nin kontrolüne karşın LVH'nin geriletilmemesi de bu faktörlerin önemini göstermektedir. LVH varlığında HT'ye bağlı ölüm oranı da yaklaşık iki kat artmaktadır. Artmış kardiyak yükün sonucunda miyokardiyal kas kitlesi artışıyla ventrikül duvar kalınlığı artar ve ventrikül içi hacmin azalması ile oluşan

konsantrik hipertrofiyi izleyen volüm artışı ile birlikte eksantrik hipertrofi gelişir. LVH sonucu biriken kollajen ve oluşan fibrozis sol ventrikülün kompliyansını bozarak diyastolik disfonksiyona yol açar, zaman içinde sistolik fonksiyon da bozularak konjestif kalp yetmezliği gelişir. Koroner kalp hastalığı, inme, retinopati ve nefropati gibi diğer organ hasarları gelişimi ile ilişkili olan LVH, KB'nin düşürülmesi ile erken evrede gerileyebilmektedir. Meta-analiz verileri RAS'ı bloke eden ilaçların sol ventrikül kitlesini diğerlerine göre daha fazla azalttığını göstermektedir (60,61). Ayrıca diyetle tuz alımının azaltılması ile de KB regülasyonu sağlanabilir ve LVH gelişimi azaltılabilir.

Ateroskleroza hızlandıran KB artışının yarattığı mekanik travmaya bağlı, aterosklerotik plaktaki fibröz başlığın yırtılması sonucu lipid çekirdeği ile kanda bulunan protrombotik faktörler temasa geçer. Lipid çekirdeğinin güçlü trombojenik yapısından ötürü plak üzerinde trombüs oluşur ve bu durum akut koroner sendrom ile sonlanır. Hipertansiflerde, koroner arter hastalığı sıklığının sağlıklı bireylere göre beş kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (62,63).

Renal Komplikasyonlar

Gelişmiş ülkelerde renal yetersizlik nedenleri arasında diabetes mellitustan sonra ikinci sırayı HT almaktadır. Böbrek bozukluğu, HT süresi ve eşlik eden metabolik bozukluklarla artmaktadır. ABD'de düzenli diyaliz tedavisi görmekte olan hastaların yaklaşık %25-30'unda renal yetmezlik nedenini HT oluşturmaktadır (4). Ülkemizde ise 2004 yılı Ulusal Hemodiyaliz, Transplantasyon ve Nefroloji Kayıtları'na göre son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında HT, %19,8 ile ikinci sıraya ulaşmıştır (5). Son zamanlarda, hipertansif kişilerde ve hatta KB hafif yüksek olanlarda bile böbreklerde hem yapısal hem de işlevsel bozuklukların oluşabileceği gösterilmiştir (7). Hafif HT'lilerde bile afferent arteriolün duvarında hiyalinizasyondan oluşan hipertansif nefroskleroz gelişmektedir. Başlangıçta KB artışının glomerüllere aktarılması, artmış afferent arterioller direnç ile engellenmeye çalışılırsa da ileri dönemlerde bu otoregülasyonun kaybı ile afferent arterioller vazodilatasyon oluşarak glomerül içi basınç artar. Basınç artışı ile izole nefron glomerüler filtrasyonu ve filtrata geçen protein, solut artar ve mezengial hücreler uyarılır. Mekanik etki ile başlayan olaya, vasküler duvar büyüme faktörlerinin etkisi ile hiperplazi ve hipertrofi, interstisyel enflamasyon, serbest radikal oluşumu, kalsinozis, lipid ve karbonhidrat metabolizması bozukluklarının eklenmesiyle glomerüloskleroz gelişmektedir (64). Glomerüler kapillerdeki hidrostatik basınç artışı ve elektrik yük değişimi ile idrarla albumin atılımı artar. Glomerüler albumin geçişi ile iş yükü artan proksimal tubülden, lizozom kaynaklı NAG'ın idrara atılımı da artar.

Başlangıçta hemodinamik değişimle oluşan bu atılım, nefronda yapısal değişimin oluşması ile daha da artar. Bu nedenle renal fonksiyonların normal olduğu erken evrede, glomerüler ve tubüler etkilenmenin erken belirleyicileri olan UAE ve NAG'ın idrar düzeylerindeki artış böbrekte geriye dönüşümlü bozulmaları saptamada giderek önem kazanmaktadır (7).

Üriner albumin ekskresyonu: Günlük idrarla atılan albuminin değerinin 30-300 mg veya 20-200 µg/dk arasında olması mikroalbuminüri (MA) olarak tanımlanmaktadır (65). ESH-ESC 2003 Kılavuzu'nda, diabetes mellitusu bulunmayan hipertansif hastalarda MA'nın, tanımlanan eşik değerlerin altında bile olsa kardiyovasküler olayları öngörmeyi sağladığı bildirilmiş ve genel populasyonda yapılan bir çalışmada, MA ile kardiyovasküler kaynaklı olan ve olmayan mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Tüm diabetes mellituslu ve HT'li hastalarda, MA'nın güvenilir bir yöntemle ölçülmesi ve bu ölçümün tercihen kreatinin atılımı ile oranlanarak değerlendirilmesi önerilmekte, albumin/kreatinin oranı erkeklerde ≥ 22 , kadınlarda ≥ 31 ise MA olarak değerlendirilmektedir (14). Son çalışmalarda primer HT'lilerde, MA prevalansının %8-15 oranında olduğu gösterilmişse de, hasta seçimi ve kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığına bağlı olarak bu oran %5-40 gibi geniş oranlarda değişiklikler göstermektedir (66,67). HT'de MA oluşumunda farklı mekanizmalar öne sürülmektedir. KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerül içi basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albuminin tubüler reabsorbsiyonundaki yetersizliği ile MA'nın başladığı ve glomerüler ve arteriollerdeki yapısal hasarla MA'nın devam ettiği düşünülmektedir (68). MA düzeyi ile HT'nin derecesi ve süresi, hasta yaşı, dislipidemi, sigara kullanımı, obezite, insülin direnci, , protrombotik eğilimler, RAS aktivitesinin artışı, endotelyal disfonksiyon ve tuza duyarlılık arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (67,68). HT'lilerin 10 yıllık izleminde, iskemik kalp hastalığı riskinin MA'lılarda dört kat arttığı saptanmıştır (69). Geniş prospektif çalışmalar, MA olanlarda, hafif KB artışının bile uzun dönemde böbrek yetmezliği gelişimi için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (67). Bu nedenle MA, primer HT'li hastalarda erken intrarenal vasküler disfonksiyonun göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Hipertansiflerde UAE, KB'deki düşüş ile orantılı olarak azalmaktadır. Albumin atılımı, diüretik, beta bloker ve kalsiyum kanal blokerleri ile %10-35, intraglomerüler basıncı azaltan ACE inhibitörleri ile %50-60 oranında azalmaktadır (70,71).

N-asetil beta-D glukozaminidaz: 140.000 dalton molekül ağırlığına sahiptir. Lizozomlar dışında çok az miktarda da mikrozomlarda bulunmaktadır. Üriner atılımı göreceli olarak sabit olup, gün boyunca küçük değişiklikler gösterir. Molekül ağırlığının

büyüklüğü nedeniyle ultrafiltrata geçemediği için, idrardaki NAG proksimal tubüler hücre lizozomu kaynaklıdır. İdrarla atılımı yaşla ve kadınlarda KB artışı ile artmaktadır. Klinik renal hastalık olmadığı dönemde bile HT'li hastaların yaklaşık %20-25'inde idrar NAG aktivitesi artmaktadır. Orta ve ağır HT grubundaki üriner NAG atılımı düzeyi sağlıklı kontrol grubu ve hafif HT'li olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, bu yüksekliğin hipertansif nefrosklerozun bir habercisi olduğuna dikkat çekilmiştir (72-74).

Erken dönemde idrarla NAG atılımının artışı renal tubülo-vasküler etkilenmeyi gösterme açısından oldukça önemli bir göstergedir. HT'de glomerül ve tubül fonksiyonlarının normal olduğu erken evrede, ultrafiltrata albumin geçişinin artması ile oluşan tubüler hücre lizozomal aktivite artışına bağlı idrarla NAG atılımı artmaktadır. NAG atılımı vasküler ve tubüler etkilenmenin derecesi ile pozitif korelasyon göstermektedir. Artmış üriner NAG atılımı, tubüler hücrelerin spesifik yapısal ve biyokimyasal değişikliklerini de yansıtmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği, piyelonefrit, glomerülonefrit, obstrüktif üropati, akut tubüler nekroz, reflü nefropatisi ve diyabetik nefropatide idrarla NAG atılımı artmaktadır (75-77). HT'de renal hasar ve fonksiyon bozukluğunun saptanabilir bulgularının olmadığı erken dönemde, NAG atılımının normalden yüksek bulunduğu, serebral ve oftalmolojik bulguları ciddi olan hipertansiflerde üriner NAG'ın daha da yüksek olduğu bildirilmiştir (75,76).

Serebrovasküler Komplikasyonlar

Geniş kapsamlı ve çok merkezli epidemiyolojik çalışmalarda, SKB ve DKB düzeyi ile inme sıklığı arasında pozitif ve sürekli ilişki gözlenmiştir. Hipertansiflerde inmelerin %80'i iskemi veya arteriyel tromboz ve emboliye, %15'i intraparaknimal, %5'i subaraknoid kanamaya bağlıdır (78).

Göz Komplikasyonları

HT'ye bağlı retinal değişiklikler Keith Wagener sınıflamasına göre dört gruba ayrılmıştır (9). Bu derecelendirme aşağıdaki bulgulara göre yapılmaktadır.

- I. derecede ışık refleksinde artma, arterioller vazokonstriksiyon
- II. derecede arterioller skleroz ve arter- ven arasında çaprazlaşma (Gunn Belirtisi)
- III. derecede hemoraji ve eksüdalar
- IV. derecede papil ödemi

Birinci ve ikinci derece hipertansif retinal etkilenmenin prognostik değerine ilişkin kanıtlar tartışmalı olsa da, üçüncü ve dördüncü derecedeki retinal hasarı gösteren değişiklikler kesinlikle ağır hipertansif komplikasyonların klinik göstergesidir (14,79).

HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

Tedavideki asıl amaç, bireyin yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun dönemde oluşabilecek kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini en aza indirmektir. Hastaların hedef KB'leri en az 140/90 mmHg'nın altına ve tolere edilebilir daha düşük düzeylere indirilmelidir. Diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi eşlik eden hastalığı olanlarda ise KB'nin 130/80 (aşıkâr proteinüride <120/75) mmHg'nın altına düşürülmesi önerilmektedir. Amaç prehipertansif veya hipertansif olan tüm hastalarda yaşam tarzı ile ilişkili önlemler alarak KB'yi düzenlemektir. Bu önlemlere rağmen KB yüksekliği devam ediyorsa uygun antihipertansif tedavi verilmelidir (14,79).

Nonfarmakolojik Tedavi ve Yaşam Tarzı Düzenlenmesi

Nonfarmakolojik tedavi yaşam biçimi ve beslenmenin düzenlenmesi, düzenli fiziksel aktivite yapılması, olumsuz alışkanlıkların kaldırılması, davranış terapisi ve bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır. Yaşam tarzı düzenlenmesi hem hipertansif hem de normotansiflerde KB'de önemli azalmaya yol açar. Kilo verme, tuz kısıtlaması ve fiziksel aktivite en önemlileridir. Kilolu insanlarda kilo kaybı, KB'yi azaltmakta, HT'lilerde sık gelişen insülin direnci, diabetes mellitus, hiperlipidemi ve LVH gibi eşlik eden risk faktörlerini azaltmaktadır. HT Önleme Araştırması'nda (The Trials of Hypertension Collaborative Research Group-THOP) yüksek-normal KB olan 664 obez hastada 18 ayda 3,9 kg kilo kaybı ile SKB'de 2,9 mmHg, DKB'de 2,3 mmHg azalma sağlanmıştır (80). Haftada 3-4 kez yapılan 30-45 dakikalık düzenli aerobik egzersiz, kilo vermenin KB'yi düşürücü etkisini güçlendirmektedir. Düzenli aerobik egzersizin DKB'de 8,7 mmHg, DKB'de 7,0 mmHg düşüş sağladığı gözlenmiştir (81).

Yaklaşık 10.000 bireyde ve 32 ayrı ülkede yapılan INTERSALT çalışmasında idrarla atılan sodyum miktarı ile KB arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hipertansiflerde diyetle tuzun düzenlenmesi ve idrar sodyumunun 95 mmol/gün'e düşürülmesiyle SKB 6,3 mmHg, DKB 2,2 mmHg düşüş göstermiştir. Diyetle tuz kısıtlamasıyla ayrıca vasküler direncin azaldığı, damar kompliyansının arttığı, inmeye bağlı mortalitede ve SVH'de azalma olduğu gösterilmiştir (20). Başka bir kontrollü çalışmanın meta-analizinde orta derecede sodyum kısıtlaması (2,4 gr/gün) ile SKB'de 4,8±1 mmHg, DKB'de 2,45±1 mmHg düşme görülmüştür. Bu düşüş tuza duyarlılığı fazla olan yaşlı hipertansiflerde daha belirgindir (82).

DASH çalışmasında, DKB 80-95 mmHg arasında, SKB 160 mmHg'nın altında olan hipertansif hastalara 11 hafta boyunca üç farklı diyet verilmiş, I. gruba normal diyet, II. gruba meyve ve sebzeden zenginleştirilmiş normal diyet, III. gruba kolesterolü, total ve satüre yağ

içeriği düşük, meyve ve sebzeden zenginleştirilmiş (DASH diyeti) uygulanmıştır. Tüm diyetlerin sodyum içeriği 3 gr/gün olup DASH diyetinin potasyum, kalsiyum, magnezyum, protein, antioksidan içeriği yüksek olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda DASH diyeti alan HT'lilerin %70'inde KB 140/90 mmHg'nın altına düşerken, kontrol diyeti alanlarda bu oran %23 bulunmuştur. İkinci haftadan itibaren KB'de düşmenin başladığı ve 11 hafta sonunda DASH diyetiyle SKB'de 11,4 mmHg, DKB'de 5,5 mmHg düşüş sağlanmıştır (19). DASH-sodyum çalışmasında ise en belirgin antihipertansif etki düşük sodyumlu DASH diyeti alan grupta saptanmıştır. 1600 mg sodyum içeren DASH diyetinin antihipertansif tek ilaçla uygulanan tedaviye benzer etkilerinin olduğu görülmektedir. Bu nedenle günlük sodyum alımının normotansiflerde 100 mmol, HT'lilerde 90 mmol, tuza duyarlı olan hipertansiflerde ise 50 mmol'ü geçmemesi önerilmektedir (6). KB'nin düşürülmesinde diyetle sodyum kısıtlamasının yanında potasyumun artırılması da oldukça önemlidir. Diyetteki potasyum içeriğinin 60 mmol'e yükseltilmesinin SKB'de 4,4 mmHg ve DKB'de 2,4 mmHg düşüş sağladığı, 15 mmol/gün magnezyum verilmesinin KB düşürmenin yanı sıra hipokalemiyi düzelttiği ve glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (83).

Sigara içimi, akut dönemde sistemik sempatik aktivite artışıyla KB'de artışa ve renal sempatik uyarıyla intrarenal vazokonstriksiyona yol açar (29). Sigara serbest yağ asitlerinin salınımı ve karaciğerde aterojenik lipidlerin sentezini uyarak HT'lilerde dislipidemiye artırmaktadır. Kandaki CO (karbonmonoksit) düzeyini yükselterek endotel geçirgenliğini ve lipidlerin subendotele geçişini artırır. COHb (karboksihemoglobin) oluşumuyla da vazokonstriksiyona yol açarak vasküler geçirgenlik ve direnç artışı ile HT gelişimine katkıda bulunur (30). Ayrıca intrarenal sempatik aktivasyonla vasküler konstriksiyona yol açar. Bu etkilerinden dolayı ateroskleroz oluşumunu hızlandırır.

Aşırı alkol tüketimiyle HT gelişimi artmakta ve erkeklerdeki HT gelişiminde %10 etkili olduğu bildirilmektedir. Alkolün plazma katekolamin, kortizol, renin aktivitesinde artışa ve renal sodyum atılımında azalmaya neden olarak KB'yi artırdığı ve antihipertansif ilaçların etkisini azalttığı bildirilmektedir (84). Bu nedenle sağlıklı insanlarda aşılması önerilen erkeklerde 20-30 gr, kadınlarda ise 10-20 gr etanolün, HT'lilerde daha da az alınması ve tolere edemeyenlerin almaması önerilmektedir (14).

Yaşam tarzı değişikliklerini içeren nonfarmakolojik önlemler, HT gelişimini önlemede ve KB regülasyonunun sağlanmasının yanı sıra KVH ve komplikasyonları azaltmada, antihipertansif ilaçların dozunu azaltmada, diüretik ve beta bloker grubu ilaçların yapabileceği metabolik bozuklukları hafifletebilme gibi yararlarından dolayı çok önemlidir.

İlaç Tedavisi

Yayınlanan JNC VII Kılavuzu'nda zorunlu endikasyon yoksa komplikasyonsuz hipertansiflerde ilk seçenek ilaç olarak tiazid grubu diüretikler önerilmektedir (79). ESH-ESC HT Kılavuzu'na göre başlangıç ve idame tedavisi için diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerden birisinin verilebileceği bildirilmektedir. Günümüzde uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi yönteminde, hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, ırk v.b), eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları değerlendirilerek uygun ilacın kullanılması önerilmektedir (79).

Prehipertansiyonlularda gelecekte HT gelişme riskinin yüksek olduğu ve kardiyovasküler riski önlemek için bu hastalara mutlak yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi gerektiği JNC VII raporunda vurgulanmıştır. Bu bireylerde eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kalp yetersizliği, inme ve koroner kalp hastalığı varsa antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir (79). ESH-ESC HT Kılavuzu'nda, tedavinin zamanlanması ve ilacın seçimi kardiyovasküler risk sınıflaması esasına göre yapılmıştır (14).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, TÜTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Bilim Dalında 2004-2007 tarihleri arasında prospektif, ardışık, kontrollü olarak Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı desteği ile gerçekleştirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak yapılmış olup TÜTF Etik Kurulu'ndan 23/01/2006 tarihinde onay alındı (EK I). Çalışmaya alınan hastalara ve sağlıklı bireylere bilgi verilerek onayları alındı (EK II).

Çalışmaya yaşları 18-60 arasında olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri ≥ 85 ml/dk ve VKİ 18,5-34,9 kg/m² arasında, SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olan 52 hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 50 sağlıklı birey alındı.

HASTA GRUBU

Hasta grubu, yeni tanı konulan veya daha önce tanı konmuş ancak antihipertansif tedavi almayan primer HT'li hastalardan oluşturuldu. Farklı zamanlarda ve en az üç kez ölçülen SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg saptanan olgular ayrıntılı ön incelemeye alındı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak; kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklar, ailede HT öyküsü, KB yüksekliğinin süresi, diabetes mellitus ve diğer sistemik hastalıklar, sigara kullanımı, alkol tüketimi, ilaç ve madde bağımlılığı, beslenme özellikleri, menstrüasyon, gebelik-emzirme, fiziksel aktivite ve psikososyal durumları sorgulandı. Ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri sonucunda HT saptanan olgulardan renal, kardiyak ve serebrovasküler organ komplikasyonları saptanan hastalar, sekonder HT, diabetes mellitus, koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, diğer sistemik hastalığı olanlar, ilaç ve alkol bağımlıları, gebe ve emzirenler, Keith-Wagener sınıflamasına

göre III. derece ve üzerinde retinopatisi bulunanlar, VKİ 18,5-35 kg/m² dışında kalanlar, GFR <85 ml/dk/1,73m² olanlar çalışma dışı bırakıldılar.

Hastaların fizik muayenesi ve sonrasında ayrıntılı ön laboratuvar incelemeleri yapıldı. Oftalmoloji konsültasyonu istenerek, hipertansif retinopati (HRP) açısından Keith-Wagener sınıflamasına göre fundus bulguları değerlendirildi. Ayrıca renal ultrasonografi ve gerekli görülen hastalarda radyonükleid inceleme yapıldı. HT tanısı alan hastalar ve sağlıklı bireyler, son 10 gün ilaç, 48 saat alkol ve 10 saat sigara içmemeleri önerilerek, 12 saatlik açlık sabahı 24 saatlik idrarları ile çalışmaya alındılar. Her iki gruba da oral glukoz tolerans testi yapılarak diabetes mellitus dışlandı. Boy ve kiloları ölçülerek kg/m² cinsinden VKİ'leri hesaplandı.

Dünya Sağlık Örgütü KB ölçüm önerilerine uygun olarak, kalibrasyonu yapılmış, manşon genişliği ve balon çapı hasta için uygun aneroid sfigmomanometre ile KB ölçümleri yapıldı. Hastaya KB ölçme işlemi anlatılarak, beş dakikalık istirahat sonrasında, oturur pozisyonda, ön kol kalp hizasında, kol hafif ekstansiyonda ve destekli olması sağlandı. Manşon radial nabzın kaybolmasından sonra 30 mmHg daha şişirilerek, her saniye 2 mmHg olacak şekilde manşon basıncı azaltıldı. Steteskopla ilk duyulan ses (birinci Korotkof sesi) SKB, seslerin kaybolduğu an (beşinci Korotkof sesi) DKB olarak alındı. Her iki koldan, beşer dakika arayla son iki ölçüm farkı 5 mmHg altına inene kadar KB ölçümleri yapıldı. Daha yüksek KB olan kolun son iki ölçümünün aritmetik ortalamaları kaydedildi.

Çalışma için seçilen bireylerden sabah 8³⁰-10⁰⁰ arasında alınan açlık kan örneklerinden tam kan sayımı, serumda açlık kan şekeri (AKŞ), üre, serum kreatinini (srKr), ürik asit (ÜA), Na⁺, hemolizat sodyumu (hemNa⁺), K⁺, klor, kalsiyum, fosfor, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, total protein, albumin incelendi. Çalışma günü taze idrarda mikroskopik inceleme ve 24 saatlik idrar volümü, yoğunluk ve kantitatif proteinüri ölçümü yapıldı. Kan ve idrar kreatinini ölçülerek endojen kreatinin klirensi ile GFR hesaplandı.

Diyetle alınan tuz miktarının en iyi belirleyicisi idrarla Na⁺ atılımı olduğundan kontrol ve HT grubundaki bireylerde 24 saatlik idrarla atılan Na⁺ miktarı ölçüldü.

Hastaların tuz duyarlılığını incelemek için günlük idrar sodyum atılımının 50 mmol/gün altında olmasını sağlamak amacıyla 20 mmol/gün sodyum içeren diyet verildi. İdrarda atılan Na⁺ miktarı <50 mmol/gün olan hastaların SKB ve DKB değerleri ölçüldü. Ortalama arteriyel basınç (OAB), (SKB+(DKBx2))/3 formülüyle hesaplandı. OAB'de başlangıça oranla $\geq$ %10 düşüş olanlar tuza duyarlı, olmayanlar ise tuza dirençli olarak kabul edildi.

Günde 20 mmol Na⁺ içeren diyet verilerek tuz duyarlılığı araştırılan 56 hastaya, izleyen bir-iki hafta süreyle, günlük kalori alımı değiştirilmeden 90 mmol/gün sodyum içeren diyet önerildi. İki hafta sonraki SKB, DKB, VKİ değerleri ve serum Na⁺, K⁺, günlük idrarla atılan Na⁺ değerleri ve GFR tekrarlandı. 24 saatlik idrar Na⁺ atılım değeri incelenerek diyet önerisine uyduğu belirlenen ve SKB/DKB değerleri 140/90 mmHg altına düşen 52 hasta çalışmaya alındı. Tuz düzenlenmesi diyetine uyum sağlayamayan ve/veya KB 140/90 mmHg altına düşmeyen 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. Kalan 52 hastada kalori alımı değiştirilmeden 90 mmol/gün sodyum içeren diyet altı ay sürdürüldü. Hastaların aylık kontrollerle KB değerleri izlendi. Altı aylık izlem sonrasında, diyet başlangıcında gerçekleştirilen sistemik muayene ve tüm laboratuvar incelemeleri tekrarlandı.

Hasta grubu, yaşları 22-56 yıl arasında, bilinen HT süreleri 0,5-120 ay arasında, SKB değerleri 140-179 mmHg, DKB değerleri 84-109 mmHg, VKİ değerleri 20-34,9 kg/m² arasında değişen 20'si kadın, 32'si erkek toplam 52 hastadan oluştu. ESH-ESC sınıflamasına göre 37'si hafif, 15'i orta HT'li idi. 19 hastada HRP saptanmazken, 27 hastada Grade I, 2 hastada Grade II HRP bulgusu saptandı. Hastaların 11'i sigara kullanıyordu.

KONTROL GRUBU

Sağlıklı bireylerde de, hasta grubunda tanımlandığı gibi ayrıntılı anamnez ve fizik muayene işlemi sonrasında aynı laboratuvar incelemeleri yapıldı. Hiçbir yakınması ve hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan, madde bağımlılığı olmayan, 23'ü kadın, 27'si erkek toplam 50 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Sağlıklı bireylerin yaşları 26-54 yıl, SKB değerleri 92-124 mmHg, DKB değerleri 58-84 mmHg, VKİ değerleri 18,5-34,9 kg/m² arasında değişmekteydi. Kontrol grubunda 14 birey sigara kullanıyordu.

LABORATUVAR YÖNTEMLERİ

Hasta ve kontrol gruplarından alınan venöz kan örneklerinden 2 ml'si etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) bulunan tüpe alınarak aynı gün Biyokimya Laboratuvarı'nda Hemocounter Coulter STKS^R cihazında tam kan sayımı çalışıldı. Kuru tüpe alınan 5 ml kan örneği NÜVE NF 815 aletinde 3500 devirde beş dakika santrifüj edildi. Alınan serumdan aynı gün Hemodiyaliz Laboratuvarı'nda, spektrofotometrik yöntemle Hitachi 912 otoanalizöründe AKŞ, üre, srKr, kalsiyum, fosfor, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, total protein, albumin çalışıldı. Serum ve idrarda Na⁺, K⁺, klor Easy Lyte Na/K/Cl elektrolit cihazında bakıldı. Serumda total kolesterol (TK), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), ÜA aynı gün Hitachi 912 otoanalizöründe çalışıldı. LDL ise TK-(TG/5+ HDL) formülüyle

hesaplandı. Diyetle tuz düzenlenmesinden önce, daha sonra topluca çalışmak amacıyla vWF, fibrinojen çalışmak üzere sitratlı plazma; ES, PS, HSCRП çalışmak üzere serum; Ang I, Ang II, aldosteron çalışmak üzere EDTA'lı plazma; UAE, NAG çalışmak üzere idrar örnekleri 2 ml'lik apendorflarda -70 °C'de muhafaza edildi. Tuz kısıtlamasının 2. haftası ve 6. ayında UAE, NAG çalışmak üzere idrar, RAS aktivitesi çalışmak için EDTA'lı plazma ve 6. ayda vWF, fibrinojen çalışmak üzere sitratlı plazma ve HSCRП çalışmak için serum örnekleri 2 ml'lik apendorflara alınarak -70 °C'de muhafaza edildi.

von Willebrand Faktör: Sitratlı tüpe alınan venöz kan örneği, 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmasından ayrıldı ve ependorf tüpte -70 °C de saklandı. Ölçümler Hematoloji Laboratuvarında STA-LİATEST vWF kiti ile (Lot No: 052502 üretici firma: Diagnostica Stago, France) STA analizöründe immüno-türbidimetrik yöntemle yapıldı. Plazmanın vWF seviyesi % olarak ölçüldü.

Fibrinojen: Sitratlı plazma örneğinden vWF ile birlikte fibrinojen çalışıldı. Ölçüm Hematoloji Laboratuvarında Fibri-Prest 2 kiti ile (Lot No: 041942, üretici firma: Diagnostica Stago, France) STA analizöründe immüno-türbidimetrik yöntemle yapıldı.

Üriner albumin atılımının incelenmesi: 24 saatlik idrar örneği 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar 2 ml'lik ependorfta -70 °C'de saklandı. Nükleer Tıp Laboratuvarı'nda İmmulite Albumin kiti ile (Lot No: LKHA10305 üretici firma: BioDPC) İmmulite 1000 otoanalizöründe kimyasal immünoassay yöntemiyle tek seferde toplu olarak çalışıldı ve günlük albumin atılımı hesaplandı.

İdrarda NAG atılımının incelenmesi: -70 °C'de saklanan idrar örneklerinde NAG-Roche Diagnostic Mannheim kiti (no:875406) kullanılarak, Shimadzu UV 1208 cihazında, Biyofizik labaratuvarında çalışıldı. Deney aşağıda anlatıldığı gibi yapılmıştır.

1-Deney tüpüne 50 µl reaktif 2 ve üzerine 25µl idrar konuldu.

2-37 °C'de 15 dakika inkübe edildi.

3-Bu karışımın üzerine 1000 µl reaktif 3'ten ilave edildi. Vortekste karıştırıldı ve 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

4-Spektrofotometre 580 nm dalga boyunda körle sıfırlandı. Standart ve numuneler okundu.

Reaktif 2'nin hazırlanışı: NAG-Buffer'a 55 ml distile su ilave edilerek karıştırıldı. Bu solüsyon NAG substrat ile muamele edildi.

Reaktif 3'ün hazırlanışı: NAG stop reagent üzerine 110 ml distile su ilave edilerek karıştırıldı.

Örneğin absorbands değeri

$$\text{NAG (mU/ml)} = \frac{\text{Standardın absorbands değeri}}{\text{Standardın konsantrasyonu (7,72 mU/ml)}} \times \text{Standardın konsantrasyonu (7,72 mU/ml)}$$

Aldosteron: EDTA'lı tüpe alınan venöz kan örneği, 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmasından ayrıldı ve ependorf tüpte -70 °C de saklandı. Ölçümler Nükleer Tıp Laboratuvarında İMMUNOTECH RİA Aldosteron kiti ile (Lot No: 1030B, üretici firma: Beckman Coulter) RİA (Radioimmunoassay) yöntemiyle Gamma Counter (Gambyt-CR) cihazında her tüp bir dakikada toplu olarak okundu. Ölçüm sonuçları pg/ml olarak kaydedildi.

Anjiotensin I: EDTA'lı plazma örneğinden aldosteron ile birlikte anjiotensin 1 çalışıldı. Ölçüm Nükleer Tıp Laboratuvarında İMMUNOTECH Angiotensin I RİA kiti ile (Lot No: 060804A, üretici firma: Beckman Coulter) RİA (Radioimmunoassay) yöntemiyle Gamma Counter (Gambyt-CR) cihazında her tüp bir dakikada toplu olarak okundu. Ölçüm sonuçları ng/ml olarak kaydedildi.

Anjiotensin II: EDTA'lı tüpe alınan venöz kan örneği, 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek plazmasından ayrıldı ve ependorf tüpte -70°C de saklandı. Ölçümler Nükleer Tıp Laboratuvarında Angiotensin II DAB Ria kiti ile (Lot No: 1319.8, üretici firma: Bülmann Laboratories AG, Switzerland) RİA (Radioimmunoassay) yöntemiyle Gamma Counter (Gambyt-CR) cihazında her tüp bir dakikada toplu olarak okundu. Ölçüm sonuçları pg/ml olarak kaydedildi.

HSCRp: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı ve ependorf tüpte -70 °C de saklandı. Ölçümler Nükleer Tıp Laboratuvarında BioCheck HSCRp ELİZA kiti ile (Lot No: RN-19664, üretici firma: BioCheck Inc, USA) Bio Tek EL 309 Miroplate autoreader cihazında mikro ELİZA yöntemiyle toplu olarak yapıldı.

E-selektin: Kuru tüpe alınan venöz kan örneği, 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi ve ependorf tüpte -70 °C de saklandı. Ölçümler Nükleer Tıp Laboratuvarında Diaclone CD62E ELİZA kiti ile (Lot No: 062E-14T, üretici firma: Diaclone Research, France) Bio Tek EL 309 Miroplate autoreader cihazında mikro ELİZA yöntemiyle toplu olarak yapıldı.

P-selektin: Serum örneğinden E-selektin ile birlikte çalışıldı. Ölçümler Nükleer Tıp Laboratuvarında Human sP-Selectin ELİZA kiti ile (Lot No: 8203005, üretici firma: Diaclone Research, France) Bio Tek EL 309 Miroplate autoreader cihazında mikro ELİZA yöntemiyle toplu olarak yapıldı.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezindeki S0064 Minitab Release 13 programı (Lisans No: WCP1331.00197) kullanılarak istatistiksel inceleme yapıldı. Tek örneklem Kolmogorof-Simirnov Testi ile verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı araştırıldı. Kontrol grubu ile hasta grubunun parametrik verileri arasındaki farklılık, veriler normal dağılıma uygun olduğunda Bağımsız Gruplarda T Testi, olmadığına Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda diyet öncesi/sonrası veriler arasında farklılık, veriler normal dağılıma uygun olduğunda Eşleştirilmiş T Testi, olmadığına Wilcoxon Testi kullanılarak karşılaştırıldı. Grupların kategorik verileri arasında farklılığın araştırılmasında Ki-Kare Testi, parametrik ve nonparametrik veriler arasında çoklu ilişki araştırılmasında Pearson ve Spearman Korelasyon Testleri kullanıldı. Değerler ortalama±standart sapma olarak alındı. $P<0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

SONUÇLARIN GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

Kontrol ve Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Bulgularının Karşılaştırılması

Yaşları 26-54 yıl arasında değişen, yaş ortalaması $39,2 \pm 6,8$ yıl olan, 27'si (%54) erkek, 23'ü (%46) kadın toplam 50 sağlıklı erişkin kontrol grubunu oluşturdu. Ortalama VKİ'leri $26,3 \pm 3,9$ kg/m², bel çevreleri $88,5 \pm 10,7$ cm, SKB $117,18 \pm 9,74$ ve DKB'leri $73,94 \pm 7,07$ mmHg saptandı. Kontrol grubunda 4 bireyde (%2) HRP saptandı. Kontrol grubunda 14 birey (%28) sigara kullanıyordu (Tablo 2). Kontrol grubunun tüm verileri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Yaşları 22-56 yıl arasında değişen ve yaş ortalamaları $39,6 \pm 8$ yıl olan 32'si (%61,5) erkek 20'si kadın (%38,5), toplam 52 hasta çalışmaya alındı. Bilinen ortalama HT süreleri $22,5 \pm 32$ ay, VKİ'leri $27,6 \pm 3,8$ kg/m², bel çevreleri $95 \pm 12,8$ cm bulundu. HT grubunun tedavi öncesi SKB ortalaması değeri 153 ± 10 ve DKB ortalaması değeri 98 ± 7 mmHg bulundu. Hasta grubunda 41 kişinin (%78,8) tuza duyarlı, 11 kişinin (%21,2) ise tuza duyarsız olduğu saptandı. Hipertansiflerin 19'unda (%36,5) HRP saptanmazken, 27 hastada (%51,9) I. derece ve 8 hastada (%11,6) II. derece HRP saptandı. Hastaların 11'i (%21,1) sigara kullanıyordu. Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi tüm verileri Tablo 13'de verilmiştir.

Kontrol ve HT grubunun tedavi öncesi demografik verileri karşılaştırıldığında; yaş ortalamaları, cins dağılımları, VKİ ve sigara kullanımları açısından istatistiksel fark saptanmadı. HT grubunda; ortalama SKB ve DKB ($p=0,000$), bel çevresi ($p=0,006$), HRP ($p=0,000$) kontrol grubundan yüksek bulundu. HT ve kontrol grubunun tedavi öncesi verileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Kontrol ve Hasta grubunun bazal demografik verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kontrol (n=50)	Hasta (n=52)	p	
Cins (K/E)	23/27	20/32	$\chi^2=0,592$	0,441
Yaş (yıl)	39,2±6,8	39,6 ±8,1	t=0,280	0,780
Ailede HT (yok/var)	27/23	7/45	$\chi^2=18,850$	0,00001
Sigara (içmeyen/içen)	36/14	41/11	$\chi^2=1,453$	0,484
Bel (cm)	88,6±10,7	95,1±12,9	t=2,766	0,006
VKİ (kg/m ²)	26,4±3,9	27,7±3,8	t=1,740	0,084
SKB (mmHg)	117,2 ±9,7	153,5±10,0	t=18,557	0,00000
DKB (mmHg)	73,9±7,1	98,6±7,0	t=17,705	0,00000
HRP (olmayan/olan)	46/4	19/33	$\chi^2=34,254$	0,00000

VKİ: Vücut kitle indeksi; **SKB:** Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diyastolik kan basıncı; **HRP:** Hipertansif retinopati.

İki grubun idrar bulguları karşılaştırıldığında GFR, idrar Na⁺ ve idrarla UAE, NAG atılımının idrar kreatinine oranında farklılık saptanmadı. 24 saatlik idrarla UAE (p=0,002) ve NAG (p=0,003) atımları hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Kontrol ve Hasta grubunun bazal idrar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kontrol (n=50)	Hasta (n=52)	p	
GFR (ml/dak)	115,1±26,4	119,2±31,1	Z=-0,760	0,447
idNa ⁺ (mEq/gün)	183,6±67,0	201,7±69,1	Z=-3,079	0,515
UAE (mg/gün)	8,9±7,2	22,8±42,2	Z=-1,379	0,002
UAE/idKr (µg/µmol)	0,8±0,7	2,0±0,5	t=3,042	0,168
NAG (U/gün)	6,1±4,0	8,7±4,6	t=1,282	0,003
NAG/idKr (µu/µmol)	0,6±0,4	0,7±0,4	Z=-0,760	0,202

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı; **idNa⁺:** İdrar sodyumu; **UAE:** Üriner albumin ekskresyonu; **UAE / idKr:** Üriner albuminin idrar kreatinine oranı; **NAG:** N asetil Beta-D glukozaminidaz; **NAG / idKr:** N asetil Beta-D glukozaminidazın idrar kreatinine oranı.

İki grubun laboratuvar verileri karşılaştırıldığında kontrol ve hasta grubu arasında hemoglobin, hematokrit, vWF, fibrinojen, PS, ES, HSCRP, TG, HDL, LDL, TK/HDL, serum kreatinini, hemNa⁺, srNa⁺, K⁺, Ca⁺⁺, aldosteron, anjiotensin I ve anjiotensin II düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HT grubunda trombosit sayısı (p=0,025), TK

(p=0,022), AKŞ (p=0,014), ÜA (p=0,022) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Kontrol ve Hasta grubunun bazal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kontrol (n=50)	Hasta (n=52)	İstatistik	
Hemoglobin (gr/dl)	14,0±1,3	14,3±1,6	t=0,983	0,328
Hematokrit (%)	42,0±4,1	42,1±5,0	t=0,089	0,929
Trombosit (10 ³ /mm ³)	233,3±54,6	255,2±42,6	t=2,264	0,025
vWF (%)	89,8±33,1	85,3±38,4	t=-0,632	0,528
Fibrinojen (mg/dl)	249,9±44,7	252,9±67,0	t=0,267	p0,789
P-selektin (ng/ml)	12,0±10,6	16,9±16,7	Z=-1,861	p0,063
E-selektin (ng/ml)	28,1±9,8	27,4±10,0	t=-0,336	0,737
HSCRP (µg/L)	26,1±25,0	27,1±19,3	Z=-1,025	0,306
TK (mg/dl)	186,0±35,0	203,6±41,0	t=2,315	0,022
TG (mg/dl)	136,3±78,7	176,0±145,5	Z=-0,817	0,414
HDL (mg/dl)	50,2±15,6	48,3±13,4	t=-0,673	0,502
LDL (mg/dl)	107,1±34,1	120,0±33,5	t=1,936	0,055
TK / HDL	4,1±1,6	4,5±1,6	t=1,403	0,163
AKŞ (mg/dl)	90,6±9,8	95,0±8,3	t=2,498	0,014
ÜA (mg/dl)	4,8±1,3	5,7±1,5	t=3,160	0,022
srKr (mg/dl)	0,7±0,2	0,8±0,2	t=1,577	0,118
HemNa ⁺ (mEq/dl)	11,9±2,8	12,0±2,6	t=0,169	0,866
srNa ⁺ (mEq/dl)	139,7±2,7	138,9±2,6	t=-1,571	0,119
K ⁺ (mEq/dl)	4,2±0,3	4,4±0,4	t=1,924	0,057
Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,4±0,8	9,5±0,6	t=1,129	0,261
Aldosteron (pg/ml)	374,1±317,2	357,1±219,7	Z=-0,579	0,563
Ang I (ng/ml)	2,4±1,3	2,6±1,0	Z=-1,105	0,269
Ang II (pg/ml)	59,7±59,4	42,7±25,9	Z=-0,208	0,836

vWF: von Willebrand faktör; **HSCRP:** Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; **TG:** Trigliserit; **TK:** Total kolesterol; **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein; **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein; **AKŞ:** Açlık kan şekeri; **srKr:** serum kreatinini; **HemNa⁺:** Hemolizat sodyumu; **srNa⁺:** Serum sodyumu; **K⁺:** Serum Potasyumu; **Ca⁺⁺:** Serum kalsiyumu; **srProt:** Serum proteini; **srAlb:** Serum albumini; **Ang I:** Anjiotensin I; **Ang II:** Anjiotensin II.

Tüm Grup Verileri Arasındaki Korelasyonlar

Pearson-Spearman korelasyon testleri ile tedavi öncesi parametrik ve nonparametrik veriler arasında çoklu korelasyonlara bakıldığında, hasta ve kontrol grubu birlikte incelendiğinde SKB ve DKB ile bel çevresi, VKİ, TK, TG, TK/HDL, ÜA, AKŞ ve NAG; bel çevresi ile VKİ, TG, TK/HDL, ÜA, ES, PS, HSCRP erkek cinsiyet ve idNa^+ arasında pozitif, HDL ile negatif doğrusal ilişki bulundu. VKİ ile yaş, ÜA, TG, LDL, TK/HDL, hemoglobin arasında pozitif, HDL ile negatif doğrusal ilişki bulundu. HRP ile HT yaşı, SKB, DKB, NAG, trombosit sayısı arasında; idrarla NAG atılımı ile HT yaşı, AKŞ, erkek cinsiyet arasında pozitif doğrusal ilişki gözlemlendi. Tüm grubun çalışma verileri arasındaki korelasyonlar Tablo 5'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Hasta ve Kontrol Gruplarında Cinsiyet ve Sigara Kullanımının Diğer Verilerle İlişkisi

Hipertansiyon grubu; 20'si kadın, 32'si erkek toplam 52 hastadan, kontrol grubu; 23'ü kadın, 27'si erkek toplam 50 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunda erkeklerde kadınlara göre aterojenik özellikteki bel çevresi ($p=0,001$), hemoglobin ($p=0,00000$), hematokrit ($p=0,00000$), ÜA ($p=0,00000$) ile srNa^+ ($p=0,022$), idNa^+ ($p=0,00000$) değerleri daha yüksek, UAE/ idKr ($p=0,034$) ise daha düşük bulundu. Hipertansiyon grubunda erkeklerde kadınlara göre aterojenik özellikteki bel çevresi ($p=0,00000$), hemoglobin ($p=0,00000$), hematokrit ($p=0,00000$), trombosit sayısı ($p=0,043$), ÜA ($p=0,00000$) değerleri daha yüksek, UAE/ idKr ($p=0,013$) ise daha düşük bulundu.

Hipertansif kadınlarda sağlıklı kadınlara göre SKB ($p<0,00005$), DKB ($p<0,00005$) daha düşük, trombosit sayısı ($p<0,05$), idNa^+ ($p<0,05$), UAE ($p<0,05$) daha yüksek bulundu. Hipertansif erkeklerde sağlıklı erkeklere göre SKB ($p<0,00005$), DKB ($p<0,00005$) daha düşük, bel çevresi ($p<0,005$), VKİ ($p<0,05$), ÜA ($p<0,005$), NAG ($p<0,05$) anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Kadın ve erkek verileri ayrıntılarıyla Tablo 6'da verilmiştir.

Kontrol grubunda sigara içen ve içmeyenler karşılaştırıldığında, sigara içenlerde ($264,4 \pm 60,6 \cdot 10^3/\text{mm}^3$), içmeyenlere ($221,5 \pm 48,9 \cdot 10^3/\text{mm}^3$) göre trombosit sayısı ($p=0,014$) anlamlı olarak yüksek saptandı. Hipertansiyon grubunda sigara içen ve içmeyenler arasında veriler incelendiğinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5. Kontrol ve Hasta grubu verileri arasındaki ilişkiler

Bulgular	İlişkili parametreler	İstatistik	
		r	p
Sistolik kan basıncı (SKB)	BEL	0,327	0,001
	VKİ	0,259	0,009
	DKB	0,905	0,000
	TK	0,255	0,010
	TG	0,262	0,008
	ÜA	0,323	0,001
	AKŞ	0,296	0,002
	NAG	0,255	0,010
Diyastolik kan basıncı (DKB)	BEL	0,381	0,000
	VKİ	0,251	0,011
	TK	0,196	0,49
	TG	0,227	0,022
	TK/HDL	0,212	0,033
	ÜA	0,388	0,000
	AKŞ	0,271	0,006
	NAG	0,255	0,010
	P-selektin	0,262	0,008
Vücut kitle indeksi (VKİ)	YAŞ	0,276	0,005
	BEL	0,779	0,000
	ÜA	0,349	0,000
	TG	0,270	0,006
	LDL	0,215	0,030
	HDL	-0,377	0,000
	TK/HDL	0,343	0,000
	Hematokrit	0,225	0,023

Tablo 5 (Devamı). Kontrol ve Hasta grubu verileri arasındaki ilişkiler

Bulgular	İlişkili parametreler	İstatistik	
		r	p
Bel çevresi (BEL)	Erkek cinsiyet	0,497	0,000
	SKB	0,331	0,001
	DKB	0,887	0,000
	VKİ	0,774	0,000
	HRP	0,229	0,021
	TG	0,541	0,000
	HDL	-0,565	0,000
	TK/HDL	0,575	0,000
	ÜA	0,508	0,000
	E-selektin	0,304	0,002
	P-selektin	0,278	0,005
	HSCRP	0,220	0,027
	İdrar Na ⁺	0,277	0,005
Hipertansif retinopati (HRP)	HT yaşı	0,545	0,000
	SKB	0,537	0,000
	DKB	0,497	0,000
	NAG	0,303	0,002
	PLT	0,263	0,008
Ürik Asit (ÜA)	HT yaşı	0,254	0,010
	TG	0,324	0,001
	TH/HDL	0,282	0,004
	Hematokrit	0,391	0,000
N asetil Beta-D glukozaminidaz/ gün (NAG/GÜN)	Erkek cinsiyet	0,238	0,016
	HT yaşı	0,284	0,012
	AKŞ	0,265	0,007
	İdNa ⁺	0,271	0,006

Tablo 6. Kontrol ve Hipertansiyon gruplarının kadın/erkek verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Kontrol Kadın (n=23)	*p	Kontrol Erkek (n=27)	HT Kadın (n=20)	**p	HT Erkek (n=32)
Yaş	40,0±8,0	0,488	38,6±5,9	41,2±7,9	0,266	38,6±8,1
Bel	83,5±1,9	0,001	92,9±7,5	86,2±12,0	0,00000	100,7±10,0 [†]
VKİ	26,0±4,9	0,579	26,7±2,8	26,4±3,9	0,590	28,5±3,6 ^{***}
SKB	117,0±9,8	0,928	117,3±9,9	152,9±9,5 [§]	0,756	153,8±10,4 [§]
DKB	72,9±7,7	0,327	74,9±6,5	96,1±8,4 [§]	0,033	100,3±5,5 [§]
Hgb	13,0±0,9	0,00000	14,8±0,9	12,9±1,4	0,00000	15,1±1,0
Htc	39,0±2,7	0,00000	44,5±3,2	38,0±4,0	0,00000	44,6±3,8
PLT	229,4±60,1	0,645	236,7±50,3	270,3±36,6 ^{***}	0,043	245,8±43,8
ÜA	4,0±1,1	0,00000	5,5±1,0	4,4±0,9	0,00000	6,4±1,1 [†]
HemNa ⁺	11,8±2,3	0,667	12,1±3,1	11,9±2,5	0,846	12,1±2,7
srNa ⁺	138,8±2,0	0,022	140,5±2,9	138,5±2,0	0,480	139,1±2,9
idNa ⁺	150,6±63,7	0,00000	211,8±56,8	194,0±63 ^{***}	0,529	206,5±73,2
UAE	8,8±8,3	0,627	8,9±6,4	38,5±64,8 ^{***}	0,554	12,9±10,0
UAE/idKr	1,0±0,9	0,034	0,7±0,6	3,9±6,9	0,013	0,8±0,5
NAG	5,3±3,9	0,187	6,8±4,1	7,5±3,9	0,118	9,5±4,8 ^{***}
NAG/idKr	0,6±0,5	0,239	0,5±0,3	0,7±0,4	0,295	0,6±0,3
Aldosteron	392,9±382,8	0,703	358,1±255,0	322,5±191,7	0,375	378,7±235,9
Ang I	2,4±1,5	0,928	2,5±1,2	2,2±0,9	0,020	2,8±1,0
Ang II	60,8±62,2	0,905	58,7±58,2	48,1±32,1	0,234	39,3±21,0

*p: Kontrol grubunda kadın ve erkek verileri arasındaki istatistik değeri; **p: Hipertansiyon grubunda kadın ve erkek verileri arasındaki istatistik değeri; *** p<0,05, [†]p<0,005, [‡]p<0,0005, [§]p<0,00005: Erkek ve kadın verilerinin kontrol ile hipertansiyon grubu arasında karşılaştırılmasında kullanılan istatistik değeridir.

Hasta Grubunun 90 mmol/gün Na⁺ İçeren Diyet Verilerinin Karşılaştırılması

HT'li 49 hastanın, kalori alımı değiştirilmeden iki hafta süreyle 90 mmol/gün Na⁺ içeren diyet öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılmasında serum Na⁺, hemolizat Na⁺, idrarla günlük NAG atılımı ve UAE'nin idrar kreatinine oranında anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ 27,7±3,9 kg/m²'den 27,1±3,9 kg/m²'ye (p=0,002), SKB 153,5±10,0 mmHg'den 126,9±8,5 mmHg'ye (p=0,000), DKB 98,5±7,2 mmHg'den 82,9±4,6 mmHg'ye (p=0,000), idrarla atılan günlük Na⁺ 203,2±70,4 mmol/gün'den 80,7±35,2 mmol/gün'e (p=0,000), UAE 22,8±42,2 mg/gün'den 11,1±9,1 mg/gün'e (p=0,007) anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır.

Hasta grubunun 90 mmol/gün Na⁺ içeren diyet ve tedavi sonrası verileri karşılaştırıldığında idrarla günlük NAG atılımı 11,1±5,4 U/günden 8,2±5,0 U/gün'e (p=0,001), idrarla günlük NAG atılımının idrar kreatinine oranının 1,0±0,5'den 0,6±0,4'e (p=0,000) düştüğü gözlemlenmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında serum Na⁺, hemolizat Na⁺, idrarla günlük NAG atılımı, idrarla günlük NAG atılımının idrar kreatinine oranında farklılık saptanmadı. VKİ 27,7±3,9 kg/m²'den 27,2±3,8 kg/m²'ye (p=0,003), SKB 153,5±10,0 mmHg'dan 126,0±8,2 mmHg'ye (p=0,000), DKB 98,5±7,2 mmHg'den 82,3±5,4 mmHg'ye (p=0,000), idrarla atılan günlük Na⁺ 203,2±70,4 mmol/gün'den 89,6±20,3 mmol/gün'e (p=0,000), UAE 22,8±42,2 mg/gün'den 12,0±4,5 mg/gün'e (p=0,000), UAE/idKr 2,0±4,5 µg/µmol'den 1,2±1,8 µg/µmol'e anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Tablo 7). 90 mmol verileri Tablo 14'te ayrıntılarıyla verilmiştir.

Tablo 7. Hasta grubunun tedavi öncesi, 90 mmol Na⁺ içeren diyet başlangıcı ve tedavi sonrası verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Tedavi öncesi (n=49)	*p	90 mmol Na ⁺ diyeti başlangıcı (n=49)	**p	Tedavi sonrası (n=49)	***p
VKİ	27,7±3,9	0,002	27,1±3,9	0,567	27,2±3,8	0,003
SKB	153,5±10,0	0,000	126,9±8,5	0,472	126,0±8,2	0,000
DKB	98,5±7,2	0,000	82,9±4,6	0,711	82,3±5,4	0,000
idNa ⁺	203,2±70,4	0,000	80,7±35,2	0,125	89,6±20,3	0,000
srNa ⁺	138,9±2,6	0,659	138,7±2,2	0,774	138,6±2,1	0,522
HemNa ⁺	11,9±2,6	0,859	11,8±2,7	0,423	11,3±3,7	0,255
UAE	22,8±42,2	0,007	11,1±9,1	0,970	2,0±4,5	0,000
UAE/idKr	2,0±4,5	0,622	1,0±1,1	0,157	1,2±1,8	0,003
NAG	9,2±4,5	0,061	11,1±5,4	0,001	8,2±5,0	0,333
NAG/idKr	0,7±0,4	0,000	1,0±0,5	0,000	0,6±0,4	0,499

*p: Hasta grubunun tedavi öncesi ile 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi verileri arası istatistik değeri; **p: Hasta grubunun 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi ile tedavi sonrası verileri arası istatistik değeri; ***p: Hasta grubunun tedavi öncesi ile tedavi sonrası verileri arası istatistik değeri.

Hipertansif grupta 90 mmol/gün Na⁺ diyetinin erken döneminde RAS çalışılan 24 kişilik hasta grubunun tedavi öncesi ve 90 mmol/gün Na⁺ diyetinin erken dönemi verileri karşılaştırıldığında; VKİ, GFR, srNa⁺, hemNa⁺, UAE/idKr, Ang I değerlerinde farklılık saptanmadı. SKB 157,5±11,5'ten 127,5±8,1 mmHg'ye (p=0,000), DKB 102,4±6,0'dan 83,5±5,0 mmHg'ye (p=0,000), idNa⁺ 202,7±76,2'den 79,6±31,5 mmol/gün'e (p=0,000), UAE'nin 15,1±14,0'dan 10,7±9,9 mg/gün'e (p=0,040) anlamlı olarak düştüğü; NAG'ın 9,5±4,3'ten 12,5±6,0 U/gün'e (p=0,049), NAG/idKr'nin 0,6±0,3'ten 1,0±0,5 µg/µmol'e (p=0,004), aldosteron düzeyinin 436,4±255,0'dan 629,9±413,8 pg/ml'ye (0,009), Ang II'nin 39,4±21,2'den 85,0±57,9 pg/ml'ye (p=0,001) yükseldiği saptanmıştır. 90 mmol/gün Na⁺ diyet ve tedavi sonrası verileri karşılaştırıldığında Ang I'in 2,4±0,8 ng/ml'den 2,9±1,4 ng/ml'ye (p=0,047) yükseldiği, Ang II'nin 85,0±57,9 pg/ml'den 34,4±18,2 pg/ml'ye düştüğü saptanmıştır.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası verileri karşılaştırıldığında; GFR, srNa⁺, hemNa⁺, UAE/idKr, Ang I, Ang II, aldosteron düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. VKİ'nin 28,1±3,8 kg/m²'den 27,4±3,8 kg/m²'ye (p=0,003), SKB 157,5±11,5

mmHg'den 125,1±8,6 mmHg'ye (p=0,000), DKB 102,4±6,0 mmHg'den 81,6±5,9 mmHg'ye (p=0,000), idNa⁺ 202,7±76,2 mmol/gün'den 86,1±19,9 mmol/gün'e (p=0,000), UAE'nin 15,1±14,0 mg/gün'den 11,3±11 mg/gün'e (p=0,012) anlamlı olarak düştüğü saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. RAS çalışılan hasta grubunun tedavi öncesi, 90 mmol Na⁺ içeren diyet başlangıcı ve tedavi sonrası verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Tedavi öncesi (n=24)	*p	90 mmol Na ⁺ diyeti başlangıcı (n=24)	**p	Tedavi sonrası (n=24)	***p
VKİ	28,1±3,8	0,077	27,4±4,0	0,813	27,4±3,8	0,003
SKB	157,5±11,5	0,000	127,5±8,1	0,813	125,1±8,6	0,000
DKB	102,4±6,0	0,000	83,5±5,0	0,067	81,6±5,9	0,000
GFR	130,1±38,4	0,064	117,9±16,7	0,819	116,9±22,0	0,126
idNa ⁺	202,7±76,2	0,000	79,6±31,5	0,361	86,1±19,9	0,000
srNa ⁺	139,7±2,6	0,472	140,1±2,0	0,186	139,3±1,8	0,560
HemNa ⁺	12,1±2,2	0,789	11,9±1,9	0,833	12,1±3,6	0,992
UAE	15,1±14,0	0,040	10,7±9,9	0,543	11,3±11,0	0,012
UAE/idKr	1,0±0,8	0,376	1,0±1,3	0,932	0,8±0,8	0,265
NAG	9,5±4,3	0,049	12,5±6,0	0,909	12,1±4,0	0,022
NAG/idKr	0,6±0,3	0,004	1,0±0,5	0,530	0,9±0,3	0,007
Aldosteron	436,4±255,0	0,009	629,9±413,8	0,417	530,0±419,6	0,386
Ang I	2,9±1,2	0,230	2,4±0,8	0,047	2,9±1,4	0,753
Ang II	39,4±21,2	0,001	85,0±57,9	0,000	34,42±18,2	0,367

*p: Hasta grubunun tedavi öncesi ile 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi verileri arası istatistik değeri; **p: Hasta grubunun 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi verileri ile tedavi sonrası verileri arası istatistik değeri; ***p: Hasta grubunun tedavi öncesi ile tedavi sonrası verileri arası istatistik değeri.

Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Sonrası Verilerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda, altı ay süreyle 90 mmol/gün Na⁺ içeren diyetle tuz düzenlemesi yapılarak takip edilen 52 HT'li hastada; SKB 153,5±10,0'dan 126,3±8,2 mmHg'ye (p=0,00000), DKB 98,7±7,0'dan 82,3±5,4 mmHg'ye (p=0,00000) düşüş gösterdi. Bel çevresi 95,1±12,9'dan 93,0±11,6 cm'ye (p=0,004), VKİ 27,7±3,8'den 27,2±3,8 kg/m²'ye (p=0,003), trombosit sayısı 255,2±42,6'dan 242,6±41,0 10³/mm³'e (p=0,039), HSCRP 27,1±19,3'ten

23,5±15,9 µg/L'ye (p=0,036) olarak düşmüştür. AKŞ, lipid profili, ÜA, vWF, fibrinojen düzeylerinde tedavi ile anlamlı değişiklik saptanmadı (Tablo 9).

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi bulguları incelendiğinde; aldosteronun 357,1±219,7'den 486,4±313,8 pg/ml'ye (p=0,011) anlamlı olarak yükseldiği görülmüştür. Ang I'in 2,6±1,0'dan 2,8±1,1 ng/ml'ye (p=0,556), Ang II'nin 42,7±25,9'dan 69,9±80,0 pg/ml'ye (p=0,077) istatistiksel olarak anlamlı olmamasına karşın yükseldiği saptandı. RAS sisteminin tedavi değişimindeki değerleri Şekil 2'de verilmiştir.

Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası idrar bulguları karşılaştırıldığında; idNa⁺ 201,7'den 89,6 mmol/gün'e (p=0,00000), UAE 22,8±42,2'den 13,9±18,4 mg/gün'e (p=0,0001), UAE/idKr 2,0±4,5'ten 1,2±1,8 µg/µmol'e (p=0,002) anlamlı düşüş gösterdi. UEA ve NAG değerlerinin tedavi ile değişimi Şekil 3'te özetlenmiştir. GFR, NAG ve NAG/idKr değerlerinde anlamlı düşüş saptanmadı (Tablo 10). Hasta grubunun tedavi sonrası tüm verileri Tablo 15'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tuza Duyarlı ve Duyarsız Olan Hasta Grubunun Verilerinin Karşılaştırılması

Hipertansif gruptaki 41 (%78,9) birey tuza duyarlı, 11 (%21,1) birey tuza dirençli saptandı. Tuza duyarlı olan ve olmayan grubun tedavi öncesi verileri karşılaştırıldığında hasta yaşı, HT yaşı, bel çevresi, VKİ, SKB, lipid profili, ÜA, idNa⁺, srNa⁺, HemNa⁺, UAE, NAG, RAS değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Tuza duyarlı grupta DKB (p=0,016), srKr (p=0,041) değerleri anlamlı olarak yüksek, trombosit sayısı (p=0,039) ise düşük saptandı.

Tuza duyarlı olan grupta, SKB 154,7±10,6'dan 125,3±8,5 mmHg'ye (p=0,00000), DKB 99,9±6,6'dan 82,0±5,7 mmHg'ye (p=0,00000), bel çevresi 96,1±13,5'ten 93,9±12,2 cm'ye (p=0,005), VKİ 27,7±4'ten 27,1±3,9 kg/m²'ye (p=0,00008), idNa⁺ 203,5±71,0'dan 88,3±20,9 mmol/gün'e (p=0,00000), UAE 16,7±20,9'dan 12,1±15,1 mg/gün'e (Z=0,001), UAE/idKr 1,3±2,0'dan 1,0±1,3 µg/µmol'e (Z=0,024) anlamlı olarak düştüğü saptandı.

Tuza duyarsız grupta, SKB 148,7±5,6'dan 130±6,4 mmHg'ye (p=0,00000), DKB 94,2±7,2'den 83,5±4,2 mmHg'ye (p=0,001), trombosit sayısı 278,5±37,3'ten 252±49 10³/mm³'e (p=0,020), idNa⁺ 194,9±64,1'den 94,6±17,6 mmol/gün'e (p=0,0007), vWF %93,3±37,5'ten %77,1±34'e (p=0,037) anlamlı olarak düştüğü saptandı. Tuz duyarlılığı ile ilgili veriler Tablo 11'de ayrıntılı verilmiştir. İdrar ve serum sodyumu ile SKB ve DKB değerlerinin tedavi ile değişimi Şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 9. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Tedavi Öncesi (n=52)	Tedavi Sonrası (n=52)	p	
Bel	95,1±12,9	93,0±11,6	t=2,997	0,004
VKİ	27,7±3,8	27,2±3,8	t=3,113	0,003
SKB	153,5±10,0	126,3±8,2	t=13,04	0,00000
DKB	98,7±7,0	82,3±5,4	t=11,06	0,00000
Hemoglobin	14,3±1,6	14,0±1,7	t=1,859	0,068
Hematokrit	42,1±5,0	41,5±4,4	t=1,399	0,167
Trombosit	255,2±42,6	242,6±41,0	t=2,113	0,039
vWF	85,3±38,4	78,7±38,5	t=1,281	0,206
Fibrinojen	252,9±67,0	239,0±46,5	t=1,394	0,169
HSCRP	27,1±19,3	23,5±15,9	Z=-2,096	0,036
TG	176,0±145,5	189,0±176,7	Z=0,708	0,479
TK	203,6±41,0	201,9±44,9	t=0,391	0,697
HDL	48,3±13,4	47,3±15,3	t=0,677	0,501
LDL	120,0±33,5	116,0±35,0	t=1,082	0,284
TK/HDL	4,5±1,6	4,6±1,5	t=-0,311	0,757
Ürik asit	5,7±1,5	5,7±1,5	t=-0,015	0,988
AKŞ	95,0±8,3	98,3±12,5	t=-1,931	0,059
HemNa ⁺	12,0±2,6	11,2±3,6	t=1,151	0,255
srNa ⁺	138,9±2,6	138,6±2,1	t=0,644	0,522
srK ⁺	4,4±0,4	4,3±0,3	t=0,827	0,412
srKr	0,7±0,2	0,8±0,2	Z=-2,043	0,041
srProt	7,2±0,6	7,1±0,7	t=0,365	0,716
srAlb	4,6±0,4	4,5±0,4	t=0,776	0,441
Aldosteron	357,1±219,7	486,4±313,8	Z=-2,541	0,011
Ang I	2,6±1,0	2,8±1,1	Z=-0,587	0,556
Ang II	42,7±25,9	69,9±80,0	Z=-1,767	0,077

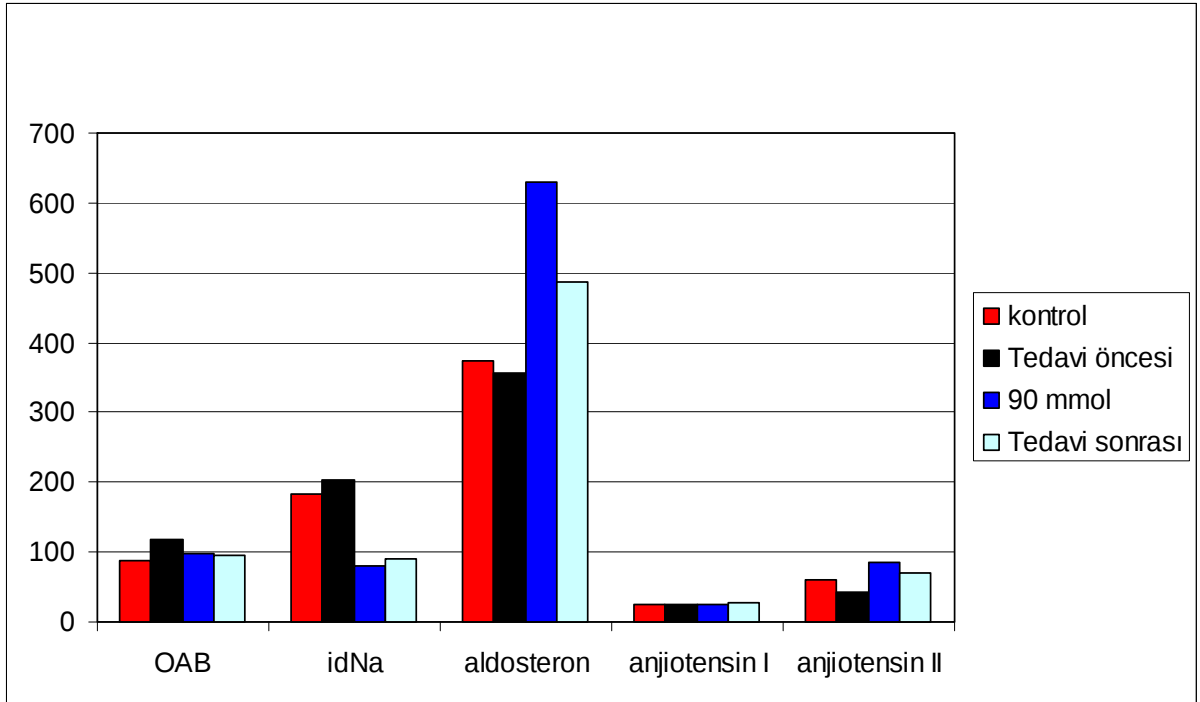
Tablo 10. Hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası idrar verilerinin karşılaştırılması

Veriler	Tedavi Öncesi (n=52)	Tedavi Sonrası (n=52)	p	
GFR	119,2±31,1	116,1±20,5	Z=-0,118	0,905
idNa ⁺	201,7±69,1	89,6±20,3	t=11,802	0,00000
UAE	22,8±42,2	13,9±18,4	Z=-3,770	0,0001
UAE/idKr	2,0±4,5	1,2±1,8	Z=-2,969	0,002
NAG	8,7±4,6	7,9±5,0	t=0,977	0,333
NAG/idKr	0,7±0,4	0,6±0,4	t=0,681	0,499

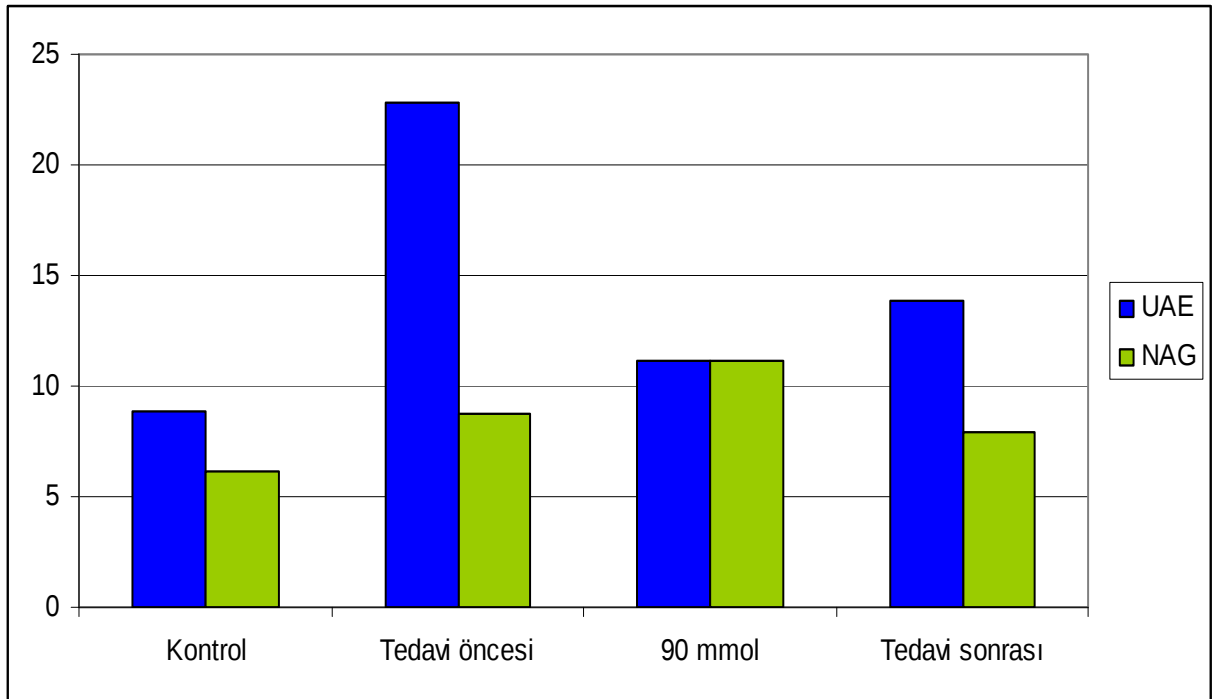
Tablo 11. Tuza duyarlı ve duyarsız olan hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılması

	Tuza Duyarlı (n=41)			Tuza Duyarsız (n=11)		
Veriler	Tedavi öncesi	*p	Tedavi sonrası	Tedavi öncesi	**p	Tedavi sonrası
Bel	96,1±13,5	0,005	93,9±12,2	91,2±9,7	0,393	89,7±8,6
VKİ	27,7±4,0	0,00008	27,1±3,9	27,8±3,4	0,606	27,5±3,4
SKB	154,7±10,6	0,00000	125,3±8,5	148,7±5,6	0,00000	130,0±6,4
DKB	99,9±6,6	0,00000	82,0±5,7	94,2±7,2	0,001	83,5±4,2
Trombosit	249,0±42,1	0,215	240,1±38,9	278,5±37,3	0,020	252,0±49,0
vWF	83,2±38,8	0,520	79,1±40,0	93,3±37,5	0,037	77,1±34,0
idNa ⁺	203,5±71,0	0,00000	88,3±20,9	194,9±64,1	0,0007	94,6±17,6
UAE	16,7±20,9	Z=0,001	12,1±15,1	45,5±81,4	0,181	20,7±27,4
UAE/idKr	1,3±2,0	Z=0,024	1,0±1,3	4,4±8,9	Z=0,075	2,0±2,9
Aldosteron	384,2±228,4	0,116	488,1±335,0	255,9±152,7	0,003	479,8±230,6
Ang I	2,6±1,0	0,902	2,8±1,2	2,4±0,9	0,252	2,8±0,6
Ang II	40,7±25,0	0,079	75,2±88,2	50,1±28,8	0,994	50,2±30,2

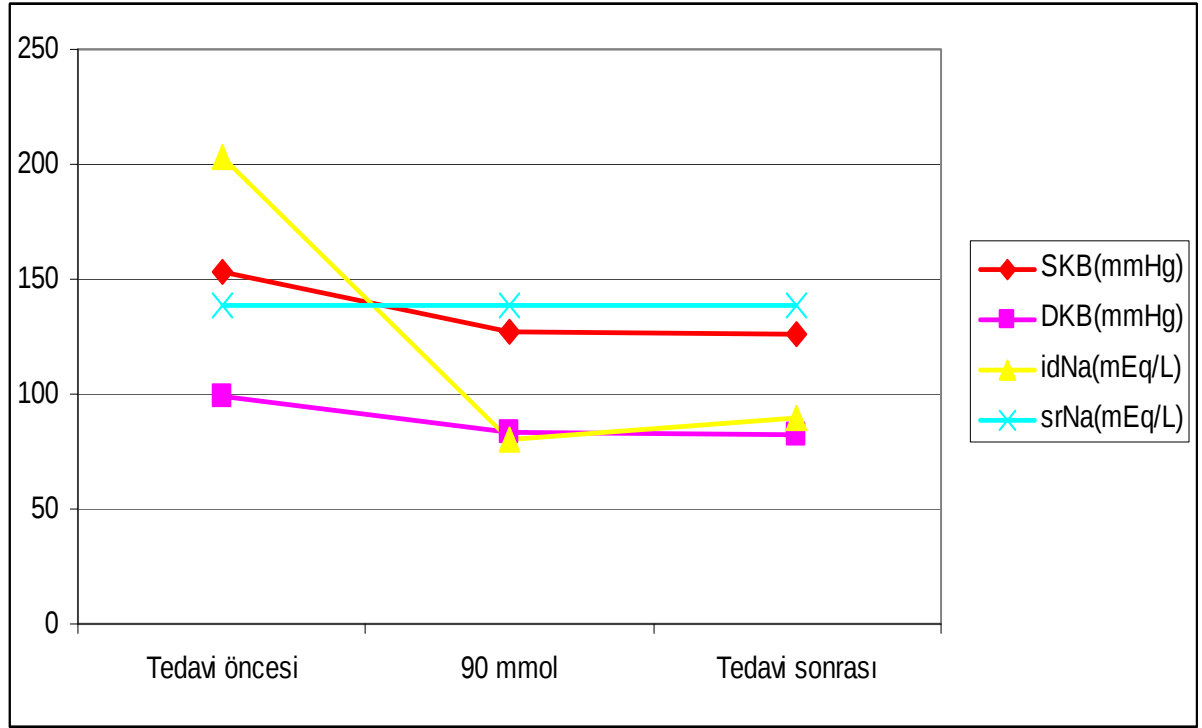
*p: Tuza duyarlı hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri istatistik değeri; **p: Tuza duyarsız hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verileri istatistik değeri.



Şekil 2. İlgili verilerin tedavi öncesi, diyetle tuz kısıtlanmasının erken dönemi (90mmol), tedavi sonrası değerleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılması



Şekil 3. Hasta grubunun tedavi öncesi, diyetle tuz kısıtlanmasının erken dönemi (90 mmol), tedavi sonrası değerleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılması



Şekil 4. İlgili verilerin tedavi öncesi, diyetle tuz kısıtlanmasının erken dönemi (90mmol), tedavi sonrası değerleri ve kontrol grubuyla karşılaştırılması

Tablo 12. Kontrol grubunun verileri

No	İSİM	Protokol	YAŞ	CİNS	A.ÖYKÜ	HRP	SİGARA	VKİ	BEL
1	A.Ö.	106022	33	E	1	1	0	25,3	94
2	A.A.	630999	41	E	0	0	0	32,8	91
3	A.A.	138516	38	E	1	0	0	24,2	79
4	A.G.	1265189	36	E	0	0	0	26,0	96
5	A.B.	14394	44	E	0	1	0	23,0	85
6	A.B.	71082	37	E	1	1	0	27,0	100
7	A.D.	70394	39	E	1	1	0	31,4	102
8	A.G.	123268	36	E	1	0	0	26,7	94
9	A.B.	128562	37	K	0	0	0	23,1	74
10	A.Ö.	206142	38	K	0	1	0	33,0	98
11	A.A.	1866	35	K	1	0	0	23,0	70
12	B.Ö.	612895	39	K	1	0	0	34,9	100
13	C.Ç.	73434	36	K	0	0	0	21,9	78
14	D.T.	68257	43	E	0	0	0	27,0	94
15	E.T.	7862	45	K	1	1	0	25,1	81
16	E.E.	24350	54	E	0	0	1	27,0	106
17	E.P.	615350	30	E	1	0	0	25,5	89
18	E. Y.	89681	33	E	0	0	0	27,6	102
19	F. D.	67022	52	K	0	0	0	26,4	83
20	F.A.	85063	28	K	0	0	0	22,0	78
21	G.K.	123076	42	K	1	0	0	27,1	83
22	H.Y.	2364	42	E	0	0	0	25,6	87
23	H.S.	155877	40	E	0	0	0	24,7	88
24	İ.E.	122406	32	E	1	1	0	24,8	81
25	L.G.	71592	42	K	1	1	0	29,0	98
26	M.M.	73474	53	K	1	0	0	34,4	112
27	M.S.	21378	38	E	0	0	0	25,1	98
28	M.Ş.	102483	35	K	1	1	0	18,5	70
29	M.D.	123590	47	K	1	0	0	24,5	80
30	M.U.	45726	47	K	1	0	0	29,2	83
31	M.İ.	58403	44	E	0	1	0	25,6	86
32	M.P.	91673	35	E	0	1	0	25,1	86
33	N.A.	7820	38	E	1	1	0	25,0	90
34	N.D.	92487	52	K	1	0	0	29,4	93
35	N.H.	1970	45	K	0	0	0	22,0	72
36	N.C.	585127	33	K	1	0	0	20,9	74
37	N.S.	39462	31	K	0	0	0	27,7	76
38	O.H.	128916	28	E	0	1	0	29,6	104
39	R.B.	9666	49	K	0	0	0	20,7	82
40	R.U.	33897	38	E	1	0	1	24,3	91
41	R.T.	99089	49	E	0	0	0	34,7	106
42	R.Ö.	1225	43	E	0	0	1	28,1	90
43	S.M.	1089128	43	K	1	0	0	24,0	79
44	S.T.	14900	30	K	1	1	0	20,1	72
45	S.Ç.	122711	42	E	1	0	0	25,3	86
46	S.İ.	120310	34	K	0	0	0	26,5	79
47	T.K.	617435	30	E	0	0	0	22,4	87
48	V.İ.Z.	21301	36	E	0	0	0	28,6	102
49	Y.D.	156484	26	K	0	0	0	34,9	106
50	Y.K.	22891	42	E	0	0	1	27,2	94

Tablo 12 (Devamı). Kontrol grubunun verileri

No	SKB	DKB	ÜRE	srKr	srNa ⁺	K ⁺	TProt	Alb	GFR	İdNa
1	129	78	26	0,6	142	4,4	6,9	4,6	95,8	149,9
2	122	80	23	0,9	138	4,0	6,2	4,3	86,0	270,4
3	92	70	35	1,1	136	4,7	6,9	4,9	86,7	127,4
4	103	65	30	0,9	143	4,0	7,2	4,7	132,5	170,7
5	107	61	25	0,7	140	4,5	6,8	4,7	151,1	206,7
6	122	82	27	0,8	140	4,6	7,2	4,5	88,0	230,7
7	105	66	38	0,7	140	4,2	6,5	5,1	168,0	261,3
8	114	80	16	1,0	139	4,1	7,6	4,3	96,3	170,4
9	120	70	32	0,6	138	4,2	7,5	4,9	132,4	176,8
10	115	64	30	0,7	140	3,7	7,3	4,2	84,0	63,8
11	128	78	19	0,6	138	4,1	7,0	4,5	87,9	234,0
12	128	78	23	0,6	138	4,1	7,2	4,4	94,0	43,8
13	102	65	28	0,5	141	4,3	6,5	4,6	93,2	82,9
14	128	78	31	0,7	141	4,1	7,3	4,8	121,4	281,2
15	98	60	26	0,8	138	3,8	7,8	4,8	122,7	168,8
16	119	79	29	0,7	142	4,4	7,5	4,7	134,7	223,7
17	122	78	35	0,6	140	4,1	7,7	5,2	111,0	246,4
18	128	80	25	0,8	137	4,2	7,2	5,0	102,5	292,5
19	125	75	29	0,6	138	4,0	7,1	4,6	144,4	193,6
20	120	80	31	0,8	138	3,9	7,9	4,5	99,9	124,8
21	118	82	13	0,6	142	3,7	6,3	3,6	115,0	240,0
22	125	75	43	0,9	133	4,7	6,8	4,4	89,3	261,6
23	120	70	46	0,5	142	4,0	7,6	5,2	120,0	201,9
24	126	82	25	0,7	139	4,6	6,9	4,5	114,7	136,4
25	121	74	22	0,7	139	5,2	7,7	4,8	105,0	132,0
26	129	80	33	0,6	140	4,2	7,4	5,0	91,7	213,4
27	118	80	27	0,9	140	4,1	7,5	4,9	131,3	223,4
28	100	65	16	0,6	136	4,7	7,2	4,3	125,7	188,2
29	105	72	40	0,6	136	4,8	6,2	4,1	96,2	175,5
30	120	78	32	0,5	137	4,5	5,5	3,9	95,1	181,5
31	112	74	27	0,8	142	4,0	7,3	4,9	96,0	283,7
32	110	70	41	1,0	149	4,8	7,4	4,9	110,0	218,5
33	120	80	18	0,9	141	4,3	6,9	4,2	193,0	325,7
34	129	82	33	0,6	143	3,9	8,6	5,1	107,6	118,4
35	120	61	26	0,8	140	4,5	7,8	4,5	92,7	92,3
36	126	78	25	0,5	135	4,1	6,8	4,0	100,5	192,0
37	116	70	19	0,8	137	3,8	7,3	4,7	147,4	117,3
38	120	80	19	0,8	139	4,4	8,2	4,9	172,0	223,8
39	110	74	11	0,5	138	4,1	8,1	4,6	123,4	84,8
40	100	65	33	0,8	138	4,3	7,4	4,6	139,4	191,1
41	129	84	32	1,1	141	3,9	6,6	4,6	125,9	191,0
42	128	70	25	0,9	144	4,5	6,5	4,4	87,4	181,9
43	117	78	23	0,7	140	3,9	7,1	4,4	114,6	131,6
44	110	58	30	0,9	141	4,1	7,7	5,2	106,7	108,7
45	110	68	41	0,8	140	4,2	6,3	4,3	86,5	147,1
46	106	70	13	0,5	138	3,5	7,1	4,2	96,5	90,0
47	128	84	25	0,6	140	4,5	7,4	5,0	91,0	81,3
48	112	72	27	0,7	143	3,8	6,4	4,5	122,7	230,5
49	129	84	20	0,5	141	4,3	6,9	4,4	153,8	179,6
50	118	70	27	0,6	144	4,9	7,2	5,1	171,0	189,2

Tablo 12 (Devamı). Kontrol grubunun verileri

No	AKŞ	Hb	Hct	Plt	ÜA	TK	TG	HDL	LDL	VLDL
1	96	16,2	47,6	255	5,7	187	192	40	109	38
2	83	15,9	47,7	267	4,6	140	208	33	65	42
3	71	14,2	42,4	201	6,7	261	121	58	179	24
4	84	15,3	46,2	216	4,0	156	117	33	100	23
5	80	1,7	44,6	305	4,6	162	69	80	68	14
6	87	15,7	48,0	288	6,4	219	228	36	137	46
7	84	14,3	41,4	227	5,4	186	142	39	119	28
8	82	15,2	44,3	242	6,9	208	63	53	142	13
9	79	14,0	42,0	222	3,3	199	110	71	106	22
10	74	14,8	44,6	277	2,3	228	246	31	148	49
11	106	12,9	39,9	198	3,1	148	74	69	64	15
12	90	12,6	38,7	269	4,8	184	116	27	134	23
13	88	12,6	38,3	187	3,8	172	82	61	95	16
14	109	14,6	44,3	135	4,4	195	132	57	112	26
15	82	11,8	34,8	210	4,3	177	54	65	101	11
16	72	14,2	42,9	301	4,3	216	158	52	132	32
17	88	15,6	47,0	233	4,6	171	138	26	117	28
18	111	16,8	50,5	207	5,2	225	300	42	123	60
19	87	12,8	38,1	209	2,7	147	58	73	62	12
20	85	13,0	42,8	182	3,7	182	90	93	71	18
21	88	13,9	41,9	230	3,6	209	68	65	130	14
22	83	14,7	42,9	217	4,8	163	108	48	93	22
23	95	13,9	41,8	163	6,4	202	105	49	132	21
24	103	16,4	49,3	253	7,4	174	139	48	98	28
25	94	11,7	36,5	360	3,6	191	260	36	103	52
26	92	14,0	40,7	160	6,8	228	207	46	141	41
27	76	13,4	39,1	239	5,9	279	351	33	176	70
28	90	12,7	38,0	315	4,0	241	78	49	176	16
29	105	12,0	38,0	229	3,6	139	48	65	64	10
30	92	13,6	41,0	231	3,4	191	52	83	98	10
31	92	13,4	38,9	206	6,6	145	109	49	74	22
32	83	15,0	45,5	317	4,7	155	76	54	86	15
33	102	15,7	51,1	260	4,8	153	224	28	80	45
34	97	12,9	37,3	273	3,8	250	136	62	161	27
35	91	11,4	33,8	291	5,6	218	206	54	122	44
36	101	11,6	36,0	202	1,9	135	90	51	66	18
37	109	12,3	37,8	162	4,0	225	55	49	165	11
38	89	14,4	46,5	291	7,2	183	235	39	97	47
39	92	13,9	40,6	236	4,9	134	73	58	61	15
40	98	14,4	43,6	330	5,0	182	377	29	78	75
41	109	14,2	41,4	156	6,6	177	102	45	112	20
42	88	13,6	40,9	233	6,5	204	159	46	126	32
43	93	13,7	37,2	164	3,4	154	70	56	84	14
44	81	14,4	43,0	128	4,5	221	74	62	144	15
45	103	14,2	42,6	266	4,6	166	105	52	93	21
46	85	13,4	38,8	195	4,8	136	32	61	69	6
47	90	15,4	46,0	207	5,2	181	142	24	129	28
48	93	14,3	42,4	163	5,1	141	135	33	81	27
49	84	12,9	38,1	347	5,4	203	167	40	130	33
50	92	14,1	43,0	212	4,8	159	120	59	76	24

Tablo 12 (Devamı). Kontrol grubunun verileri

No	UAE	UAE/idKr	NAG	NAG/idKr	vWF	FİBR	HSCRP (mg/L)	ES	PS	ALD	ANG I	ANG II
1	2,7	0,2	7,9	0,7	124	311	0,010	46,3	16,8	371,3	2,7	4,7
2	4,0	0,4	7,6	0,7	129	308	0,032	25,3	18,2	82,9	1,5	15,8
3	3,9	0,3	7,3	0,6	81	227	0,000	9,9	0,4	224,0	1,3	45,2
4	7,4	0,5	4,1	0,3	101	208	0,026	32,0	19,9	165,4	1,9	82,9
5	6,7	0,5	6,2	0,5	98	202	0,026	31,8	24,8	534,0	3,3	155,5
6	2,9	0,1	2,7	0,1	178	314	0,083	33,5	6,1	101,0	1,2	10,3
7	10,6	1,3	2,9	0,4	64	259	0,051	27,5	12,7	197,8	2,1	37,8
8	4,8	0,3	6,8	0,5	71	216	0,006	19,2	9,1	51,0	0,6	6,2
9	2,6	0,3	5,9	0,6	86	194	0,002	40,8	5,2	51,0	0,6	6,2
10	4,5	0,6	2,3	0,3	151	261	0,024	32,4	19,7	85,5	2,1	117,9
11	6,0	0,7	7,4	0,9	51	209	0,004	23,8	9,0	242,7	2,7	12,9
12	4,2	0,7	3,1	0,6	58	301	0,093	20,1	27,6	100,5	2,4	5,7
13	6,3	0,7	2,4	0,3	18	185	0,103	22,4	4,8	293,5	3,6	105,1
14	5,6	0,4	14,1	0,9	36	235	0,018	34,6	12,2	735,7	3,4	17,2
15	20,9	1,6	1,8	0,1	82	288	0,019	8,1	1,3	1519,5	3,5	109,1
16	5,1	0,4	4,8	0,3	79	198	0,010	31,7	33,2	1019,5	4,7	128,8
17	9,9	1,0	3,0	0,3	102	250	0,091	25,6	6,7	188,6	4,5	40,3
18	15,9	0,9	10,0	0,6	159	246	0,013	39,8	10,8	303,7	0,9	8,2
19	3,0	0,4	2,9	0,3	89	258	0,027	35,6	6,8	225,7	1,3	60,4
20	6,4	0,6	5,2	0,5	87	252	0,026	28,1	57,2	1029,0	2,9	254,9
21	9,3	1,1	3,8	0,5	126	284	0,020	18,5	6,9	240,1	2,3	22,4
22	29,3	2,9	8,0	0,8	74	238	0,051	39,9	6,2	273,5	2,9	16,4
23	11,2	0,7	4,0	0,2	76	241	0,012	40,1	12,8	440,0	2,6	23,2
24	25,3	1,9	12,3	0,9	75	280	0,059	26,7	3,4	502,6	3,0	42,7
25	7,1	0,7	9,7	1,0	75	209	0,005	32,7	24,4	1189,1	7,8	75,1
26	5,2	0,6	4,5	0,5	110	272	0,019	21,3	9,4	187,0	2,3	35,2
27	9,6	0,5	4,3	0,2	83	237	0,021	46,6	28,8	275,8	1,5	7,2
28	25,2	2,9	5,2	0,6	112	209	0,026	31,3	23,2	252,2	2,7	88,7
29	37,7	4,2	14,1	1,6	106	283	0,004	30,1	2,5	431,7	1,6	33,8
30	7,3	0,8	6,4	0,7	66	207	0,040	21,3	4,2	116,9	0,7	3,9
31	12,6	1,1	3,2	0,3	98	229	0,010	21,5	6,6	398,5	3,6	40,4
32	5,1	0,4	7,2	0,5	100	301	0,017	12,7	16,2	93,9	1,9	59,1
33	3,4	0,2	5,9	0,3	76	233	0,024	23,6	11,1	53,1	1,7	184,7
34	10,9	1,0	3,0	0,3	100	344	0,033	33,7	10,9	58,5	2,1	54,8
35	4,1	0,4	10,0	1,1	99	248	0,009	29,9	6,9	330,1	1,8	57,7
36	5,6	0,9	16,0	2,6	171	340	0,001	34,9	23,2	157,9	0,7	9,2
37	4,2	0,5	5,6	0,7	95	305	0,005	7,7	3,4	540,9	3,8	39,7
38	4,9	0,3	8,0	0,5	60	188	0,010	33,8	26,5	120,2	1,8	54,0
39	5,4	0,6	1,6	0,2	111	361	0,057	29,8	6,9	125,2	2,3	11,8
40	4,2	0,3	21,1	1,4	74	212	0,022	30,6	10,5	281,8	2,0	176,4
41	9,6	0,5	4,9	0,2	64	230	0,039	24,8	11,8	493,4	2,6	62,2
42	5,0	0,4	4,2	0,3	92	235	0,022	35,0	11,0	466,9	1,3	7,9
43	6,0	0,6	4,7	0,5	46	236	0,002	21,8	8,6	321,9	2,0	89,9
44	7,6	0,7	2,2	0,2	42	277	0,008	39,0	0,9	381,6	2,2	9,8
45	8,5	0,6	8,0	0,6	121	202	0,011	21,1	4,7	876,7	4,4	40,4
46	4,0	0,7	2,7	0,5	100	219	0,030	11,4	1,7	407,0	2,7	16,6
47	7,0	1,0	3,5	0,5	36	164	0,004	20,1	6,2	457,7	5,0	123,1
48	9,9	0,5	9,8	0,5	67	232	0,009	46,5	5,2	728,0	2,2	21,1
49	9,8	0,8	2,0	0,2	108	292	0,056	37,3	1,8	747,8	1,9	177,4
50	15,0	1,1	2,8	0,2	85	262	0,014	12,2	3,0	230,8	1,9	174,5

Tablo 13. Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi verileri

No	İSİM	Protokol	YAŞ	CİNS	SÜRE	A.ÖYKÜ	SİGARA	HRP	VKİ	BEL
1	N.A	810812	41	2	24	1	0	0	27,1	80
2	E.B	895428	37	1	1	1	0	1	27,2	98
3	T.D	818294	39	2	12	1	0	1	23,2	72
4	İ.G	872253	46	1	2	0	0	1	27,2	97
5	N.K	781657	39	2	96	1	0	0	29,3	81
6	İ.S	871980	42	1	1	1	0	2	24,1	89
7	M.S	802633	34	1	84	1	0	1	31,3	107
8	L.Y	865775	39	2	12	1	0	1	25,3	98
9	H.A	842012	54	1	1	0	0	1	24,5	102
10	H.E	856497	54	1	6	0	1	0	30,3	107
11	S.Ö	975395	49	2	1	1	0	2	25,3	83
12	İ.M	870280	33	1	96	1	1	1	32,0	100
13	N.M	835928	54	2	5	1	1	1	27,0	86
14	İ.S	810945	42	2	3	1	0	0	25,4	84
15	S.S	865761	43	1	1	1	0	1	27,1	91
16	E.D	667872	32	1	8	1	1	0	27,1	92
17	A.C	777508	33	1	1	1	0	0	32,2	112
18	R.F	683634	46	1	36	1	0	0	26,0	103
19	A.B	887287	31	1	3	1	0	1	22,1	95
20	Y.A	967275	35	1	24	1	1	1	24,4	91
21	S.G	748810	40	2	12	1	0	1	31,2	104
22	E.P	777606	41	2	60	1	1	0	34,9	106
23	A.A	806417	33	2	42	1	1	1	22,3	75
24	S.Y	828027	45	2	24	1	0	1	30,1	104
25	İ.N	806422	47	1	1	0	0	1	34,9	113
26	N.S	681248	44	1	6	1	0	0	33,3	103
27	V.Ç	890619	34	2	12	1	0	1	20,0	65
28	S.G	907586	40	2	24	1	0	1	23,4	78
29	Z.K	979668	56	2	24	1	0	1	28,5	90
30	Ş.Y	985441	45	1	20	1	0	0	26,0	93
31	V.Ç	16369	37	1	96	1	0	1	30,0	106
32	N.A	810812	52	1	10	1	0	0	22,0	87
33	E.B	895428	35	1	7	1	1	0	30,0	100
34	T.D	818294	26	1	18	1	0	0	29,5	106
35	İ.G	872253	51	2	2	1	1	1	23,5	100
36	N.K	781657	34	1	36	1	0	0	29,5	96
37	İ.S	871980	46	1	4	0	0	1	26,0	90
38	M.S	802633	39	1	4	1	0	1	30,0	105
39	L.Y	865775	22	1	2	1	0	0	21,0	74
40	H.A	842012	36	1	1	1	1	1	28,0	102
41	H.E	856497	30	2	1	1	0	0	20,0	71
42	S.Ö	975395	24	1	1	1	0	0	30,0	101
43	İ.M	870280	41	1	120	1	0	2	29,0	115
44	N.M	835928	48	2	24	1	0	1	25,0	79
45	İ.S	810945	37	1	2	0	0	2	33,0	108
46	S.S	865761	41	1	1	0	0	1	32,0	120
47	E.D	667872	45	1	120	1	0	2	34,9	121
48	A.C	777508	43	2	4	1	0	0	29,0	88
49	R.F	683634	36	2	36	1	0	2	26,0	81
50	A.B	887287	24	2	24	1	0	1	32,0	98
51	Y.A	967275	36	1	18	1	0	1	27,0	94
52	S.G	748810	29	1	1	1	1	0	30,0	104

Tablo 13 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi verileri

No	SKB	DKB	ÜRE	srKr	srNa ⁺	hemNa ⁺	K ⁺	Tprot	ALB	GFR	idNa ⁺
1	165	88	19	0,6	138	13,6	4,8	6,7	4,6	99,2	114,0
2	150	99	16	0,9	134	14,8	4,0	6,2	4,2	115,8	140,6
3	146	92	28	0,7	138	15,6	4,7	6,1	4,0	97,1	215,6
4	146	92	21	0,8	138	14,4	3,9	6,9	4,7	90,5	260,6
5	148	92	18	0,5	137	15,4	4,6	7,0	4,4	91,5	165,1
6	148	94	24	0,6	137	13,8	5,2	7,0	4,8	88,5	159,3
7	148	94	30	0,8	137	15,1	4,5	7,0	4,8	109,9	308,6
8	155	94	21	0,4	137	13,9	4,4	6,9	4,3	100,2	201,3
9	150	94	31	0,7	139	14,4	4,6	6,4	4,6	109,2	193,8
10	168	108	32	0,8	132	11,0	4,5	6,9	4,6	104,1	259,0
11	150	100	18	0,6	137	14,4	4,4	6,8	4,2	167,1	211,2
12	160	105	20	0,6	139	14,2	4,5	7,0	4,1	126,1	128,5
13	158	76	23	0,6	139	13,1	4,5	6,9	4,8	102,8	314,4
14	150	99	16	0,8	137	13,2	4,3	7,9	5,3	99,2	189,6
15	142	92	23	0,7	139	15,6	4,5	6,7	4,2	108,9	191,6
16	150	100	28	1,0	140	13,7	4,6	6,8	4,6	114,7	274,0
17	148	100	25	0,8	138	11,1	4,2	7,3	4,7	107,1	373,0
18	146	96	14	1,0	137	13,6	5,4	7,8	4,9	99,6	251,2
19	142	98	28	0,5	139	8,2	3,9	5,9	4,5	95,4	128,6
20	144	99	48	0,6	138	8,6	4,2	7,0	4,9	120,5	194,3
21	146	99	18	0,5	140	8,0	4,0	8,2	4,8	152,3	166,5
22	148	90	26	0,7	140	9,0	4,7	7,8	4,8	146,5	216,8
23	144	96	22	0,8	137	8,4	4,4	6,7	4,8	96,9	143,6
24	145	90	27	0,8	137	8,8	4,3	7,2	4,6	126,6	178,4
25	150	99	26	0,9	139	8,7	4,6	7,2	5,0	96,5	199,3
26	142	100	27	0,8	143	6,0	4,9	5,8	3,7	85,2	187,2
27	146	86	26	0,5	145	9,6	4,0	7,3	4,3	104,0	134,5
28	164	100	16	0,7	137	9,1	3,7	7,2	4,7	122,0	124,3
29	149	95	37	0,8	141	13,7	4,4	7,6	4,3	112,0	138,8
30	160	98	45	1,1	136	13,8	4,1	8,7	4,9	115,0	126,0
31	179	109	32	0,9	136	11,1	4,3	8,5	4,9	172,0	381,3
32	148	102	21	0,9	140	10,0	4,6	6,8	4,3	88,9	156,8
33	163	99	21	0,7	141	12,0	4,4	7,2	4,8	181,2	218,9
34	149	94	28	1,0	141	16,6	4,3	6,9	4,3	100,2	149,9
35	161	109	29	0,6	139	11,0	4,2	7,4	4,5	114,4	138,0
36	152	98	30	1,1	140	13,0	4,1	7,5	4,8	106,8	135,1
37	172	98	25	1,0	142	13,0	3,9	6,8	4,2	88,4	153,8
38	160	100	36	0,8	139	13,0	4,2	8,1	4,8	142,7	255,2
39	147	109	32	0,7	143	15,0	4,6	7,3	4,7	175,8	309,0
40	165	109	38	1,3	142	9,0	4,5	7,8	4,8	88,1	167,4
41	162	109	16	0,6	137	13,0	4,0	7,0	3,5	118,7	181,7
42	145	95	33	0,8	135	10,0	4,5	7,9	4,9	144,3	136,8
43	160	109	18	0,9	143	12,0	4,2	7,7	4,8	109,3	144,0
44	155	107	23	0,9	138	13,0	4,6	5,5	4,9	109,9	159,5
45	162	109	26	1,1	138	9,0	4,4	7,4	4,8	96,3	327,0
46	150	105	26	0,8	143	11,0	4,3	7,9	4,7	252,0	213,3
47	179	109	30	0,8	136	8,0	3,5	7,6	4,0	118,7	132,9
48	146	94	34	0,7	140	14,0	4,0	7,3	4,3	141,5	310,0
49	179	109	43	0,9	137	13,0	4,6	6,9	4,2	105,0	316,2
50	140	96	32	0,6	140	9,0	4,5	7,6	5,0	169,4	260,0
51	156	98	30	0,8	144	15,0	3,7	7,7	4,7	143,7	160,0
52	142	98	21	0,7	142	12,0	4,8	7,4	4,8	129,3	192,0

Tablo 13 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi verileri

No	AKŞ	Hgb	Hct	Plt	ÜA	TK	TG	HDL	LDL	TK/ HDL	UAE	UAE/ idKr
1	101	13,8	40,0	296	5,6	140	62	65	63	2,2	7,3	1,0
2	108	17,4	52,2	233	6,4	189	94	51	119	3,7	4,8	0,4
3	89	11,7	35,6	306	4,0	179	79	67	96	2,7	269,8	29,7
4	83	14,0	40,4	314	6,2	260	324	49	146	5,3	5,0	0,4
5	97	12,9	36,9	287	4,0	267	136	48	192	5,6	9,0	1,0
6	101	14,9	43,1	198	6,4	218	41	85	125	2,6	6,3	0,5
7	88	14,1	41,9	275	5,7	204	334	36	101	5,7	5,6	0,4
8	94	13,0	38,3	255	2,6	168	104	61	86	2,8	34,6	5,7
9	114	15,6	44,4	228	6,8	229	609	24	83	9,5	15,5	0,7
10	98	15,1	44,9	162	6,6	198	90	50	130	4,0	7,6	0,4
11	114	15,0	42,5	246	4,9	218	89	50	150	4,4	66,8	5,7
12	102	15,6	47,0	288	5,3	196	220	36	116	5,4	4,1	0,7
13	97	14,5	41,9	290	3,9	234	138	67	139	3,5	119,0	10,6
14	106	15,6	46,7	306	4,2	163	91	50	95	3,3	7,9	0,3
15	99	14,2	41,4	296	4,2	218	82	76	126	2,9	13,8	0,8
16	97	14,5	41,8	197	7,4	139	93	41	79	3,4	15,5	0,7
17	100	14,0	39,1	206	6,9	209	125	44	140	4,8	16,4	0,6
18	91	14,9	44,6	282	6,4	200	100	41	139	4,9	8,5	0,5
19	95	15,5	44,2	262	5,1	205	53	48	146	4,3	8,1	0,5
20	84	15,0	43,0	289	5,7	197	95	35	143	5,6	8,6	0,6
21	100	12,0	34,0	242	4,3	177	107	42	114	4,2	112,8	11,3
22	88	13,9	40,9	297	3,2	247	66	53	181	4,7	12,1	0,9
23	97	13,2	38,1	198	5,0	171	54	58	102	2,9	6,3	0,7
24	93	12,8	37,7	227	4,6	194	154	41	122	4,7	8,0	0,5
25	99	15,0	42,7	249	9,2	178	292	40	80	4,5	21,0	1,3
26	85	13,0	37,4	282	5,9	123	104	38	64	3,2	17,6	1,2
27	85	9,4	29,1	269	5,3	176	101	77	79	2,3	3,2	0,5
28	77	11,2	34,8	217	4,1	167	57	70	86	2,4	6,4	0,7
29	114	11,6	33,7	326	6,1	244	243	55	140	4,4	5,0	0,5
30	92	14,9	42,0	277	7,2	157	61	74	71	2,1	6,4	0,4
31	88	16,0	45,5	249	8,0	174	214	35	96	5,0	45,2	2,3
32	90	15,1	44,1	242	5,1	182	85	38	127	4,8	3,2	0,3
33	95	15,4	43,9	160	5,2	188	546	23	56	8,2	9,3	0,6
34	94	16,7	48,9	168	8,1	189	306	42	86	4,5	12,3	0,7
35	82	12,9	37,4	293	3,3	283	572	47	122	6,0	5,3	0,6
36	95	15,2	44,2	229	5,2	199	110	52	125	3,8	5,6	0,4
37	97	15,9	53,1	341	4,7	290	207	52	197	5,6	17,0	1,5
38	89	15,0	43,7	235	5,4	241	197	31	171	7,8	15,0	0,9
39	90	13,9	40,7	205	6,8	118	72	37	67	3,2	7,5	0,5
40	87	16,7	49,8	208	7,2	208	94	43	146	4,8	9,1	0,5
41	94	11,7	34,5	222	3,3	237	179	61	140	3,9	13,0	1,4
42	88	13,1	40,6	259	5,6	238	162	45	161	5,3	33,6	1,8
43	92	14,7	49,3	277	7,3	234	316	41	130	5,7	28,1	2,2
44	92	13,0	39,1	286	4,6	186	135	43	116	4,3	5,8	0,5
45	105	15,0	43,7	257	7,6	199	118	47	128	4,2	9,0	0,5
46	101	16,3	53,1	205	7,0	234	317	38	133	6,2	34,0	1,3
47	108	15,9	45,9	268	7,5	324	650	45	149	7,2	4,6	0,4
48	101	12,6	36,1	311	4,6	238	215	42	153	5,7	11,6	0,8
49	89	13,6	40,1	292	4,5	157	80	51	90	3,1	10,7	1,0
50	100	13,5	43,1	239	5,6	191	142	53	110	3,6	55,8	3,7
51	92	15,2	44,5	275	6,4	223	139	45	150	5,0	8,3	0,5
52	85	15,6	46,4	251	6,7	187	108	29	136	6,4	6,4	0,3

Tablo 13 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi öncesi verileri

No	NAG	NAG/ idKr	vWF	FİBR	HSCRP (mg/L)	ES	PS	ALD	ANG I	ANG II
1	8,3	1,2	103	238	0,013	22,0	9,0	567,7	2,6	4,9
2	9,1	0,8	89	248	0,011	38,3	19,0	357,1	2,6	42,7
3	7,9	0,9	86	205	0,018	10,9	9,0	151,3	2,8	119,2
4	14,4	1,1	108	162	0,033	48,1	36,0	398,8	2,7	44,3
5	2,2	0,2	56	219	0,041	22,9	12,8	401,8	1,7	41,3
6	22,3	1,9	94	244	0,017	16,0	9,9	349,8	4,7	38,3
7	8,5	0,6	97	303	0,020	40,3	11,5	343,8	2,8	68,2
8	5,2	0,9	189	306	0,026	45,7	9,8	102,0	2,2	87,3
9	7,4	0,4	144	323	0,038	48,1	61,8	357,1	2,6	42,7
10	10,9	0,6	171	329	0,035	42,6	20,1	197,3	2,0	22,5
11	2,1	0,2	152	246	0,010	31,5	4,8	357,1	2,6	42,7
12	1,8	0,3	165	320	0,078	45,6	17,8	35,1	2,2	55,0
13	12,7	1,1	117	323	0,024	18,5	1,8	449,8	2,7	41,3
14	5,3	0,2	103	171	0,006	16,3	15,2	357,1	,6	42,7
15	14,8	0,9	96	262	0,008	21,5	13,3	10,7	2,2	16,4
16	5,7	0,2	68	218	0,008	23,2	2,3	214,0	2,6	12,7
17	5,3	0,2	57	449	0,020	45,0	4,5	166,2	2,3	53,5
18	3,4	0,2	136	318	0,076	15,0	8,1	710,3	2,7	8,4
19	7,4	0,5	46	199	0,027	21,9	7,0	73,5	2,0	28,6
20	12,0	0,8	76	267	0,047	7,0	11,5	399,8	2,7	41,3
21	10,6	1,1	109	216	0,018	21,8	3,7	321,9	2,7	72,5
22	2,8	0,2	68	281	0,054	17,2	12,2	164,4	1,8	34,0
23	13,8	1,6	64	206	0,002	11,2	1,1	351,0	2,4	103,4
24	8,5	0,6	46	268	0,062	22,0	2,5	86,5	1,7	29,7
25	4,5	0,3	59	218	0,011	31,9	7,4	323,6	2,4	6,5
26	12,1	0,8	51	244	0,041	38,2	16,7	220,3	1,6	79,5
27	4,2	0,6	64	215	0,041	28,4	1,3	345,1	2,0	82,1
28	3,8	0,4	62	301	0,056	26,2	8,3	280,3	2,0	12,1
29	7,4	0,8	112	449	0,003	22,2	7,6	92,3	1,6	32,6
30	9,6	0,6	96	292	0,003	15,5	10,7	334,9	3,2	22,9
31	10,5	0,5	63	311	0,001	34,5	11,4	328,1	3,0	74,3
32	4,9	0,5	61	217	0,007	19,4	13,7	151,0	1,9	34,7
33	11,1	0,7	140	298	0,035	31,3	5,7	372,8	2,7	39,8
34	5,4	0,3	130	301	0,034	22,4	24,8	464,7	3,6	78,4
35	4,5	0,5	102	272	0,024	30,7	16,6	171,7	1,6	30,5
36	3,7	0,3	104	204	0,035	31,2	97,3	645,0	5,1	27,1
37	7,9	0,7	63	210	0,017	31,7	9,9	555,3	1,8	22,7
38	17,5	1,1	42	234	0,030	32,6	30,8	397,9	4,1	70,0
39	16,1	1,0	31	156	0,027	30,6	37,0	883,4	3,0	23,8
40	6,0	0,3	28	150	0,016	32,4	34,1	316,5	2,0	67,8
41	4,5	0,5	102	303	0,059	24,4	22,1	531,4	2,2	68,7
42	7,6	0,4	58	192	0,024	30,4	7,8	46,8	1,6	54,0
43	8,6	0,7	91	285	0,054	32,7	42,1	677,3	2,7	22,6
44	12,6	1,0	74	220	0,027	24,0	36,7	74,2	1,6	18,1
45	17,0	1,0	22	123	0,012	14,1	31,7	467,7	5,8	22,1
46	16,3	0,6	66	159	0,010	31,8	6,2	486,7	2,7	24,3
47	5,3	0,4	101	270	0,056	31,4	28,8	478,3	2,2	40,6
48	9,4	0,7	67	282	0,009	17,4	13,9	311,2	2,0	6,5
49	14,9	1,3	44	308	0,008	31,3	16,2	537,5	4,9	27,6
50	9,1	0,6	53	250	0,036	25,0	15,8	796,1	3,4	65,7
51	7,7	0,5	27	128	0,010	31,7	11,5	1064,1	3,2	20,4
52	9,8	0,5	85	236	0,033	20,3	8,1	290,0	2,8	51,4

Tablo 14. Hasta grubunun 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi verileri

No	BMI	SKB	DKB	ÜRE	srKr	srNa ⁺	HemNa ⁺	K ⁺
1	26,6	138	79	22	0,7	137	12,8	4,7
2	26,8	130	80	25	0,8	138	12,8	4,1
3	23,2	133	86	26	0,6	138	12,0	5,1
4	27,7	125	84	20	0,6	137	15,0	4,2
5	28,6	138	89	22	0,6	136	14,8	4,6
6	23,7	138	83	34	1,0	136	10,9	4,4
7	30,2	129	83	39	0,9	137	16,2	4,5
8	25,0	115	80	20	0,5	139	15,6	4,0
9	24,4	138	88	28	0,6	137	13,3	4,7
10	27,8	117	80	25	0,7	139	18,0	4,5
13	26,8	138	74	23	0,6	139	14,0	4,7
15	27,0	131	80	37	0,6	140	13,0	4,2
16	26,8	107	78	28	0,7	141	11,5	4,8
17	32,2	127	82	30	1,1	137	6,9	4,6
18	25,6	119	81	20	0,7	136	10,6	5,0
19	22,0	118	88	30	0,8	138	5,5	4,7
20	23,9	138	88	40	1,0	134	12,0	4,3
21	30,4	133	87	18	0,5	138	7,7	3,8
22	32,9	120	80	25	0,6	138	12,5	5,2
23	21,8	117	82	35	0,6	135	6,0	4,4
24	29,5	117	79	29	0,7	136	9,6	4,1
25	34,5	119	81	24	1,1	137	9,1	4,2
26	32,4	130	90	28	0,6	138	13,3	4,3
27	19,6	124	78	30	0,6	136	13,5	4,2
28	22,9	121	78	30	0,6	140	7,0	4,8
29	27,3	135	88	29	0,7	141	13,1	3,7
30	25,7	118	82	28	0,9	141	13,0	4,9
31	29,1	130	90	30	0,9	140	15,1	4,5
32	21,5	129	83	28	0,9	140	9,0	4,2
33	29,5	125	85	31	0,9	140	9,0	4,2
34	29,0	128	81	28	1,0	138	14,0	4,5
35	23,5	120	78	26	0,7	141	15,0	4,3
36	29,0	128	82	29	1,0	140	12,0	4,4
37	25,0	138	88	28	1,0	141	12,0	4,3
38	30,0	127	83	26	0,9	140	10,0	4,4
39	20,5	113	72	48	0,9	140	11,0	4,3
40	27,5	111	70	38	1,2	142	10,0	4,3
41	19,5	131	82	16	0,6	138	14,0	4,1
42	29,3	130	88	42	1,0	135	11,2	5,7
43	20,9	129	82	29	0,9	142	9,0	4,0
44	26,0	126	82	26	0,8	143	12,0	4,5
45	31,0	138	87	29	1,0	142	12,0	4,0
46	29,5	128	88	26	0,8	142	13,0	4,6
47	36,0	138	89	20	0,9	140	12,0	4,3
48	29,0	138	84	34	0,8	137	9,0	4,2
49	25,5	138	88	34	0,9	137	12,0	3,9
50	32,0	120	80	42	1,0	140	15,0	4,4
51	29,5	128	87	26	0,9	143	12,0	4,2
52	28,8	114	84	29	0,7	139	12,0	4,3

Tablo 14 (Devamı). Hasta grubunun 90 mmol Na⁺ diyeti başlangıç dönemi verileri

No	GFR	idNa ⁺	NAG	NAG/ idKr	UAE	UAE/ idKr	ALD	ANG I	ANG II
1	90,7	62,3	11,5	1,5	5,3	0,7			
2	108,0	101,6	6,9	0,9	3,2	0,4			
3	102,0	40,6	11,8	1,5	5,7	0,7			
4	100,5	74,8	9,5	1,2	5,4	0,7			
5	99,3	29,4	7,9	1,0	23,8	3,1			
6	84,9	53,8	11,5	1,0	5,6	0,5			
7	98,8	107,5	15,6	1,1	13,7	1,0			
8	147,0	94,1	10,8	0,8	23,0	1,6			
9	106,0	87,8	7,1	1,4	11,1	1,4			
10	125,0	65,7	11,8	1,1	4,2	0,4			
13	119,3	97,6	5,7	0,6	10,5	1,2			
15	105,0	96,7	3,1	0,4	11,1	1,4			
16	92,7	84,0	10,9	1,2	5,4	0,6			
17	162,0	93,6	14,1	0,6	15,1	0,7			
18	80,2	88,2	20,8	2,3	17,6	1,9			
19	97,2	38,0	11,8	1,2	5,6	0,6			
20	112,5	85,0	3,1	0,2	11,7	0,8			
21	145,3	98,8	9,3	1,0	13,5	1,4			
22	135,9	21,1	7,2	0,7	40,3	3,8			
23	111,3	88,4	8,1	1,0	7,9	1,0			
24	167,2	95,6	17,4	1,2	5,6	0,4			
25	89,8	34,2	3,1	0,2	11,7	0,8			
26	90,1	76,5	5,7	0,6	13,2	1,4			
27	99,2	68,9	11,1	1,0	11,1	1,0			
28	125,0	22,1	5,9	0,6	3,6	0,4			
29	105,5	79,5	23,4	2,4	8,2	0,8	85,5	2,2	54,6
30	126,7	19,8	16,2	1,1	9,1	0,6	629,9	2,4	85,0
31	128,8	90,0	3,0	0,2	11,7	0,8	254,4	1,9	133,4
32	81,9	78,2	10,0	1,1	3,4	0,4	336,0	2,3	15,6
33	146,3	58,8	18,1	1,0	7,9	0,4	104,4	2,2	89,9
34	114,1	92,0	9,7	0,7	10,0	0,7	793,4	2,9	69,5
35	115,4	93,6	11,8	1,2	3,2	0,3	587,6	2,3	102,3
36	116,7	51,6	9,1	0,5	5,3	0,3	348,8	1,8	94,6
37	115,6	94,0	16,0	1,1	8,0	0,5	993,5	2,4	110,9
38	131,0	45,0	12,1	0,7	12,9	0,7	392,1	1,9	63,1
39	145,4	100,0	30,2	1,7	10,0	0,6	1350,7	3,6	87,3
40	95,7	81,2	6,5	0,4	6,5	0,4	417,4	1,7	69,1
41	109,9	82,2	8,6	1,0	48,9	5,8	1513,2	3,3	72,9
42	113,2	71,1	10,8	0,6	6,3	0,4	224,3	2,3	51,2
43	110,8	31,1	7,7	0,6	14,1	1,1	682,4	3,1	266,8
44	107,7	62,4	13,7	1,3	5,9	0,5	325,1	1,5	6,1
45	121,4	95,4	8,9	0,5	3,3	0,2	568,1	2,1	112,4
46	145,8	99,0	13,6	0,9	15,1	1,0	751,1	2,4	112,4
47	118,9	89,1	11,9	0,7	16,6	0,9	1070,1	2,1	66,4
48	131,0	92,9	7,9	1,6	7,1	1,5	369,9	1,7	8,9
49	104,0	67,7	9,6	1,0	4,1	0,4	295,3	1,9	73,7
50	90,2	81,7	6,7	1,0	28,4	4,2	499,0	1,6	52,1
51	116,0	66,7	14,4	0,9	5,5	0,4	1380,8	2,3	35,0
52	137,2	27,0	20,4	1,3	5,8	0,4	1144,4	5,3	206,7

Tablo 15. Hipertansiyon grubunun tedavi sonrası verileri

No	İSİM	Protokol	YAŞ	CİNS	SÜRE	A.ÖYKÜ	SİGARA	HRP	VKİ	BEL
1	N.A	810812	41	2	24	1	0	0	27,1	80
2	E.B	895428	37	1	1	1	0	1	27,2	98
3	T.D	818294	39	2	12	1	0	1	23,2	72
4	İ.G	872253	46	1	2	0	0	1	27,2	97
5	N.K	781657	39	2	96	1	0	0	29,3	81
6	İ.S	871980	42	1	1	1	0	2	24,1	89
7	M.S	802633	34	1	84	1	0	1	31,3	107
8	L.Y	865775	39	2	12	1	0	1	25,3	98
9	H.A	842012	54	1	1	0	0	1	24,5	102
10	H.E	856497	54	1	6	0	1	0	30,3	107
11	S.Ö	975395	49	2	1	1	0	2	25,3	83
12	İ.M	870280	33	1	96	1	1	1	32,0	100
13	N.M	835928	54	2	5	1	1	1	27,0	86
14	İ.S	810945	42	2	3	1	0	0	25,4	84
15	S.S	865761	43	1	1	1	0	1	27,1	91
16	E.D	667872	32	1	8	1	1	0	27,1	92
17	A.C	777508	33	1	1	1	0	0	32,2	112
18	R.F	683634	46	1	36	1	0	0	26,0	103
19	A.B	887287	31	1	3	1	0	1	22,1	95
20	Y.A	967275	35	1	24	1	1	1	24,4	91
21	S.G	748810	40	2	12	1	0	1	31,2	104
22	E.P	777606	41	2	60	1	1	0	34,9	106
23	A.A	806417	33	2	42	1	1	1	22,3	75
24	S.Y	828027	45	2	24	1	0	1	30,1	104
25	İ.N	806422	47	1	1	0	0	1	34,9	113
26	N.S	681248	44	1	6	1	0	0	33,3	103
27	V.Ç	890619	34	2	12	1	0	1	20,0	65
28	S.G	907586	40	2	24	1	0	1	23,4	78
29	Z.K	979668	56	2	24	1	0	1	28,5	90
30	Ş.Y	985441	45	1	20	1	0	0	26,0	93
31	V.Ç	16369	37	1	96	1	0	1	30,0	106
32	N.A	810812	52	1	10	1	0	0	22,0	87
33	E.B	895428	35	1	7	1	1	0	30,0	100
34	T.D	818294	26	1	18	1	0	0	29,5	106
35	İ.G	872253	51	2	2	1	1	1	23,5	100
36	N.K	781657	34	1	36	1	0	0	29,5	96
37	İ.S	871980	46	1	4	0	0	1	26,0	90
38	M.S	802633	39	1	4	1	0	1	30,0	105
39	L.Y	865775	22	1	2	1	0	0	21,0	74
40	H.A	842012	36	1	1	1	1	1	28,0	102
41	H.E	856497	30	2	1	1	0	0	20,0	71
42	S.Ö	975395	24	1	1	1	0	0	30,0	101
43	İ.M	870280	41	1	120	1	0	2	29,0	115
44	N.M	835928	48	2	24	1	0	1	25,0	79
45	İ.S	810945	37	1	2	0	0	2	33,0	108
46	S.S	865761	41	1	1	0	0	1	32,0	120
47	E.D	667872	45	1	120	1	0	2	34,9	121
48	A.C	777508	43	2	4	1	0	0	29,0	88
49	R.F	683634	36	2	36	1	0	2	26,0	81
50	A.B	887287	24	2	24	1	0	1	32,0	98
51	Y.A	967275	36	1	18	1	0	1	27,0	94
52	S.G	748810	29	1	1	1	1	0	30,0	104

Tablo 15 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi sonrası verileri

No	SKB	DKB	ÜRE	srKr	srNa ⁺	hemNa ⁺	K ⁺	Tprot	ALB	GFR	idNa ⁺
1	165	88	19	0,6	138	13,6	4,8	6,7	4,6	99,2	114,0
2	150	99	16	0,9	134	14,8	4,0	6,2	4,2	115,8	140,6
3	146	92	28	0,7	138	15,6	4,7	6,1	4,0	97,1	215,6
4	146	92	21	0,8	138	14,4	3,9	6,9	4,7	90,5	260,6
5	148	92	18	0,5	137	15,4	4,6	7,0	4,4	91,5	165,1
6	148	94	24	0,6	137	13,8	5,2	7,0	4,8	88,5	159,3
7	148	94	30	0,8	137	15,1	4,5	7,0	4,8	109,9	308,6
8	155	94	21	0,4	137	13,9	4,4	6,9	4,3	100,2	201,3
9	150	94	31	0,7	139	14,4	4,6	6,4	4,6	109,2	193,8
10	168	108	32	0,8	132	11,0	4,5	6,9	4,6	104,1	259,0
11	150	100	18	0,6	137	14,4	4,4	6,8	4,2	167,1	211,2
12	160	105	20	0,6	139	14,2	4,5	7,0	4,1	126,1	128,5
13	158	76	23	0,6	139	13,1	4,5	6,9	4,8	102,8	314,4
14	150	99	16	0,8	137	13,2	4,3	7,9	5,3	99,2	189,6
15	142	92	23	0,7	139	15,6	4,5	6,7	4,2	108,9	191,6
16	150	100	28	1,0	140	13,7	4,6	6,8	4,6	114,7	274,0
17	148	100	25	0,8	138	11,1	4,2	7,3	4,7	107,1	373,0
18	146	96	14	1,0	137	13,6	5,4	7,8	4,9	99,6	251,2
19	142	98	28	0,5	139	8,2	3,9	5,9	4,5	95,4	128,6
20	144	99	48	0,6	138	8,6	4,2	7,0	4,9	120,5	194,3
21	146	99	18	0,5	140	8,0	4,0	8,2	4,8	152,3	166,5
22	148	90	26	0,7	140	9,0	4,7	7,8	4,8	146,5	216,8
23	144	96	22	0,8	137	8,4	4,4	6,7	4,8	96,9	143,6
24	145	90	27	0,8	137	8,8	4,3	7,2	4,6	126,6	178,4
25	150	99	26	0,9	139	8,7	4,6	7,2	5,0	96,5	199,3
26	142	100	27	0,8	143	6,0	4,9	5,8	3,7	85,2	187,2
27	146	86	26	0,5	145	9,6	4,0	7,3	4,3	104,0	134,5
28	164	100	16	0,7	137	9,1	3,7	7,2	4,7	122,0	124,3
29	149	95	37	0,8	141	13,7	4,4	7,6	4,3	112,0	138,8
30	160	98	45	1,1	136	13,8	4,1	8,7	4,9	115,0	126,0
31	179	109	32	0,9	136	11,1	4,3	8,5	4,9	172,0	381,3
32	148	102	21	0,9	140	10,0	4,6	6,8	4,3	88,9	156,8
33	163	99	21	0,7	141	12,0	4,4	7,2	4,8	181,2	218,9
34	149	94	28	1,0	141	16,6	4,3	6,9	4,3	100,2	149,9
35	161	109	29	0,6	139	11,0	4,2	7,4	4,5	114,4	138,0
36	152	98	30	1,1	140	13,0	4,1	7,5	4,8	106,8	135,1
37	172	98	25	1,0	142	13,0	3,9	6,8	4,2	88,4	153,8
38	160	100	36	0,8	139	13,0	4,2	8,1	4,8	142,7	255,2
39	147	109	32	0,7	143	15,0	4,6	7,3	4,7	175,8	309,0
40	165	109	38	1,3	142	9,0	4,5	7,8	4,8	88,1	167,4
41	162	109	16	0,6	137	13,0	4,0	7,0	3,5	118,7	181,7
42	145	95	33	0,8	135	10,0	4,5	7,9	4,9	144,3	136,8
43	160	109	18	0,9	143	12,0	4,2	7,7	4,8	109,3	144,0
44	155	107	23	0,9	138	13,0	4,6	5,5	4,9	109,9	159,5
45	162	109	26	1,1	138	9,0	4,4	7,4	4,8	96,3	327,0
46	150	105	26	0,8	143	11,0	4,3	7,9	4,7	252,0	213,3
47	179	109	30	0,8	136	8,0	3,5	7,6	4,0	118,7	132,9
48	146	94	34	0,7	140	14,0	4,0	7,3	4,3	141,5	310,0
49	179	109	43	0,9	137	13,0	4,6	6,9	4,2	105,0	316,2
50	140	96	32	0,6	140	9,0	4,5	7,6	5,0	169,4	260,0
51	156	98	30	0,8	144	15,0	3,7	7,7	4,7	143,7	160,0
52	142	98	21	0,7	142	12,0	4,8	7,4	4,8	129,3	192,0

Tablo 15 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi sonrası verileri

No	AKŞ	HGB	HCT	TRB	ÜA	TK	TG	HDL	LDL	TK/ HDL	UAE	UAE/ idKr
1	101	13,8	40,0	296	5,6	140	62	65	63	2,2	7,3	1,0
2	108	17,4	52,2	233	6,4	189	94	51	119	3,7	4,8	0,4
3	89	11,7	35,6	306	4,0	179	79	67	96	2,7	269,8	29,7
4	83	14,0	40,4	314	6,2	260	324	49	146	5,3	5,0	0,4
5	97	12,9	36,9	287	4,0	267	136	48	192	5,6	9,0	1,0
6	101	14,9	43,1	198	6,4	218	41	85	125	2,6	6,3	0,5
7	88	14,1	41,9	275	5,7	204	334	36	101	5,7	5,6	0,4
8	94	13,0	38,3	255	2,6	168	104	61	86	2,8	34,6	5,7
9	114	15,6	44,4	228	6,8	229	609	24	83	9,5	15,5	0,7
10	98	15,1	44,9	162	6,6	198	90	50	130	4,0	7,6	0,4
11	114	15,0	42,5	246	4,9	218	89	50	150	4,4	66,8	5,7
12	102	15,6	47,0	288	5,3	196	220	36	116	5,4	4,1	0,7
13	97	14,5	41,9	290	3,9	234	138	67	139	3,5	119,0	10,6
14	106	15,6	46,7	306	4,2	163	91	50	95	3,3	7,9	0,3
15	99	14,2	41,4	296	4,2	218	82	76	126	2,9	13,8	0,8
16	97	14,5	41,8	197	7,4	139	93	41	79	3,4	15,5	0,7
17	100	14,0	39,1	206	6,9	209	125	44	140	4,8	16,4	0,6
18	91	14,9	44,6	282	6,4	200	100	41	139	4,9	8,5	0,5
19	95	15,5	44,2	262	5,1	205	53	48	146	4,3	8,1	0,5
20	84	15,0	43,0	289	5,7	197	95	35	143	5,6	8,6	0,6
21	100	12,0	34,0	242	4,3	177	107	42	114	4,2	112,8	11,3
22	88	13,9	40,9	297	3,2	247	66	53	181	4,7	12,1	0,9
23	97	13,2	38,1	198	5,0	171	54	58	102	2,9	6,3	0,7
24	93	12,8	37,7	227	4,6	194	154	41	122	4,7	8,0	0,5
25	99	15,0	42,7	249	9,2	178	292	40	80	4,5	21,0	1,3
26	85	13,0	37,4	282	5,9	123	104	38	64	3,2	17,6	1,2
27	85	9,4	29,1	269	5,3	176	101	77	79	2,3	3,2	0,5
28	77	11,2	34,8	217	4,1	167	57	70	86	2,4	6,4	0,7
29	114	11,6	33,7	326	6,1	244	243	55	140	4,4	5,0	0,5
30	92	14,9	42,0	277	7,2	157	61	74	71	2,1	6,4	0,4
31	88	16,0	45,5	249	8,0	174	214	35	96	5,0	45,2	2,3
32	90	15,1	44,1	242	5,1	182	85	38	127	4,8	3,2	0,3
33	95	15,4	43,9	160	5,2	188	546	23	56	8,2	9,3	0,6
34	94	16,7	48,9	168	8,1	189	306	42	86	4,5	12,3	0,7
35	82	12,9	37,4	293	3,3	283	572	47	122	6,0	5,3	0,6
36	95	15,2	44,2	229	5,2	199	110	52	125	3,8	5,6	0,4
37	97	15,9	53,1	341	4,7	290	207	52	197	5,6	17,0	1,5
38	89	15,0	43,7	235	5,4	241	197	31	171	7,8	15,0	0,9
39	90	13,9	40,7	205	6,8	118	72	37	67	3,2	7,5	0,5
40	87	16,7	49,8	208	7,2	208	94	43	146	4,8	9,1	0,5
41	94	11,7	34,5	222	3,3	237	179	61	140	3,9	13,0	1,4
42	88	13,1	40,6	259	5,6	238	162	45	161	5,3	33,6	1,8
43	92	14,7	49,3	277	7,3	234	316	41	130	5,7	28,1	2,2
44	92	13,0	39,1	286	4,6	186	135	43	116	4,3	5,8	0,5
45	105	15,0	43,7	257	7,6	199	118	47	128	4,2	9,0	0,5
46	101	16,3	53,1	205	7,0	234	317	38	133	6,2	34,0	1,3
47	108	15,9	45,9	268	7,5	324	650	45	149	7,2	4,6	0,4
48	101	12,6	36,1	311	4,6	238	215	42	153	5,7	11,6	0,8
49	89	13,6	40,1	292	4,5	157	80	51	90	3,1	10,7	1,0
50	100	13,5	43,1	239	5,6	191	142	53	110	3,6	55,8	3,7
51	92	15,2	44,5	275	6,4	223	139	45	150	5,0	8,3	0,5
52	85	15,6	46,4	251	6,7	187	108	29	136	6,4	6,4	0,3

Tablo 15 (Devamı). Hipertansiyon grubunun tedavi sonrası verileri

No	NAG	NAG/ idKr	vWF	FİBR	HSCRP (mg/L)	ES	PS	ALD	ANG I	ANG II
1	8,3	1,2	103	238	0,013	22,0	9,0	567,7	2,6	4,9
2	9,1	0,8	89	248	0,011	38,3	19,0	357,1	2,6	42,7
3	7,9	0,9	86	205	0,018	10,9	9,0	151,3	2,8	119,2
4	14,4	1,1	108	162	0,033	48,1	36,0	398,8	2,7	44,3
5	2,2	0,2	56	219	0,041	22,9	12,8	401,8	1,7	41,3
6	22,3	1,9	94	244	0,017	16,0	9,9	349,8	4,7	38,3
7	8,5	0,6	97	303	0,020	40,3	11,5	343,8	2,8	68,2
8	5,2	0,9	189	306	0,026	45,7	9,8	102,0	2,2	87,3
9	7,4	0,4	144	323	0,038	48,1	61,8	357,1	2,6	42,7
10	10,9	0,6	171	329	0,035	42,6	20,1	197,3	2,0	22,5
11	2,1	0,2	152	246	0,010	31,5	4,8	357,1	2,6	42,7
12	1,8	0,3	165	320	0,078	45,6	17,8	35,1	2,2	55,0
13	12,7	1,1	117	323	0,024	18,5	1,8	449,8	2,7	41,3
14	5,3	0,2	103	171	0,006	16,3	15,2	357,1	,6	42,7
15	14,8	0,9	96	262	0,008	21,5	13,3	10,7	2,2	16,4
16	5,7	0,2	68	218	0,008	23,2	2,3	214,0	2,6	12,7
17	5,3	0,2	57	449	0,020	45,0	4,5	166,2	2,3	53,5
18	3,4	0,2	136	318	0,076	15,0	8,1	710,3	2,7	8,4
19	7,4	0,5	46	199	0,027	21,9	7,0	73,5	2,0	28,6
20	12,0	0,8	76	267	0,047	7,0	11,5	399,8	2,7	41,3
21	10,6	1,1	109	216	0,018	21,8	3,7	321,9	2,7	72,5
22	2,8	0,2	68	281	0,054	17,2	12,2	164,4	1,8	34,0
23	13,8	1,6	64	206	0,002	11,2	1,1	351,0	2,4	103,4
24	8,5	0,6	46	268	0,062	22,0	2,5	86,5	1,7	29,7
25	4,5	0,3	59	218	0,011	31,9	7,4	323,6	2,4	6,5
26	12,1	0,8	51	244	0,041	38,2	16,7	220,3	1,6	79,5
27	4,2	0,6	64	215	0,041	28,4	1,3	345,1	2,0	82,1
28	3,8	0,4	62	301	0,056	26,2	8,3	280,3	2,0	12,1
29	7,4	0,8	112	449	0,003	22,2	7,6	92,3	1,6	32,6
30	9,6	0,6	96	292	0,003	15,5	10,7	334,9	3,2	22,9
31	10,5	0,5	63	311	0,001	34,5	11,4	328,1	3,0	74,3
32	4,9	0,5	61	217	0,007	19,4	13,7	151,0	1,9	34,7
33	11,1	0,7	140	298	0,035	31,3	5,7	372,8	2,7	39,8
34	5,4	0,3	130	301	0,034	22,4	24,8	464,7	3,6	78,4
35	4,5	0,5	102	272	0,024	30,7	16,6	171,7	1,6	30,5
36	3,7	0,3	104	204	0,035	31,2	97,3	645,0	5,1	27,1
37	7,9	0,7	63	210	0,017	31,7	9,9	555,3	1,8	22,7
38	17,5	1,1	42	234	0,030	32,6	30,8	397,9	4,1	70,0
39	16,1	1,0	31	156	0,027	30,6	37,0	883,4	3,0	23,8
40	6,0	0,3	28	150	0,016	32,4	34,1	316,5	2,0	67,8
41	4,5	0,5	102	303	0,059	24,4	22,1	531,4	2,2	68,7
42	7,6	0,4	58	192	0,024	30,4	7,8	46,8	1,6	54,0
43	8,6	0,7	91	285	0,054	32,7	42,1	677,3	2,7	22,6
44	12,6	1,0	74	220	0,027	24,0	36,7	74,2	1,6	18,1
45	17,0	1,0	22	123	0,012	14,1	31,7	467,7	5,8	22,1
46	16,3	0,6	66	159	0,010	31,8	6,2	486,7	2,7	24,3
47	5,3	0,4	101	270	0,056	31,4	28,8	478,3	2,2	40,6
48	9,4	0,7	67	282	0,009	17,4	13,9	311,2	2,0	6,5
49	14,9	1,3	44	308	0,008	31,3	16,2	537,5	4,9	27,6
50	9,1	0,6	53	250	0,036	25,0	15,8	796,1	3,4	65,7
51	7,7	0,5	27	128	0,010	31,7	11,5	1064,1	3,2	20,4
52	9,8	0,5	85	236	0,033	20,3	8,1	290,0	2,8	51,4

A.öykü: Aile öyküsü, **HRP:** Hipertansif retinopati, **VKI:** Vücut kitle indeksi, **BEL:** Bel çevresi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **sKr:** Serum kreatinini, **srNa⁺:** Serum sodyumu, **idNa⁺:** İdrar sodyumu, **HemNa⁺:** Hemolizat sodyumu, **K⁺:** Potasyum, **Tprot:** Total protein, **Alb:** Albumin, **Hgb:** Hemoglobin, **Hct:** Hematokrit, **Plt:** Trombosit, **ÜA:** Ürik asit, **TK:** Total kolesterol, **TG:** Trigliserit, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **TK/HDL:** Total kolesterolün HDL'ye oranı, **UAE:** Üriner albumin atılımı, **UAE/idKr:** Üriner albuminin idrar kreatinine oranı, **NAG:** N-asetil beta-D glukozaminidaz, **NAG/idKr:** N-asetil beta-D glukozaminidazın idrar kreatinine oranı, **vWF:** von Willebrand Faktör, **FİBR:** Fibrinojen, **HSCRP:** Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein, **ES:** E-selektin, **PS:** P-selektin, **ALD:** Aldosteron, **ANG I:** Anjiotensin I, **ANG II:** Anjiotensin II.

TARTIŞMA

Primer HT, ayaktan hekime başvuruda birinci sırayı alan, yüksek mortalite ve morbiditeye neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. HT, ABD’de yetişkinlerin %29’unu, Avrupa’da gelişmiş beş ülkede %44’ünü etkiler (1). HT’nin, ülkemizdeki sıklığının %31,8’e ulaştığı, %62’sinin hastalıklarından haberdar olmadığı ve ancak %24’ünde KB’nin kontrol altında olduğu bildirilmiştir (2). Ayrıca ülkemizde kırsal kesimde ve kadınlarda daha fazla olmak üzere son 10 yılda SKB/DKB’de ortalama 5,4/3,5 mmHg’lik artış gözlenmiştir (85).

Endüstriyel toplumlardaki ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan kardiyoserebrovasküler hastalıkların birincil nedeni HT’dir. Miyokard infarktüsünün ve konjestif kalp yetmezliğinin %45-55’ini, inmelerin %50-75’inde hazırlayıcı etken HT’dir (3-5). KB ve kardiyoserebrovasküler hastalık mortalitesi arasındaki ilişki güçlü ve pozitif olup, yaşla artmaktadır. SKB’de 20 mmHg, DKB’de 10 mmHg’lik artış, orta ve ileri yaştaki bireylerde tüm KB değerleri için kardiyovasküler mortaliteyi iki kat artırmaktadır (86). Gelişmiş ülkelerde düzenli diyaliz tedavisine giren hastalarda böbrek yetmezliğine yol açan nedenler arasında diabetes mellitustan sonra ikinci sırayı HT almaktadır. Ülkemizde ise dört yıldır diabetes mellitus birinci sırayı alırken, son iki yıldır HT ikinci sırada yer almaktadır (5). Bu nedenle HT gelişiminin önlenmesi ve hedef organ hasarına henüz yol açmadığı erken dönemde tanınarak tedavi edilmesi ve eşlik eden risk etmenlerinin düzeltilmesi, güncel HT tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Ancak tedavideki başarı oranı yaş, cinsiyet, ırk, etnik yapı, sosyoekonomik durum, hasta bilinç düzeyi, eğitim ve sağlık hizmetlerinin niteliği ile ilişkili olduğundan gelişmekte olan ülkelerde düşüktür.

Hipertansiyonun geçişinde, gelişiminde majör genlerin ve yaşam koşullarının tetiklediğı genetik polimorfizmin önemli rol aldığı uzun süreden beri bilinmektedir. Çalışmamızda aile öyküsünün, kontrol grubuna (%46) oranla hipertansiflerde (%86,5) belirgin şekilde yüksek olması, HT gelişiminde genetik yatkınlığın önemi ve HT prevalansının ailesel kümelenme göstermesi ile uyumludur (25,26). Ayrıca bölgemizde diyetle tuz alımının yüksek olmasının, bu yatkınlığı önemli derecede tetiklediğini düşünmekteyiz. Diyetle tuz kısıtlamasının KB’de belirgin düşüşe yol açması ve KB’nin uzun süre düşük kalması bunun en açık kanıtıdır.

Kan basıncı artışı ile vasküler endotelin fonksiyonları bozulur. HT’nin devam etmesi ile NO’nun endoteldeki yapımı azalır. Vasküler duvardaki Ang II-AT 1 reseptör aktivasyon artışı ile süperoksit yapımı uyarılır. Süperoksit, NO ile reaksiyona girerek fonksiyonunu bozar ve peroksinitrit (ONOO) oluşturur. Endotelde vazodilatatör yapımı azalırken, vazokonstriktör etkili endotelin yapımı ve endotel geçirgenliği artar. Endotelde fibrinojenin yıkımı azalır, subendotelden yüzeye vWF salınımı artar. Sitozolik Ca^{++} ve Na^{+} içeriğı artan trombositlerin ve monositlerin aktivasyonu ve endotele adezyonları artar. Trombositlerin yüzeyinde P-selektin salınımı artar, aktive olmuş trombositlerle endotel arasındaki etkileşimler, endotelde E ve P selektin salınımının artışına yol açar. Böylece trombositlerin endotele adezyonu ve agregasyonu hızlanır (10,11,57,58). Aktive olan trombositlerden salınan vazoaktif aminlerle vasküler periferik direnç, KB ve endotelial geçirgenlik artar. Bu hücrelerden salınan peroksidasyon ürünleri de LDL oksidasyonuna yol açar. Konsantrasyonları ile ilişkili olarak subendotele geçişi artan okside lipidler, monositleri uyarak makrofajlara dönüştürür. Makrofajların okside lipidleri fagosit etmesiyle köpük hücresi oluşur ve ateroskleroz süreci başlar.

Periferik direnç ve vasküler geçirgenlik artışı ile ekstrasvazasyonu arttığından kanın vizkozitesi de artar, akışkanlığı azalır. Hemokonsantrasyonla oluşan hemostaz dengesindeki bozulma da ateroskleroz gelişiminde önemli rol alır. Benzer şekilde eşlik eden glukoz artışı, dislipidemi, ÜA artışı gibi metabolik bozukluklarla HT’ye bağılı hedef organ hastalıklarının gelişimi de artar.

Böbrekler HT’nin hedefi olan organlar arasında yer almanın yanı sıra, HT gelişiminde de başlıca rolü oynamaktadır. HT gelişimi kadar, komplikasyonlarının oluşmasında rol alan RAS’ın majör kaynağı da böbreklerdir. Kan volüm ve basıncının artışında ve metabolik-endokrin organ bozulmalarında anahtar rol alan RAS’ın başlıca etki yeri de su-tuz tutulumuna yol açtığı böbreklerdir. Bugün için primer HT’nin böbreklerin tuz atılım isteksizliğinden

kaynaklandığı kabul edilmektedir. Neden ve sonuç ilişkilerinin incelenmesindeki güçlüklerden ötürü, HT'ye bağlı renal yetmezliğin mekanizması tam aydınlatılamamıştır. Normal renal fonksiyonlu HT'lilerin böbrek biyopsilerinde, nefro (anjio) sklerozis olarak adlandırılan preglomerüler, interlobüler, arkuat arteriollerde hyalinizasyon ve fibrinoid kalınlaşmayı içeren vasküler bozulma ve iskemik parankimal değişiklikler gözlenmiştir. HT'nin erken evrelerinde etkilendiği bilinen böbrekler de diğer organlara benzer şekilde vasküler yolla bozulmaktadır. HT'ye bağlı renal hemodinamik değişiklikler renal bozulmada başlıca rol almaktadır. KB artışına bağlı renal kanlanma ve intraglomerüler basınç artışı ile glomerüler duvardan geçişi hızlanan solüt ve antijenik yapıdaki proteinler, glomerüler kapiller duvarın elektrik yükünü ve yapısını bozar (68). HT gelişimi ile sistemik ve lokal RAS aktive olur. Ang II-AT 1 reseptör aktivasyonuna bağlı su-tuz tutulumu ve vasküler konstriksiyon ile KB daha da yükselir. Glomerüler kapillerlerin geçirgenliği ve podositlerde protein birikimi artar. İntrarenal Ang II-AT 1 aktivasyonu NO fonksiyonunu bozar. Yapımı artan oksidatif ürünler ve podositlerde biriken proteinler hücrelerde gen aktivasyonuna ve transforming growth faktör β -1 (TGF- β -1) mRNA artışına yol açar. Yapımı artan TGF- β -1 de nefronun vasküler duvar endotel, düz kas hücreleri ve mezangial hücrelerini aktive ederek bu hücrelerin proliferasyonunu ve matriks protein yapımını uyarır. RAS aktivasyonu ile artan vasküler konstriksiyona eklenen duvar kalınlaşması, mezangial hücre ve matriks artışı ile glomerüloskleroz (süreci) başlar. RAS aktivasyonu ile karşılıklı etkileşim içinde olan obezite, insülin direncine bağlı hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipideminin eşlik etmesi ile HT'ye bağlı renal bozulma hızlanır. Beslenme bozukluğu, inaktif yaşam, diyetle tuz alımı, alkol ve sigara kullanımı gibi değiştirilebilir özellikteki diğer risk faktörlerinin varlığı hipertansif renal hasar gelişimini hızlanmaktadır (87).

Çalışmaya alınan grupların demografik verileri karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grubunun cins dağılımı benzerdi. Ailede HT öyküsü, hasta grubunda belirgin şekilde yüksekti. Hastalarımızın aile öyküsünün yüksekliği HT gelişiminde genetik yatkınlığın önemli rol oynadığı inancını doğrulamaktadır (25,26). Trakya ve Marmara bölgesinde %34 öngörülen HT prevalansı Edirne ili bazında %35'e yükselmektedir. Ayrıca çalışmaya aldığımız hasta ve sağlıklıların idrarla Na^+ atılımlarının yüksek olması, diyetle aldıkları tuzun fazla olduğunu göstermektedir. Bu da majör genlerle taşınan KB artışına yatkınlığın, yaşam biçimine bağlı poligenik değişimlerle tetiklendiğini düşündürmektedir. HT ve ateroskleroz gelişiminde majör risk faktörü olduğu bilinen sigara içim oranı her iki grupta benzer ve içmeyenlerden daha az bulundu. Sigara içenlerde kontrol grubunda trombosit sayısı yüksek olmasına karşın hasta

grubunda anlamlı fark bulunmadı. Farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması sigara içenlerin sayısının az olması ve grupların küçük olmasından kaynaklanmış olabilir. Genç olan yaş ortalamaları aynı olduğu halde, HT grubunun VKİ değeri anlamsız olmakla beraber daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak ateroskleroz gelişimi ile güçlü ilişkisi bilinen abdominal obezitenin göstergesi olan bel çevresi, hasta grubunda anlamlı derecede yüksektir. Bu durum obeziteye bağlı insülin direncinin sodyum retansiyonuna bağlı kan volüm artışı ile HT gelişiminde rol aldığını düşündürmektedir (88). Volüme bağlı ağırlık değişiminin daha duyarlı göstergesi olan VKİ'nin tuz kısıtlaması ile tuza duyarlı olanlarda anlamlı ve belirgin şekilde düşme göstermesi de bu düşüncemizi desteklemektedir.

Kontrol ve HT grubundaki erkeklerde, bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olan bel çevresi, hemoglobin, hematokrit, ÜA düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olması, erkek cinsin sistemik aterojeniteye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Ancak HT grubunda, üriner albumin atılımının erkeklerden daha yüksek düzeye ulaşması kadınların hipertansif nefroskleroza daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Bu durum, kadın cinsin doğum kilosunun daha düşük, nefron sayısının daha az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Hastalarımızda sistemik ateroskleroz olayında rol aldığı bilinen hemoglobin, hematokrit yüksekliği gözlenmedi (89). Bu durum hastalarımızın yaşının genç ve HT süresinin kısa olmasının yanı sıra fazla tuz alımına bağlı volüm yüklenmesinden kaynaklanmış olabilir. Hastalarımızın büyük çoğunluğunun tuza duyarlı olması da volüm yüklenmesi olduğu düşüncemizi desteklemektedir.

Dockrell ve ark. (90) çalışmalarına benzer şekilde hastalarımızdaki trombosit sayılarının kontrol grubundan yüksek bulunması, HT gelişiminin erken evrelerinde trombosit sayı ve aktivasyonunda artış olduğu düşüncesini desteklemektedir. Bu artış hastalarımızda erken evrede hemostaz dengesinin bozulduğunun göstergesidir. Çalışmamızda tuz kısıtlaması ile KB'nin regüle olmasına karşın lipid profili ve metabolik göstergelerde düzelme olmadığı saptandı. Buna rağmen, KB ve trombosit sayısında anlamlı azalma olması diyetle tuz alımının trombosit fonksiyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sechi ve ark. (12), 352 hafif-orta dereceli HT'li hasta ve 92 sağlıklı bireyin fibrinojen düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmada hasta ve sağlıklı bireyler arasında anlamlı farklılık saptamamışlar, ancak hedef organ hasarı gelişen HT'lilerde gelişmeyenlere oranla daha yüksek değerler gözlemişlerdir. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) çalışmasında, vWF düzeyleri hedef organ hasarı gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre

anlamli yüksek saptanmış, vWF'nin HT'de hedef organ hastalığı gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (11).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında vWF, fibrinojen, HSCRp, ES düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. P-selektin'deki artış kaydadeğer olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık derecesine ulaşmamıştır. Bu göstergelerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamasının nedeni; hastalarımızın hafif-orta HT'li bireyler olması, HT sürelerinin kısa, yaş ortalamalarının düşük olmamasıyla açıklanabilir. Hasta grubunun, HSCRp düzeyi anlamlı, vWF ve fibrinojenin ise istatistiksel olarak anlamsız olsa da tedavi sonrası düşmüş olması ES, PS ve HSCRp'nin fizyolojik sınırlardaki artışların bile ateroskleroza yatkınlığı gösterdiğini düşündürmektedir (8-11,57,58). Ateroskleroza sıkı ilişkili olan abdominal obeziteyi gösteren bel çevresinin, ES, PS, HSCRp ile pozitif ilişkili olması bu düşüncemizi desteklemektedir. Ayrıca idNa^+ atılımı ile pozitif ilişkili bulunan bel çevresinde, tuz kısıtlaması sonrasında belirgin düşme gözlenmesi, diyetle alınan tuz artışının HT gelişimi kadar ateroskleroz oluşumunda da önemli rol aldığı görüşümüzü desteklemektedir. Bu bulgular ışığında hastalarımızın, hastalığın erken döneminde ve hedef organ hasarı olmayan genç bireyler de olsalar, diyetle tuz kısıtlamasına bağlı oluşan KB düşüşünden yarar gördüklerini, vasküler göstergelerinin düzeldiğini ve gelecekteki kardiyovasküler hastalık risklerinin azaldığını düşünmekteyiz (14,82,88,91).

Dislipideminin damar duvarını bozucu etkisi, LDL'nin oksidasyonu ve subendoteldeki makrofajlarca fagosite edilerek ateroskleroza yer almasından kaynaklanır. HDL ise LDL'nin aterojenik modifikasyonunu önleyerek ve trombosit agregasyon inhibitörü olan prostasiklin üretimini indükleyerek damar duvarını ateroskleroza korur (92). Bu etkilerinden ötürü TK, LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olarak tüm HT kılavuzlarında yer almıştır (14,79). 2906 hastanın 8 yıllık izleminde, TG yüksekliğinin iskemik kalp hastalığı için bağımsız, güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (93). Ülkemizde 2001'de yapılan TEKHARF çalışmasının orijinal kohortunda her iki cinsiyette TK/HDL oranı bağımsız lipid risk faktörü olarak belirlenmiştir (94). Hastalarımızdaki TG ve LDL artışı standart sapmadaki genişlikten ötürü anlamlı dereceye ulaşmamakla beraber hasta grubunda daha yüksek bulundu. TK değeri ise anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca bel çevresi ile TG, TK/HDL güçlü derecede pozitif, HDL ile negatif ilişkili olması HT'nin erken evresinde ateroskleroz gelişimini hızlandıracak düzeyde dislipideminin oluştuğunu göstermektedir. Hastalarımızdaki AKŞ'deki anlamlı derecedeki yükseklik de HT'nin erken evresinde metabolik bozukluk geliştiğinin bir diğer göstergesidir.

Hastalarımızda bazı çalışmalardan farklı şekilde srKr’de anlamlı artış gözlenmemiştir. Ancak ÜA düzeylerindeki anlamlı yükseklik sistemik metabolik bozukluğun geliştiğini gösterdiği kadar renal etkilenmenin oluştuğunu da göstermektedir. HT’de, renal fonksiyonların normal olduğu erken evrede ÜA’de artış gözlemlendiği bildirilmektedir (95). ÜA renal atılım ve taşınımının karmaşıklığından ötürü bu artışın mekanizması tam açıklanamamıştır. ÜA düzeylerindeki artışla ilişkin hipotezlerin başında; renal vasküler direnç artışı ve renal kan akımının azalmasına bağlı ürat geri emilimindeki artış, renal mikrovasküler sistemde konstriksiyonla oluşan lokal doku iskemisinin ürat reabsorbsiyonunu artırması, açığa çıkan laktat ve ketoasitlerin anyonik değişim sistemini inhibe ederek proksimal tübüllerden ürat sekresyonunu azaltması gelmektedir. Ayrıca HT’de sık gelişen hiperinsülinemi ve sempatik sistem aktivasyonu da ÜA artışına katkıda bulunmaktadır (95). National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında izlenen 5926 sağlıklı bireyin 1971-1992 verileri ÜA artışının kardiyovasküler mortalite için bağımsız ve güçlü bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (96). Yine 1720 primer HT hastasının 12 yıla kadar izlendiği PIUMA çalışmasında, en yüksek ÜA düzeyine sahip olan hasta grubunda kardiyovasküler olay ve tüm nedenlere bağlı mortalite en yüksek saptanmıştır (97). Çalışmamızda, tedavi öncesi ÜA düzeylerinin kontrol grubuna göre hipertansiflerde anlamlı yüksek olduğu saptandı. ÜA düzeyi VKİ, bel çevresi daha fazla olan ve ateroskleroza daha eğilimli olduğu bilinen erkeklerde, kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca ÜA ile SKB, DKB, VKİ, bel çevresi, TG, hematokrit gibi ateroskleroza eğilimi gösteren parametrelerle pozitif doğrusal ilişkili saptanmıştır. Bu nedenle kardiyovasküler olaylar için bağımsız risk faktörü olduğu bilinen ÜA artışı hastalarımızda sistemik metabolik ve vasküler fonksiyonun yanı sıra renal vasküler fonksiyonun da bozulduğunu göstermektedir.

Çalışmamıza alınan ve bilinen HT süresi kısa, yaş ortalaması 40 yılı aşmayan hastalarımızda renal fonksiyonların normal olmasına karşın, belirgin şekilde glomerülo-tübüler disfonksiyonun geliştiği gözlenmiştir. Hastalarımızdaki UAE’nin belirgin artışı glomerüler kapiller yapıda bozulma olduğunu düşündürmektedir. KB artışı ile oluşan renal hemodinamik değişiklikler, glomerüler kapiller elektrik yükünün değişmesi, intraglomerüler basınç ve glomerüler filtrasyon membran geçirgenliğinin artışı ve/veya albuminin tübüler reabsorbsiyonundaki yetersizlik ile MA başlamaktadır (68). Hemodinamik değişikliklerle oluşan MA’nın HT devamlılığı ile daha da artması ve albuminin kendisinin de antijenik yapıda olması ile rearbsorbsiyon ve filtrasyon duvarında bozulma hızlanır. Glomerülo-tübüler yapısal bozulmadaki artış ile makroalbuminüri (≥ 300 mg/gün) gelişir. Makroproteinüri

oluşması ile de nefronun bozulması hızlanır. Diyabetik olmayan HT'lilerde MA varlığında, günümüzde tanımlanan eşik değerlerin altında bile olsa KVH gelişme riskinin yüksek olduğuna inanılmaktadır (14). MA'lı hipertansiflerin 10 yıllık izleminde, iskemik kalp hastalığı riskinin dört kat arttığı saptanmıştır (69). Geniş prospektif çalışmalarda, MA'nın uzun dönemde böbrek yetmezliği gelişimi için güçlü bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (67). Bu nedenle MA, HT'li hastalarda erken vasküler ve glomerüler disfonksiyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. Çalışmalarda, albuminüri saptanmasında kullanılan ölçüm tekniklerinin farklılığı, hasta seçimi ve HT'nin derecesine bağlı olarak HT'lilerde %5-40 arasında değişen oranda MA saptandığını bildirmektedir (66,67). Agrawall ve ark. (70) ortalama hasta yaşı 57 yıl, HT süresi 69 ay olan 6000'den fazla non-diyabetik hipertansif hastada MA sıklığını kadınlarda %34, erkeklerde ise %37 oranında saptamışlar. Bigazzi ve ark. (66) ortalama KB $121 \pm 0,3$ mmHg, yaş ortalaması $51 \pm 0,8$ yıl olan 123 hastanın MA prevalansını %40 olarak bulmuşlardır. Jensen ve ark. (69) kontrol grubunda %8, %80'i 40-60 yaş arasında olan HT grubunda %28 oranında MA saptamıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda %2, hipertansiyon grubunda %17,3 oranında MA saptanmıştır. Ancak bu çalışmalara oranla bizim hastalarımızın yaşları daha genç, HT süreleri ortalama 22 ay ile daha kısa ve Bigazzi ve ark. (66) oranla KB $116,9 \pm 7$ mmHg ile daha düşüktür. Bu nedenle çalışmamızda MA oranı daha düşük saptanmış olabilir. Hastalarımızdaki MA'nın anlamlı yüksekliği, HT'de erken dönemde renal etkilenmenin oluştuğunu göstermektedir. Tedavi öncesi HT grubunda UAE'nin belirgin yüksek saptanması ve tuz kısıtlanması ile KB düştüğünde anlamlı olarak azalması da bu görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca KB ile UAE'nin pozitif ilişkili bulunması; UAE düzeyinin bel çevresi, HRP, trombosit sayısı, HSCR, TK/HDL oranı, TG ve ÜA'ya benzer şekilde hasta grubunda daha yüksek olması, MA oluşumunun HT'de erken evre endotel disfonksiyonunun göstergesi ve bağımsız kardiyovasküler risk faktörü olduğu yönündeki düşünceleri desteklemektedir (69,98).

Erken renal etkilenmenin bir diğer göstergesi de idrarla artmış NAG atılımıdır. Yapılan çalışmalarda HT'li hastalarda idrar NAG aktivitesinin arttığı gözlenmiştir. (72,99). Bu durum intraglomerüler basınç ve geçirgenlik artışı ile ultrafiltrata geçen albumin nedeniyle proksimal tübüler iş yükü ve lizozomal aktivitenin artışından kaynaklanır (65,99). Dolaşımdaki NAG, molekül büyüklüğü (140,000 D) nedeniyle filtrasyon bariyerini geçemez, bu nedenle idrardaki NAG proksimal tüp epitel hücresi lizozomal kaynaklıdır. Tübüllerin iş yükünün artması, fonksiyonunun ve/veya yapısının bozulması ile idrarla NAG atılımı artar.

Bu nedenle idrardaki NAG aktivite artışı, tubüler fonksiyon ve yapı değişikliklerine özgün, oldukça duyarlı bir erken evre göstergesidir. Mansell ve ark. (76) 137 HT'linin %47'sinde NAG atılımını yüksek bulmuşlardır. NAG atılımı artmış hastaların %64'ünde, normal olanların ise %14'de renal parankimal bozukluk saptamışlar ve bu nedenle artmış NAG atılımının renal parankimal hasarın göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Aldermen ve ark. (72) renal hasar bulgusu olmayan 80 HT'li hastada üriner NAG atılımı ile SKB arasında pozitif ilişki saptamıştır. Ağırbaşı ve ark. (73) 980 genç erişkinde gerçekleştirdikleri çalışmada 28-32 yaş grubunda NAG atılımı ile KB arasında, DKB'de daha belirgin olan, pozitif ilişki saptamışlar ve NAG atılım artışının hipertansif hastalığın erken evre renal etkilenme habercisi olabileceğini bildirmişlerdir. Şen ve ark. (65) idrar NAG atılımı ile hasta yaşı arasında pozitif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir. Hasta grubumuzda idrarla günlük NAG atılımı ($8,7 \pm 4,6$ Ü) ve NAG/İdKr oranı ($0,7 \pm 0,4$ $\mu\text{Ü}/\mu\text{mol}$) kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olması, glomerüllerin yanı sıra tubüllerin de bozulduğunu göstermektedir. İdrar NAG aktivitesinin, klinik vasküler hasarın göstergesi olan HRP ile pozitif doğrusal ilişkili olması bu görüşümüzü desteklemektedir. Türkmen ve ark. (100) bulgularıyla uyumlu şekilde, sadece diyetle tuz düzenlemesi yapılarak KB'nin kontrol altına alınması ile anlamlı derecede olmasa da NAG aktivitesindeki azalma olması ve NAG'ın SKB, DKB ile pozitif doğrusal ilişkili bulunması, HT gelişiminin erken evrede renal bozulmaya yol açtığını göstermektedir. Blanco ve ark. (74) yaptıkları çalışmada, HT'li hastaları KB yüksekliğine göre evrelere ayırmışlar ve KB artışı ile idrarda NAG atılımının da arttığını belirlemişlerdir. Hastalarımızdaki KB ile NAG arasındaki pozitif doğrusal ilişki bu çalışmayı desteklemektedir. Hastalarımızda NAG ile HT süresi arasında saptanan pozitif ilişki, renal bozulmanın HT'nin şiddeti kadar süresinin uzaması ile de hızlandığının göstergesidir. Ayrıca çalışmamızda erkek cinsiyetin NAG atılımı ile ilişkili olması, bu cinsin renal bozulmaya daha yatkın olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda RAS aktivitesinin bazal verilerinden aldosteron ve anjiyotensin II değerleri, istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubunda, hasta grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni hipertansif bireylerde, özellikle çoğunluğu bizim hastalarımız gibi tuza duyarlı olanlarda, plazma volümünde artış nedeniyle oluşan hipervolemiden kaynaklanmış olabilir. Daha önceki çalışmalarda da RAS aktivitesinde benzer bulgular gösterilmiştir (101). Hastaların aldığı günlük sodyum miktarı 90 mmol ile sınırlandırılarak yaklaşık 2 hafta sonra yapılan kontrolde, idrarda sodyum atılımının ortalama 80 mmol/gün'e düşmesi ile KB'deki belirgin düşüşle aldosteron ve Ang II düzeylerinde

anlamli derecede olmamakla beraber kaydadeğer artış gözlemlendi. Bu yükselme sonucunda aldosteron ve Ang II düzeyleri, hasta ve kontrol grubunun bazal verilerinden daha yüksek değerlere çıkmıştır. Tuz kısıtlanmasının erken döneminde hastalarımızdaki idrarla atılan sodyum, KB değeri ve VKİ'deki düşüş plazma volümünde azalma olduğunu desteklemekte ve plazma volümündeki azalmaya bağlı RAS aktivasyonunun geliştiğini düşündürmektedir. Ayrıca hastalarımızdaki aşırı tuz alımı da RAS sisteminin aktivasyonunda (Ang II-AT 1 reseptör sayı ve aktivitesinde) artışa neden olarak akut volüm retansiyonunda rol almış olabilir. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (101). Bu çalışmaların pek çoğunda RAS sistemi tuz kısıtlanmasının erken dönemlerinde incelenmiş ve bizim 90 mmol Na⁺ diyeti erken dönem bulgularımızla benzer şekilde RAS aktivitesi yüksek bulunmuştur. Diyetle tuz kısıtlanmasına karşı olan bazı yazarlar, artmış olan RAS aktivitesi sonucunda tuz tutulumu ve makrofajlarda kolesterol birikiminin, katekolamin salınımının ve insülin direnci gelişiminin artması ile endotel hasarının gelişeceğini, fibrozis ve VDKH'de oluşacak olan remodeling ile kardiyovasküler olay insidansında artış olacağını öne sürmüşlerdir. Alderman (102,103) yaptığı çalışmalarda diyetle tuz atılımının düşük olduğu grupta kardiyovasküler mortalitenin en yüksek olduğunu iddia etmiştir. Ancak çalışmaları metodoloji bakımından pek çok yazardan eleştiri almıştır. Çalışmaları ayrıntılı incelendiğinde RAS'ın, ciddi tuz kısıtlamasının (< 50 mmol/gün) beşinci gününde değerlendirildiği ve yüksek bulunduğu görülmektedir. Bu bulgu bizim erken dönem bulgularımızla benzerlik göstermektedir ancak geç dönem RAS verilerinin olmaması nedeniyle eksik bir çalışmadır. Bizim çalışmamızda diyetle tuz kısıtlanması ile tedavi edilen hastalar yaklaşık 6 ay sonra kontrole çağrılarak RAS sistemi incelemesi tekrarlanmıştır. Geniş metaanalizlerde yer alan çalışmalarda tuz kısıtlanmasından en fazla 4 ay sonra RAS aktivitesi incelenmiş ve aktivitede artış bildirilmiştir (101). Çalışmamızda ortalama 6 ay sonra tekrar yapılan incelemede RAS artışında geriye dönüşüm olduğu, tedavi sonrasında hastalarda aldosteron ve Ang II'nin kontrol grubuna göre yüksek ancak tuz kısıtlamasının erken dönemine göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, diyetle tuz düzenlenmesi ile organ hasarının azalmasına benzer şekilde erken evrede tuz kısıtlanmasına bağlı Ang II-AT 1 reseptör aktivitesi ve RAS'da da düzelme olacağını düşündürmektedir. Ayrıca bu azalma, diyetle tuz kısıtlamasının RAS üzerindeki etkilerinin geçici olduğunu ve zaman içerisinde düzeleceğini düşündürmüştür. Tedavi sonrası HT'li hastalarımızda endotel hasarının belirteci olan vWF, fibrinojen, HSCR, trombosit sayısında anlamlı olmasa da azalma saptanması da tuz kısıtlanması ile tedavi edilen hastalarımızın kardiyovasküler olay riskinin azaldığını

düşündürmektedir (104). Bu sonuçlara göre bizim bulgularımızın Alderman'ın (102,103) çalışmasını desteklemediği, daha çok Tuomilehto ve ark. (104) idrarla atılan sodyumla mortalitenin pozitif ilişkili olduğunu saptadıkları çalışma ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak kesin sonuca varmak için daha uzun süreli ve daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

Değişmez özellikteki genetik yatkınlık, yaş ve cinsin yanı sıra diyetle aşırı tuz alımı ve yaşam tarzı gibi değiştirilebilir özellikteki etmenlerin de hastalarımızdaki KB artışında önemli rol aldığını gözlemledik (87). Kalkınmış toplumlardaki HT prevalansının yüksekliğinde tuz içeriği yüksek olan endüstriyel yiyeceklerin tüketilmesinin önemli rol aldığı ve tuz kısıtlaması ile KB'nin düştüğü, sağlıklı bireylerde HT prevalansının azaldığı bildirilmiştir (14,82,88,91). Tuzu tanımayan toplumlarda HT prevalansı çok düşük bulunmakta ve yaşlanma ile normotansiflerde KB'de artış olmamaktadır (20). Yaşlanma ile HT prevalansının arttığı iyi bilinmektedir. Framingham Kalp çalışması'nda 55-65 yaş arası normotansif olup, 80-85 yaşına kadar yaşayan erkek ve kadınlarda hipertansiyon gelişme riski %90 olarak bulunmuştur (18). Yaşamın ilk altı ayı süresince diyet tuzu regüle edilen bebeklerde altı ay sonunda ve 15 yaşındaki KB değerleri, diyetlerine dokunulmayan bebeklerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu gözlemler diyetle alınan tuzun, yaşamla KB'nin artması ve HT gelişmesinde önemli rol aldığını göstermektedir (105,106). Diyetle alınan tuz santral sinir sisteminde (SSS) hipotalamik Ang II ve sempatik aktiviteyi arttırma, damar duvarında Ang II'ye duyarlılığı artırma ve ekstrasellüler sıvı volümünde artış gibi mekanizmalarla HT gelişmesinde rol alır (107). HT gelişmesinde 22 kontrollü çalışmanın meta-analizinden orta düzeyde tuz kısıtlamasının KB'yi düşürücü etkisi yanında vasküler ve metabolik faktörlere olan etkilerinden bahsedilmektedir (82). Tuz kısıtlamasının diğer yararları antihipertansif ilaçların etkinliğini artırması, idrarla atılan kalsiyum miktarının azalması ile birlikte osteoporoz ve kırık oluşumunu önlemeye katkıda bulunması, serebrovasküler olay önleyici etkileri olarak sayılabilir (86).

Wardener ve ark. (107) diyetle alınan fazla tuzun, plazma sodyum düzeyini artırdığını ve plazma sodyumu ile HT arasında ilişki olduğunu belirttikleri çalışmayı destekler şekilde hastalarımızda diyetle tuz kısıtlaması ve KB düşüşü ile plazma sodyumunda anlamsız derecede de olsa düşme saptanmıştır. Çalışmamıza aldığımız kontrol ve hasta gruplarında, idrarla atılan tuz oldukça yüksek değerde bulunmuştur. Sağlıklı insanda aşılması önerilen ve diyetle alınan 100 mmol Na⁺'un 96 mmol'u idrarla atılmaktadır. Diyetle alınan Na⁺'un en iyi göstergesi olarak kabul edilen idrar Na⁺ atılımındaki yüksekliğin, sağlıklı grubun KB artışı

ve hasta grubumuzdaki HT gelişiminde de önemli derecede rol aldığını düşünmekteyiz. 90 mmol Na⁺ içeren günlük diyet sonunda hastalarımızın yaklaşık %90'ında KB değerlerinin 140/90 mmHg'nin altına düşmesi ve bu düşüşün altı ay süre ile devam etmesi, diyetle alınan fazla tuzun HT gelişimindeki etkisini kanıtlamaktadır.

Literatürde, tuz yüklemesinden sonra tuz kısıtlaması yapılarak veya yalnız tuz kısıtlaması sonrasında ortalama KB değerlerinde bazaline göre %10'dan fazla düşüş olan hastalar tuza duyarlı, %10'dan az düşüş olanlar ise tuza dirençli olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırmanın önemi; tuz duyarlı hastaların tuz kısıtlamasına daha iyi yanıt vermesi ve bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin daha fazla olmasıdır. Bihorac ve ark.(105) yaptıkları çalışmada tuza duyarlı grupta SKB ve DKB değerlerinin daha yüksek olduğunu, metabolik bozukluğa daha sık rastlandığını ve bu hastalarda renal ve kardiyak bozulmanın daha sık olduğunu saptamışlardır. Ferri ve ark.(9) bazal değerlendirmede benzer sonuçlara varmış ve ek olarak vasküler adezyon molekülleri, ES, endotelin-1 ve vWF değerlerinin diyet tuzunun azaltılması ile değişimlerini incelemişlerdir. Adezyon molekülleri ve vWF ile lipid düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasına karşın, endotelin-1, ES'de düşüş saptamışlardır. Bu nedenle vasküler hasarlanmanın tuz duyarlı HT'lilerde daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Metabolik sendromlu hastalarda da tuz duyarlılığının normal popülasyona oranla daha sık görüldüğü ve mortaliteyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (108). Bir başka çalışmada da normotansif bile olsalar, tuza duyarlı sağlıklı bireylerde MA'nın daha sık olduğu ve LVH ve KVH riskinin arttığı saptanmıştır (106). Tüm bu çalışmaların bulguları ışığında tuz duyarlılığının artmış endotel disfonksiyonu ile metabolik, kardiyovasküler ve renal hastalık riski ile beraber olduğu söylenebilir. Bizim çalışmamızda Bihorac ve ark. (105) bulguları ile uyumlu olarak SKB, DKB, ÜA ve bel çevresi anlamsız olmakla beraber tuza duyarlılarda yüksek saptanmıştır. Tuza duyarlılarda ES'nin bazal düzeyinin yüksek olması, tuz kısıtlaması ile vWF ve lipid parametrelerinde düşme gözlenmemesi Ferri ve ark. (9) bulgularıyla örtüşmektedir. Bu durum bazalde, tuz duyarlılığındaki kan volüm artışının yol açtığı dilüsyondan ve tuz kısıtlanması ile RAS aktivitesi artışından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda tuza duyarlı ve duyarsız hastalar arasında MA, NAG atılımı, HRP açısından fark bulunmamıştır. Bunun nedeni hastalarımızın yaşlarının genç ve HT sürelerinin kısa olması nedeniyle aşikar hedef organ hasarı gelişmemiş olmasından ötürüdür. Tedavi sonrasında SKB, DKB, VKİ'nin yanı sıra UAE'de saptadığımız düşme diyetle artmış tuz alımının HT'ye bağlı renal hasarı hızlandırdığını göstermektedir. Bu nedenle ESH-ESC Kılavuzu'nda (14) HT tedavisinde öncelikle uygulanması önerilen nonfarmakolojik

önlemlerin başında diyetle alınan tuzun azaltılmasının gelmesi gerektiği inancındayız. Ancak trombosit sayısı ve selektinlerde anlamlı iyileşme saptanamamasının nedeni, tuza duyarlı HT’de endotel disfonksiyonuna olan eğilimin KB yüksekliğinden bağımsız olarak devam etmesi ve Bihorac ve ark. (105) ifade ettiği gibi tuz duyarlılığının kardiyovasküler hastalıklar için kan basıncından bağımsız risk faktörü olmasında genetik yatkınlığın rol alması olabilir.

Sonuç olarak; Çalışmaya aldığımız tümü hafif ve orta derecede HT’li 52 hastada, hedef organ hasarı gelişmemiş olmasına karşın erken evrede bile renal, metabolik ve sistemik vasküler etkilenmenin oluştuğunu gözledik. Hastalarımızda idrarla atılan Na^+ değerinin belirgin yüksek oluşu, diyetle alınan fazla tuzun hem HT gelişimi hem de vasküler, metabolik ve renal bozulmada etkili olduğunu düşündürmektedir. Diyetle tuz düzenlemesi ile KB kontrolünün sağlanmasının yanı sıra vasküler, renal ve metabolik göstergelerde sağlanan düzelme bu görüşümüzü desteklemektedir. Tuz kısıtlamasının RAS aktivasyonuna yol açarak mortaliteyi artırdığını belirten yayınların aksine, bu etkinin geçici olduğunu ve zaman içinde düzeleceğini, bu nedenle tuz kısıtlanmasının HT prevalansı ve kontrolü için uygulanmasının gerekli olduğuna inanmaktayız. VKİ ve bel çevresi ile SKB ve DKB arasındaki pozitif ilişki olması da hastaların ideal kiloya indirilmesi ile HT gelişiminin önlenebileceğinin önemli göstergesidir. Ayrıca fiziksel aktivitenin artırılması, beslenme alışkanlıklarının düzenlenmesi, sigaranın bırakılması, tuz, alkol, kahve alımının kısıtlanması, yeterli potasyum, kalsiyum desteği olan doymuş yağdan fakir, meyve-sebzeden zengin beslenme gibi yaşam biçimi değişikliklerinin tüm hastalara önerilmesinin, HT prevalansının azaltılması, KB kontrolünün sağlanması, hedef organ hasarlanmalarının oluşması ve önlenmesi açısından oldukça önemli olduğu bilinmektedir.

Bulgularımız sadece tuz kısıtlamasıyla bile HT gelişiminin önlenebileceği, farmakolojik monoterapi kadar kan basıncı düşüşü sağlanabileceği, inme, koroner kalp ve böbrek hastalıklarından kaynaklanan morbidite ve mortalitenin azaltılabileceğini düşündürmektedir. Diyetle tuz azaltılmasının anahtar rol aldığı, yaşam biçimi düzenlenmesi ile HT gelişiminin azaltılabileceği, KB’nin regüle edilebileceği, organ komplikasyonlarının azalabileceği ayrıca tedavi maliyetinin düşebileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Prospektif, ardışık ve kontrollü olarak gerçekleştirilen bu çalışmaya, yaşları 22-56 yıl arasında değişen, 20 (%38,5) kadın, 32 (%61,5) erkek, toplam 52 primer HT'li hasta ile yaşları 26-54 yıl arasında değişen 23 (%46) kadın, 27 (%54) erkek, toplam 50 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır.

1. Hipertansiyon grubunun SKB ve DKB ortalama değerleri $153,5 \pm 11,1$ ve $98,6 \pm 7,0$ mmHg idi. Hastaların %71,2'si hafif, %28,8'i orta derecede HT'li idi. Bilinen ortalama HT süreleri $22,5 \pm 32$ ay, bel çevreleri $95 \pm 12,8$ cm, VKİ ortalamaları $27,6 \pm 3,8$ kg/m² olarak saptandı. Göz dibi incelemesinde %63,5 oranında HRP geliştiği görüldü.

2. Ailede HT öyküsünün, hipertansif grupta (%86,5) kontrol grubundan (%46) anlamlı olarak yüksek olması ve yaşlanma ile birlikte HT sıklığının artması, genetik yatkınlıkla ve yaş ilerledikçe HT gelişim ve komplikasyonlarının artmakta olduğunu göstermektedir.

3. Çalışmaya alınan her iki gruptaki erkeklerde, bağımsız kardiyovasküler risk faktörleri olarak bilinen bel çevresi, hemoglobin, hematokrit ve ürik asit düzeyinin daha yüksek, HDL'nin daha düşük olması, erkek cinsin sistemik aterojeniteye daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Ancak HT grubunda, UAE atılımının kadınlarda erkeklerden daha yüksek düzeye ulaşması hipertansif kadınların nefroskleroza daha yatkın olduğunu düşündürmektedir. Bu durumun, kadın cinsin doğum kilosunun daha düşük olması nedeniyle nefron sayısının daha az, vücut yağ kitlesinin daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

4. Yaş ortalaması ve cins dağılımı kontrol grubuna benzer olan, tümü hafif-orta HT'li olan hasta grubunda bel çevresinin belirgin, VKİ'nin ise istatistiksel olarak anlamsız derecede

yüksek olması ve VKİ, bel çevresi ile SKB, DKB, ÜA, TG, TK/HDL arasında pozitif, HDL ile negatif doğrusal korelasyon bulunması, değiştirilebilir özellikte risk faktörü olan obezitenin, HT gelişimi ve metabolik-vasküler komplikasyonların oluşmasında rol aldığını göstermektedir.

5. Hasta ve kontrol grubu arasında vWF, HSCRP, fibrinojen, ES, PS düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamasının nedeni; hastalarımızın çoğunun hafif-orta derece HT'li olması, bilinen HT süresinin kısa olmasına bağlı olabilir. Trombosit sayısı ve UAE'nin anlamlı, HSCRP ve fibrinojenin anlamsız olsa da yüksek olması hastalarımızdaki erken evre sistemik vasküler ve renal etkilenmenin habercisi olarak değerlendirilebilir.

6. Hipertansiyon grubunda, kontrol grubuna göre idrarla günlük atılan NAG ve UAE'nin anlamlı yüksek olması HT'nin erken evresinde renal glomerüler ve tubülo-vasküler disfonksiyona yol açtığını göstermektedir. Bu iki parametrenin, erken evre HT'li hastalardaki renal etkilenmenin duyarlı belirteçleri olarak kullanılmasının yararlı olduğu görüşüne katılmaktayız.

7. Çalışmamıza alınan her iki grubun idrarla atılan Na^+ değerlerinin yüksek olması (96 mmol/günü belirgin geçmesi) ve hastalarımızın çoğunluğunun (%78,9) tuza duyarlı bulunması, diyetle alınan fazla tuzun HT gelişiminde oldukça önemli rol aldığını göstermektedir. Diyet tuzunun düzenlenmesi ile hastalarımızın yaklaşık %90'ının KB'nin regüle olması, bu görüşümüzü desteklemektedir.

8. Hastalarımızda tuz kısıtlanmasının erken döneminde, Ang II ve aldosteron aktivitelerinde gözlenen artışın, diyetle tuz düzenlenmesi tedavisinin 6. ayında kontrol grubu değerlerine yaklaşacak şekilde azalması, tuz kısıtlamasının uzun dönemde kalıcı RAS aktivasyonuna yol açmayacağını düşündürmektedir.

9. Diyetle tuz kısıtlaması sonrası KB kontrolü sağlanan hastalarda HSCRP, trombosit sayısı, UAE, UAE/İdKr anlamlı olarak azalırken, hemoglobin, hematokrit, vWF, fibrinojen düzeylerinde anlamlı olmasa da düşme saptanması, diyetle tuz alımının düzenlenmesinin sistemik vasküler ve renal glomerülo-tübüler fonksiyonları olumlu etkilediğini göstermektedir.

10. Kalori alımı değiştirilmeden iki hafta süreyle 90 mmol/gün Na^+ içeren diyet önerisine uyan HT'li 52 hastada, diyet öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılmasında SKB $153,5 \pm 10$ mmHg'den $126,9 \pm 8,5$ mmHg'ye ve DKB $98,5 \pm 7,2$ mmHg'den $82,9 \pm 4,6$ mmHg'ye, idrarla atılan günlük Na^+ $203,2 \pm 70,4$ mmol/gün'den $80,7 \pm 35,2$ mmol/gün'e anlamlı derecede düşmesi, diyetle alınan fazla tuzun HT'nin gelişmesi ve yerleşmesinde oldukça etkili

olduğunu göstermektedir. Ayrıca KB'deki anlamlı düşüş, diyetle tuz alımı düzenlenmesinin, her hastada öncelikli olarak uygulanması gereken bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir.

11. Kardiyovasküler hastalığa yatkın olan erkek cinsinde ve HT'lilerde daha yüksek saptadığımız ÜA düzeyinin, ateroskleroza eğilimi gösteren VKİ, bel çevresi, SKB, DKB, TG ile pozitif korelasyon göstermesi, ÜA'nın ateroskleroz ve KVH için önemli bağımsız risk faktörü olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Primer Hipertansiyon, diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi Türkiye’de de oldukça sık görülen ve hedef organ hasarına neden olan ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Kardiyovasküler ve renal hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür. Yüksek morbidite ve mortaliteye yol açtığından, erken evrede tanı konması ve yaşam tarzının düzenlenmesi, hipertansiyonun gelişimini ve komplikasyonlarının oluşmasını önemli derecede azaltmaktadır. Bu nedenle, kan basıncının düşürülmesi ve hedef organ hastalıklarının azaltılmasında yaşam biçimini düzenleyici nonfarmakolojik önlemler önem kazanmaktadır.

Çalışmamızda, hedef organ hasarı gelişmemiş hipertansiyonlularda, erken dönemde glomerülo-tübüler, sistemik vasküler fonksiyonlardaki değişiklikleri ve bu etkilenmenin metabolik bozukluklarla ilişkisinin incelenmesi, altı aylık diyetle tuz düzenlenmesinin bu fonksiyonlara, kan basıncına ve renin-anjiyotensin sistemi üzerine olan etkilerinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya, hipertansiyon süreleri $22,5 \pm 32$ ay, ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri $153,4 \pm 10$ / $98,6 \pm 7$ mmHg, vücut kitle indeksleri $27,6 \pm 3,8$ kg/m², 20’si kadın, 32’si erkek toplam 52 hasta ile ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri $117,2 \pm 9,7$ / $73,9 \pm 7,1$ mmHg olan 23’ü kadın, 27’si erkek toplam 50 sağlıklı birey alındı. Her iki grupta sistemik vasküler etkilenme göstergelerinden: E-selektin, P-selektin, HSCRP, von Willebrand faktör, fibrinojen, trombosit sayısı ve hematokrit düzeyleri; metabolik göstergelerden: Kan şekeri, trigliserit, total kolesterol, yüksek ve düşük dansiteli lipoprotein ve ürik asit düzeyi; anjiyotensin I, anjiyotensin II, aldosteron düzeyleri ve renal glomerülo-tübüler fonksiyon göstergelerinden: idrarda albumin ve N-asetil beta-D glukozaminidaz atılımı incelendi. Hasta grubunda tedavinin ikinci haftasında ve altıncı ayında renin-

anjiotensin sistemi, idrarda mikroalbumin ve N-asetil beta-D glukozaminidaz çalışıldı, altıncı ayında ise başlangıçtaki incelemeler tekrarlandı.

Kontrol grubuna göre hipertansiyon grubunda, aile öyküsü ($p=0,000$), bel çevresi ($p=0,006$), hipertansif retinopati ($0,000$), trombosit sayısı ($p=0,025$), kan şekeri ($p=0,014$), ürik asit ($p=0,022$), üriner albumin ($p=0,002$) ve N-asetil beta-D glukozaminidaz atılımı ($p=0,000$) yüksek bulundu. Diyet tuzunun düzenlenmesi ile hastalarımızın %92'sinde hedef kan basıncı ($<140/90$ mmHg) değerine ulaşıldı. Hastalarımızın %78'inde tuz duyarlılığı saptandı. Günlük 90 mmol sodyum içeren diyetin erken döneminde sistolik ($p=0,000$) ve diyastolik ($p=0,000$) kan basıncında, üriner albumin ekskresyonu ($p=0,007$), N-asetil beta-D glukozaminidaz/idrar kreatinini oranında ($p=0,000$) azalma saptandı. Tuz düzenlenmesinin 6. ayında trombosit sayısı ($p=0,039$), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ($p=0,036$) üriner albumin ekskresyonu ($p=0,0001$), idrarla atılan sodyum ($p=0,00000$) anlamlı derecede azalma gözlemlendi.

Bulgularımız, bilinen hipertansiyon süreleri kısa, tümü kan basıncı hafif-orta derecede yüksek olan hipertansiyonlularda, erken evrede belirgin şekilde metabolik değişiklikler, sistemik vasküler ve glomerülo-tübüler etkilenme oluştuğunu ve diyetle alınan tuzun düzenlenmesi ile antihipertansif monoterapi kadar kan basıncı regülasyonu sağlandığını ve sistemik, renal, vasküler, metabolik göstergelerde düzelme olduğu göstermektedir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemindeki tuz kısıtlamasına bağlı yükselmenin geçici ve geriye dönebilir olduğu saptanmıştır. Çalışmamız; hipertansiyon gelişiminin önlenmesi, kan basıncı regülasyonunun sağlanması ve hedef organ hastalıklarının azaltılması için, nonfarmakolojik önlemlerin alınması ve öncelikle diyet tuzu düzenlenmesinin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hipertansiyon, Diyetle tuz düzenlenmesi, Renin-Anjiotensin sistemi, Metabolik ve sistemik vasküler etkilenme, Glomerülo-tübüler etkilenme

THE EFFECTS OF DIETARY SALT REGULATION ON METABOLIC, RENAL MARKERS AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM

SUMMARY

Primary hypertension is frequently considered in Turkey as the other countries of the world and is a serious public health problem by causing target organ damage. In addition, it is an independent risk factor for the cardiovascular and renal diseases. Because of its high morbidity and mortality, diagnosis and life style modifications in early stage can prevent frequency of primary hypertension and its complications. That is why, nonpharmacologic precautions of life style regulation gain importance in decreasing blood pressure and preventing target organ damage.

In our study, we aimed to investigate disturbances in glomerulo-tubular, systemic vascular functions in hypertensive subjects with no target organ damage in early stage, the relationship of this functional changes with metabolic disturbances, and finally the effects of six month dietary salt regulation in glomerulo-tubular, systemic and vascular markers, blood pressure and renin-angiotensin system.

We included a total of 52 (20 females and 32 males) with a mean hypertension duration of 22.5 ± 3.2 months, mean systolic/diastolic blood pressure $153.4 \pm 10/98.6 \pm 7.0$ mmHg, mean body mass indexes 27.6 ± 3.8 kg/m² and a control group with a total of 50 healthy subjects (23 females, 27 males) with a mean systolic/diastolic blood pressure $117.2 \pm 9.7/73.9 \pm 7.1$ mmHg. In both groups, we examined the markers of systemic vascular

disturbances: levels of E-selectin, P-selectin, high sensitivity C-reactive protein, von Willebrand factor, fibrinogen, platelet count, hematocryt; metabolic markers: fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol, high and low density lipoproteins and uric acid levels; aldosterone, angiotensin I, angiotensin II levels and renal glomerulo-tubular function indicators: urinary albumin and N-acetyl- β -glycosaminidase excretion. In the hypertensive subjects, the renin-angiotensin system, urinary microalbumin and urinary N-acetyl- β -glycosaminidase were checked again in the second week and sixth month of the dietary salt regulation therapy. The parameters done at the beginning of the study were repeated in the hypertension group after the completion of the therapy.

The factors which were statistically and significantly higher in the hypertensive group were the family history ($p=0.000$), waist diameter ($p=0.006$), hypertensive retinopathy ($p=0.000$), platelet count ($p=0.025$), fasting blood glucose ($p=0.014$), uric acid ($p=0.022$), urinary albumin excretion ($p=0.002$), urinary N-acetyl- β -glycosaminidase ($p=0.000$). Targeted blood pressure levels ($<140/90$ mmHg) were achieved in 92% of the patients. The ratio of salt sensitivity was 78%. In the early phase of 90 mmol/day sodium regulation therapy, the decrease of systolic ($p=0.000$) and diastolic ($p=0.000$) blood pressure, urinary albumin excretion ($p=0.007$), N-acetyl- β -glycosaminidase/urine creatinine ratio were significant. After six month therapy period platelet count ($p=0.039$), high sensitivity C-reactive protein ($p=0.036$), urinary albumin excretion ($p=0.00001$), urinary sodium excretion ($p=0.00000$) were decreased significantly.

According to our findings, we observed a metabolic disturbance which occurred by a significant glomerulo-tubular and systemic vascular deterioration in all cases who had mild or moderate hypertension with short hypertension durations. By regulating dietary salt, blood pressure regulation can be achieved similar to antihypertensive monotherapy also improvements of systemic, renal, vascular and metabolic indicators are observed. We observed that the increase in renin-angiotensin system related to salt restriction was transient and reversible. The beneficial effects of salt restriction and nonpharmacologic precautions point out to their importance on the development of hypertension, decrease of target organ damage and finally regulation of blood pressure.

Key words: Primary hypertension, Dietary salt regulation, Renin-Angiotensin system, Metabolic and systemic vascular disturbances, Glomerulo-tubular disturbance

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 2003;289:2363-9.
2. Aydođan A. Üç kiřiden biri hipertansiyonlu. Milliyet, 2004 Haziran 08.
3. Subcommittee G.1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999;17:151-83.
4. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB. Excess mortality among blacks and whites in the United States. N Engl J Med 1996;335:1552-8.
5. Türk Nefroloji Derneği Registry 2004. Türk Nefroloji Derneği Yayınları; İstanbul 2005; 1-3.
6. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH-Sodium Trial. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.
7. şen S. Primer hipertansiyonda endotelial etkilenme Milenyum kitabı. Sağlıker Y (Editör). III. Milenyumda hipertansiyon ve modern tedavisi'nde. Adana: Akgün Matbaası; 1999.s.72-82.
8. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assesment in the primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 2001;103:1813-8.

9. Ferri C, Bellini C, Desideri G, Giuliani E, De Siati L, Cicogna S et al. Clustering of endothelial markers of vascular damage in human salt-sensitive hypertension. Influence of dietary sodium load and depletion. *Hypertension* 1998;32:862-8.
10. Hlubocka Z, Umnerova V, Heller S, Pelesko J, Jindra A Jachymova M et al. Circulating intercellular cell adhesion molecule-1, endothelin-1 and von Willebrand factor-markers of endothelial dysfunction in uncomplicated essential hypertension: The effect of treatment with ACE inhibitors. *J Hum Hypertens*. 2002;16(8):557-62.
11. Spencer CGC, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GYH. von Willebrand factor, soluble P-selectin and target organ damage in hypertension. A Substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002;40:61-6.
12. Sechi LA, Zingaro L, Catena C, Casaccio D, Marchi SD. Relationship of fibrinogen levels and hemostatic abnormalities with organ damage in hypertension. *Hypertension* 2000;36:978-85.
13. Kaplan NM. Systemic hypertension mechanisms and diagnosis. In: Braunwald E (ed). *Heart disease*. 5th edition. Philadelphia: W.B Saunders Co;1997:807-39.
14. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
15. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
16. Güleç S. Ambulatuvar kan basıncı izlemi. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2002;2(2):148-58.
17. Burt VL, Whelton P, Rocelle EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M et al. Prevalance of hypertension in the US adult population. Results from the third national health and examination survey, 1988-91. *Hypertension* 1995;25:305-13.
18. Messerli FH. Hypertension in special populations. *Med Clin North Am* 1997;81(6): 1335-45.
19. Sacks FM, Laura P, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3-10.
20. Stamler J, Elliot P, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Commentary: Sodium and blood pressure in the Intersalt study and other studies-in reply to the Salt Institute. *BMJ* 1996;312:1285-7.

21. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres M et al. Hypertension treatment and control in five European Countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004;43:10-7.
22. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Lardson MG, Kannel WB, D'Agostino RB et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle aged women and men. *JAMA* 2002;287:1003-1010.
23. Barret-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. *Circulation* 1997;95:252-64.
24. Kaplan NM. Primary Hypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM (Ed.) *Clinical hypertension*. 7th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, A Waverly Company; 1998.p.41-99.
25. Giner V, Poch E, Brogulat E, Oriola J, Gonzales D, Coca A et al. Renin-Angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000;35:512-7.
26. Corretero OA, Oparil S. Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation* 2000;101:329-35.
27. Beevers G, Lip GYH, O'Brien E. The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
28. Lurbe E, Torio I, Rodriguez C, Alvarez V, Redon J. Birth weight influences blood values and variability in children and adolescents. *Hypertension* 2001;38:389-93.
29. Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, Marmot M, Poulter N. Association between smoking and blood pressure. *Hypertension* 2001;37:187-93.
30. Brischetta CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: Enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-80.
31. Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Familial hypertension, insulin, sympathetic activity, and blood pressure elevation. *Hypertension* 1998;32:96-100.
32. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003;41:625-33.

33. Suzuki M, Kimura Y, Tsushima M, Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure. *Hypertension* 2000;35:864-8.
34. Julius S, Valentini M, Palatini P. Overweight and hypertension. *Hypertension* 2000; 35:807-13.
35. Schrier RW (Çeviri:G Süleymanlar). Nefroloji el kitabı. Ankara: Güneş Kitabevi;2000:238-9.
36. Çağlar N. Hipertansiyon Dipping ve Non-Dipping. Sağlıker Y(Editör). III. Milenyumda hipertansiyon ve modern tedavisi'nde. Adana: Akgün Matbaası;1999.s.103-6.
37. Plavin PF, Goyene TT, Corool P, Menard J. Clinical investigation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Davison AM, Cameron SS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals C (Eds.). *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press;1998.p.1423-32.
38. Simon G, Ilyes GI, Csiky B. Structural vascular changes in hypertension. *Hypertension* 1998;32:654-60.
39. Griendling KK, Murphy TJ, Alexander RW. Molecular biology of the renin-angiotensin system. *Circulation* 1993;87:1816-23.
40. Ardaillou R. Angiotensin II-complexities beyond AT 1 and AT 2 receptors. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2988-90.
41. Nishimura H, Hoffman S, Baltatu O, Sugimura K, Ganten D, Urata H. Angiotensin I converting enzyme and chymase in cardiovascular tissues. *Kidney International* 1996;49 (55):18-23.
42. Eryılmaz Y. Renin-Angiotensin Sisteminin Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Büyüköztürk K (Editör). *Angiotensin II ve angiotensin II antagonistleri'nde*. İstanbul: Print Center; 2001.s.3-19.
43. Ruis-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Egidio J. ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists-beyond the haemodynamic effect. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:561-6.
44. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular diseases. *Hypertension* 2001;37:1047-52.

45. Johnston CI. Tissue renin-angiotensin converting enzyme (ACE) in cardiac and vascular hypertrophy, repair and remodelling. *Hypertension* 1994;23:258-68.
46. Uehara Y, Urata H, Sasaguri M, Ideishi M, Sakata N, Tashiro T et al. Increased chymase activity in internal thoracic artery of patients with hypercholesterolemia. *Hypertension* 2000;35:55-60.
47. Plavin PF, Goyene TT, Corool P, Menard J. Clinical investigation of the renin-angiotensin-aldosterone system. In: Davison AM, Cameron SS, Grünfeld JP, Kerr DNS, Ritz E, Winerals C (Eds.). *Oxford textbook of clinical nephrology*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press;1998.p.1423-32.
48. Korsgaard N, Aalkjaer C, Heagerty AM, Izzard AS, Mulvany MJ. Histology of subcutaneous small arteries from patients with essential hypertension. *Hypertension* 1993;22:523-6.
49. Levy BI, Ambrasio G, Pries AR, Syrujker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. *Circulation* 2001;104:735-40.
50. Hamet P, Lucie R, Dam T-V, Teiger E, Orlov SN, Gaboury L et al. Apoptosis in target organs of hypertension. *Hypertension* 1995;26:642-8.
51. Ginsburg D. von Willebrand disease. In: Kipps TS, Seligsohn U (Eds.) *Williams hematology*. 6th ed. Newyork: Mc Graw Hill.Inc; 2001.p.1813-40.
52. Massy ZA, Keane WF. Pathogenesis of atherosclerosis. *Seminars in Nephrology* 1996; 16(1):12-20.
53. Tschudi MR, Mesaros S, Lüscher TF, Malinski T. Direct in situ measurement of nitric oxide in mesenteric resistance arteries. *Hypertension* 1996;27:32-5.
54. Harfenist EJ, Murray RK (Çeviri: Ersöz B). Plazma proteinleri, immunglobülinler ve pıhtılaşma faktörleri. *Harper'ın biyokimyası'nda*. İstanbul: Barış Kitabevi;1993:764-87.
55. Onat A, Hergenç G, Yıldırım B, Uysal Ö, Keleş İ, Çetinkaya A ve ark. Türk erişkinlerinde kanda fibrinojen düzeyleri ve bazı risk parametreleri ile ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:115-20.
56. Paradero VM, Vadillo J, Diaz VJ, Berga EC, Segura J, Sanchez J et al. Fibrinogen and fibrinolysis in blood and in the arterial wall: It's role in advanced atherosclerotic disease. *Cardiovascular Surgery* 1998;6(5):457-62.

57. Parise LV, Smith SS, Shet AS, Collier BS. Platelet morphology, biochemistry and function. In: Lichtman MA, Beutler E (Eds.) William's Hematology. 7th ed. New York: Mc Graw Hill Inc;2006.p.620.
58. Ley K. Monocyte-platelet-endothelial interactions. In: Colmann RW, Viktor JM, Cloves AW (Eds.) Hemostasis and Trombosis. 5th ed. Lippincott&Williams Inc;2005. p.697-8.
59. Pepys MD, Hirschfield GM. C-reactive protein: a clinical update. J Clin Invest 2003;111:1805-12
60. Watchell K, Bella JN, Liebson PR, Gerdtz E, Dahlöf B, Aalto T et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population. Hypertension 2000;35:6-12.
61. Demirtaş E. Hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2002;2(2):108-22.
62. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. Türk Kardiyol Dern Arş 1999;27:483-90.
63. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL. The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. Annu Rev Med 1992;43:219-25.
64. Navar LG. The kidney in blood pressure regulation and development of hypertension. Med Clin North Am 1997;81(5):1165-98.
65. Şen S, Çeçen Ş, Sevinir Ş, Çiftçi Ş, Çiftçi Ş. Esansiyel hipertansiyonda erken renal etkilenme göstergeleri. Türk Nefrol Diyal Transplant 1999;3:147-51.
66. Bigazzi R, Bianchi S, Campese VM, Baldari G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. Nephron 1992;61:94-7.
67. Pontremoli R, Leoncini G, Ravera M, Viazzi F, Vettoretti S, Ratto E et al. Microalbuminuria, cardiovascular, and renal risk in primary hypertension. J Am Nephrol 2002;13:169-72.
68. Ruilope LM. Microalbuminuria as risk in essential hypertension. Nephrol Dial Transplant 1997;12 (Suppl 2):2-5.
69. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. Hypertension 2000; 35: 898-903.

70. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertension* 1996;10:551-5.
71. Editorial: Should all patients with type 1 diabetes mellitus microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Ann Intern Med* 2001;134:370-9.
72. Alderman MH, Meleher L, Drayer DE, Reidenberg MM. Increased excretion of urinary N- acetyl β -glycosaminidase in essential hypertension and its decline with antihypertensive therapy. *N Engl J Med* 1983;309:1213-7.
73. Ağırbaşı M, Radhakrishnamurty B, Jiang X, Bao W, Berenson GS. Urinary N - acetyl β -glycosaminidase changes in relation to age, sex, race, and diastolic and systolic blood pressure in a young adult biracial population. *AJH* 1996;9:157-61.
74. Editorial: Urinary activity N- acetyl β -glycosaminidase (NAG) in arterial hypertension. *Clinical Nephrology* 1996;45:65-6.
75. Johnston JDA, Jones NF, Scoble JE, Yuen CT, Price RG. The diagnostic value of urinary enzyme measurement in hypertension. *Clinica Chimica Acta* 1983;133:317-25.
76. Mansell MA, Jones NF, Ziroyannis PN, Marson WS. N- acetyl β -glycosaminidase: A new approach to the screening of hypertensive patients for renal disease. *Lancet* 1978;2:803-5.
77. Süleymanlar G, Ertuğ E. Kronik parankimal böbrek hastalıklarında idrar N-asetil β - glukozaminidaz (NAG) enzimürisi. *Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*.1988;5(2):107-12.
78. Bogousslavsky J, Castillo V, Kumral E, Henriques I, Melle GV. Stroke subtypes and hypertension. *Arch Neurol* 1996;53:265-9.
79. Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
80. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effect of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high-normal levels results of the trials of hypertension prevention phase I. *JAMA* 1992;267:1213-20.
81. Papademetriou V, Kokkinos PF. The role of exercise in the control of hypertension and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:459-62.

82. Cutler CA, Follman D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65:643-51.
83. He J, Bazzano LA. Effects of lifestyle modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:267-71.
84. Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:385-90.
85. Onat A, Başar Ö, Keleş İ, Sansoy V, Erer B, Yıldırım B ve ark. Prospektif incelemede koroner mortalitenin en iyi belirleyicisi kan basıncı yetişkinlerimizde 10 yılda ortalama 5/3 mmHg'dan fazla arttı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001;29:344-53.
86. Franco V, Oparil S, Carratero A. Hypertensive therapy: Part II. *Circulation* 2004;109:3081-8.
87. Geleijnse JM, Grobbee DE, Kok FJ. Impact of dietary and lifestyle factors on the prevalence of hypertension in Western populations. *J Hum Hyper* 2005;19:1-4.
88. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-term effects of weight loss and dietary sodium reduction on incidence of hypertension. *Hypertension* 2000;35:544-9.
89. Cirillo M, Laurenzi M, Trevisan M. Hematocrit, blood pressure and hypertension. The Gubbio Population Study. *Hypertension* 1992;20:319-26.
90. Dockrell MEC, Walker BR, Noon JP, Watt GCM, Williams BC, Webb DJ. Platelet aggregation in young men with contrasting predisposition to high blood pressure. *Am J Hypertens* 1999;12:115-9.
91. Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, Belden L, Brewer A, Cohen JD et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: Further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. *J Human Hyper* 2005;19:33-45.
92. Hergenç G. Yüksek dansiteli lipoprotein ailesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28:190-7.
93. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An Eight-Year Follow-up in the Copenhagen Male Study *Circulation* 1998;97:1029-36.

94. Onat A, Yıldırım B, Erer B, Başar Ö, Çetinkaya A, Ceyhan K ve ark. Total kolesterol/HDL-kolesterol oranı koroner hastalığın en iyi lipid öngördürücüsü: Trigiliserid ortalama yüzdemiz yılda 1 mg yükselme gösteriyor. Türk Kardiyol Dern Arş 2001;29:334-43.
95. Johnson RJ, Kang D, Feig D, Kivlighn S, Kanellis J, Watanabe S et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183-90.
96. Fang J, Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study, 1971-1992. JAMA 2000;283:2404-10.
97. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, Santeusano F, Porcellati C, Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in hypertension. The PIUMA Study. Hypertension 2000;36:1072-8.
98. Cottone S, Mule G, Nardi E, Lorito MC, Guarneri M, Arsena R. Microalbuminuria and early endothelial activation in essential hypertension. J Human Hypertens 2006;10:1-6.
99. Simon G, Peterson S. Pathophysiology of increased urinary N-acety Beta D-glucosaminidase activity in human hypertension: Effect of cilazapril therapy Clin and Exper Hyper 1998;10:767-77.
100. Turkmen S, Uzun H, Aydın S, Ozaras R, Tahan V, Oztekin GE et al. Increased urinary NAG excretion in hypertensives can decline with antihypertensive treatment. Nephron 2000;86:225-6.
101. Gaudal NA, Galloe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride. JAMA 1998;279:1383-91.
102. Alderman MH. Dietary sodium and cardiovascular health in hypertensive patients: The case against universal sodium restriction. J Am Soc Nephrol 2004;15:47-50.
103. Alderman MH. Salt, blood pressure and human health. Hypertension 2000;36:890-3.
104. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: A prospective study. Lancet 2001;357:848-51.
105. Bihorac A, Tezcan H, Özener Ç, Oktay A, Akoglu E. Association between salt sensitivity and target organ damage in essential hypertension. AJH 2000;13:864-72.

106. Cubeddu L, Hoffmann IS, Aponte LM, Bogesits RN, Suniaga HM, Roa M et al. Role of salt sensitivity, blood pressure and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *AJH* 2003;16:343-9.
107. Wardener HE, He FJ, MacGregor GA. Plasma sodium and hypertension. *Kidney International* 2004;66:2454-66.
108. Uzu T, Kimura G, Yamauchi A, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S et al. Enhanced sensitivity and disturbed circadian rhythm of blood pressure in essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:1627-32.

EKLER

EK I



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Onarım Sayısı: 01

Karar Tarihi: 23.04.06

4-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 23.01.2006 tarihinde: “Primer Hipertansiyonda Diyetle Tuz Düzenlenmesinin Metabolik, Renal Göstergeler ve Renin-Anjiyotestin Sistemine Etkileri” adlı TÜTFEK 2006/04 protokol no’lu Araş.Gör.Dr.Murat TEK’in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN, Doç.Dr.Betül BİNER ORHANER, Doç.Dr.Dilek MEMİŞ izinli olmaları nedeniyle toplantıya katılmadı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonunda çalışmanın Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı, Prof.Dr.Saniye ŞEN’in yürütücüsü olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler dikkate alınarak incelenmesi sonucunda: Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına TÜBAP tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliğiyle karar verildi.

Doç.Dr.Dikmen DÖKMECİ
BAŞKAN
Farmakolog

Doç. Dr. Betül BİNER
ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı
İzinli

Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı
İzinli

Doç.Dr.Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı
İzinli

Yrd.Doç.Dr. Ümit Nusret
BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.DoçDr.Hakan ERBAŞ
Üye
Biokimya Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı

Emine SAKMAN
Eczacı

EK II

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Primer Hipertansiyonda Diyetle Tuz Düzenlenmesinin Metabolik, Renal Göstergeler ve Renin-Anjiyotensin Sistemine Etkileri'dir.

Bu araştırmanın amacı, ilaç kullanmadan sadece tuzdan fakir diyetle hipertansiyonun (HT) tedavi edilmesi ve tedavi öncesi ve sonrası böbrek sistemi ve metabolik sistemdeki değişim ve farklılıkları ortaya çıkarmaktır. Bu çalışmada size ilaç verilmeyecek sadece tuzdan fakir diyet verilecek ve diyetle uyumunuz, toplanacak 24 saat idrar tetkiki ile kontrol edilecektir. Ayrıca uygun görülen kişilere sembolik düzeyde radyoaktif madde kullanılarak tükürük bezi sintigrafisi yapılacaktır. Sizlerden alınacak ve tarafımızdan uygun şekilde muhafaza edilecek olan kan ve idrar örneklerinden genetik inceleme ve diğer yöntemlerle incelemeler yapılacaktır. Bu çalışmada diyetle uyumsuz olan hastalar, yapılan tetkikler sonucu sekonder HT saptanan hastalar ve tuza duyarlı HT saptanan hastalar, bu çalışmadan çıkarılacak, tüm tetkikleri ve sonuçları ile birlikte T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.'nin ilgili bölümlerine yönlendirilecek ve gerekli tetkik, tedavi ve takipleri buradan yapılacaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 6 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 55'tir.

Bu araştırma ile ilgili olarak verilen diyetlere tam olarak uymak ve kontrolleriniz için araştırmacılara istenen zamanda başvurmak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için ilk kez diyetle başladığında vücut tuzunuzda veya arteriyel tansiyonunuzda normalden aşağı seviyelere düşme gibi riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar ilaç kullanma zorunluluğu olmadan normal tansiyon arteriyel düzeylerine sahip olmak ve dolayısıyla ilaçların bir takım yan etkileri ve maliyetinden korunmuş olacaktır. Ayrıca ileri dönemde HT'nin komplikasyonlarından (inme, kalp krizi, böbrek yetmezliği vs.) korunmuş olacaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 532 356 63 48 no.lu telefondan Dr.Murat Tek'e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Kurulu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilerle ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel-Faks

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: