

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF HASTALARDA PLAZMA PENTRAXİN 3
(PTX3) SEVİYELERİ İLE FMD(FLOW-MEDIATED
DILATATION) VE PULSE WAVE ANALİZ İLE
BELİRLENEN NONİNVAZİV ENDOTELİAL
FONKSİYON GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. ÇAĞLAR ALP

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2015

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA PLAZMA PENTRAXİN 3
(PTX3) SEVİYELERİ İLE FMD(FLOW-MEDIATED
DILATATION) VE PULSE WAVE ANALİZ İLE
BELİRLENEN NONİNVAZİV ENDOTELİAL
FONKSİYON GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. ÇAĞLAR ALP
UZMANLIK TEZİ**

TEZ DANIŞMANI

**Doç. Dr. MEHMET TOLGA DOĞRU
KIRIKKALE
2015**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2015

İmza
Ünvan, Adı ve Soyadı
..... Üniversitesi, Fakültesi
..... AD
Jüri Başkanı

<p>İmza Ünvan, Adı ve Soyadı Üniversitesi, Fakültesi AD Üye</p>	<p>İmza Ünvan, Adı ve Soyadı Üniversitesi, Fakültesi AD Üye</p>
---	---

TEŞEKKÜRLER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Uzmanlık eğitimim süresince büyük katkıları olan ve tez yazım sürecinde her türlü desteği veren saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Doç. Dr. M. Tolga DOĞRU'ya

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayış ve desteğini esirgemeyen, bana büyük katkıları olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Nesligül YILDIRIM'a, Prof. Dr.Haksun EBİNÇ'e, Doç. Dr. Murat TULMAÇ 'a, Yrd. Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK 'e Yrd. Doç. Dr Muhammet KARADENİZ'e Arkadaştan ziyade kardeş gibi olduğumuz Uzman Dr Murat Güzel 'e asistan arkadaşlarım Dr. Selami Söylemez 'e, Dr. Ayşegül Hartoka Sevinç 'e, Dr. Hüseyin Kandemir 'e, tüm hemşire, sağlık memuru ve hastane personeli arkadaşlarıma,

Hayatımda olduğu gibi tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini esirgemeyen eşim Esra Alp 'e her zaman beni destekleyen anneme babama, kardeşime ve yakında aramıza katılacak şimdiden bana mutluluk veren oğluma teşekkür ederim.

Dr Çağlar Alp

Mayıs 2015

ÖZET

ALP Ç. Hipertansif Hastalarda Plazma Pentraxin 3 (PTX3) Seviyeleri İle FMD(Flow-mediated dilatation) ve Pulse Wave Analiz İle Belirlenen Noninvaziv Endotelial Fonksiyon Göstergeleri Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2015.

Hipertansiyon dünyada morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindedir ve giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Hipertansiyon prevalansı genel popülasyonda %30-45 civarında tespit edilmiştir; bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir ve ülkeden ülkeye değişiklikler vardır. Türkiye de bu oran PatenT2 çalışmasında tüm popülasyonda %31,8 olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon neden olduğu uç organ hasarlarıyla da klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Subklinik organ hasarının genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur.

Akımla bağlı genişleme (ABG)(Flow-mediated dilatationun Türkçe karşılığı olup klinikte her iki isimlendirmeye de kullanılmaktadır.), endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shearstres'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir. Arteriyel stiffness damar duvarının gerilimini ve elastikiyetini belirtir. Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir.

Pentraxin-3 (PTX-3); pentraxin süper ailesinin bir üyesidir. İnflamasyon sonucucu TNF α , IL-1 β gibi mediatörler aracılığıyla karaciğerden, endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir. PTX 3 seviyesinin daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyon, miyokard infarktüsü, preeklamsi ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıklarda endotel hasarının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir. Bizde bu çalışmamızda hipertansif hastalarda plazma pentraxin 3 seviyeleri ile fmd ve pulse wave analiz ile

belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

Çalışmamıza 90 tane hipertansif hasta alındı. Hipertansif hastalar ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) sonuçlarına göre dipper – nondipper ve grade 1 – grade 2 olarak sınıflandırıldı. Pentraxin 3 değerleri nondipper Ht grupta dipper HT gruba göre daha yüksek bulundu (**p=0.028**) . Pentraxin 3 değerleri grade 2 hipertansifler de grade 1 hipertansiflere göre yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.219). FMD değerleri dipper HT grupta nondipper HT gruba göre anlamlı derecede iyiyken (**p=0.045**) ; gruplar grade 1 HT ve grade 2 HT olarak ayrıldığında FMD değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Arteriel stiffness değerlendirmesindeki dijital volüm nabızı (DVP) parametrelerinden stiffness index (SI) ve reflection index (RI) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç olarak tüm grubun Pentraxin 3 (PTX3) düzeyleri ile akıma bağlı dilatasyon (FMD) değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucu PTX 3 ve FMD arasında negatif korelasyon saptandı (**r:-0.297 P:0.05**) . PTX 3 ve SI ile yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**r:0,603 P:0.01**).Yine PTX 3 ve RI le yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**R:0.240P:0.025**). Bu veriler ışığında hipertansif hastalardaki pentraxin 3 düzeylerinin endotel fonksiyon parametrelerinden FMD ve arteriel stifness göstergelerinden SI ve RI değerleri arasındaki korelasyon hipertansif hastaların uç organ hasarı ve endotel disfonksiyonu göstermede biyokimyasal bir parametre olan pentraxin 3 ün kullanılabilceği fikrini vermektedir. Ancak bu konuda benzer sonuçlarla desteklenen daha fazla ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Pentraxin 3, Hipertansiyon, FMD, Arteriel stifness, Nabız dalga analizi

ABSTRACT

ALP Ç. The relationship between plasma pentraxin 3 (PTX 3) levels and endothelial function parameters determined by flow-mediated dilatation(FMD) and Pulse Wave analysis in hypertensive patients. Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Cardiology. Thesis of Speciality, Kirikkale, 2015.

Hypertension (HT) is one of the leading causes of morbidity and mortality and increasing health problem. HT prevalence is approximately %30-45 in general population, increases with age and shows different notes among races and countries. Patent2 trial demonstrated %31.8 rate of HT in Turkey. HT reveals a significant importance due to its end organ damage. The end organ dysfunction must be carefully evaluated. There is an increasing evidence of vital role of subclinical end organ damage in evaluating cardiovascular risk in both hypertensive and non hypertensive patients.

Flow mediated dilatation (FMD) which is an endothel independent procedure measures the hyperemia occurring due to shear stress in the mid-sized muscular arteries. Dilatation in the brachial artery is due to the release of NO and is associated with invasive evaluation of endothelial function. Arterial stiffness specifies vessel wall stress and elasticity. Arterial stiffness is a hallmark of end organ damage in hypertensive patients.

Pentraxin 3 (PTX 3) is a member of pentraxin super family. It is an acute phase protein released from endothelial cells, atherosclerotic lesions, macrophages and neutrophils as a result of inflammation. PTX3 is shown to be a marker of endothelial damage in HT, AMI, preeclampsia and chronic kidney disease. In this study we aimed to find an association between PTX 3 and FMD and PWA as noninvasive endothelial function indicators.

90 hypertensive patients, were included in the study . The patients were categorized into dipper and nondipper and grade 1 and grade 2 according to ABPM records. Pentraxin 3 levels were significantly higher in the nondipper group (**p=0.028**). PTX3 levels were insignificantly higher in the grade 2 hypertensives relative to grade 1 (p=0.219). FMD values were significantly better (**p=0.045**) in dipper hypertensives relative to nondippers but this significance was not present between grade 1 and grade 2 hypertensives. Stiffness index (SI) and reflection index (RI) were not statistically different between the groups.

In conclusion, PTX 3 and FMD were negatively correlated (**R:-0.297P:0.05**) . PTX 3 and SI were positively correlated (**R:0.603P:0.01**). Also PTX 3 and RI was positively correlated (**R:0.240P:0.025**). In this concept, PTX 3 levels in hypertensive patients may be used as a marker of end organ damage and endothelial dysfunction, due to the correlation between PTX 3 and FMD and RI and SI further prospective studies are needed to support the results of this study .

Key Words : Pentraxin 3 , HT, FMD, arterial stiffness , pulse wave analysis



İÇİNDEKİLER

ONAY SAFYASI	iii
TEŞEKKÜRLER	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
TABLolar	xiii
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 HİPERTANSİYON	4
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama	4
2.1.2. Hipertansiyon Epidemiyolojisi	8
2.1.3. Hipertansiyon Patofizyolojisi	10
2.1.3.1. Genetik Faktörler	10
2.1.3.2. Fetal Gelişim	11
2.1.3.3. Renal Sodyum Tutulumu	11
2.1.3.4. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	12
2.1.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu Dipper-Nondipper Hipertansiyon	13
2.1.5. Ev Ölçümleri	14
2.2. ENDOTEL	
2.2.1. Endotel Fonksiyonları	16
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu	16
2.2.3. Endotel Fonksiyonu Ölçme yöntemleri	17
2.2.4. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu	19
2.3. AORTİK VE ARTERYEL STİFNES HİPERANSİYON İLİŞKİSİ	20
2.4. PENTRAXİN 3 (PTX 3)	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Hasta Seçimi	23

3.2. Dışlama Kriterleri	24
3.3. Çalışma Yöntemi	24
3.4. Pentraxin 3 Düzeyinin Belirlenmesi	25
3.5. AKBM Değerlendirilmesi	27
3.6. Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	27
3.7. Dijital Volüm Nabız Ölç. (Arterial Stiffness Değerlendirmesi)	28
3.8. İstatistiksel İncelemeler	28
3.9. Etik Kurul Onayı	28
4. BULGULAR	29
4.1. Demografik Özellikler	30
4.2. Biyokimyasal Özellikler	31
4.3. Dipper ve Nondipper HT Grupların ABPM	34
Sonuçlarının Karşılaştırılması	
4.4. Grade 1 ve Grade 2 HT Grupların ABPM	34
Sonuçlarının Karşılaştırılması	
4.5. FMD ve Dijital Volüm Nabız değerlerinin karşılaştırılması	35
4.6. FMD ve Dijital Volüm Nabız değerlerinin Pentraxin 3 Düzeyleri ile Korelasyonun Karşılaştırılması	36
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	43
8. EKLER	53

SİMGE VE KISALTMALAR

ABG	: Akıma bağlı genişleme
ABPM	: Ambulatory blood pressure monitoring
ACEİ	: Anjiotensin converting enzim inhibitörleri
ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
AKBM	: Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu
AST	: Aspartat transaminaz
ALT	: Alanin transaminaz
DKB	: Diastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DVP	: Dijital volüm nabzı
EDRF	: Vazodilatörler endotel kaynaklı geveticisi faktör
EKG	: Elektrokardiografi
Enos	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESC	: European Society of Cardiology
ET-1	: Endotelin-1
HT	: Hipertansiyon
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMD	: Flow-mediated dilatation
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KÜTF	: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

LPS : Lipopolisakkarit

NO :Nitrik oksit

OD : Optik Dansite

OSAS : Obstriktif sleep apne sendromu

Patent : Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey

PWV : Pulse wave velocity

PTX3 : Pentraxin 3

RI : Reflectionindex

SI : Stiffness index

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SSS : Sempatik Sinir Sistemi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR

Tablo 1 : JNC 7 raporuna göre HT sınıflaması

Tablo 2 : ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

Tablo 3 : NICE 2011 kılavuzuna göre HT sınıflaması

Tablo 4 : Farklı tip ölçümlerde eşik değerler

Tablo 5 : Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Tablo 6 : ESC/ESH 2013 HT klavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri

Tablo 7 : Genetik Hipertansiyon nedenleri

Tablo 8 : Endoteli etkileyen maddeler

Tablo 9 : Endotel disfonksiyonu yapan nedenler

Tablo 10 :Tüm grubun demografik verilerini ortalaması

Tablo 11 : Dipper ve Nondipper demografik özelliklerin kıyaslanması

Tablo 12 :Grade 1 HT Grade 2 HT hastaların demografik özellikleri

Tablo 13: Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 14: Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

Tablo 15 :Dipper HT ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçları

Tablo 16 : Grade 1 HT ve Grade 2 HT Grupların ABPM Sonuçları

Tablo 17:Dipper ve Nondipper HT Gruplarının FMD ve Dijital Volüm Nabız değerleri

Tablo 18 : Grade1 ve Grade 2 HT Gruplarının FMD ve Dijital Volüm Nabız değerleri

Tablo 19 : Pentraxin 3 düzeyleri ile FMD , RI , ve SI Değerlerinin Korelasyonu

Tablo 20 : Pentraxin3 düzeyleri ile RI ,SI ve PPT düzeylerinin univariate analizi

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Kan Basıncı Regülasyonu

Şekil 2 : Akıma Bağlı Dilatasyon Ölçümü

Şekil 3 : Digital Volüm Nabzı (DVP)

Şekil 4 : Pentraxinyapısı

Şekil 5 : Pentaraxin ailesi

Şekil 6 : Enzim substrat reaksiyonun stop solüsyonu ile sonlandırılması

GRAFİKLER

Grafik 1 : Çeşitli çalımalara göre Sekonder Ht oranları

Grafik 2 : Türkiye’de HT prevalansı

Grafik 3 :PTX 3 Optik dansite değerlerini ng/dl karşılığı

Grafik 4 : Hipertansif hastaların dipper ve non-diper dağılımı

Grafik 5 : Hipertansif hastaların Tansiyon evrelerine göre dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncını oluşturan parametreler kalp debisi ve periferik vasküler dirençtir. Hipertansiyon bu parametrelerdeki değişikliklere bağlı gelişmektedir. Hipertansiyon dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerindedir ve giderek artan bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir. Hipertansiyon prevalansı genel popülasyonda %30-45 civarında tespit edilmiştir; bu oran yaşla birlikte artış göstermektedir ve ülkeden ülkeye değişiklikler vardır [1-4]. Türkiye de bu oran PatenT2 çalışmasında tüm popülasyonda %31,8 olarak tespit edilmiştir[2]. Kan basıncı sirkadiyen ritm göstermekte olup genellikle sabahları en yüksek değerlere sahip olup geceleri en düşük seviyelerde seyrederek [5, 6].

Hipertansiyon, kardiyovasküler ve ilişkili hastalıklar için olduğu gibi kardiyovasküler riskte artışa neden olan hastalıklar için de başlıca bir risk faktörü görülmelidir [7]. Bu durum yayımlanan bir dünya sağlık örgütü (WHO) raporunda hipertansiyonun dünyada neden en önde gelen ölüm nedeni olarak yer aldığını açıklamaktadır[8]. Gündüz ve gece tansiyon ölçümleri 24 saatlik ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKMB) ile yapılır. Gece sistolik kan basıncı düşüşünün %10 'unun üzerinde olduğu kişiler "dipper", %10'un altında olduğu kişiler "nondipper" olarak adlandırılır.

Hipertansiyon neden olduğu uç organ hasarlarıyla da klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Subklinik organ hasarının genel kardiyovasküler riskin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Kan basıncı düzeyi yüksek olan ve olmayan bireylerde kardiyovasküler riski belirlemede subklinik organ hasarının yaşamsal rolüne ilişkin günümüzde çok sayıda kanıt mevcuttur [9, 10]. Bu organlardan biri de insan vücudunda büyük yer kaplayan endoteldir.

Endotel vasküler homeostazın ana düzenleyicisidir; düz kas hücre proliferasyonu, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeden sorumludur [11]. Endotel çeşitli görevleri olan ve birçok mediatörün salındığı bir organdır. Endotelden salınan primer vazodilatörler endotel kaynaklı geveticisi faktör (EDRF) ve prostasiklidir [12]. Düz kas hücrelerinde prostasiklin adenilsiklaz-cAMP oluşumu ile NO guanilsiklaz-cGMP ise gevşemeye neden olur [13]. NO, monositlerin ve nötrofillerin adhezyonunu inhibe ederek endotelde antiinflamatuvar etki yapar. Ayrıca LDL'nin oksidasyonunu önleyerek

oskidatif aterojenik etkilerini engeller [14]. Endotel hücreleri mekanik strese , shear strese ve oksijen basıncındaki değişimlere oldukça duyarlıdır.

Hipertansiyonu olan hastalarda hem brakial arterde [15] hem de koroner vasküler yatakta [16] asetilkoline yanıt olarak endotel ilişkili vazodilatasyon bozulmuştur. Hipertansif hastalarda bazal nitrik oksit aktivitesi azalmıştır. Bu nedenle hipertansif hastalarda bazal koşullarda tüm vücut nitrik oksit üretimi azalmıştır. Endotel fonksiyonunun bozukluğu kan basıncı artışının yanı sıra genetik faktörlere de bağlı olabilir. Hipertansiyonda vasküler direnç artışına karşın endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatatör etkinliği olan mediyatörlerin salınmasının giderek artan oranda azalması söz konusudur. Endotel disfonksiyonu, endotel kökenli nitrik oksitin damar koruyucu ve antiaterojenik etkilerinin kaybından kaynaklandığı ileri sürülmektedir [17]. Bazı çalışmalarda, primer hipertansiyon patofizyolojisinde kan basıncı yükselmesinin endotel disfonksiyonun bir sonucu olabileceği öne sürülmekte iken, bazı çalışmalarda da endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncülü olduğu, ateroskleroz gelişmeden önceri riskli hastalarda endotel disfonksiyonunun geliştiği, endotel hasarı ve disfonksiyonunun göstergesi olarak akıma bağlı dilatasyonun riskli hastalarda azaldığı gösterilmiştir[18].

Akımla bağlı genişleme (ABG), endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki musküler arterlerin shear strese maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiye ölçmektedir. Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shearstress'e cevaben brakial arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'in endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir [19]. Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir [20]. Bu da bize koroner damar yatağındaki endotel disfonksiyonunu, dolaylı yöntemlerle teşhis etme olanağı sunmaktadır.

Arteryel stiffness damar duvarının gerilimini ve elastikiyetini belirtir. Arteryel stiffness; sigara, hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus (DM) ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir [21]. Artmış aortik stiffness yaygın aterosklerotik damar tutulumunun belirtisidir [22]. Hipertansiyon artmış arteryel sertlik ile ilişkilidir.

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteryel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteryel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga

formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağaçtaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır [23]. Arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir [24]. Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir [25]. Dijital volüm nabızı(DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index) belirlenir[23].

Pentraxin-3 (PTX-3); pentraxin süperaillesinin bir üyesidir. İnflamasyon sonucucu TNF α , IL-1 β gibi mediatörler aracılığıyla karaciğerden, endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteindir [26]. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları belirlemede CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [27]. Pentraxin-3 (PTX3) seviyesinin daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyon, miyokard infarktüsü, preeklamsi ve kronik böbrek yetmezliği, gibi hastalıklarda endotel hasarının bir göstergesi olduğu gösterilmiştir [28-30]. Bizde bu çalışmamızda hipertansif hastalarda plazma pentraxin 3 (ptx3) seviyeleri ile fmd (flow-mediated dilatation) ve pulse wave analiz ile belirlenen noninvaziv endotelial fonksiyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflama

Hipertansiyon arteriyel kan basıncı değerlerini normalin üstünde olması durumudur. Güncel kılavuzlarda bu değerler genel olarak sistolik 140 mmHg diastolik 90 mmHg nin üzeri olarak belirtilmiştir.

Kan basıncını modern metotla ilk ölçen Scipione Riva Rocci'dir (1863-1920). Hemen hiç değişmeden halen kullanılan bu aletle, önceleri sadece sistolik kan basıncı ölçülmekteydi. Nikolai Sergejevich Korotkoff (1874-1920) ise, oskültatuvar metodu ilave ederek, adıyla anılan sesleri tarif etti ve diastolik kan basıncının ölçülmesine olanak sağladı.

Pratik uygulamada bu kan basıncı değerleri güncel kılavuzlara göre değerlendirmekte olup sürekli güncellenmektedir. En son Amerika Birleşik Devletleri Birleşik Ulusal Kurul 7 (JNC VII) ve Avrupa kardiyoloji derneği(ESH/ESC) 2013 kılavuzuna göre bu sınıflama Tablo 1 ve 2'de olduğu gibidir. JNC VIII kılavuzunda sınıflamada değişiklik yoktur. NICE 2011 ve CHEP Kanada 2012 kılavuzlarında ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBM) veya evde kan basıncı ölçümleri yapılmasını özellikle vurgulamıştır. NICE 2011 kılavuzuna göre hipertansiyon sınıflaması Tablo 3'te verilmiştir. Bu kılavuzlardan anlaşılacağı üzere genel olarak sistolik kan basıncının 140mmHg, diastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır[31].

Tablo 1: JNC 7 raporuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
NORMAL	<120mmHg	<80 mmHg
PREHİPERTANSİYON	120-139 mmHg	80-89 mmHg
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159 mmHg	90-99 mmHg
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥160 mmHg	≥100 mmHg

Tablo 2: ESH/ESC (2013) kılavuzuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
OPTİMAL	<120 mmHg	<80 mmHg
NORMAL	120-129 mmHg	80-84 mmHg
YÜKSEK NORMAL	130-139 mmHg	85-89 mmHg
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159 mmHg	90-99 mmHg
EVRE 2 HİPERTANSİYON	160-179 mmHg	100-109 mmHg
EVRE 3 HİPERTANSİYON	>180 mmHg	>110 mmHg
İZOLE SİSTOLİK HT	≥140 mmHg	<90 mmHg

Tablo 3: NICE 2011 kılavuzuna göre HT sınıflaması

KATEGORİ	
Evre 1 HT	Klinikte ≥140/90 mmHg ve ABPM(gündüz) veya evde KB ölçüm ortalaması ≥135/85 mmHg
Evre 2 HT	Klinikte ≥160/100 mmHg ve ABPM (gündüz) veya evde KB ölçüm ortalaması ≥150/95 mmHg
Ciddi HT	Klinikte SKB ≥180 mmHg veya DKB ≥110 mmHg

Normotansif hastalarda da gün içinde tansiyon değerleri bazen bu değerlerin üstüne çıkabilmektedir bu yüzden tek ölçüm değil birden fazla ölçüm ve olabildiğince 24 saatlik kan basıncı değerlerinin ortalamasının alınması daha uygundur. Ayrıca sistolik kan basıncının >140 mmHg ve beraberinde diyastolik kan basıncının <90 mmHg olması şeklinde tanımlanmış bir izole sistolik hipertansiyon sınıflaması da yapılmıştır[32].

Sistolik kan basıncının 130–139mmHg ve diyastolik kan basıncının 85–89 mmHg arasında olması prehipertansiyon olarak tanımlanır. Prehipertansiyon olan kişilerde hipertansiyon gelişme riski normal popülasyona göre iki kat artmıştır [33].

Kan basıncının 115/75 mmHg düzeyinden itibaren her 20 mmHg sistolik ve her 10 mmHg diyastolik basınç artışları ile kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite iki kat artmaktadır [34].

Kan basıncı eşik değerleri 2013 ESC kılavuzuna göre **tablo 4'** te verilmiştir. Bu değerler ölçüm metoduna ve gündüz gece ortalamasına göre değişmektedir.

Tablo 4: Farklı tip ölçümlerde eşik değerler

KATEGORİ	SİSTOLİK	DİASTOLİK
KLİNİK	140 mmHg	90 mmHg
GÜNDÜZ AKBM	135 mmHg	85 mmHg
GECE AKBM	120 mmHg	70 mmHg
24 SAAT AKBM	130 mmHg	80 mmHg
EV	135 mmHg	85 mmHg

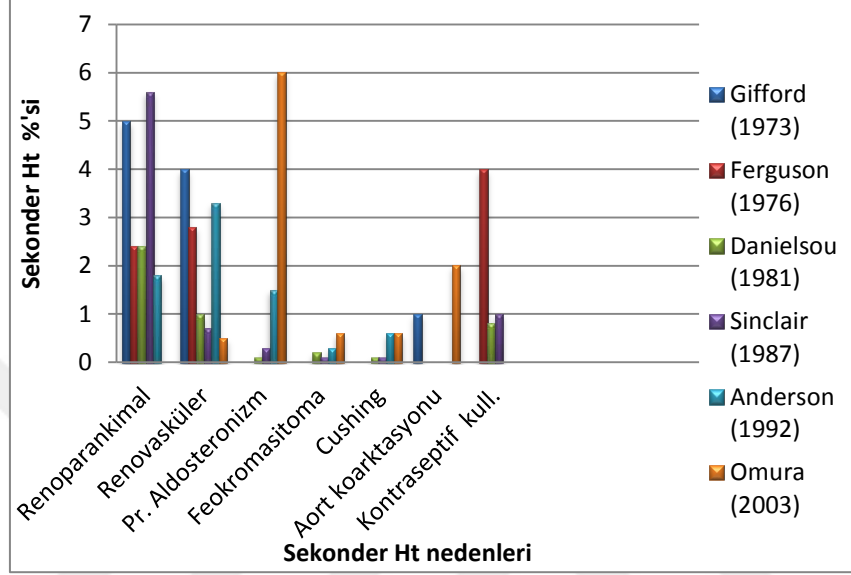
Hipertansiyon genel olarak iki ana grupta toplanır. İlk grup primer ya da sekonder hipertansiyon olarak adlandırılır ve tüm hipertansif hastaların % 90 - %95' ini oluşturur. Diğer grupta Sekonder hipertansiyon olarak adlandırılır. Bu grup hipertansif hastaların % 5-10' unu oluşturur. Sekonder hipertansiyon hastalarının tespiti alttan yatan hastalığın tedavisi açısından önemlidir. Başlıca sekonder hipertansiyon sebepleri **tablo 5'** te belirtilmiştir. Çeşitli yıllarda yapılan çalışmalarda Sekonder HT nedenleri **grafik 1** ' de verilmiştir.

Tablo 5: Sekonder Hipertansiyon Nedenleri

Renal Renal parenkimal Akut ve kronik glomerulonefritler, pyelonefrit, nefrokalsinoz, glomeruloskleroz, neoplaziler Obstiriktifüropatiler ve hidronefroz Renin salgılayanrenal tümörler KonjenitalrenalNa ⁺ transport bozuklukları (Liddle sendromu) Renovasküler Renalarteriyal lezyonlar, tıkanıklık, darlık, anevrizma, trombüs Renaliskeminin eşlik ettiği aort koarktasyonu
Adrenokortikal hastalıklar Cushingsendromu(kortizol fazlalığı) Primeraldosteronizm (Connsendromu) Yalancı primeraldosteronizm (Bilatera ladrenokortikal hiperplazi) Sodyum tutucu steroid fazlalığına sebep olan enzim eksiklikleri (11 β -hidroksilaz eksikliği,11 β -hidroksisteroiddehidrojenaz eksikliği, 17 β -hidroksilaz eksikliği) Adrenal karsinom Ektopikkortikotropin salgılayan tümörler
Feokromasitoma
Diğer endokrin sebepler Hipotroidizm (diyastolik hipertansiyon) Hipertroidizm (sistolik hipertansiyon) Hiperkalsemi durumları Akromegali
Gebelik toksemisi
Nörojenik sebepler Kafa içi basınç artışı Ailesel disotonomi Akut porfiri, polimiyelit, omurilik hasarlanmaları Psikojenik?
İatrojenik ve diğer sebepler Oral kontraseptif ve östrojen tedavisi Mineralokortikoid ve glukokortikoid tedavileri Sempatomimetik ilaçlar(dekonjestanlar) Antidepresanlar Alkol tüketimi Kurşun toksisitesi Monoaminoksidaz inhibitörleri (diğer ajanlarla etkileşimleri) Aşırı tuz tüketimi?

Blumenfeld JD, Mann SJ, Laragh JH: clinicevaluationanddifferentaldiagnosis of theindividualhypertensivepatient, in Laragh JH, Brenner BM (editors): hypertension : parhophysiology, diagnosis, andmanagement, ed 2. New York. 1995. RavenPress. pp 1897-1911

Grafik 1 : Çeşitli çalılara göre Sekonder Ht oranları



2.1.2 Hipertansiyon Epidemiyolojisi

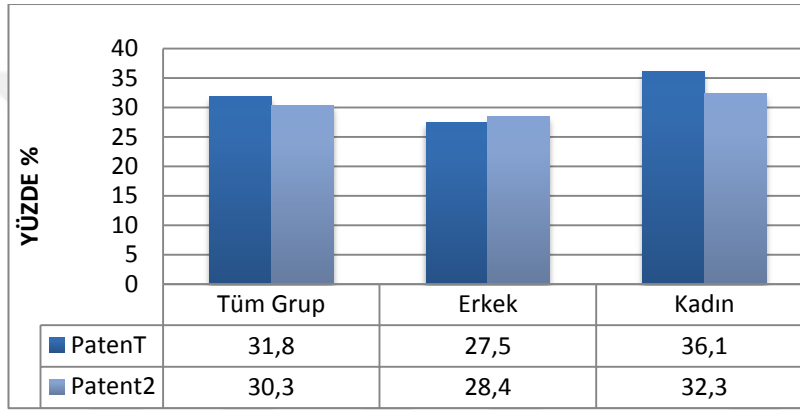
Hipertansiyon, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Genel olarak erişkinlerin ortalama %20'sinde görülmektedir [35]. Ortalama yaşam süresinin artmasıyla HT sıklığının giderek artacak olması, hem ekonomik hem de sosyal olarak hastalığın ciddi bir tehdit haline gelecektir. Sistolik kan basıncı(SKB) 130-139 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB) 85-89 mmHg arasında seyreden kişilerde zaman içinde HT gelişme riski, daha düşük HT değerlerine sahip kişilere göre iki kat daha fazladır.

Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastası bulunmakta olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon prevalansı gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaktadır. Yedinci dekattan sonraki bireylerin %70' inde hipertansiyon bulunmaktadır.

Türkiye' de HT epidemiyolojisi konusunda yapılan Türk hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) HT sıklığını göstermektedir (**Grafik 2**). Ülkemizde HT prevalansı erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1 olmak üzere ortalama %31.8 saptanmıştır [2]. 2003 yılında regüle hipertansiyon oranı % 7 iken 2007 yılında bu

oran % 14 e çıkmıştır. Antihipertansif alanlarda ise 2003 yılında regüle hipertansiyon %20 iken %2007 yılında %27 ye çıkmıştır [2]. Hipertansiyon tüm dünyadaki yetişkin ölümlerinin %6'sından sorumludur ve tüm popülasyonunda bulunmaktadır. Hangi eşik değer üzerinde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı net olarak bilinmese de, hipertansiyonun düzeyine bağlı olarak kardiyovasküler risk artmaktadır [36]. 2013 ESC klavuzuna göre çeşitli durumlarda hedef kan basıncı değerleri **tablo 6'** da belirtilmiştir.

Grafik 2: Türkiye'de HT prevalansı



Tablo 6: ESC/ESH 2013 htklavuzuna göre hedef kan basıncı değerleri

ESC/ESH	2007	2013
Genel popülasyon	<140/90	<140/90
>80 yaşta	<140/90	140-150/90
<80 yaş yaşlılarda	<140/90	140-150/90
DiabetesMellitus	<140/90	<140/90
Kronik böbrek hastalığı	<130/80	<140/90
Kronik böbrek hastalığı + Proteinüri	<130/80	<130
Serebrovasküler hastalık	<130/80	<140/90
Koroner arter hastalığı	<130/80	<140/90

2.1.3 Hipertansiyon Patofizyolojisi

Arterial kan basıncı kalp debisi ve periferik arteriyel direnç tarafından oluşturulur. Hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Özellikle genç hastalarda kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu artış 2 farklı mekanizmayla gerçekleşebilir; intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Buna rağmen hipertansiyonun ilerleyen evrelerinde artmış periferik damar direnci mevcuttur.

Hipertansiyona neden olan pek çok etyoloji ve patofizyolojik mekanizma mevcuttur. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, damar endoteli ve adrenal bez etkisi ile sağlanır. Ayrıca genetik faktörler yaşam tarzı, çevresel faktörler, hastaların fenotipik özellikleri, kan basıncı regülasyonu üzerine etki etmektedir. Kan basıncı regülasyonu **şekil 1** 'de gösterilmiştir. Patofizyolojik mekanizmalar arasında, genetik faktörler, renin, anjiyotensin, aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, Na⁺ tutumunu ve vazokonstrüktör maddelerin aşırı üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı ve obezite, insülin direnci ve diyabet, vasküler hücre büyümesinde etkili faktörlerin aşırı üretimi sayılabilir.

2.1.3.1 Genetik Faktörler

Ailesinde hipertansiyon olan hastalarda hipertansiyon prevalansının arttığı gösterilmiştir [37, 38]. Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkı %30–60 arasında belirlenmiştir [39]. Esansiyel hipertansiyon multifaktöriyal etyolojiye sahip heterojen bir bozukluktur. Meta analizlerde çeşitli gen bölgeleri incelendiğinde, sistolik ve/veya diastolik KB'yi belirleyen 29 tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur [40]. Hipertansiyonun nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle sendromu olarak sayılabilir [41]. Bu sendromların ortak özelliği sodyum tutulumundaki anormal artış, kan basıncı yüksekliğinin erken yaşta ortaya çıkması, HT ile ilişkili hedef organ hasarı, morbidite ve mortalitenin erken yaşta görülmesidir. Mendelien geçiş ile açıklanabilen bazı genetik hipertansiyon nedenleri [42] tablo 7 'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Genetik Hipertansiyon nedenleri

Genetik Hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artışı
Adrenal hiperplazi V	Alfa -hidroksilaz eksikliği
Adrenal hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Böbrek yetmezliği
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Bartter sendromu	Hiperaldosteronizm
Liddle sendromu	Epitelial sodyum kanalı bozukluğu
Fabry hastalığı	Renal arterioller darlık
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artışı, böbrek yetmezliği
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

2.1.3.2 Fetal Gelişim

Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. fetal hayatta beslenme bozuklukları düşük doğum ağırlığına neden olarak nefron sayısında azalma yaparak yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon gelişimi için yüksek risk taşımaktadır.

Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'a neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir [43].

2.1.3.3 Renal Sodyum tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon patofizyolojisinde renal sodyum metabolizması önemli rol oynar. Esansiyel hipertansiflerde sodyum itrahında defekt mevcuttur. Basınç

natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü azaltmak için daha yüksek KB'na ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisi bunun muhtemel sebepleridir. Sodyum hassasiyeti bireyler arasında farklılık göstermektedir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde olmasına karşın beyaz ırkta bu oran %50–60 civarındadır. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış daha fazla bulunmuştur [44].

2.1.3.4 Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Bu hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde artış, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır [45].

Hayvanlarda anjiyotensin II ve siklosporin gibi vazokonstrüktörlerin intravenöz infüzyonu sodyum duyarlı hipertansiyonla sonuçlanmıştır. Bu gözlemler, nefron yapısı ve fonksiyonunun heterojen olmasının hipertansiyon patogeneziinde önemli bir rol oynadığı göstermektedir [46]. HT hastalarında kalıcı vazomotor alarm reaksiyonlarının yaygın olarak ortaya çıkabileceğine inanılır [47]. Artan katekolamin düzeyin direk olarak veya renin salınımını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek bulunmuştur [48]. Hipertansiyon hastalarında psikik travma gibi durumlarda ciltte ve visseral organlarda vazokontrüksiyon ve kaslara giden kan akımında artış olduğu bilinmektedir. Trankilizanlar, anestezi ajanları, otonom sinir sistemi blokörleri ve sempatektominin hipertansiyon üzerinde olumlu etkileri iyi bilinmektedir. Hayvanların yüksek sodyumlu diyetle beslenmeleri halinde hipertansiyon gelişir. Bu bulgular normal basınç natriürez ilişkisini bozarak böbrek hasarıyla indüklenen kronik hipertansiyona yol açabileceği aşırı sempatik sinir sistemi aktivitesi olasılığını desteklemektedir [49]. Sempatik Sinir sistemi (SSS) ile renin sistemi gibi daha uzun süreli pressör mekanizmaların tam olarak anlaşılması hipertansiyonun patogenezi ve kan basıncı regülasyonunun temelini oluşturabilir [50]. Visseral obesitesi olanlarda periferik obesitesi olanlara göre Sempatik Sinir Sistemi aktivitesi daha fazladır. Yüksek kalp hızı ile obesite, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi metabolik anormallikler gelişmesi olasıdır [51]. Ayrıca istirahat halindeyken kalp hızının

yüksek olması hipertansiyonlu hastalarda kardiyovasküler mortalitenin artışına sebep olur [52].

2.1.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu ve Dipper-Nondipper Hipertansiyon

AKMB kişinin kan basıncını uyku dahil günlük aktiviteleri esnasında 24 saat boyunca ölçen otomatik kaydeden cihazlar yardımı ile yapılır. Otomatik kan basıncı ölçümü için mevcut çeşitli cihazlar (çoğunlukla osilometrik) hastaların normal yaşamlarını devam ettirirken kan basınçlarının takip edilebilmesini sağlamaktadırlar. Bu aygıtlar, 24 saatlik ortalama kan basıncı ve daha kısıtlı dönemlerdeki (örn. gündüz, gece veya sabah) ortalama değerler hakkında bilgi vermektedir [53]. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri birbiriyle ilişkilidir; ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir [54]. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu yapan çeşitli cihazlar mevcuttur. Bu cihazlar pille çalışır ve kaydettiği verileri bir program aracılığı ile rapor halinde alınmasını sağlar. Ayaktan kan basıncı yapan cihazlar rutin olarak uyku arasındaki kan basıncını ölçer ve kalp ritmi ile kan basınçlarının sirkadiyan değişiklikleri hakkında bilgi verir. Normotansif ve hipertansif hastaların AKBM takiplerinde bu kişilerin kan basıncının %80 olguda uyku esnasında gün içindeki ortalama kan basıncı değerlerinden >%10 düşüş gösterdiği izlenmektedir [40]. Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün \geq %10 olan gruba "dipper", düşüşün $<$ %10 olduğu gruba ise "nondipper" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara "reverse dipper" denilmektedir. Ayaktan kan basıncı ölçümleri ile "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon terimleri literatüre girmiştir. Ayaktan kan basıncı monitörizasyonu değerleri hipertansiflerde hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile örtüşür. Nondipper hipertansif hastalar geceleri kan basıncı değerleri en az %10 düşen dipper hipertansif hastalara kıyasla kardiyovasküler olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar [41].

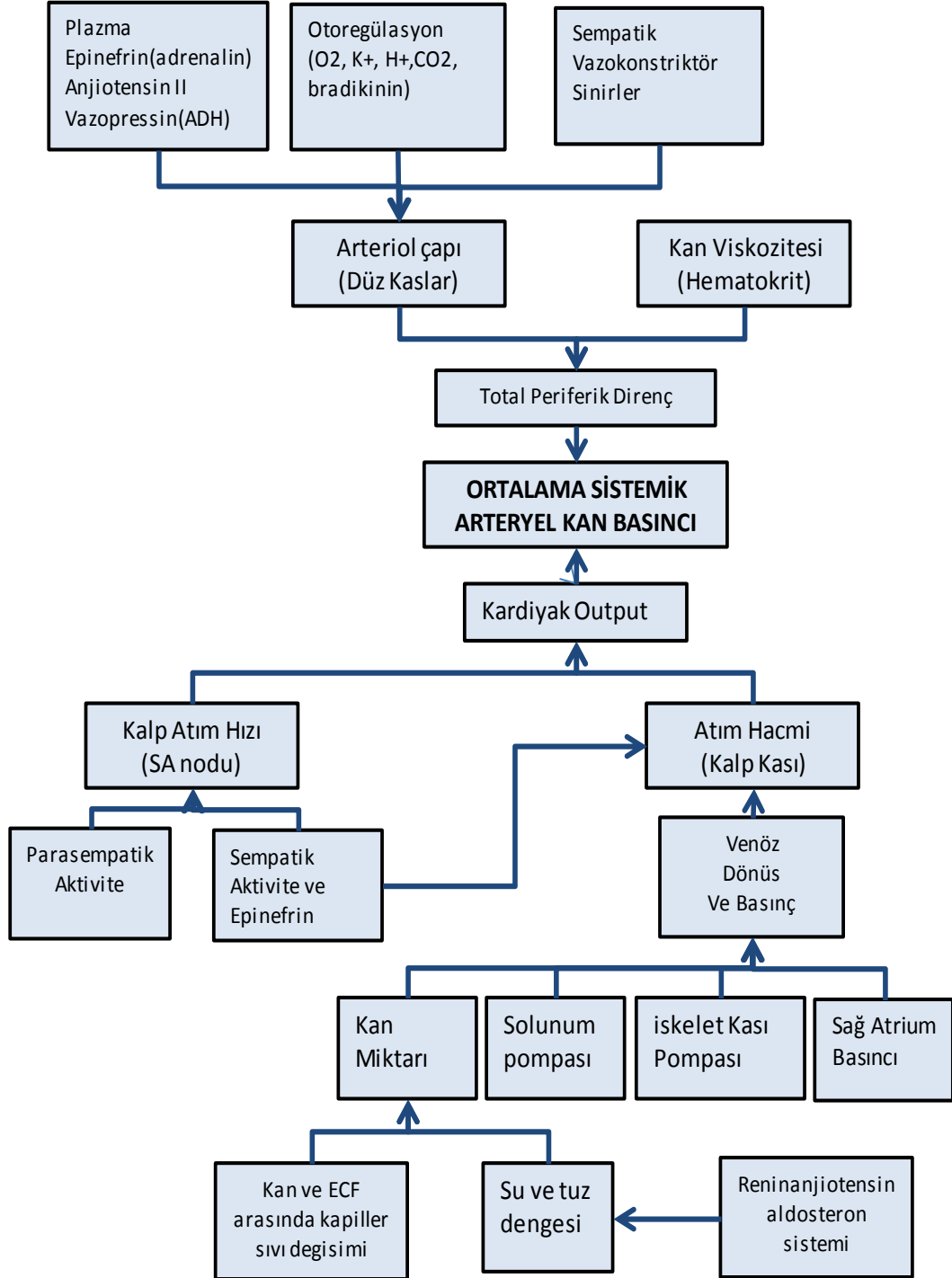
AKBM Kullanım Alanları

- Hedef organ hasarı bulunmayan beyaz yaka hipertansiyonunun tespiti
- Refrakter ya da dirençli hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Epizodik (en az günde bir) hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Hipotansiyon ile ilişkili semptomların değerlendirilmesi
- Antihipertansif tedavinin 24 saatlik etkinliğinin değerlendirilmesi
- Otonom disfonksiyon ile seyreden hipertansiyonun değerlendirilmesi
- Nokturnal hipertansiyon tanısı
- Gebelik esnasında hipertansiyon takibi

2.1.5 Ev Ölçümleri

Evde ölçülen kan basıncı düzeyleri herhangi bir sağlık merkezinde ölçülenden genellikle daha düşüktür (yaklaşık 5-12 / 5-7 mmHg). Birkaç günlük bir dönem için ev ölçümleri ortalaması alındığında, bu değerler bazı avantajlara sahiptir. Özellikle anlamlı beyaz gömlek etkisinden uzaktır. Daha fazla tekrarlanabilir ve hedef organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörebilir [55]. Ek olarak hastanın tedavi rejimlerine uyumunu artırarak daha iyi bir kan basıncı regülasyonu sağlayabilir. Güvenilir ev ölçümleri, sağlık kurumlarına olan başvuruları azaltacağından maliyeti de düşürebilir.

Şekil 1: Kan Basıncı Regülasyonu



2.2 ENDOTEL

2.2.1 Endotel Fonksiyonları

Endotel vasküler homeostazın ana düzenleyicisidir; düz kas hücre proliferasyonu, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon, trombogenez ve fibrinoliz arasındaki dengeden sorumludur [11]. Endotel çeşitli görevleri olan ve birçok mediatörün salındığı bir organdır. Endotelden salınan primer vazodilatörler endotel kaynaklı geveticisi faktör (EDRF) ve prostasiklidir [12]. Düz kas hücrelerinde prostasiklin adenilsiklaz- cAMP oluşumu ile NO guanilsiklaz-cGMP ise gevşemeye neden olur [13]. NO, monositlerin ve nötrofillerin adhezyonunu inhibe ederek endotelde antiinflamatuvar etki yapar. Ayrıca LDL'nin oksidasyonun önleyerek oskidatif aterojenik etkilerini engeller [14]. Endotel hücreleri mekanik strese , shear strese ve oksijen basıncındaki değişimlere oldukça duyarlıdır.

Tablo 8 : Endoteli etkileyen maddeler

Vasodilatatörler	Vazokonstriktörler
Nitrik Oksit(NO) Endotheliumderivedrelaxing factor (EDRF) Hiperpolarizan faktörler Prostasiklin Bradikinin Asetilkolin	Endothelin Angiotensin II Thromboksan A2

2.2.2 Endotel Disfonksiyonu

Endotel disfonksiyonu çeşitli uyarılara karşı endotel tabakasındaki vazodilatasyon yanıtının bozulmasıdır. Lökosit, trombosit ve düzenleyici maddelerle endotel arasındaki ilişkideki anormalliklerde endotel disfonksiyonuna yol açar [56]. Endotel disfonksiyonu ayrıca kardiyomiyopatiler, vaskülitler, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi birçok hastalığın patogeneğinde de rol oynar.

Sağlıklı endotelde endotele bağımlı NO salınımı sayesinde asetilkoline yanıt vazodilatasyondur. Endotel fonksiyon bozukluğunda karşılıksız kalan muskarinik düz kas aktivasyonu vazokonstriksiyona yol açar. Endotel hücrelerinin ürettiği en önemli vazoaktif madde nitrik oksittir. NO inflamasyonu, vasküler düz kas proliferasyonunu,

platelet adezyonunu ve doku faktörü salınımını önler. NO vasküler tonus ve reaktivitenin devamında anahtar roldeki endotel kaynaklı faktördür. NO bazal koşullarda anjiotensin II ve endotelin-1(ET-1) gibi potent vazokonstriktörlere karşı düz kas gevşemesini sağlayan esas moleküldür. NO, vasküler endotel hücrelerinde L-argininden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimiyle oluşmaktadır. Bu enzimin kofaktörleri NADP, FAD, FMN, tetrahidrobiopterin ve kalmodulindir. NO oluşumunu katalizleyen 3 farklı NO sentaz (NOS) izoformu vardır [57]. Endotelial NOS ve nöronal NOS kalsiyuma bağımlı enzimlerdir. Bu enzimler intrasellüler kalsiyum (Ca²⁺) yoğunluğunun yükselmesiyle aktive olur. İndüklenebilir NOS ise kalsiyuma bağımlılık göstermez. İndüklenebilir NOS diğer iki enzime göre daha fazla miktarda ve daha uzun süreli salınır. Kanın damar yüzeyinde sheer stres etkisi de NO üretimini uyarır. NO endotelde oluştuğundan sonra damar düz kasında guanilatsiklaz enzimini aktive edip siklik guanilat monofosfat (cGMP) oluşumunu artırır [57]. cGMP düz kas hücresi içindeki cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder ve sonuç olarak hücre içi Ca²⁺ miktarı azalır ve düz kas hücresinde gevşemeye yol açar .

Tablo 9 :Endotel disfonksiyonu yapan nedenler

<ul style="list-style-type: none"> · Ateroskleroz · Tip I ve Tip II diyabet · Hiperkolesterolemi · Hiperglisemi · Düşük HDL kolesterol · Akut postprandiyalhiperglisemi · Yüksek Lipoprotein a · Aktif-pasif sigara içiciliği · Dilatekardiyomiyopati · Hipertansiyon · Chagas hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> · Hiperhomosisteinemi · Yaşlanma · Post menapozal kadınlar · Vaskülitler · Transplantasyon ateroskleroza · Sendrom X · Preeklampsi · Variantangina · Pulmoner hipertansiyon · İnsulin rezistansı · Metiyonin yüklemesi
---	--

2.2.3 Endotel fonksiyonu ölçme yöntemleri

Endotel kardiyovasküler sistemin en önemli yapı taşıdır. Endotel disfonksiyonuna bağlı klinik bulgular ortaya çıkmadan önce endotel disfonksiyonun başladığı uzun bir prelinik dönem vardır ; bu yüzden bu dönemin tespiti morbidite ve mortalite açısından önem teşkil etmektedir [58]. Endotel disfonksiyonu tanısı için

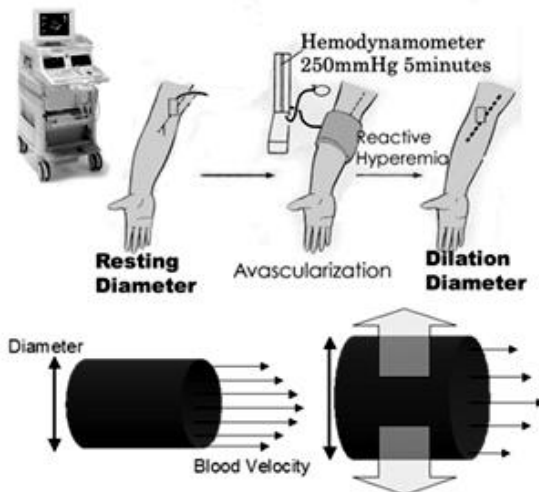
endotele bağılı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin prelinik olarak tespiti önem kazanmıştır. Bu testlerin güvenilir, invaziv olmayan, kolayca ulaşılabilecek, sublinik ateroskerozu tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Şu an pratikte böyle bir test var olmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır [20]. Endotel işlevinin dolaşımdaki belirteçleri: Asimetrik dimetilarginin (ADMA) ,Doku plazminojen aktivatörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1, Endotelin-1,VonWillebrand faktörü ve Adezyon molekülleri olarak sayılabilir.

Ultrasonografik yöntem

En çok ve en kolay uygulanan yöntemdir. Koroner akıma bağılı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için belli şartlar işlemiden önce oluşturulmalıdır. İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir. Brakiyal arterde akımı uyararak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi ortaya çıkar. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağılı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir. ABG'nin>%10 olması endotel fonksiyonlarının korunduğunu, <%10 olması ise endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösterir[59].

$$\text{FMD} = \% \left(\frac{\text{Hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{Bazal çap}}{\text{Bazal çap}} \right)$$

Şekil 2 : Akıma Bağılı Dilatasyon Ölçümü



2.2.4. Hipertansiyon ve Endotel Disfonksiyonu

Hipertansiyonda gözlenen damar tonusunda artışın temelinde endotel tarafından salgılanan vazodilatatör ve vazokonstriktör maddeler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür.

Hipertansiyonda NO'nun rolü; Hipertansiyon endotel ilişkisinde üzerinde en çok yoğunlaşan endotel kökenli NO; asetilkolin, bradikinin ve mekanik streslere ikincil, damar endotelinden salınır. NO vasküler tonusu ve kan basıncını düzenlemenin yanı sıra, uyarılmış düz kasın gevşemesini sağlamakta, trombositlerin endotele adezyonu ve agregasyonunu baskılamakta ve düz kasın proliferasyonunu baskılamaktadır [60].

NO güçlü bir vazodilatör ajandır. Ayrıca trombositlerin adezyonunu ve agregasyonunu inhibe eder, hücre göçünü ve damar düz kas proliferasyonunu baskılar. NO endotel hücrelerinden kan basıncı değişiklikleri gibi değişik uyarılara yanıt olarak serbest bırakılır. Artmış kan basıncı NO salınımını uyarır ve kan basıncının düşmesi ile NO salınımı inhibe olur [61]. Bazı araştırmalarda endotel disfonksiyonunun bir sonucu olarak hipertansiyonun meydana geldiği ileri sürülmüştür [62]. Kan basıncı regülasyonu için bazal NO salınımı gereklidir. NO salınımının inhibisyonu kan basıncının artmasına neden olur. Artmış kan basıncı sol ventrikül hipertrofisi, fibrozis ve sol kalp yetersizliğine neden olur. NO artışı kalbi hipertrofiye karşı koruyan bir mekanizmadır. Ayrıca NO natriüzezi düzenleyerek hipertansiyonda kan basıncı düşüşü sağlar .

Arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda hem önkol dolaşımında [63] , hem de koroner vasküler yatakta [16] asetilkoline yanıt olarak endotel ilişkili vazodilatasyon bozulmuştur. Endotel ilişkili vazodilatasyon insan önkolunda ve koroner vasküler yatakta birbiriyle kuvvetli biçimde koreledir[19]. Hipertansif hastalarda bazal NO aktivitesi azalmıştır [64]. NO salınımındaki değişikliğin hipertansiyonun oluşumundaki karmaşık patofizyolojide primer rol oynadığı mı yoksa hipertansiyona ikincil gelişen endotel fonksiyon bozukluğunun bir göstergesi mi olduğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Hipertansif bireylerde ise bazal nitrik oksid (NO) üretiminin azaldığı gösterilmiştir [65]. Antihipertansif tedavi ile asetilkoline karşı verilen vazodilatatör yanıtın geri dönmesi endotel fonksiyonunda da düzelmeye işaret etmektedir. Hipertansif hastalarda endotel işlev bozukluğu

sonucunda artan serbest oksijen radikalleri NO'in damar duvarı üzerindeki yararlı ve koruyucu etkilerini ortadan kaldırmaktadır.

Oksidatif stres, kardiyovasküler sistemde NO'in biyoyararlanımını azaltır ve damarlarda vazokonstriksiyona yol açarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Oksidatif stres, difüzyona uğrayabilen NO konsantrasyonunun azalmasına yanı sıra endotelial NOS kofaktörlerinin de konsantrasyonlarının azalmasına neden olur. Bu azalmanın sonucu olarak da NOS üzerindeki negatif etki daha da artar ve süperoksit ile peroksinitröz asit üretimi hızlanır. Peroksinitröz asit konsantrasyonunun artmasının önemli 2 sonucu biyoaktif NO kaybı ve oksidatif strese artıştır. Bunun sonucu olarak lipid peroksidasyonu, oksidatif nitratlanma hasarı, sitotoksikite, DNA hasarı ve enzim inaktivasyonu gerçekleşir.

Higashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, endotel kökenli vazodilatasyonun bir göstergesi olan reaktif hipereminin normotansif bireylere göre hipertansiflerde daha bozuk olduğu ve ACEI ile tedavi edilen hipertansif hastalarda reaktif hipereminin kalsiyum kanal blokörleri, beta blokör ve diüretik kullanan hastalara göre daha fazla korunduğu gösterilmiştir [66]. ACEI, anjiyotensin II üretimini azaltarak, bu molekülün membran ilişkili NADH/NADPH oksidazı aktive etmesini inhibe etmektedirler. Bu sayede NO inaktivasyonu ve toksik peroksinitrit üretimi baskılanmaktadır. ACEI tedavisi ile Anjiyotensin II üretiminde azalma ile NO düzeyinde artış görülmektedir.

2.3.1 AORTİK VE ARTERYEL STİFFNESS HİPERTANSİYON İLİŞKİSİ

Arteriyel stiffness (sertlik) damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyel stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, DM, hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir [21, 67, 68]. Artmış aortik stiffness yaygın aterosklerotik damar tutulumunun belirtisidir [22]. Hipertansiyon artmış arteriyel sertlik ile ilişkilidir.

Arteriyel ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arteriyel sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteriyel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteriyel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arteriyel ağdaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır[23]. Arteriyel sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir [24]. Arteriyel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir

göstergesidir [25]. Dijital volüm nabzı (DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index) belirlenir[23].

Şekil 3: Digital Volüm Nabzı (DVP)



DVP dalga formu vasküler yapıdaki lokal değerlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (SI ile hesaplanır) belirlenir. SI PWV ile çok benzerlik gösterir ve RI sistemik vasküler tonusu ile belirlenir

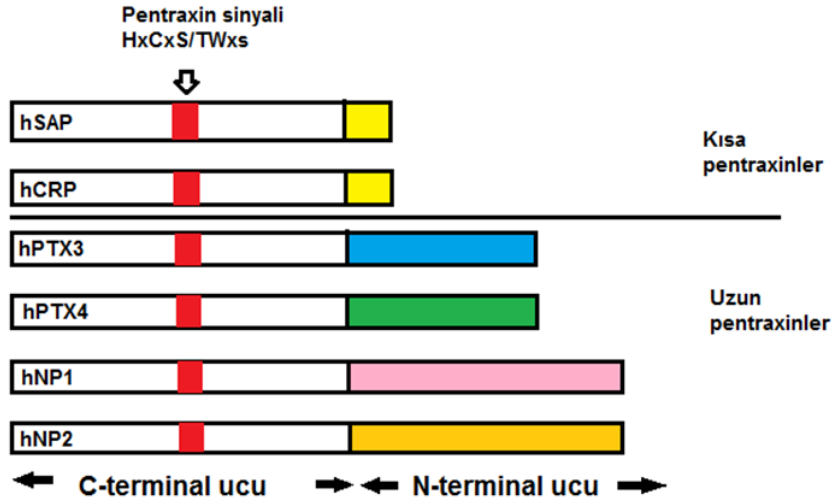
2.4.1 PENTRAXİN 3 (PTX3)

Pentraksinler, multimerik yapıdan oluşan akut faz proteinleridir. Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılırlar. CRP ve serum amiloid P(SAP) klasik kısa pentraksinlerdir. Pentraksin-3 uzun pentraksinlerin prototipidir. Pentraksinler C terminalinde Hxcxs/Twxs kalıntısını paylaşan kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki alt aileye ayrılırlar [69]. Uzun pentraksinler C terminaline bağlanmış ilişkisiz N terminalinin varlığı ile kısa pentraksinlerden ayrılırlar(Şekil 4).

Pentraxin-3 (PTX3); pentraksin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. inflamasyon sonucu endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteindir [54]. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmeye başlar ve ortalama 7,5 saat sonra en yüksek değerine ulaşır ve ortalama 3-5 gün içinde normale döner. Normal plazma konsantrasyonu 3-0,25ng/ml'dir [55]. CRP karaciğerden salınıp ve lokal inflamasyona sistemik yanıtı gösterirken PTX3 direk hasarlı doku tarafından salınıp vasküler yapının inflamatuvar durumunu direk yansıtır (Şekil5). Çalışmalarda

kardiyovasküler hastalıkları belirlemede CRP'den duyarlı olduğu gösterilmiştir [56, 57].

Şekil 4: Pentraxin yapısı



İnsan PTX-3 geni, insan kromozomu 3 bandı q 25'de lokalize olup, 2 intron tarafından 3 ekzona ayrılmıştır. İlk 2 ekson kodu sırasıyla lider peptidve proteinin N-terminal alanı içindir ve 3. ekzon pentraksin alanını kodlar ki bu da pentraksin ailesinin diğer üyelerini olarak ayırt etmemizi sağlar [70].

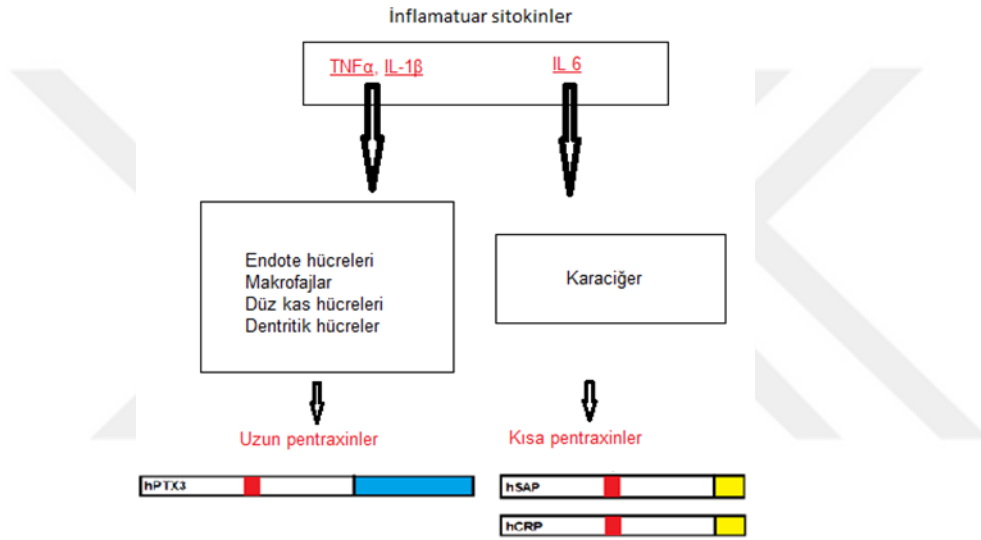
PTX-3 proteini, 17 aminoasitlik bir sinyal peptidi içeren 381 aminoasit uzunluğundadır. Protein yaklaşık 40,165 dalton moleküler ağırlığındadır ve diğer bilinen aminoasitlerle ilişkisiz, 178 aminoasitlik N-terminal parça ile eşleşmiş 203 aminoasitlik C-terminal pentraksin-benzeri bölgeden oluşur. C-terminal bölgesi klasik pentraksinlere benzer. PTX-3'ün 210 ve 217'inci aminoasit pozisyonundaki 2 sistein, pentraksin ailesinin tüm üyelerinde korunmuştur. Doğal koşullar altındaki jel elektroforez; PTX-3 protomerlerinin multimerik formlarının bir araya gelmesi ile oluştuğunu göstermiştir. İnsan ve murin PTX-3'ü kromozom 3'ün (q24-28) aynı bölgesinde lokalize olarak, yüksek oranda korunmuştur. Her iki protein 381 aminoasit uzunluğunda ve %82 özdeş aminoasit, %92 korunmuş aminoasiti paylaşmaktadır. Modele göre, PTX-3 pentraksin alanı ile SAP'ın 3 bükümünde "β-strain" ve "alfa-helikal" segmentlerinin hemen hemen tümü korunmuş olarak birbiri ile uyumludur [71, 72].

PTX3 kompleman komponentlerinden C1q'ya bağlanarak, klasik kompleman yolunun aktivasyonunu sağlar[73]. Ayrıca PTX3 apoptotik hücrelere, seçilmiş patojenlere, hücre dışı matriks proteinlerine ve damarsal büyüme faktörüne bağlanır.

PTX3'ün inflamasyon ve doğal bağışıklığın şiddetlenmesine aracılık ettiği ve endotel hücre fonksiyonları ile de sıkı ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir [74].

Yapılan bir çalışmada koroner arter hastalarında plazma PTX3 düzeyleri yüksek olan hastalarda akıma bağlı dilatasyon (FMD) değerlerinin düşük olduğu ve PTX 3 değerleri ile FMD arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve PTX3 düzeylerinin endotel fonksiyonunu göstermede potansiyel bir biyomarkır olduğunu belirtilmiş [75].

Şekil 5 : Pentraxin ailesi



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi ilaç dışı klinik araştırma Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde hipertansiyon ön tanısıyla değerlendirilen 18 yaş ve üzeri erkek ve kadın bireyler seçildi. Başvuran hastalara 24 saat ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) sonucunda hipertansiyon tanısı konulmuş hastalar ve normotansif olgular sınıflandırıldı. Bu hastalara hipertansiyon tanısı 2013 ESC Arteriyel hipertansiyon kılavuzunda yer alan 24 saat AKBM eşik değerleri dikkate alınarak konuldu. Hipertansif gruptaki hastalar yeni tanı almış veya bir süredir HT

tanısı almış ancak medikal tedavi altında olmayan hastalardı. Çalışmaya dahil edilmiş olan hipertansif hastanın 24 saat AKBM gece ve gündüz ortalamaları değerlendirilerek dipper , non-dipper , olarak gruplandırıldı.

Çalışmaya dahil olan tüm hasta ve sağlıklı bireylere bilgilendirilmiş onam formu okutuldu ve olgulardan yazılı onamları alındı.

3.2. Dışlama kriterleri

- Diabetik hastalar.
- Tiroid fonksiyon bozukluğu saptanan hastalar
- Daha önceden bilinen yada yapılan tetkikler esnasında ortaya çıkan periferik ve/veya koroner arter hastalığı varlığı saptanan hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Çalışmaya uyumu kısıtlayabilecek psikiyatrik hastalığı bulunanlar
- Akut inflamatuvar hastalığı olan hastalar
- Kollajen doku hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları, akut infeksiyonlar,
- Kardiyomyopatiler
- Kalp kapak hastalığı olan hastalar
- Kalp yetmezliği
- Orta ve ciddi düzeyde kalp kapak hastalığı bulunanlar
- Hormon replasman tedavisi alan hastalar
- Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar
- Kronik böbrek hastalığı olan hastalar
- 18 yaşından küçükler
- Daha önceden bilinen sekonder hipertansiyon nedenlerinden biri veya birkaçı bulunanlar (renal arter darlığı, renal parankimal hastalık, polikistik böbrek hastalığı, endokrin bozukluklar, aort koarktasyonu vs.)
- Daha önceden atrial fibrilasyon ve atrial flutter tanısı olanlar.

3.3. Çalışma Yöntemi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin önce demografik özellikleri kayıt altına alındı. Ayrıntılı anamnezin ardından medikal tedavi altında olanlar, sekonder hipertansiyon tanısı olanlar ve diğer dışlama kriterlerine dahil olan hastalar çalışma

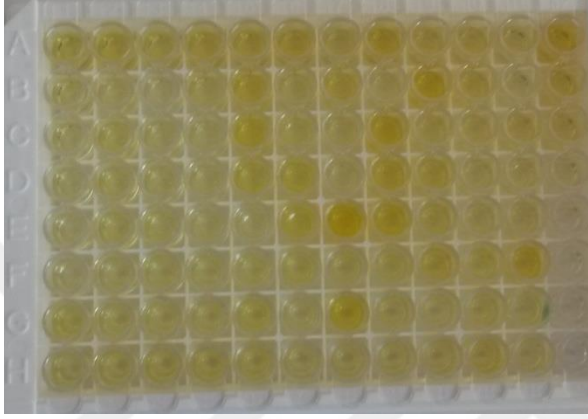
dışı bırakıldı. Genel sistemik muayenesi yapıldı. Sabah açlık ağırlık tayini, umblicus hizasından bel çevresi ölçümü yapıldı. Genel sistemik muayenesi özellikle palpasyonla periferik nabızlar, oskültasyonla her iki karotis arter ve renal arter trasesi ve kardiyak dinleme odakları muayene edildi. Tüm hastalar en az 15 dakika sezsiz ve rahat bir şekilde dinlendirildikten sonra oturur pozisyondayken sağ koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile kan basıncı ölçümü yapıldı. Ardından sol koldan sfigmomanometrik tansiyon aleti ile ikinci kan basıncı ölçümü yapıldı. Fizik muayene sonrasında kardiyak inceleme amaçlı elektrokardiyografi (EKG), serum biyokimya (lipit paneli, troid fonksiyon testleri, elektrolitler, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve hormonlar) ve hemogram tetkikleri yapıldı. PENTRAXİN 3 (PTX 3) düzey tayini için gerekli olan EDTA'lı tüpe 2-3cc kan örnekleri alındı. 30 dakika içerisinde 2-8 °C'de 5000xG hızında 5 dakika santrifüj edildikten sonra süpernatantlar dikkatli şekilde toplandı. Hemolizli ürünler çalışmadan çıkarıldıktan sonra -80 °C de saklanmak üzere depolandı. Tüm bu olgulara 24 saatlik AKBM takıldı, ölçümler kayıt altına alındı. Tüm hastalara detaylı transtorasik ekokardiyografi incelemesi, brakial arterden akıma bağlı genişleme ile endotel fonksiyonlarına yönelik ölçümler ve arteriyel sertlik için nabız dalga analizi yapıldı.

3.4. Pentraxin 3 Düzeyinin belirlenmesi

Human PTX 3/TSG-14 (Pentraxin 3, Long) ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) kiti Katolog No: E-EL-H1574 Elabscience® made in chine ELISA testi kullanılmıştır. Test aralığı 0,31-20 ng/mL dir. Bu ELISA kitindeSandiwh-ELISA metodu kullanılmıştır. Bu kit doğal ve rekombinant Human PTX 3 düzeylerini belirler. -80 derecede muhafaza edilmiş plazma örnekleri oda ısısında çözülerek ve tekrar santrifüj edilerek çalışılmaya hazır hale getirildi. Referans standartla 15 dakika öncesinde hazırlandı. Kit de hazır olarak Pentraxin 3'e özel antikor ile kaplanmış mikro-plateler mevcuttur. 100µL Standart ve olgu numuneleri uygun mikro platelere ilave edildi. Ardından 37 °C de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra 100µL biotinlenmiş antikor ilave edildi 37 °Cde 1 saat inkübasyona bırakıldı. Ardından tüm microplateler aspire edildi. EX50 Bio-Tek tam otomatik mikroplate yıkama cihazı ile 3 kere yıkandı. Son yıkamanın ardından microplateler aspire edildi ve kurulama kağıdı ile kurutuldu. Sonra 100µL Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) eklendi. Tekrar 37 °C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. Bu işlemi takiben ardından tüm microplatelere aspire edildi ve yıkama prosedürü 5 kez tekrarlandı.

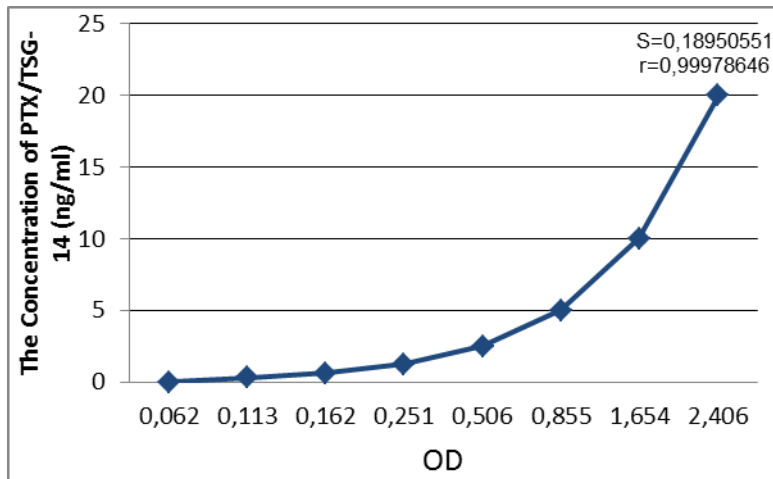
Sonrasında 90µL substrat solusyonu tüm microplatelere eklendi. Işıktan korunarak 37°C de 15 dakika inkübasyona alındı. Pentraxin İçeren platelerde biotin antikoru ve Avadin-Horseradish Peroxidase (HRP) ihtiva edenler mavi rengi oluşturdu. Takiben enzim substrat reaksiyonunu sonlandırmak için sülfirik asit içeren 50µL solusyon eklendi. Mavi renk sarıya döndüğü gözlemlendi (**Şekil 6**).

Şekil 6:Enzim substrat reaksiyonun stop solüsyonu ile sonlandırılması



Optik dansite (OD) spektrofotometrik olarak 450 nm +/- 2 nm dalga boyunda M Quant Biotek marka microplate okuma cihazında ölçüldü. Elde edilen OD değerleri testin içeriğindeki grafikden ng/dL (**Grafik 3**)olarak hesaplandı.

Gafik 3: PTX 3 Optik dansite değerlerini ng/dl karşılığı



3.5 AKBM Değerlendirmesi

Esansiyel hipertansiyon ön tanısıyla kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalara 'GE Tonoport Vmade in Berlin Almanya marka AKBM cihazı ile sol brakial arterden kan basıncı ölçecek şekilde sol kola takıldı. Gündüz saatlerinde 30 dakika aralıklarla, gece saatlerinde 60 dakika aralıklarla 24 saat ölçüm yapılması için AKBM cihazı programlandı. Gece başlangıç saati 22.00 olarak alındı. 24 saat sonra kayıt cihazı çıkarılarak kan basıncı verileri cihazın kendi programında incelendi ve hastaların 24 saatlik AKBM sonuçları değerlendirildi. Gece, gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değereri ESC/ESH 2013 hipertansiyon klavuzuna göre gece sistolik kan basıncı düşüşüne göre hastalar iki gruba ayrıldı. İlk gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü \geq %10 olan 38 'dipper' hasta, ikinci gruba gece sistolik kan basıncı düşüşü $<$ %10 olan 52 'nondipper' hasta alındı. Aynı hastalar grade 1 ve grade 2 hipertansif olarak sınıflandırıldı.

3.6 Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Brakial arter doppler ultrasonografisi tetkiki için 'Ge-Vivid 7 Pro, General Electric, Florida, ABD' ultrasonografi cihazı ve 12 L doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Değerlendirme sırasında Coretti ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak yapıldı [76]. Hastalar aç olarak 30 dakika dinlenme sonrasında ve supin pozisyonda iken brakial arter antekübital çukurda tesbit edilerek brakial arter işaretlendikten sonra aynı yerden ölçümler yapıldı. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakial arterin çapı ve doppler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan yerin 5 cm üzerinden tansiyon aletinin manşonu sarılarak sistolik basıncın 40 mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirildi ve bu konumda 5 dakika tutulduktan sonra manşon hızla indirildi. Manşon indirildikten 30 saniye sonra alınan brakial arter çap ve doppler akım ölçümleri yapıldı ve hiperemi fazı olarak kaydedildi. ABG, hiperemi fazı damar çapı ile bazal damar çapı farkının bazal damar çapına oranını yüzde olarak ifade edilmesi ile elde edildi.

3.7 Dijital Volüm Nabzı Ölçümü(Arterial Stiffness Değerlendirmesi)

Arterial stiffness ölçümü, stiffness index (SI) ve reflection index (RI) fotoplethismografi cihazı (Pulse Trace PCA 2, Micro Medical, Rochester, England) ile elde edildi. The Pulse Trace probu işaret parmağına konuldu. Ölçümler oturur ya da supine pozisyonda alındı. Dijital Volüm Nabzı (DVP) ölçümünde SI kişinin boyunun arterial sistemdeki yansıyan dalga ile direkt dalga arasındaki gecikme süresine (Pulse propagation time [PPT]) bölünmesiyle hesaplanır[77, 78].

3.8 İstatistiksel İncelemeler

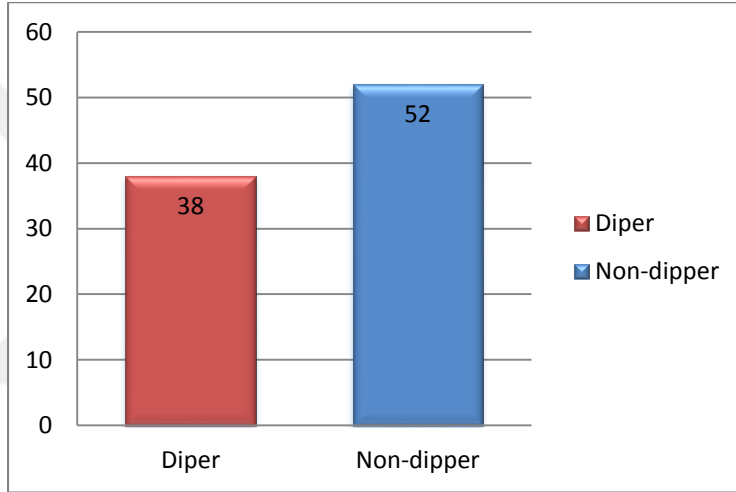
İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri *Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi* ile incelendi. Dağılımları normal olan veriler ortalama± SD ifade edilerek *Student t testi* ile değerlendirildi. Dağılımları normal olmayan veriler median (%25-%75) olarak ifade edilerek Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

3.9 Etik Kurul Onayı

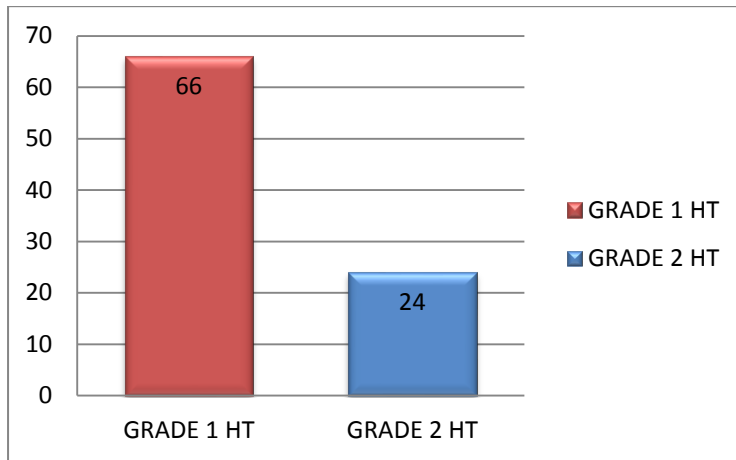
Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 13.01.2014 tarihinde 02/01 numarası ile yazılı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

2013 – 2014 yıllarında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Kardiyoloji Anabilim dalına başvuran ve Hipertansiyon tanısı alan 240 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Değerlendirmeye alınan hastalarda çalışmaya dahil edileme ve dışlama kriterlerine göre en son itibarıyla 90 hasta (Min yaş :23 Max yaş: 89 Ortalama 56 ± 12.8) üzerinde çalışma gerçekleştirilmiştir. Bunların 38'i dipper hipertansif (%42) hastalar,52' si nondipper hipertansif (%58) grubundan oluşmaktadır (**Grafik 4**). Yine aynı hastalar Grade 1 ve Grade 2 hipertansiyon diye sınıflandırıldığında 66 hasta grade 1(%73) , 24 hasta grade 2 (%27) grubundan oluşmaktadır (**Grafik 5**).



Grafik 4: Hipertansif hastaların dipper ve non-dipper dağılımı



Grafik 5: Hipertansif hastaların Tansiyon evrelerine göre dağılımı

4.1. Demografik Özellikler

Yapılan demografik analizde hastalar dipper-nondipper olarak ayrıldığında yaş($p=0.447$), boy($p=0.570$), kilo($p=0.578$), vücut kitle indeksleri($p=0.427$), ve bel çevresi ($p=0.870$), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 11**). Hastalar grade 1 HT - grade 2 HT olarak ayrıldığında boy ($p=0.014$) grade 2 HT grubunda anlamlı olarak düşük; vücut kitle indeksleri ($p=0.012$) grade 2 HT grubunda anlamlı olarak yüksek; bel çevresi ($p=0.007$) grade 2 HT grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. Diğer demografik özellikler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 12**).

Tablo 10: Tüm grubun demografik verilerini ortalaması

HASTALAR N=90	
YAŞ	56.29 ± 12.827
BOY	164.91 ± 9.462
KİLO	80.26 ± 12.849
VKi	29.7 ± 5.3
BEL ÇEVRESİ	100.75 ± 15.09

Tablo 11: Dipper ve Nondipper hastaların demografik özelliklerin kıyaslanması

	DİPPER N=38	NONDİPPER HT N=52	P
YAŞ	57.50 ± 12,58	55.40 ± 13.04	NS
BOY	165.58 ± 8,66	164.42 ± 10.05	NS
KİLO	79.37 ± 12,89	80.90 ± 12.9	NS
VKi	29.15 ± 5,65	30.05 ± 4.99	NS
BEL ÇEVRESİ	100.44 ± 16,0	100.98 ± 14.55	NS

Tablo 12:Grade 1 HT Grade 2 HT hastaların demografik özellikleri

	GRADE 1 HT N=66	GRADE 2 HT N=24	P
YAŞ	56.33 ± 13.44	56.17 ± 11.22	NS
BOY	166.38 ± 9.42	160.87 ± 8.49	0.014
KİLO	79.68 ± 12.70	81.83± 13.38	NS
VKi	28.83 ± 4.48	31.96 ± 6.57	0.012
BEL ÇEVRESİ	98.18 ± 14.33	107.83 ± 15.16	0.007

4.2. Biyokimyasal Özellikler

Gruplar dipper ve nondipper olarak sınıflandırıldığında hemoglobin, hemotokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, Na, Cl, üre, kreatinin, AST, ALT, trigliserit, total kolesterol, LDL ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HDL düzeyleri ise nondipper HT gruptadipper HT gruba göre anlamlı düşük saptanmıştır (**p=0.05**) (**Tablo 13**). Gruplar Grade 1 HT ve Grade 2 HT olarak sınıflandırıldığında beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, glukoz Na,, Cl, üre, kreatinin, AST, ALT, trigliserit, total kolesterol, HDL , LDL ve TSH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hemoglobin (**p=0.04**) ve hemotokrit (**p=0.025**) düzeyleri ise Grade 2 HT grupta Grade 1 HT Gruba göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**Tablo 14**) .

Pentraxin 3 düzeyleri karşılaştırıldığında ise nondipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendi (**p=0.028**).Yine hastalar grade 1 HT ve grade 2 HT olarak sınıflandırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 13. Dipper ve Nondipper Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

	DİPPER N=38	NONDİPPER HT N=52	P
Hemoglobin (mg/dl)	13.99 ± 1.45	13.66 ± 2.38	0.381
Hemotokrit (%)	41.54 ± 4.23	41.04 ± 4.54	0.592
Beyaz Küre (10³/µL)	7.25 ± 2.25	7.80 ± 2.1	0.262
Trombosit (10³/µL)	245 ± 84	235 ± 56	0.474
Ure (mg/dl)	32.85 ± 13.7	35.2 ± 14.4	0.434
Kreatin (mg/dl)	0.71(0.6-0.9)	0.72(0.65-0.94)	0.959
ALT (U/L)	20.7 ± 7.7	21.19 ± 10.5	0.813
AST (U/L)	21.1 ± 5.3	23.48 ± 13.91	0.320
T.Kollesterol (mg/dl)	203.02 ± 33.3	205.73 ± 35.65	0.716
HDL (mg/dl)	51.39 ± 11.7	46.8 ± 10.6	0.05
LDL (mg/dl)	122.52 ± 26.7	121.16 ± 35.3	0.843
Trigliserid (mg/dl)	135(97.2-177.2)	142(109.25-106.50)	0.365
Glukoz(mg/dl)	102.04 ± 25.02	109.16 ± 34.8	0.298
TSH (µIU/mL)	1.96(1.21-2.97)	1.53(1.102-2.45)	0.587
NA (mmol/l)	136.7±3,42	131.9±1.27	0,451
CL (mmol/l)	102.1±1.43	101.4±3.82	0,975
Pentraxin 3	3.96(3.14-5.45)	5.02(3.76-8.6)	0.028

Tablo 14. Grade 1 ve Grade 2 HT Hipertansif Grupların Biyokimyasal Özellikleri

	GRADE 1 HT N=66	GRADE 2 HT N=24	P
Hemoglobin (mg/dl)	14.13 ± 1.49	12.76 ± 2.89	0.04
Hemotokrit (%)	41.87 ± 4.27	39.53 ± 4.37	0.025
Beyaz Küre (10³/µL)	7.62 ± 2.41	7.44 ± 2.06	0.752
Trombosit (10³/µL)	232 ± 68	259 ± 66	0.099
Ure (mg/dl)	35.26 ± 14	31.37 ± 11	0.250
Kreatin (mg/dl)	0.72(0.54-0.98)	0.81(0.53-0.86)	0.452
ALT (U/L)	21.42 ± 9.67	19.79 ± 8.89	0.472
AST (U/L)	22.42 ± 11.2	21.57 ± 11.01	0.648
T.Kollesterol (mg/dl)	202.27 ± 32	210.95 ± 39	0.294
HDL (mg/dl)	47.5 ± 10.20	52.08 ± 13.43	0.09
LDL (mg/dl)	121.46 ± 31.64	122.56 ± 32.62	0.887
Trigliserid (mg/dl)	159(121.4-182.6)	179.4(136.9-194.7)	0.343
Glukoz(mg/dl)	102.04 ± 25.02	109.16 ± 34.8	0.298
TSH (µIU/mL)	1.16(1.01-2.97)	1.73(1.10-2.45)	0.485
NA (mmol/l)	139.7±3,57	132.9±2.27	0.341
CL (mmol/l)	101.8±2.49	102.4±3.82	0.165
Pentraxin 3	4.16(3.40-7.07)	4.29(3.40-6.97)	0.219

4.3. Dipper ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçlarının Karşılaştırılması

İki grup arasında toplam ortalama sistolik, toplam ortalama diyastolik , toplam ortalama , gündüz ortalama sistolik gündüz ortalama diyastolik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı . Gece ortalama sistolik kan basıncı dipper grupta 131.34 ± 15.24 mmHg, nondipper grupta 142.83 ± 15.29 mmHg olarak saptandı ve dipper grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak (**p=0.001**) daha düşük saptandı. ABPM gündüz gece ortalama farkı dipper grupta 12.49 ± 5.32 mmHg, nondipper grupta 2.93 ± 1.2 mmHg olarak(**p=0.001**) saptandı.

Tablo 15 :Dipper HT ve Nondipper HT Grupların ABPM Sonuçları

	DİPPER N=38	NONDİPPER HT N=52	P
ABPM SİSTOLİK ORT.	144.93 \pm 12.99	146.53 \pm 11.83	NS
ABPM DİASTOLİK ORT.	86.37 \pm 9.76	88.93 \pm 9.24	NS
ABPM GÜNDÜZ SİS. ORT.	149.09 \pm 13.14	147.08 \pm 10.68	NS
ABPM GECE SİS. ORT.	131.34 \pm 15.24	142.83 \pm 15.29	0,001
ABPM GÜNDÜZ GECE ORT. FARK	12.49 \pm 5.32	2.93 \pm 1.2	< 0,001

4.4. Grade 1 ve Grade 2 HT Grupların ABPM Sonuçlarının Karşılaştırılması

İki grup arasında toplam ortalama sistolik basınç Grade 1 HT grupta 144.34 ± 10.96 , Grade 1 HT grupta 150.02 ± 14.84 mmHg olarak saptandı(**p=0,05**).

Tablo 16: Grade 1 HT ve Grade 2 HT Grupların ABPM Sonuçları

	GRADE 1 HT N=66	GRADE 2 HT N=24	P
ABPM SİSTOLİK ORT.	144.34 \pm 10.96	150.02 \pm 14.84	0,05
ABPM DİASTOLİK ORT.	87.23 \pm 9.01	89.54 \pm 10.72	0,311
ABPM GÜNDÜZ SİS. ORT.	146.50 \pm 10.29	151.85 \pm 14.62	0,056
ABPM GECE SİS. ORT.	136.43 \pm 15.02	142.24 \pm 18.83	0,134

4.5. FMD ve Dijital Volüm Nabzı değerlerinin karşılaştırılması

Dipper ve nondipper gruplar karşılaştırıldığında Reflection index (RI) (p=0.7), Stiffness index (SI) (p=0.8) , FMD Bazal (p=0.7), FMD hiperemi (p=0.1) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hiperemiye cevap dipper grupta istatistiksel anlamlı (**p=0,045**) olarak yüksek bulunmuştur (**Tablo 17**). Grade 1 HT ve Grade 2 HT gruplar karşılaştırıldığında Reflection index (RI) (p=0.209), Stiffness index (SI) (p=0.786) , FMD Bazal (p=0.220), FMD hiperemi (p=0.204), Hiperemiye cevap değerleri (p=0.985) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo18**).

Tablo17:Dipper ve Nondipper HT Gruplarının FMD ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

	DIPPER N=38	NONDİPPER HT N=52	P
Reflection index (RI)	57.94 ± 17.12	56.80 ± 14.6	0.7
Stiffness index (SI)	8.89 ± 3.87	9.31 ± 4,34	0.8
FMD BAZAL	0.42 ± 0.10	0.39 ± 0.6	0.7
FMD HIPEREMI	0.47 ± 0.11	0.46 ± 0.7	0.1
FMD % DEĞİŞİM	9.10 (3.88-18.23)	7.33 (4.97-14.97)	0.045**

Tablo 18:Grade1 ve Grade 2 HT Gruplarının FMD ve Dijital Volüm Nabzı değerleri

	GRADE 1 HT N=66	GRADE 2 HT N=24	P
Reflection index (RI)	56.03 ± 15.53	60.75 ± 15.91	0.209
Stiffness index (SI)	9.20 ± 4.56	8.93 ± 2.68	0.786
FMD BAZAL	0.41 ± 0.08	0.39 ± 0.06	0.220
FMD HIPEREMI	0.46 ± 0.1	0.43 ± 0.07	0.204
FMD % DEĞİŞİM	9.44 (4.75-15.00)	9.09 (3.31-14.89)	0.985

4.6. FMD ve Dijital Volüm Nabzı değerlerinin Pentraxin 3 düzeyleri ile Korelasyonun Karşılaştırılması

Plazma Pentraxin 3 (PTX 3) düzeyleri ile akıma bağlı dilatasyon, vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliği (Stiffness index) arasındaki korelasyon incelenmiş plazma pentraxin 3 düzeyleri ile akıma bağlı dilatasyon (FMD) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Plazma pentraxin 3 düzeyleri ile RI ve SI arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (**Tablo 19**).

Tablo 19: Pentraxin 3 düzeyleri ile FMD, RI, ve SI Değerlerinin Korelasyonu

	FMD % DEĞİŞİM	RI	SI
Pentraxin 3	R:-0.297** P:0.05	R:0.240* P:0.025	R:0,603* P:0.01

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed) Spearman cor.

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed) Pearson cor.

Tüm faktörlerin istatistiksel olarak etkisi kontrol altına alındıktan sonra plazma Pentraxin 3 değerleri ile pulse wave analiz sonuçları olan RI, SI ve PPT değerleri arasında anlamlı ilişkinin devam ettiği görülmüştür (**Tablo 20**).

Tablo 20 : Pentraxin3 düzeyleri ile RI ,SI ve PPT düzeylerinin univariate analizi

	RI	SI	PPT
Pentraxin 3	F : 6.471 P : 0.014	F : 23.403 P :0.001	F : 6.798 P : 0,012

5.TARTIŞMA

Hipertansiyon yaygınlığı ve tüm dünyadaki ölümlerin en önde gelen nedeni olduğu için ciddi bir problemdir [79]. Hipertansiyon, kardiyovasküler ve ilişkili hastalıklar için olduğu gibi kardiyovasküler riskte artışa neden olan hastalıklar için de başlıca bir risk faktörü görülmelidir [7].

Tüm dünyada yaklaşık bir milyar, ülkemizde ise yaklaşık 15 milyon hipertansiyon hastası bulunmakta olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansiyon prevalansı gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaktadır. Yedinci dekattan sonraki bireylerin %70' inde hipertansiyon bulunmaktadır.

Türkiye'de HT epidemiyolojisi konusunda yapılan Türk hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent: Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) HT sıklığını göstermektedir (**Grafik 2**) . Ülkemizde HTprevalansı erkeklerde %27.5, kadınlarda %36.1 olmak üzere ortalama %31.8 saptanmıştır [2].

Endotel disfonksiyonun çoğunlukla hipertansiyonun bir sonucu olduğu düşünülür. Ancak son dönemlerde yapılan birkaç çalışmada endotel disfonksiyonunun hipertansiyon gelişimi için bir predispozan olabileceği düşünülmüştür [80].

Endotel disfonksiyonunu belirlemenin en uygun yöntemi net olamamakla birlikte Ceravalo ve ark. [81]insanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon aktivitesiyle, Ryan ve ark. [82], yüksek kan basıncı ve endotel disfonksiyonu ilişkisini farelerin sağlam karotis arterlerinde asetil kolin aktivitesiyle, Node ve ark. [83] ile Kumar ve ark.[84] plazma NOX konsantrasyonuyla, Sainani ve ark. [85] ise vazoaktif maddelerdeki dengesizlik üzerinden değerlendirmişlerdir. Ultrasonografik yöntem en çok ve en kolay uygulanan yöntemdir. Koroner akıma bağlı dilatasyonla iyi korelasyonu vardır ve noninvazif bir işlemdir. Akıma bağımlı vasküler reaktiviteyi birçok faktör etkilediği için belli şartlar işlemde önce oluşturulmalıdır. İşlemden önce hastalar egzersiz yapmamalı, sigara ve kafeinli içecek içmemelidir. Brakiyal arterde akımı uyararak için bir tane sfigmomanometre antekubital fossanın üzerine yerleştirilir. Sfigmomanometre sistolik basıncın 50 mmHg üzerine şişirilir ve antegrad kan akımı durdurularak iskemi oluşturulur. Sfigmomanometre şişirilmiş pozisyonda 5 dk tutulur. Sfigmomanometre indirildiğinde brakiyal arterde reaktif hiperemi ortaya

çıkar. Bazal çap ile reaktif hiperemi sonunda ölçülen çap arasındaki yüzde değişimi akıma bağlı genişleme (ABG) olarak değerlendirilir[19, 86].

Hipertansiyon patofizyolojisinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rolü olduğunu gösteren çalışmalar giderek artmaktadır. Bu çalışmalar ışığında, tedavide endotelin de bir hedef olarak seçilmesine yol açmıştır. Hipertansiyondaki endotel disfonksiyonunun hem farmakolojik hem de nonfarmakolojik yaklaşımlarla geri dönebildiği bulunmuştur. Özellikle, düzenli aerobik fiziksel egzersizin hipertansiyonlu hastaların önkol mikro dolaşımında endotel bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir [87, 88]. Landmesser ve ark. Yaptığı çalışmada hipertansiyonlu hastalarda endotel bağımlı genişlemede iyileşme, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, anjiotensin II reseptör blokerleri ve dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi sonrası gözlenmiştir [80]. Bizim çalışmamızda da endotel fonksiyonlarının göstergesi olan noninvaziv parametrelerle plazma pentraxin 3 düzeyleri arasındaki korelasyon gösterilmiş olup; antihipertansif tedaviye yanıtın değerlendirilmesine plazma pentraxin 3 düzeylerinin de bir gösterge olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Tomohiko Yasunaga ve arkadaşlarının yaptığı ve International Heart Journalde yayınlanan bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda high sensitif CRP ile pentraxin 3 düzeyleri ile endotel disfonksiyonu göstergelerinden FMD (akıma bağlı dilatasyonu) arasındaki ilişki değerlendirilmiş. FMD ile pentraxin 3 arasındaki negatif korelasyon high sensitif CRP den daha potent bulunmuştur[75]. Bu ilişki PTX 3 ' ün yapısal özelliklerine bağlanmıştır. PTX 3 ün CRP ile bezerliklerinin yanı sıra yapısal dizilim, gen organizasyonu, indükleyici stimülasyonlar bakımından farklılıklar göstermekte olup [89, 90], PTX 3 inflamasyon alanından üretilmekte olup endotel disfonksiyonuyla yakından ilişkili buna bağlanmıştır [91, 92]. Aynı ilişki tip 2 diyabet ve proteinürisi olan türk hastalarda yapılan çalışmada da gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda hipertansif hastalarda FMD ,pulse wave analizve pentraxin 3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Endotel disfonksiyonunun belirlemede biyokimyasal parametrelerden en bilineni Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) olup, koroner arter hastalarında ADMA seviyesinin arttığı, ADMA seviyesi ile endotel disfonksiyonu derecesini korele olduğu bildirilmiştir [93, 94]. Yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemiklerde, karotis arterlerinde ateroskleoruzu olan ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda plazma asimetrik dimetilarjinin (ADMA) seviyeleri yüksek bulunmuştur. Risk

faktörleri ve aterosklerozdaki ADMA yüksekliğinin nedeni bilinmemekle birlikte, özellikle hiperkolesterolemisi olanlarda ADMA yıkımından sorumlu enzim aktivitesinde azalma sorumlu tutulmaktadır [95].

Endotel fonksiyon bozukluğunun, hipertansiyonun, inme ve miyokard infarktüsü gibi [96] makrovasküler komplikasyonlarına yol açabilir, çünkü endotel vasküler tonus ve yapıyı düzenlemenin yanısıra, endotel kökenli nitrik oksit aracılığıyla ettiği antiinflamatuvar ve antitrombotik etkileri de ortaya çıkarır [97]. Perticone ve arkadaşları önkolda bozulmuş endotel bağımlı vazodilatasyonun yüksek risk grubundaki hipertansif hastalarda, zamanla klinik kardiyovasküler olayların gelişimiyle ilişkili olduğunu izlemiştir [88, 97].

Hipertansiyon hastalarda yapılan çalışmada PTX3 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kabul edilen normal üst sınırın 15 katına kadar yüksek bulunduğu saptanmıştır[98]. PTX3 düzeylerinde gözlenen artışın endotel hasarıyla orantılı biçimde olması beklendiği söylenmiştir. PTX3 monositler tarafından IL-1 β , TNF- α , bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) uyarısı sonucu sentezlenirken interferon- γ PTX3 üretimini kuvvetli şekilde inhibe eder [73, 74]. PTX3, inflamasyon üzerinde üretildiği için, bu edenle endotel fonksiyon bozukluğunu göstermede bağımsız bir belirteç olduğu bildirilmiştir [99, 100]. Adem P. yaptığı bu çalışmanın sonucunda grubunun yeni hipertansiyon tanısı alan ve hedef organ hasarı olmayan bireylerden meydana geldiği dikkate alınır, PTX3 düzeyinin yüksek tansiyon ile eşzamanlı artmış olduğu ileri sürülebilir. Buradan yola çıkarak riskli gruplarda PTX3 düzey tayini ile henüz kliniği oturmamış ancak hipertansiyon gelişim sürecindeki bireyleri saptamanın da mümkün olabileceği iddia edilmiştir [98]. Bizim çalışmamızda hipertansif hastaların endotel fonksiyonu göstergeleri ile PTX 3 düzeyleri arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Pentraxin 3 (PTX 3) hakkındaki veriler gün geçtikçe artmakta olup çok sayıda çalışmaya konu olmaktadır. PTX 3 Aterosklerozda, akut koroner sendromda [101] , diastolik kalp yetmezliğinde [102] , preeklampside [30] , akciğer hasarının değerlendirilmesinde [103] , preterm eylemde [104] değerlendirilmiştir. PTX 3 ün tüm bu hastalıklarla ilişkili olması endotelden salınması ve endotel hasarına cevap olarak artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yine OSAS lı hastalarda yapılan ve koroner arter hastalığı diyabet gibi ek hastalıkları olmayan FMD si bozulmuş hastalarda artmış PTX 3 düzeyleri saptanmıştır [105]. Bizim çalışmamızda da hipertansif hastaların FMD

değerleriyle ptx 3 düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmış olup; akıma bağlı dilatasyon azaldıkça PTX 3 düzeyleri yüksek; akıma bağlı dilatasyon arttıkça PTX 3 düzeyleri düşük bulunmuştur.

Arterial ağ boyunca dolaşan nabız hızı, direkt olarak arterial sertlikle ilişkilidir. Nabız dalgasının arteryel sistemi dolaşımındaki geçen zamanın ölçümü, arteryel sertliğin ölçümünde basit fakat doğru bir yol sağlamış olur. Parmaktaki volüm dalga formunun şekli, direkt olarak nabız dalgalarının arterial ağaındaki dolaşımında geçen zamanla alakalıdır [23]. Arterial sertlik, kardiyovasküler riskin bağımsız bir belirleyicisidir [24]. Arteryel sertlik, hipertansif hastalarda hedef organ hasarının bir göstergesidir [25]. Dijital volüm nabızı (DVP) dalga formu vasküler yapıdaki lokal değişimlerden bağımsızdır fakat vasküler tonus (RI ile hesaplanır) ve büyük arter sertliğinden (Stiffness index) belirlenir [23, 106]. Arterial stiffness ile pentraxin 3 düzeyleri arasındaki ilişki literatürde sadece Miyaki ve arkadaşlarının yaptığı obez ve normal ağırlıktaki kişilerde bakılmıştır [107]. Arteriel stifnese pulse wave velocity (PWV) ile brakial arterden bakılmıştır. Pulse wave velocity(PWV) ölçümü arteryal stiffness'ı değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar[108, 109]. PWV sağlıklı gençlerde istirahatte 3-5 m/s iken yaşla beraber artmaktadır. Miyaki ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obezlerde normal ağırlıklı kişilere göre PWV anlamlı derecede yüksek bulunmuş. Plazma PTX 3 düzeyleri normal ağırlıklı kişilerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. PTX 3 düzeyleri ile PWV arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Obezlerdeki pentraxin 3 düzeylerinin düşük olmasının nedeni tam olarak bilinmese de obezlerdeki plazma lipit profili, glukoz metabolizması, ve sistemik inflamasyonun neden olduğu düşünülmektedir [110-112].

Çalışmamıza 90 tane hipertansif hasta alındı. Hipertansif hastalar ambulatuar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) sonuçlarına göre dipper – nondipper ve grade 1 – grade 2 olarak sınıflandırıldı. Çalışmamıza kliniğimizde tanı alan hipertansif hastalar alındı. Endotel fonksiyonlarını ve literatürde pentraxin 3 düzeylerini etkileyebileceği belirtilen diabet, koroner arter hastalığı gibi hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Literatürde hipertansif hastalarda pentraxin 3 düzeyleri arasındaki ilişkiyle ilgili çalışmalar olmakla birlikte hipertansif hastalarda endotel fonksiyonlarının noninvaziv göstergeleri olan FMD (flow-mediated dilatation) ve pulse wave analiz ile pentraxin 3 düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmaya rastlamadık. FMD ölçümleri geleneksel yöntemle yapılırken pulse wave velocity

yerine pulse wave velocity çok iyi korelasyon gösteren dijital volüm nabzı (DVP) kullanılmıştır [113, 114]. Pentraxin 3 değerleri nondipper HT grupta dipper HT gruba göre daha yüksek bulundu (**p=0.028**) . Pentraxin 3 değerleri grade 2 hipertansiflere de grade 1 hipertansiflere göre yüksek bulunurken istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.219). FMD değerleri dipper HT grupta nondipper HT gruba göre anlamlı derecede iyiyken (**p=0.045**) ; gruplar grade 1 HT ve grade 2 HT olarak ayrıldığında FMD değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Arteriel stiffness değerlendirmesinde ki dijital volüm nabzı (DVP) parametrelerinden stiffness index (SI) ve reflection index (RI) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.

Tüm grubun Pentraxin 3(PTX3) düzeyleri ile akıma bağlı dilatasyon (FMD) değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucu PTX 3 ve FMD arasında negatif korelasyon saptandı (**R:-0.297 P:0.05**) . PTX 3 ve SI ile yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**R:0,603 P:0.01**). Yine PTX 3 ve RI le yapılan korelasyon analizi sonucu pozitif korelasyon saptandı (**R:0.240 P:0.025**). Bu veriler ışığında hipertansif hastalardaki pentraxin 3 düzeylerinin endotel fonksiyon parametrelerinden FMD ve arteriel stiffness göstergelerinden SI ve RI değerleri arasındaki korelasyon hipertansif hastaların uç organ hasarı ve endotel disfonksiyonu göstermede biyokimyasal bir parametre olan pentraxin 3 ün kullanılabilirliği fikrini vermektedir.

6 . SONUÇ

Çalışmaya alınan hipertansif hastaların noninvaiz yöntemlerle endotel fonksiyonları ve aortik stiffness parametreleri ölçüldü ardından üzerine çok sayıda çalışma yapılmakta olan pentraxin 3 düzeyleri ölçüldü. Pentraxin 3 düzeyleri ile FMD, RI ve SI değerleri arasında korelasyon gösterdi. Bizim çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde endotel fonksiyon değerlendirilmesinde PTX 3 'ün kullanılabilir pratik bir parametre olarak kullanılabilirliğini gösterdi ve çalışmanın verilerinde aşağıdaki çıkarımlar yapıldı.

1.Pentraxin 3 (PTX3) hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonunu gösteren parametrelerden biri olarak değerlendirilebilir. Endotel fonksiyon bozukluğunun derecesi artıkça PTX 3 değeri artmaktadır. Bu da bize hastalığın ciddiyetini yansıtabilir.

2. PTX 3 hipertansif hastalarda arteriel sertliğin derecesi artıkça artmakta olup arteriel sertlik değerlendirilmesinde kullanılabilir.

3. PTX 3 hipertansiyonda hedef organ hasarının bir belirteci olarak değerlendirilebilir çünkü hedef organ hasarının endotel fonksiyon bozukluğu nedeniyle olduğu bilinmektedir. Fakat bunun için daha fazla ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

4.PTX 3'n hipertansif hastalarda tedavinin takibinde kullanılabilir bir parametre olarak kullanılabileceği fikri doğmuştur.

Tabi bu sonuçların hepsini daha büyük ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Danon-Hersch, N., P. Marques-Vidal, P. Bovet, A. Chiolero, F. Paccaud, A. Pecoud, D. Hayoz, V. Mooser, G. Waeber, and P. Vollenweider, *Prevalence, awareness, treatment and control of high blood pressure in a Swiss city general population: the CoLaus study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2009. **16**(1): p. 66-72.
2. Altun, B., M. Arici, G. Nergizoglu, U. Derici, O. Karatan, C. Turgan, S. Sindel, B. Erbay, E. Hasanoglu, S. Caglar, H. Turkish Society of, and D. Renal, *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003*. J Hypertens, 2005. **23**(10): p. 1817-23.
3. Tugay Aytekin, N., K. Pala, E. Irgil, N. Akis, and H. Aytekin, *Distribution of blood pressures in Gemlik District, north-west Turkey*. Health Soc Care Community, 2002. **10**(5): p. 394-401.
4. Efstratopoulos, A.D., S.M. Voyaki, A.A. Baltas, F.A. Vratisstas, D.E. Kirlas, J.T. Kontoyannis, J.G. Sakellariou, G.B. Triantaphyllou, G.A. Alokrios, D.N. Lianas, E.A. Vasilakis, K.N. Fotiadis, and E.E. Kastritsea, *Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Hellas, Greece: the Hypertension Study in General Practice in Hellas (HYPERTENSHELL) national study*. Am J Hypertens, 2006. **19**(1): p. 53-60.
5. Millar-Craig, M., C. Bishop, and E. Raftery, *Circadian variation of blood-pressure*. The Lancet, 1978. **311**(8068): p. 795-797.
6. Ersoylu, Z., A. Tuğcu, O. Yildirimtürk, V. Aytekin, and S. Aytekin, *[Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension]*. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 2008. **36**(5): p. 310-317.
7. Martiniuk, A.L., C.M. Lee, C.M. Lawes, H. Ueshima, I. Suh, T.H. Lam, D. Gu, V. Feigin, K. Jamrozik, T. Ohkubo, M. Woodward, and C. Asia-Pacific Cohort Studies, *Hypertension: its prevalence and population-attributable fraction for mortality from cardiovascular disease in the Asia-Pacific region*. J Hypertens, 2007. **25**(1): p. 73-9.
8. Ezzati, M., A.D. Lopez, A. Rodgers, S. Vander Hoorn, C.J. Murray, and G. Comparative Risk Assessment Collaborating, *Selected major risk factors and global and regional burden of disease*. Lancet, 2002. **360**(9343): p. 1347-60.
9. Hillege, H.L., V. Fidler, G.F. Diercks, W.H. van Gilst, D. de Zeeuw, D.J. van Veldhuisen, R.O. Gans, W.M. Janssen, D.E. Grobbee, P.E. de Jong, R. Prevention of, and G. Vascular End Stage Disease Study, *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population*. Circulation, 2002. **106**(14): p. 1777-82.
10. Levy, D., M. Salomon, R.B. D'Agostino, A.J. Belanger, and W.B. Kannel, *Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1786-93.

11. Luscher, T.F. and M. Barton, *Biology of the endothelium*. Clin Cardiol, 1997. **20**(11 Suppl 2): p. II-3-10.
12. De Meyer, G.R. and A.G. Herman, *Vascular endothelial dysfunction*. Progress in cardiovascular diseases, 1997. **39**(4): p. 325-342.
13. Feletou, M. and P.M. Vanhoutte, *Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle*. Br J Pharmacol, 1988. **93**(3): p. 515-24.
14. Bath, P.M., D.G. Hassall, A.M. Gladwin, R.M. Palmer, and J.F. Martin, *Nitric oxide and prostacyclin. Divergence of inhibitory effects on monocyte chemotaxis and adhesion to endothelium in vitro*. Arterioscler Thromb, 1991. **11**(2): p. 254-60.
15. Panza, J.A., A.A. Quyyumi, J.E. Brush, Jr., and S.E. Epstein, *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. **323**(1): p. 22-7.
16. Treasure, C.B., J.L. Klein, J.A. Vita, S.V. Manoukian, G.H. Renwick, A.P. Selwyn, P. Ganz, and R.W. Alexander, *Hypertension and left ventricular hypertrophy are associated with impaired endothelium-mediated relaxation in human coronary resistance vessels*. Circulation, 1993. **87**(1): p. 86-93.
17. Yilmaz, G., H.E. Aksulu, E. Demirel, Z.S. Ercan, H. Zengil, and R.K. Turker, *Modulation by endothelium of the vascular effects of angiotensin II*. Agents Actions, 1987. **21**(1-2): p. 184-90.
18. Celermajer, D.S., K. Sorensen, V. Gooch, I. Sullivan, J. Lloyd, J. Deanfield, and D. Spiegelhalter, *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. The Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-1115.
19. Anderson, T.J., A. Uehata, M.D. Gerhard, I.T. Meredith, S. Knab, D. Delagrang, E.H. Lieberman, P. Ganz, M.A. Creager, A.C. Yeung, and et al., *Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations*. J Am Coll Cardiol, 1995. **26**(5): p. 1235-41.
20. Raitakari, O.T. and D.S. Celermajer, *Testing for endothelial dysfunction*. Ann Med, 2000. **32**(5): p. 293-304.
21. Chae, C.U., M.A. Pfeffer, R.J. Glynn, G.F. Mitchell, J.O. Taylor, and C.H. Hennekens, *Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly*. JAMA, 1999. **281**(7): p. 634-9.
22. Blacher, J., A.P. Guerin, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, and G.M. London, *Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease*. Circulation, 1999. **99**(18): p. 2434-9.
23. Chowienczyk, P.J., R.P. Kelly, H. MacCallum, S.C. Millasseau, T.L. Andersson, R.G. Gosling, J.M. Ritter, and E.E. Anggard, *Photoplethysmographic assessment of pulse wave reflection: blunted response to endothelium-dependent beta2-adrenergic vasodilation in type II diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol, 1999. **34**(7): p. 2007-14.

24. Boutouyrie, P., A.I. Tropeano, R. Asmar, I. Gautier, A. Benetos, P. Lacolley, and S. Laurent, *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study*. Hypertension, 2002. **39**(1): p. 10-5.
25. Chen, J.Y., W.C. Tsai, C.C. Lin, Y.Y. Huang, C.H. Hsu, P.Y. Liu, and J.H. Chen, *Stiffness index derived from digital volume pulse as a marker of target organ damage in untreated hypertension*. Blood Press, 2005. **14**(4): p. 233-7.
26. Garlanda, C., B. Bottazzi, A. Bastone, and A. Mantovani, *Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility*. Annu. Rev. Immunol., 2005. **23**: p. 337-366.
27. Peri, G., M. Inrona, D. Corradi, G. Iacuitti, S. Signorini, F. Avanzini, F. Pizzetti, A.P. Maggioni, T. Moccetti, and M. Metra, *PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans*. Circulation, 2000. **102**(6): p. 636-641.
28. Jenny, N.S., A.M. Arnold, L.H. Kuller, R.P. Tracy, and B.M. Psaty, *Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009. **29**(4): p. 594-9.
29. Suliman, M.E., M.I. Yilmaz, J.J. Carrero, A.R. Qureshi, M. Saglam, O.M. Ipcioglu, M. Yenicesu, M. Tong, O. Heimbürger, P. Barany, A. Alvestrand, B. Lindholm, and P. Stenvinkel, *Novel links between the long pentraxin 3, endothelial dysfunction, and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(4): p. 976-85.
30. Cetin, I., V. Cozzi, F. Pasqualini, M. Nebuloni, C. Garlanda, L. Vago, G. Pardi, and A. Mantovani, *Elevated maternal levels of the long pentraxin 3 (PTX3) in preeclampsia and intrauterine growth restriction*. Am J Obstet Gynecol, 2006. **194**(5): p. 1347-53.
31. Chobanian, A.V., G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo, Jr., D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, J.T. Wright, Jr., E.J. Roccella, D.E. Joint National Committee on Prevention, L. Treatment of High Blood Pressure. National Heart, L. Blood, and C. National High Blood Pressure Education Program Coordinating, *Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. Hypertension, 2003. **42**(6): p. 1206-52.
32. Mancia, G., G. De Backer, A. Dominiczak, R. Cifkova, R. Fagard, G. Germano, G. Grassi, A.M. Heagerty, S.E. Kjeldsen, and S. Laurent, *2007 Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2007. **28**(12): p. 1462-1536.
33. Chobanian, A.V., G.L. Bakris, H.R. Black, W.C. Cushman, L.A. Green, J.L. Izzo Jr, D.W. Jones, B.J. Materson, S. Oparil, and J.T. Wright Jr, *The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report*. Jama, 2003. **289**(19): p. 2560-2571.

34. America, H.F.S.o., *HFSA guidelines for management of patients with heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction—pharmacological approaches*. Journal of cardiac failure, 1999. **5**(4): p. 357-382.
35. Kearney, P.M., M. Whelton, K. Reynolds, P.K. Whelton, and J. He, *Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review*. Journal of hypertension, 2004. **22**(1): p. 11-19.
36. Vasan, R.S., M.G. Larson, E.P. Leip, J.C. Evans, C.J. O'Donnell, W.B. Kannel, and D. Levy, *Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease*. New England Journal of Medicine, 2001. **345**(18): p. 1291-1297.
37. Hunt, S.C., R.R. Williams, and G.K. Barlow, *A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease*. J Chronic Dis, 1986. **39**(10): p. 809-21.
38. Friedman, G.D., J.V. Selby, C.P. Quesenberry, Jr., M.A. Armstrong, and A.L. Klatsky, *Precursors of essential hypertension: body weight, alcohol and salt use, and parental history of hypertension*. Prev Med, 1988. **17**(4): p. 387-402.
39. Iliadou, A., P. Lichtenstein, R. Morgenstern, L. Forsberg, R. Svensson, U. de Faire, N.G. Martin, and N.L. Pedersen, *Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system*. J Hypertens, 2002. **20**(8): p. 1543-50.
40. Luft, F.C., *Molecular genetics of human hypertension*. J Hypertens, 1998. **16**(12 Pt 2): p. 1871-8.
41. Staessen, J.A., L. Thijs, R. Fagard, E.T. O'Brien, D. Clement, P.W. de Leeuw, G. Mancia, C. Nachev, P. Palatini, G. Parati, J. Tuomilehto, and J. Webster, *Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. JAMA, 1999. **282**(6): p. 539-46.
42. Lifton, R.P., A.G. Gharavi, and D.S. Geller, *Molecular mechanisms of human hypertension*. Cell, 2001. **104**(4): p. 545-56.
43. Brenner, B.M. and G.M. Chertow, *Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(2): p. 171-5.
44. Cardillo, C., C.M. Kilcoyne, M. Waclawiw, R.O. Cannon, and J.A. Panza, *Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension*. Hypertension, 1999. **33**(2): p. 753-758.
45. White, M., A. Fourney, E. Mikes, and F.H. Leenen, *Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α_1 -agonist phenylephrine in humans*. American journal of hypertension, 1999. **12**(2): p. 151-158.
46. Sealey, J.E., J.D. Blumenfeld, G.M. Bell, M.S. Pecker, S.C. Sommers, and J.H. Laragh, *On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive*

- vasoconstriction-volume relationship*. Journal of hypertension, 1988. **6**(10): p. 763-778.
47. Henry JP, L.J., Meehan W. Psychosocial stress and experimental hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:905-922.
 48. Reeves, R.A., A.P. Shapiro, M.E. Thompson, and A.-M. Johnsen, *Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation*. Circulation, 1986. **73**(3): p. 401-408.
 49. Johnson, R.J., J. Herrera-Acosta, G.F. Schreiner, and B. Rodriguez-Iturbe, *Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension*. New England Journal of Medicine, 2002. **346**(12): p. 913-923.
 50. Oparil S, C.Y.-F., Berecek K. The role of the central nervous system in hypertension. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and treatment. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995:713-740.
 51. Shigetoh, Y., H. Adachi, S.-i. Yamagishi, M. Enomoto, A. Fukami, M. Otsuka, S.-i. Kumagae, K. Furuki, Y. Nanjo, and T. Imaizumi, *Higher heart rate may predispose to obesity and diabetes mellitus: 20-year prospective study in a general population*. American journal of hypertension, 2009. **22**(2): p. 151-155.
 52. Palatini, P., A. Benetos, G. Grassi, S. Julius, S.E. Kjeldsen, G. Mancia, K. Narkiewicz, G. Parati, A.C. Pessina, and L.M. Ruilope, *Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting*. Journal of hypertension, 2006. **24**(4): p. 603-610.
 53. Mancia, G., S. Omboni, G. Parati, D.L. Clement, W.E. Haley, S.N. Rahman, and R.P. Hoogma, *Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study*. J Hypertens, 2001. **19**(10): p. 1755-63.
 54. Kikuya, M., T. Ohkubo, K. Asayama, H. Metoki, T. Obara, S. Saito, J. Hashimoto, K. Totsune, H. Hoshi, H. Satoh, and Y. Imai, *Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Ohasama study*. Hypertension, 2005. **45**(2): p. 240-5.
 55. Imai, Y., T. Ohkubo, A. Hozawa, I. Tsuji, M. Matsubara, T. Araki, K. Chonan, M. Kikuya, H. Satoh, S. Hisamichi, and K. Nagai, *Usefulness of home blood pressure measurements in assessing the effect of treatment in a single-blind placebo-controlled open trial*. J Hypertens, 2001. **19**(2): p. 179-85.
 56. Anderson, T.J., *Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans*. Journal of the American College of Cardiology, 1999. **34**(3): p. 631-638.
 57. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.

58. Schachinger, V., M.B. Britten, and A.M. Zeiher, *Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. Circulation, 2000. **101**(16): p. 1899-906.
59. Korkmaz, H. and O. Onalan, *Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation*. Endothelium, 2008. **15**(4): p. 157-163.
60. Cohen, R.A., F. Plane, S. Najibi, I. Huk, T. Malinski, and C.J. Garland, *Nitric oxide is the mediator of both endothelium-dependent relaxation and hyperpolarization of the rabbit carotid artery*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(8): p. 4193-8.
61. Nava, E. and T.F. Luscher, *Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin*. J Hypertens Suppl, 1995. **13**(2): p. S39-48.
62. Cardillo, C., C.M. Kilcoyne, A.A. Quyyumi, R.O. Cannon, 3rd, and J.A. Panza, *Selective defect in nitric oxide synthesis may explain the impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension*. Circulation, 1998. **97**(9): p. 851-6.
63. Linder, L., W. Kiowski, F.R. Buhler, and T.F. Luscher, *Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension*. Circulation, 1990. **81**(6): p. 1762-7.
64. Calver, A., J. Collier, S. Moncada, and P. Vallance, *Effect of local intra-arterial NG-monomethyl-L-arginine in patients with hypertension: the nitric oxide dilator mechanism appears abnormal*. J Hypertens, 1992. **10**(9): p. 1025-31.
65. Forte, P., M. Copland, L.M. Smith, E. Milne, J. Sutherland, and N. Benjamin, *Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension*. Lancet, 1997. **349**(9055): p. 837-42.
66. Higashi, Y., S. Sasaki, K. Nakagawa, T. Ueda, A. Yoshimizu, S. Kurisu, H. Matsuura, G. Kajiyama, and T. Oshima, *A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta-blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(2): p. 284-91.
67. Kostis, J.B., J. Lawrence-Nelson, R. Ranjan, A.C. Wilson, W.J. Kostis, and C.R. Lacy, *Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group*. Am J Hypertens, 2001. **14**(8 Pt 1): p. 798-803.
68. Vaccarino, V., A.K. Berger, J. Abramson, H.R. Black, J.F. Setaro, J.A. Davey, and H.M. Krumholz, *Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program*. Am J Cardiol, 2001. **88**(9): p. 980-6.
69. Garlanda, C., B. Bottazzi, A. Bastone, and A. Mantovani, *Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility*. Annu Rev Immunol, 2005. **23**: p. 337-66.
70. Bottazzi, B., A. Bastone, A. Doni, C. Garlanda, S. Valentino, L. Deban, V. Maina, A. Cotena, F. Moalli, L. Vago, A. Salustri, L. Romani, and A. Mantovani, *The long*

pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. J Leukoc Biol, 2006. **79**(5): p. 909-12.

71. Breviario, F., E.M. d'Aniello, J. Golay, G. Peri, B. Bottazzi, A. Bairoch, S. Saccone, R. Marzella, V. Predazzi, M. Rocchi, and et al., *Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component.* J Biol Chem, 1992. **267**(31): p. 22190-7.
72. Hsu, Y.C. and M.S. Perin, *Human neuronal pentraxin II (NPTX2): conservation, genomic structure, and chromosomal localization.* Genomics, 1995. **28**(2): p. 220-7.
73. Polentarutti, N., G. Picardi, A. Basile, S. Cenzuales, A. Rivolta, C. Matteucci, G. Peri, A. Mantovani, and M. Introna, *Interferon-gamma inhibits expression of the long pentraxin PTX3 in human monocytes.* Eur J Immunol, 1998. **28**(2): p. 496-501.
74. Vouret-Craviari, V., C. Matteucci, G. Peri, G. Poli, M. Introna, and A. Mantovani, *Expression of a long pentraxin, PTX3, by monocytes exposed to the mycobacterial cell wall component lipoarabinomannan.* Infect Immun, 1997. **65**(4): p. 1345-50.
75. Yasunaga, T., S. Ikeda, S. Koga, T. Nakata, T. Yoshida, N. Masuda, S. Kohno, and K. Maemura, *Plasma Pentraxin 3 is a More Potent Predictor of Endothelial Dysfunction than High-Sensitive C-Reactive Protein.* International heart journal, 2014. **55**(2): p. 160-164.
76. Celermajer, D.S., K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D. Sullivan, J.K. Lloyd, and J.E. Deanfield, *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis.* Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-5.
77. Millasseau, S.C., F.G. Guigui, R.P. Kelly, K. Prasad, J.R. Cockcroft, J.M. Ritter, and P.J. Chowienczyk, *Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse.* Hypertension, 2000. **36**(6): p. 952-6.
78. Hayward, C.S., M. Kraidly, C.M. Webb, and P. Collins, *Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application.* J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(3): p. 521-8.
79. Kucher, N., C.M. Luder, T. Dornhofer, S. Windecker, B. Meier, and O.M. Hess, *Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism.* Eur Heart J, 2003. **24**(4): p. 366-76.
80. Landmesser, U. and H. Drexler, *Endothelial function and hypertension.* Curr Opin Cardiol, 2007. **22**(4): p. 316-20.
81. Ceravolo, R., R. Maio, A. Pujia, A. Sciacqua, G. Ventura, M.C. Costa, G. Sesti, and F. Perticone, *Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(10): p. 1753-8.
82. Ryan, S.M., B.J. Waack, B.L. Weno, and D.D. Heistad, *Increases in pulse pressure impair acetylcholine-induced vascular relaxation.* Am J Physiol, 1995. **268**(1 Pt 2): p. H359-63.

83. Node, K., M. Kitakaze, H. Yoshikawa, H. Kosaka, and M. Hori, *Reduced plasma concentrations of nitrogen oxide in individuals with essential hypertension*. *Hypertension*, 1997. **30**(3 Pt 1): p. 405-8.
84. Kumar, K.V. and U.N. Das, *Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension?* *Free Radic Res Commun*, 1993. **19**(1): p. 59-66.
85. Sainani, G.S. and V.G. Maru, *Role of endothelial cell dysfunction in essential hypertension*. *J Assoc Physicians India*, 2004. **52**: p. 966-9.
86. Haynes, W.G., F.E. Strachan, and D.J. Webb, *Endothelin ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo*. *Circulation*, 1995. **92**(3): p. 357-63.
87. Higashi, Y., S. Sasaki, S. Kurisu, A. Yoshimizu, N. Sasaki, H. Matsuura, G. Kajiyama, and T. Oshima, *Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide*. *Circulation*, 1999. **100**(11): p. 1194-202.
88. Perticone, F., R. Ceravolo, A. Pujia, G. Ventura, S. Iacopino, A. Scozzafava, A. Ferraro, M. Chello, P. Mastroberto, P. Verdecchia, and G. Schillaci, *Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients*. *Circulation*, 2001. **104**(2): p. 191-6.
89. Deban, L., R.C. Russo, M. Sironi, F. Moalli, M. Scanziani, V. Zambelli, I. Cuccovillo, A. Bastone, M. Gobbi, S. Valentino, A. Doni, C. Garlanda, S. Danese, G. Salvatori, M. Sassano, V. Evangelista, B. Rossi, E. Zenaro, G. Constantin, C. Laudanna, B. Bottazzi, and A. Mantovani, *Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3*. *Nat Immunol*, 2010. **11**(4): p. 328-34.
90. Guan, H., P. Wang, R. Hui, M.L. Edin, D.C. Zeldin, and D.W. Wang, *Adeno-associated virus-mediated human C-reactive protein gene delivery causes endothelial dysfunction and hypertension in rats*. *Clin Chem*, 2009. **55**(2): p. 274-84.
91. Savchenko, A., M. Imamura, R. Ohashi, S. Jiang, T. Kawasaki, G. Hasegawa, I. Emura, H. Iwanari, M. Sagara, T. Tanaka, T. Hamakubo, T. Kodama, and M. Naito, *Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions*. *J Pathol*, 2008. **215**(1): p. 48-55.
92. Gustin, C., E. Delaive, M. Dieu, D. Calay, and M. Raes, *Upregulation of pentraxin-3 in human endothelial cells after lysophosphatidic acid exposure*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008. **28**(3): p. 491-7.
93. Endemann, D.H. and E.L. Schiffrin, *Endothelial dysfunction*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(8): p. 1983-92.
94. Perticone, F., A. Sciacqua, R. Maio, M. Perticone, R. Maas, R.H. Boger, G. Tripepi, G. Sesti, and C. Zoccali, *Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension*. *J Am Coll Cardiol*, 2005. **46**(3): p. 518-23.

95. Visioli, F., *Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? Alpha-tocopherol and endothelial dysfunction*. Cardiovasc Res, 2001. **51**(2): p. 198-201.
96. Mancia, G., R. Facchetti, M. Bombelli, G. Grassi, and R. Sega, *Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure*. Hypertension, 2006. **47**(5): p. 846-53.
97. Landmesser, U., B. Hornig, and H. Drexler, *Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis?* Circulation, 2004. **109**(21 Suppl 1): p. II27-33.
98. Parlak, A., U. Aydoğan, A. İyisoy, M.A. Dikililer, A. Kut, E. Çakır, and K. Sağlam, *Elevated pentraxin-3 levels are related to blood pressure levels in hypertensive patients: an observational study*. Anadolu Kardiyol Derg, 2012. **12**(4): p. 298-304.
99. Fazzini, F., G. Peri, A. Doni, G. Dell'Antonio, E. Dal Cin, E. Bozzolo, F. D'Auria, L. Praderio, G. Ciboddo, M.G. Sabbadini, A.A. Manfredi, A. Mantovani, and P.R. Querini, *PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2841-50.
100. Tong, M., J.J. Carrero, A.R. Qureshi, B. Anderstam, O. Heimbürger, P. Barany, J. Axelsson, A. Alvestrand, P. Stenvinkel, B. Lindholm, and M.E. Suliman, *Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality*. Clin J Am Soc Nephrol, 2007. **2**(5): p. 889-97.
101. Latini, R., A.P. Maggioni, G. Peri, L. Gonzini, D. Lucci, P. Mocarelli, L. Vago, F. Pasqualini, S. Signorini, D. Soldateschi, L. Tarli, C. Schweiger, C. Fresco, R. Cecere, G. Tognoni, A. Mantovani, and I. Lipid Assessment Trial Italian Network, *Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction*. Circulation, 2004. **110**(16): p. 2349-54.
102. Kaess, B.M. and R.S. Vasan, *Heart failure: pentraxin 3—a marker of diastolic dysfunction and HF?* Nature Reviews Cardiology, 2011. **8**(5): p. 246-248.
103. He, X., B. Han, and M. Liu, *Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007. **292**(5): p. L1039-49.
104. Cruciani, L., R. Romero, E. Vaisbuch, J.P. Kusanovic, T. Chaiworapongsa, S. Mazaki-Tovi, Z. Dong, S.K. Kim, G. Ogge, and L. Yeo, *Pentraxin 3 in maternal circulation: an association with preterm labor and preterm PROM, but not with intra-amniotic infection/inflammation*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2010. **23**(10): p. 1097-1105.
105. Tryfon, S., I. Stanopoulos, E. Dascalopoulou, P. Argyropoulou, D. Bouros, and E. Mavrofridis, *Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise*. Respiration, 2004. **71**(5): p. 499-504.
106. Najjar, S.S., A. Scuteri, V. Shetty, J.G. Wright, D.C. Muller, J.L. Fleg, H.P. Spurgeon, L. Ferrucci, and E.G. Lakatta, *Pulse wave velocity is an independent predictor of the*

longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(14): p. 1377-83.

107. Miyaki, A., S. Maeda, Y. Choi, N. Akazawa, M. Eto, K. Tanaka, and R. Ajisaka, *Association of plasma pentraxin 3 with arterial stiffness in overweight and obese individuals.* Am J Hypertens, 2013. **26**(10): p. 1250-5.
108. McEniery, C.M., Yasmin, I.R. Hall, A. Qasem, I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft, and A. Investigators, *Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT).* J Am Coll Cardiol, 2005. **46**(9): p. 1753-60.
109. Williams, B., P.S. Lacy, S.M. Thom, K. Cruickshank, A. Stanton, D. Collier, A.D. Hughes, H. Thurston, M. O'Rourke, C. Investigators, I. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, C.S. Committee, and C. Writing, *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study.* Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
110. Abderrahim-Ferkoune, A., O. Bezy, C. Chiellini, M. Maffei, P. Grimaldi, F. Bonino, N. Moustaid-Moussa, F. Pasqualini, A. Mantovani, G. Ailhaud, and E.Z. Amri, *Characterization of the long pentraxin PTX3 as a TNFalpha-induced secreted protein of adipose cells.* J Lipid Res, 2003. **44**(5): p. 994-1000.
111. Aydogdu, A., I. Tasci, S. Tapan, Y. Basaran, U. Aydogan, C. Meric, A. Sonmez, S. Aydogdu, H. Akbulut, A. Taslipinar, G. Uckaya, and O. Azal, *High plasma level of long Pentraxin 3 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(9): p. 722-5.
112. Alberti, L., L. Gilardini, A. Zulian, G. Micheletto, G. Peri, A. Doni, A. Mantovani, and C. Invitti, *Expression of long pentraxin PTX3 in human adipose tissue and its relation with cardiovascular risk factors.* Atherosclerosis, 2009. **202**(2): p. 455-60.
113. Millasseau, S.C., R.P. Kelly, J.M. Ritter, and P.J. Chowienczyk, *Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis.* Clin Sci (Lond), 2002. **103**(4): p. 371-7.
114. Wilkinson, I.B., I.R. Hall, H. MacCallum, I.S. Mackenzie, C.M. McEniery, B.J. van der Arend, Y.E. Shu, L.S. MacKay, D.J. Webb, and J.R. Cockcroft, *Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function.* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002. **22**(1): p. 147-52.

EKLER

EK -1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

Sayın katılımcı, bizler “ Non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum pentraxin 3 (PTX 3) seviyelerinin ilişkisi” isimli araştırmayı yürütmekte olan araştırmacılar olarak sizi araştırmamız konusunda bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırma temel olarak Non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum pentraxin 3 (PTX 3) seviyelerinin ilişkisini değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Araştırma hakkında bilgi : Bu araştırma için kardiyoloji polikliniğine başvuran ve hipertansiyon saptanan hastalara tansiyon için rutin tetkikler yapılacak Transtorasik ekokardiyografi ve Endotel sağlıklılık halini değerlendirmek için akıma bağlı dilatasyon adı verilen bir ölçüm yöntemi yapılacaktır. Bu işlemler sırasında önce kalbiniz ekokardiyografi cihazı ile görüntülenecektir, Sonrasında kolunuzdaki atardamar ultrason cihazıyla görüntülenecek, ve ölçümler alındıktan sonra tansiyon aleti manşonu kolunuza sarılıp 5 dakika şişik tutulduktan sonra indirilecek ve ultrason cihazıyla ölçümler alınacaktır. Kolunuzu rahatsız etmesi durumunda isteğiniz üzerine ya da doktorun gerekli görmesi durumunda işlem sonlandırılabilir. Plasma pentraxin 3 düzeylerine bakmak için kol toplar damarından kan örneği alınacaktır.

Yukarıda bahsedilen tetkiklerin hiçbirisi için sizden ve kurumunuzdan herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Araştırmanın amacı : Bu çalışma ile amacımız Kırıkkale’ de Non invaziv yöntemlerle belirlenen endotel fonksiyonları ile serum pentraxin 3 (PTX 3) seviyelerinin ilişkisi değerlendirmeyi hedeflemektedir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır.

1. Bir anket formu ve çalışma için onam formu doldurulacaktır.

2. Transtorasik Ekokardiyografiniz yapılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları, sol ventrikül kas kütlesi ve miyokard performans indeksiniz değerlendirilecektir.
3. Brakial arterden akıma bağlı dilatasyon bakılarak endotel fonksiyonlarınız değerlendirilecektir.
4. Nabız dalga analizi yapılarak atar damar sertliği değerlendirilecek
5. Toplar damardan kan örnekleri alınacak

Tüm yapılacak bu tetkikler ve sonuçların tamamlanması için, hastanede uzun bir zaman harcamanız gerekmeyecektir.

Uygulamanın katılımcıya getirebileceği muhtemel olumsuz durumlar

Herhangi bir olumsuz durum olmayacaktır.

Araştırmanın size kesinlikle maddi bir yükü olmayacaktır. Araştırmadan elde edilen kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikte yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgi gizli kalacaktır. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Çağlar ALP tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla

kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Çağlar ALP'E 0318 2252485/2168' den arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme Tanığı	Katılıcı ile görüşen Hekim
Adı, soyadı:	Adı, soyadı:	Adı, soyadı: Dr. Çağlar ALP
Adres:	Adres:	Adres:Kırıkkale Üniversitesi
Tel.	Tel:	Tel:0318 2252485/2168
İmza	İmza:	İmza