



**TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİPPER, NON-DİPPER, REVERSE-DİPPER HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARIN
CRP/ALBUMİN ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşem MANSIROVA

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

SAMSUN 2021



**TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKULTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİPPER, NON-DİPPER, REVERSE-DİPPER HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARIN
CRP/ALBUMİN ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşem MANSIROVA

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Murat MERİÇ**

SAMSUN 2021

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini bize aktaran değerli hocalarımız Prof. Dr. Mahmut Őahin, Prof. Dr.Okan Gülel, Prof. Dr.Özcan Yılmaz, Doç. Dr. Korhan Soylu, Doç. Dr. Serkan Yüksekle

Uzmanlık Tezimi oluŐturmamda emeđi geçen Doç. Dr. Murat Meriç'e,

Emeklerini esirgemeyen başta Metin Çoksevrim olmakla tüm uzman doktorlarıma, asistan hekim arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan aileme

Sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

Dr.Ayşem Mansirova
Samsun 2021

İÇİNDEKİLER

TESEKKUR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LISTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Esansiyel Hipertansiyon	3
2.1.1 Hipertansiyon Tanım ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırılması	4
2.1.2.1 Tansiyon Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması	4
2.1.2.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflandırılması.....	6
2.1.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	6
2.1.3.1 Genetik Faktorler.....	7
2.1.3.2 Sempatik Sinir Sistemi	7
2.1.3.3 Endotel Disfonksiyonu	7
2.1.3.4 Renal Sodyum Tutulumu	7
2.1.3.5 Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi	8
2.1.3.6. Hiperinsulinemi ve İnsülin Direnci	8
2.1.3.7 Çevre	9
2.1.3.8 Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler	9
2.1.4. Kan Basıncı Ölçümü	9
2.1.4.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü	10
2.1.4.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü	10
2.1.4.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu	10
2.1.4.4. Maskeli Hipertansiyon	11
2.2. HEDEF ORGAN HASARI	11
2.2.1 Hipertansiyonda Kardiyak Tutulum.....	11

2.2.2 Hipertansiyonda Renal Tutulum	12
2.2.3. Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri	12
2.2.4. Hipertansiyonun Göze Etkileri	12
2.3. Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper Hipertansiyon	12
2.3.1. Dipping Tanımı	14
2.3.2. Non-dipper Tansiyona Yol Açan Mekanizmalar	14
2.3.3. Non-dipper ve dipper Tansiyonun Uzun Dönem Sonuçları.....	15
2.4. C-Reaktif Protein (CRP)	15
2.5. Hipertansif Hastalarda CRP	16
2.6. Albumin	17
2.7. C-Reaktif Protein (CRP)/Albumin Oranı.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	18
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	18
3.3. Kullanılan Laboratuvar Parametreler ve Biyokimyasal analiz.....	18
3.4. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü	19
3.5. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR	20
4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri	20
4.2. Çalışma grupları ile kontrol grubu arasındaki biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması.....	21
4.3. Çalışma ve Kontrol Grupların CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması ..	24
4.4. Çalışma ve kontrol gruplarının AKBT verilerinin karşılaştırılması	26
5. TARTIŞMA.....	29
6. KAYNAK	34

KISALTMALAR

AKBT	:	Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi
BMI	:	Beden kütle indeksi
CABG	:	Koroner Arter Bypass Grefti
DHT	:	Dipper Hipertansiyon
DKB	:	Diastolik Kan Basıncı
DM	:	Diabetes Mellitus
ESC	:	European Society of Cardiology
ESH	:	European Society of Hypertension
FGF	:	Fibroblast Growth Factor
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT	:	Hipertansiyon
IGF-1	:	Insulin like Growth Factor-1
JNC	:	Joint National Committee
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
KB	:	Kan Basıncı
KBH	:	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI	:	Miyokard Enfarktüsü
MR	:	Manyetik Rezonans
NDHT	:	Non-dipper Hipertansiyon
NICE	:	National Institute for Health and Clinical Excellence
NO	:	Nitrik Oksit
PAH	:	Periferik Arter Hastalığı
RAAS	:	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
SVH	:	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVO	:	Serebrovasküler Olay
PAH	:	Periferik Arter Hastalığı
PLO	:	Platelet Lemfosit Oranı

TABLolar LISTESi

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

Tablo 2. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu

Tablo 3. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2018

Tablo 4. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı

Tablo 5. İkincil hipertansiyon şüphesini arttırmasını gereken hasta özellikleri

Tablo 6. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Çalışma ve Kontrol Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Grupların CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması

Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarının AKBM verilerinin karşılaştırılması

Tablo 11. CRP/Albumin ile kan basıncı arasındaki ilişki

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı; inflamasyona dayalı yeni bir prognostik belirteç olarak tanımlanmış CRP/Albumin oranının hipertansiyonda sirkadian değişiklikler ile ilişkisini araştırmaktır. Bu kapsamda Ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) ile dipper, non-dipper ve revers-dipper Hipertansiyon (HT) tanısı konulan hastalarda inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olan CRP/Albumin oranını (CAO) karşılaştırmayı bununla beraber bu grup HT hastalarında hesaplanan CAO değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını göstermeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma retrospektif olarak taranmış olup, merkezimiz olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine 1 Ocak 2018 tarihi ile 1 Eylül 2020 tarihleri arasında esansiyel hipertansiyon ön tanısı ile başvuran ve 24 saatlik AKBT yapılan 18-75 yaşarası toplam 319 hasta alındı. Bunlardan 242 hasta hipertansif ve 77 kişi kontrol grubundaydı. Hastaların klinik, laboratuvar (beyaz küre, hemoglobin, lipid paneli, kreatinin, sodyum, potasyum, ALT, AST), beden kitle indeksi, sigara içiciliği, kullandıkları antihipertansifler, yaşları ve AKBT verileri kaydedildi. Hastalardan, karaciğer yetersizliği, renal disfonksiyonu, aktif enfeksiyonu, hipotiroidi-hipertiroidisi, sekonder HT'si, malignite, romatolojik hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Bulgular: Dipper, non-dipper ve revers-dipper gruplar arasında yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve ilaç kullanımı açısından farklılık bulunmamaktadır. Non-dipper ve revers-dipper hasta grubunda total kolesterol ve trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak dipper ve kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksektir. Bununla beraber diğer laboratuvar parametreleri arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Çalışmamızda dipper olmayan ve revers-dipper HT gruplarında CRP/Albumin düzeyleri normal gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, bu gruplar ile dipper grup arasındaki CAO oranı karşılaştırıldığında, dipper olmayan ve revers grupta daha yüksek değerler ortaya çıktı.

Sonuç: Çalışmamızda CAO düzeyini kontrol ve dipper hasta grubu ile karşılaştırdığında hem non-dipper, hem de revers-dipper HT grubunda yüksek saptanması, bu hastaların kardiovasküler (KV) olaylar açısından kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ve bu yüzden bu hastaların daha yakın izlenmesi ve daha yoğun bir tedavi ile takip edilmesi gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, HT hastalarında, başvuru sırasında yüksek CRP/Albumin oranı, daha kötü prognoza yol açtığı bilinen non-dipper ve revers-dipper hastaların gösterebilecek erken, orta ve uzun vadeli inflamasyon belirteci olabilir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, dipper, non-dipper ve revers-dipper patern, CRP/Albumin oranı, Ambulatuvar kan basıncı

ABSTRACT

Aim: The purpose of our study; to investigate the relationship between the CRP/Albumin ratio and circadian changes in hypertension (HT), which is defined as a new prognostic marker based on inflammation. In this context, we aimed to compare the CRP/Albumin ratio (CAR), which is a good indicator of inflammatory status in patients diagnosed with dipper, non-dipper, and reverse-dipper HT, with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), and to show whether there is a significant difference between the calculated CAO values in this group of HT patients.

Material and Methods: This study was retrospectively scanned, and there were a total of 319 patients between age of 18-75 who applied to our center, Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Cardiology outpatient clinic between January 1, 2018 and September 1, 2020 with a pre-diagnosis of essential hypertension and had 24-hour ambulatory blood pressure monitoring were enrolled. Of these, 242 patients were in the hypertensive group and 77 people were in the control group. Patients' clinical, laboratory (white blood cell, hemoglobin, lipid panel, creatinine, sodium, potassium, ALT, AST), body mass index, smoking, antihypertensive use, age and ABP data were recorded. Patients with liver failure, renal dysfunction, active infection, hypothyroidism-hyperthyroidism, secondary HT, malignancy and rheumatologic disease were excluded from the study.

Results: There was no difference between dipper, non-dipper and reverse-dipper groups in terms of age, gender, BMI, smoking and drug use. Total cholesterol and triglyceride levels were statistically higher in the non-dipper and reverse-dipper patient group than in the dipper and control groups. However, there is no significant difference between the groups among other laboratory parameters. In our study, CRP/Albumin levels were found to be higher in non-dipper and reverse-dipper HT groups than in the normal group. Also, when comparing the ratio of CAO between these groups and dipper, higher values were found in the non-dipper and reverse groups.

Conclusion: In our study, when the CAO levels were compared with the control and dipper patient groups, it was found that both the non-dipper and reverse-dipper HT groups were found to be higher in these patients, which may be associated with poor prognosis in terms of CV events, so these patients should be followed up more closely and a more intensive treatment is suggested.

In conclusion, in HT patients, high CRP/Albumin ratio at the time of admission may be an early, medium and long-term inflammation marker that may be indicated by non-dipper and reverse-dipper patients, which are known to cause worse prognosis.

Keywords: Hypertension, dipper, non-dipper and reverse-dipper pattern, CRP/Albumin ratio, Ambulatory blood pressure

1.GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önemli nedenlerindedir [1]. Tüm dünyada hastanelere en sık başvuru sebeplerinden biridir. Günümüzde gelişen farklı ve çeşitli tedavi yöntemlerine rağmen hipertansiyon kontrolü istenilen düzeyde olmayıp morbidite ve mortalite oranı oldukça yüksektir [2]. HT; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir rol oluşturmaktadır. Ve buna rağmen HT önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Yapılan çok sayıda çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile doğrudan bir ilişki içinde olduğu gözlemlenmiştir [3]. Kan basıncı yüksekliğinin inme ve koroner kalp hastalığı ile anlamlı ilişkisi vardır. Ayrıca kan basıncı yüksekliği doğrudan sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve kalp yetersizliği (KY), periferik vasküler hastalık, karotis aterosklerozu, böbrek hastalığı ve retinal kan damarlarında bozulma sonucu oluşan görme kaybına neden olabilir [4].

Kan basıncı (KB), kalp hızı gibi kardiyovasküler (KV) parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritm ile değişmektedir [5]. Yapılan araştırmalar sonucu normal kişilerde kan basıncı sabah saatlerinde en yüksek değerlere ulaşmakta, gün içerisinde giderek azalmakta ve gece en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncı takiplerinde görülen bu sirkadyen ritm yeni bir sınıflandırma yapılmasına neden olmuştur. Ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) ile yapılan sınıflamada gece kan basıncı değerinin gündüz kan basıncına göre %10 veya daha fazla düşmesi dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan daha az düşüş olması non-dipper hipertansiyon (NDHT), gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu "aşırı dipper", gece kan basıncı değerlerinin gündüze göre yüksek olduğu grup ise "ters dipper" olarak adlandırılır [6].

Kan basıncında görülen bu sirkadyen ritmin mekanizması hala net belli değildir. Ancak muhtemelen geceleri otonom sinir sistemindeki dengenin sempatik sinir sistemi lehine kayması, uyku kalitesinin kötülüğü, azalmış parasempatik sistem aktivasyonu, glukokortikoid kullanımı, böbrek hastalık varlığı gibi birçok faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalara göre hastaların kan basıncını, ayaktan kan basıncı takipleri ile kontrol etmek zor olmaktadır. Hipertansif hastalara AKBT yöntemiyle yapılan değerlendirilmenin daha iyi ve daha güvenilir olduğu anlaşılmıştır. AKBT hipertansiyona bağlı hedef organ hasarını göstermede ve hipertansiyon tedavisini kontrol etmekte ayaktan yapılan kan basıncı takibine göre daha güvenilir olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir [7].

Sistemik inflamatuvar markerların yüksekliği ile hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), atriyal fibrilasyon (AF) gibi kardiyovasküler hastalıklar (KV) insidansı arasında ilişki saptanmış olup [8], ölüm, yüksek riskli KAH ve miyokard infarktusu (MI) için önemli derecede öngördürücü güce sahip olduğu araştırılarak gösterilmiştir. C-reaktif protein (CRP) ve Albumin, serum enflamatuvar belirteçleri olarak hastalarda mortaliteyi tahmin etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. C-reaktif protein (CRP), karaciğer tarafından sentezlenen pozitif bir akut faz reaktanı olup, kandaki değeri iltihaplanma ve enfeksiyona yanıt olarak saatler içerisinde yükselir ve kısa yarı ömrü, kolay ölçümü ve hastalığın prognozu ile yakın ilişkisi olması nedeniyle enfeksiyon ve inflamasyon takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Albumin, karaciğer tarafından sentezlenen negatif bir akut faz reaktanı olup, iltihaplanma sırasında kandaki miktarı azalır. Daha önceki yapılan çalışmalarda Albuminin inflamasyonun şiddeti, hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkili olduğu söylenmiştir. CRP/Albumin oranı (CAO) ise inflamasyona dayalı yeni bir prognostik değerdir. Inflamasyon durumunun tek başına CRP veya Albuminden daha faydalı göstergesidir [9]. Bu yeni belirteç, kardiyovasküler hastalıklarda dikkati çekmiştir, çünkü son araştırmalar, bu parametrelerin tek bir indekste kombinasyonunun, her bir göstericinin zıt yönleri nedeniyle, enflamasyonu öngörmeye tek başına CRP veya albumine göre daha etkili bir parametre olduğunu göstermiştir. Bu kapsamda CRP/Albumin oranı (CAO), inflamatuvar sürecin ve hastalığın ilerlemesinin daha duyarlı bir belirteci olarak önerilebilir. Aynı zamanda CAO hipertansiyona bağlı gelişebilecek yüksek KV hastalık riskini ön görmede kan tetkiğinden kolayca elde edilen ucuz, tekrarlanabilir, pratik bir biyomarker sayılabilir.

Çalışmamızda CAO düzeyinin kontrol ve dipper hasta grubu ile karşılaştırıldığında hem non-dipper, hem de revers-dipper HT grubunda yüksek saptanması, bu hastaların KV olaylar açısından kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Esansiyel Hipertansiyon

2.1.1 Hipertansiyon Tanım ve Epidemiyolojisi

Erişkinlerde hekim tarafından ölçülen sistolik kan basıncının 140 mm Hg veya daha yüksek bir değerde olması ve/veya diyastolik kan basıncının 90 mm Hg veya daha üzerinde bir değer olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır [10].

Yapılan incelemeler sonucu kan basıncı normal kişilerde sabah saatlerinde en yüksek değerlere ulaşmakta, gün içinde giderek azalarak, gece en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncı takiplerinde görülen bu ritm yeni bir sınıflandırma yapılmasına ihtiyaç oluşturmuştur. Ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) ile yapılan bu sınıflamada gece kan basıncının gündüz kan basıncına göre %10 veya daha fazla düşmesi dipper hipertansiyon (DHT), %10'dan daha az düşüş olması non-dipper hipertansiyon (NDHT), gece kan basıncı düşüşünün >%20 olması "aşırı dipper", gece kan basıncı değerlerinin gündüze göre yüksek olduğu grup ise "ters dipper" olarak tanımlanmıştır [9].

Hipertansiyon genellikle asemptomatik seyreden ciddi mortalite ve morbite sebeplerinden biridir. Önlenabilir tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almakta olup, önemli bir risk faktörüdür [11]. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlardan her yıl 9.4 milyon insan ölmektedir. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden ve inmeyle ilgili ölümlerin ise %51'inden hipertansiyon sorumlu tutulmaktadır [12].

Dünyadaki nüfusun yaklaşık %26.4'ünde hipertansiyon olduğu ve bu oranın 2025 yılında %29.2'ye kadar artacağı düşünülmektedir [13]. Hipertansiyon prevalansının yüksek olması yaşlı nüfusta artışın, diyetle tuz fazlalığı ve obezitenin artması ile ilişkili bulunmuştur [14]. Türkiye'de de hipertansiyon yaşlı popülasyonda artmaktadır ve 40-79 yaş aralığında kadınlarda erkeklere göre daha fazla oranda olduğu gösterilmiştir. Hipertansiyonun yayılma sıklığı erişkin popülasyonda %35-46 arasında bilinmektedir [12]. Türkiye'de hipertansiyon prevalansı erişkin popülasyonda %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5), 4 yıllık insidans hızı %21.4 (>65 yaş %43.3) olarak saptanmıştır [11]. Yine ülkemizde yapılan bir çalışmaya göre hipertansiyon hastalarının hastalığından farkındalık oranı %54.7, ilaç tedavisi alma oranı %47.4 ve hastalığı kontrol altında olanların oranı %28.7 olarak belirlenmiştir [15]. Amerika Birleşik Devletleri'nde ise hastalığın farkındalık oranı %70, tedavi edilme oranı %59 ve hastalığın kontrol altına alınma oranı %34 olarak saptanmıştır [16]. Sistolik hipertansiyon 50 yaşın üzerinde en sık görülen hipertansiyon formudur. Diyastolik kan basıncı 50 yaşa kadar artış göstermiş olup daha sonra normal veya düşük seyrederek, sistolik kan basıncındaki artış ise ömür boyu devam etmektedir. Dolayısıyla 50 yaşın üzerinde sistolik kan basıncı, 50 yaşın altında ise diyastolik kan basıncı kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir [17].

2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırılması

2.1.2.1 Tansiyon Düzeyine Göre Hipertansiyon Sınıflandırması

Hipertansiyon tanısını koymak için kullanılacak olan kriterler yıllar içinde değişiklik göstermiştir. İlk başlarda Hipertansiyon tanısının konulmasında diyastolik kan basıncı esas götürülmekteydi. Diyastolik kan basıncının kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önemli bir etkisi olduğu düşünülmekteydi [18]. İlk yayınlanan Joint National Committee-1 (JNC-1) kılavuzu ve daha sonra yayınlanan JNC-2 kılavuzunda diyastolik kan basıncına göre tedaviye başlama sınırı ayarlanmış ve sistolik kan basıncı hakkında ise herhangi bir öneri bulunmamıştır [18]. 2003 yılında yayınlanan European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) kılavuzunda ise hastalar hem sistolik, hem de diyastolik kan basıncı yüksekliklerine göre sınıflandırılmış ve hangisi daha yüksekse ona göre tedavi edilmesi gerektiği vurgulanmıştır [19]. Günümüzde ise sistolik kan basıncının daha önemli olduğu ve hastalık tanısında esas olarak alınması vurgulanmıştır [20].

Günümüzde hipertansiyon tanı ve tedavi sınıflandırılmasının güncel olarak 3 farklı kılavuzu bilinmektedir. Bunlar 2003 yılında yayınlanan JNC-7 sınıflaması (Tablo 1), 2011 yılında yayınlanan National Institute for Health and Care Excellence (NICE) kılavuzu (Tablo 2) ve 2013 yılında yayınlanan Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından ESC/ESH kılavuzudur (Tablo 3).

Tablo 1. JNC-7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

EVRE	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)
Normal	120 ve	<80
Prehipertansiyon	120-139 ve/veya	80-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159 ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	≥160 ve/veya	≥100

Tablo 2. NICE Erişkinlerde Primer Hipertansiyonun Klinik Yönetimi Kılavuzu

EVRE	TANIM
Evre 1 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 140/90 mm Hg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mm Hg ve üzerinde olması.
Evre 2 Hipertansiyon	Klinik kan basıncının 160/100 mm Hg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde ortalama kan basıncının 135/85 mm Hg ve üzerinde olması.
Şiddetli Hipertansiyon	Sistolik kan basıncının 180 mm Hg veya daha yüksek ya da diyastolik kan basıncının 110 mm Hg veya daha yüksek olmasıdır.

Tablo 3. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi 2018

Kategori 1	Sistolik (mmhg)		Diyastolik (mmhg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1.derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2.derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3.derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzolesistolik hipertansiyon ²	≥140	ve	<90

1. KB kategorisi, oturur durumdayken klinik KB ve sistolik ya da diyastolik en yüksek KB düzeyine göre tanımlanır.

2. İzole sistolik hipertansiyon, belirtilen aralıklardaki SKB değerlerine göre 1, 2 ya da 3 olarak evrelendirilir: 16 yaşından itibaren tüm yaşlarda aynı sınıflama kullanılır.

Tablo 4. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı.

Kategori	Sistolik KB (mm Hg)		Diyastolik KB (mm Hg)
Ofis KB	≥ 140	Ve / veya	≥ 90
Ayaktan KB			
- Gündüz (veya uyanık)	≥ 135	Ve / veya	≥ 85
- Gece (veya uykuda)	≥ 120	Ve / veya	≥ 70
Ev KB	≥ 135	Ve / veya	≥ 85

KB: Kan basıncı

2.1.2.2. Etiyolojiye Göre Hipertansiyon Sınıflandırılması

Etiyolojisine göre Hipertansiyon primer (esansiyel) HT ve sekonder HT olarak sınıflandırılır:

Primer Hipertansiyon: Hipertansif hastaların %90-95 i bu grupta yer alır ve kan basıncını yükselten belirli bir neden bulunmamaktadır. Tansiyonu yükseltecek direkt bir neden bulunmasa da sedanter yaşam, sigara, emosyonel stres, obezite ve alkol gibi bazı durumların primer HT'ye neden olduğu düşünülmektedir.

İkincil Hipertansiyon: Altta yatan tanımlanabilir bir sebep vardır ve tüm hipertansif hastaların %5-10'unu oluşturmaktadır [21].

Tablo 5. İkincil hipertansiyon şüphesini arttırmasını gerektiren hasta özellikleri

Özellik
2. derece hipertansiyonu olan genç (<40 yaş) hastalar yada çocukluk çağında başlayan herhangi bir evredeki hipertansiyon
Önceden kronik olarak stabil normotansiyonu olduğu belgelenmiş hastalarda akut kötüleşen hipertansiyon
Dirençli hipertansiyon
Şiddetli (3. derece) hipertansiyon yada bir hipertansif kriz
Yaygın hipertansiyon aracılı organ hasarının varlığı
Hipertansiyonun endokrin nedenlerini ya da KBH'yi düşündüren klinik yada biyokimyasal özellikler
Obstruktif uyku apnesini düşündüren klinik özellikler
Feokromositomayı düşündüren belirtiler yada ailede feokromositoma öyküsü

Hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylar riski kendi yaş grubundaki normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Hipertansiyon tedavi edildiğinde bu riskte anlamlı bir şekilde düşüş saptanmış ve kalp yetmezliği ve strok görülme sıklığında belirgin bir şekilde azalma görülmüştür. Ayrıca hipertansiyonun gözlenen yaşam süresini beş yıla kadar kısalttığı gösterilmiştir [22].

2.1.3. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Kardiyak atımda artma ve periferik damarlarda artan direnç sonucunda kalıcı HT oluşur. Periferik vasküler direncin oluşmasında en önemli faktör damar çapıdır. Damar çapında herhangi bir küçük değişiklikler bile kan akımı üzerinde büyük etki yaratmaktadır. Hipertansiyonun başlangıç evrelerinde dirence karşı kalp debisinin normal olması tipiktir. Hipertansiyona sebep olan patofizyolojik faktörlere sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, vasküler

hipertrofi, endotelial disfonksiyon, diyetle aşırı tuz alımı ve artmış renal tutulum gösterilebilir [23].

Kan Basıncı: Kalp debisi (Kalp hızı x Atım hacmi) x Periferik direnç formülüyle ifade edilebilir [24].

2.1.3.1 Genetik Faktorler

Yapılan çalışmalarda genetik faktörlerde olan değişiklikler KB'da kalıcı yüksekliğe sebep olabileceği düşünülmektedir. Aile fertleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumunda genetik katkının %30–60 arasında olduğu saptanmıştır [25]. HT'de genlerle direkt ilişkisi olan üç nadir tip tesbit edilerek araştırılmıştır. Bu gen defektine bağlı olan hastalıklara, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle Sendromunu göstermek olar [26].

2.1.3.2 Sempatik Sinir Sistemi

Sempatik sinir sisteminin aktivitesinde olan artış kalbi, periferik damar sistemini ve böbrekleri uyararak kardiyak outputu, vasküler direnci ve sıvı tutulumunu artırarak hipertansiyon gelişmesine sebep olur [27].

Genç hipertansiflerde kandaki katekolamin seviyelerinde yükselme, daha yüksek kalp atım hızı, periferik sempatik sinir sistemi uyarılmasında artış görülmektedir. Bu değişiklikler, renin salınımının da uyarılması ile arteriyoller ve venöz konstriksiyona sebep olarak ve kalp debisini artırarak kan basıncını yükseltebilir. Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyon ve obezite, uyku apnesi, tip II diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda görülmektedir [28].

2.1.3.3 Endotel Disfonksiyonu

Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör nitelikte maddeler sentezleyerek vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Esansiyel HT tanısı alan hastalarda endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu malumdur. Damar duvarında vazodilatasyonun bozulması periferik damarlarda direnç artışına sebep olmaktadır. Esansiyel HT hastalarında nitrik oksit (NO) salgılanmasında azalma olup, NO normal olsa bile, sentezlenmesi NO tarafından kontrol edilen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır [29].

2.1.3.4 Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel hipertansiyon tanısı alan hastalarda sodyum (Na) atılımında defekt olduğu saptanmıştır. Bunun sebepleri arasında muhtemelen; basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan Na yükünü atmak için daha yüksek KB'ye gerek duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, Na pompasında kazanılmış inhibisyon veya Na taşınmasında anormallikler ve natriüretik hormonun etkileridir [30].

Yapılan çalışmalarda, esansiyel hipertansiyon oluşumunda sodyumun önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Tablo 6. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

Yaşla birlikte kan basıncı yükselmesi, artmış sodyum alımı ile doğru orantılıdır.
Az sodyum tüketen (<50 mmol/gün) populasyonlarda hipertansiyon çok az görülür veya hiç görülmez.
Genetik yatkınlığı olan hayvanlara sodyum yüklemesi yapılırsa hipertansiyon gelişir.
Kısa sürelerle yapılan sodyum yüklemeleri, bazı kişilerde vasküler dirençte ve kan basıncında artışa neden olur.
Hipertansiflerin çoğunda damar dokusu ve kan hücrelerinde artmış sodyuma rastlanır.
Çoğu kişide 100 mmol/gün ün altındaki seviyeye kadar sodyum kısıtlaması kan basıncını düşürür.

2.1.3.5 Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli hormonal sistemlerden biridir. Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Artan aldosteron böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur [31]. Bu vücudun sıvı miktarını ve dolayısıyla kan basıncını artırır. Aldosteron adrenal bezlerden başka ekstraadrenal bölgelerde de salgılanarak kalp ve damarlar üzerinde etki oluşturur. Kalp ve damarlar yüksek afiniteli mineralokortikoid reseptörleri bulundurmaktadırlar. Aldosteron ve glukokortikoidler bu reseptörleri uyararak kalpte perivasküler ve interstisyel fibrozise sebep oluyolar [32]. Hiperaldosteronizm düşünüldüğünden daha fazla hipertansiyona sebep olur. Tedaviye dirençli hastalarda, hiperaldosteronizm oranı %24'lere kadar yüksele bilmektedir [33].

2.1.3.6. Hiperinsulinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glukoz kullanımının azalmasıyla karakterize edilen metabolik bozukluk olup KB yükselmesinde katkısı vardır [34]. Genelde santral obeziteyle birlikte bulunsa da obez olmayan hipertansif hastaların %20'sinde de insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci sıklıkla bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 Diyabet (DM), obezite, azalmış HDL-kolesterol, artmış trigliserit düzeyleri ve HT ile birlikte dir.

2.1.3.7 Çevre

Sigara: sigaradaki tütün, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyararak tetikleyerek kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg yükseltebilir, böylece sigara içicilerinin günlük ortalama kan basıncı yüksek seyretmektedir. Buna ek olarak sigara, nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi, hem de plazma asimetrik dimetilarginin düzeyini artırarak hipertansiyona oluşumuna neden olur [35].

Aşırı alkol alımı KB'yi yükseltir ve arteriyal sertliği artırır.

Kafein: plazma noradrenalinini artırarak ve vazodilatatör adenosin reseptörlerini bloke ederek kan basıncını akut olarak yükseltir. Bu yanıt hipertansiflerde daha fazla seyr etmektedir [36].

2.1.3.8 Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler

Obezlerde HT daha sık görülmektedir. KB insülin direnci, hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına bağlı olarak yükselir. Bir kilogram ağırlık azalması SKB'de 1,6 mmHg, DKB'de 1,3 mmHg düşme sağlar. Obezlerde HT'a neden olan faktörlerden biri de obstruktif uyku apnesidir. Uyku apnesi sonucu gelişen sempatik aktivite artışı ve hipoksemi sekonder olarak endotelin salınımını artırarak KB'ni yükseltebilir. Sedanter yaşam tarzı da KB artmasına neden olabilir.

2.1.4. Kan Basıncı Ölçümü

Genellikle, HT tanısı her muayene zamanı en az iki defa kan basıncı ölçümüne ve en az 2–3 kez muayene ziyaretine dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı tek muayenede de konulabilir. Hastanın sessiz bir odada en az 5 dakika oturması sağlandıktan sonra kol kalp hizasında kalarak desteklenmelidir. Hastanın pozisyonundan asılı olmayarak manşonun yeri kalp seviyesinde tutulmalıdır. İki dakika arayla olacak şekilde en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde ise kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk muayenede alt ekstremiteden de kan basıncı ölçülmelidir.

İleri yaşta, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonra da kan basıncı kontrolü yapılmalıdır. Kan basıncı ölçülecek kişinin son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş olması, adrenerjik stimulan almaması gerekmektedir.

Ayağa kalktıktan sonraki 3.dakikada SKB'de >20 mmHg veya DKB'de >10 mmHg düşüş olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyonun mortalite ve KV olaylar açısından daha kötü bir prognaza sahip olduğu gösterilmiştir [31]. Dinlenme sırasında kalp hızı değerleri, HT'de dahil olmakla pek çok durumda KV morbidite veya mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğundan KB ölçümleri daima kalp hızı ölçümü ile beraber bir şekilde yapılmalıdır [37].

2.1.4.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Günlük hayatta kişinin kan basıncı ölçümünün ambulatuvar takip kadar olmasa da farklı avantajları vardır. Evde yapılan ölçümler ile birkaç günlük ortalama kan basıncı belirlenir. Evde ölçülen kan basıncı beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler riskini muayenehanede ölçülen değerlerinden daha iyi bilgi verir [38] ve daha düşük maliyetlidir. Evde ölçülen 130–135/85 mmHg KB tahmini olarak muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg'ya denk gelmektedir. Evde KB ölçüm değerleri ortalaması $\geq 135/85$ mm Hg ise hipertansiyon tanısı düşünülmelidir [39].

2.1.4.2. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu hastanın günlük aktivitesini engellemeden bir ya da birkaç günlük dönemde otomatik olarak kan basıncını ölçme tekniğidir. Özel bir cihazın hasta üzerinde 24 saat süreyle taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında KB kayıtlarının alınması ile yapılan ambulatuvar KB ölçümü, hipertansiyon tanısı ve takibinde çok kullanışlı, ideal bir yöntemdir. Kan basıncının ambulatuvar olarak izlenmesinin klinikte yararlı olduğu durumlar şunlardır: muayene sırasında ve evde ölçülen KB arasında belirgin uyumsuzluk olduğunda, dipping varlığının araştırılması gerektiğinde ve nokturnal hipertansiyon şüphesi varlığında [10].

Zayıf teknik, uygun olmayan manşon, hastanın yetersiz bilgilendirilmesi, aritmiler nedeni ile yetersiz KB ölçümü yapılabilir [40]. Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır.

AKBT'nin yeterli bilgi edinmek için gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekir aksi takdirde KB ölçümü tekrarlanmalıdır.

Yapılan birçok çalışmada, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminuri ve diğer organ hasarı belirteçlerindeki artışın ofis KB ile kıyasla ambulatuvar KB ile daha iyi korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır [41].

Ambulatuvar KB'nin avantajı genel toplumda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KV ve renal hastalığı olan kişilerde kanıtlanmıştır [42]. Aynı istatistiksel durumda gündüz ve gece KB'nin ele alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'le mukayisede riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu saptanmıştır [43].

2.1.4.3. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu olan hastalarda ofiste KB değerleri yüksektir, ancak bu hastaların evde ölçülen KB değeri ve AKBT değeri normaldir. Bu durum en yaygın olarak, ofis KB ölçümünde 1.derece HT'u olan hastalarda görülmektedir. Ofis KB ölçümünde 2.derece HT'u olan hastaların evde KB ölçümü ya da AKBT'nin normal olması pek mümkün değildir.

Bu grup hastalarda normotansiflerle karşılaştırıldığında prognozun daha kötü olduğu, ancak, sürekli hipertansif bireylere göre ise daha iyi olduğu görülmüştür [56].

Organ hasarı uzun süreli HT'ye kıyasla beyaz önlük HT'da daha düşük orana sahip olup prospektif çalışmalar bu durumun KV olaylar için de benzer olduğunu

saptamıştır [44]. Beyaz önlük HT'nu bulunan hastalar genel olarak tedavi gördüklerinden klinik KB azalmanın KV olay sıklığında azalmaya neden olduğunu tahmin etmek mümkündür [45]. Normotansif bireylerle karşılaştırıldığında beyaz önlük HT'si bulunan kişilerin ofis dışı KB daha yüksek seyr etmektedir [46] ve serebrovasküler olaylar gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarı [47] daha sık izlenebilir.

Beyaz önlük hipertansiyonu tanısının 3-6 ay içerisinde konulması ve bu hastaların tekrar ofis dışı KB ölçümleri ile değerlendirilmesi ve yakından izlenmesi önerilmektedir, çünkü bu hastalarda çoğunlukla, evde KB ölçümü ya da AKBT ile, ilaç tedavisi başlanacak düzeyde KB yüksekliği müşahide olunacaktır.

2.1.4.4. Maskeli Hipertansiyon

Ofis kan basıncının ölçümlerinde normotansif fakat AKBT veya evde kan basıncı ölçümlerinin hipertansif olması maskeli hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Maskeli hipertansiyon erişkinlerde %10 civarında görülür. Maskeli hipertansiyonu olan kişilerde sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter ateroskleroza gibi hedef organ hasarı sıklığı artmıştır. Bu hastalarda hedef organ hasarı sıklığının artışına bağlı olarak kardiyovasküler mortalite ve morbidite de artmıştır. Bunun için bu hastalarda kan basıncının düşürülmesi hedeflenmelidir [48,49]

2.2. HEDEF ORGAN HASARI

2.2.1 Hipertansiyonda Kardiyak Tutulum

HT'de organ hasarı başlangıçta klinik semptom oluşturmadan, sessiz başlamaktadır. Esas olarak kalp, beyin, böbrek, vasküler yapılar ve gözleri etkilemektedir. Böbrekte mikroalbuminüri, kalpte sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyel sistemde karotis intima-media kalınlığı, noninvaziv metodlarla rahatlıkla saptanan subklinik organ hasarı göstericileridir [50].

Kan basıncı yüksekliğinin uzun süreli devam etmesi, sol ventrikül myokardının hipertrofisine sebep olmaktadır [51]. Koroner arterlerde ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Bu değişiklikler koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, farklı ileti sistemi bozuklukları, atrial fibrilasyon, KY gibi komplikasyonların gelişmesine sebep olabilir [52].

Hipertansiyonun kardiyak tutulumunun başında sol ventrikül konsantrik hipertrofisi gelmektedir. Bu durum ekokardiyografi (EKO) ile tesbit edilmektedir [53]. Sol ventrikül hipertrofisi başlangıçta kompensatuvar bir durum iken zamanla ciddi bir KV risk haline geliyor.

Hipertansiyonda en erken kardiyak fonksiyonel değişiklik sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda görülür. Bu diyastolik disfonksiyona neden olup, ilk olarak, mitral erken diyastolik dalganın (E) geç diyastolik dalgaya (A) oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzama görülür [54].

Bununla birlikte, HT aort diseksiyonu ve anevrizma gelişimine neden olan önemli bir risk faktörüdür.

2.2.2 Hipertansiyonda Renal Tutulum

HT'de böbrek tutulumu genellikle asemptomatik olup, ilk belirti mikroalbuminuridir [55]. HT'ye bağlı gelişen böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayacak 2 farklı görüş mevcuttur. İlk görüşe göre HT'ye bağlı olarak preglomerular arteriyol ve arterlerde daralma oluşarak, daralma sonucu glomerular kan akımı azalmasına bağlı glomerular iskemi gelişerek böbrek yetmezliğine sebep olmaktadır. Diğer görüşe göre ise sistemik basıncı artışı ile glomerular hiperperfüzyonun neden olduğu yapısal hasarlanma sonucu böbrek fonksiyonlarının kaybı düşünülmektedir [56].

Hipertansiyon, kronik renal yetmezliğine diyabetten sonra en çok sebep olan risk faktörüdür.

2.2.3. Hipertansiyonun Serebrovasküler Etkileri

HT inme ve demansın majör risk faktörüdür ve inmelerin %50 sinde HT görülmektedir. Hipertansiyon, özellikle de sistolik hipertansiyon, hem iskemik, hem de hemorajik inme için majör risk faktörüdür. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılar grubu, özellikle inme riski en yüksek olduğu gruptur [57].

HT inme için düzeltilebilir bir risk faktörüdür. HT inme riskini 3-5 kat arttıran en önemli hastalıklardan biridir [58]. Eğer HT önlenirse, inme vakalarının tahmini %50'sinin önlenebileceğini düşünülmektedir [59]. Kan basıncında çok az düşüşlerin bile inme riskinde büyük oranda azalmalara neden olabileceği görülmüştür. 37bin hipertansif bireyi kapsayan bir metaanalizde, DKB'de 5-6 mmHg'lık bir düşüşün bile inme riskinde %42'lik bir azalma sağlayacağı görülmüştür [60]. Sessiz beyin infarktları, nöronal bozukluğu ve özellikle de hafıza kaybı olan bütün hipertansif hastalar araştırılmalıdır.

2.2.4. Hipertansiyonun Göze Etkileri

Hipertansiyon göz tutulumunda fundusta anlamlı değişikliklere neden oluyor. Fundustaki vasküler değişiklikler, hem hipertansif retinopatiyi hem de aterosklerotik retinopatiyi yansıtır. Her iki hadisede önce arteriyoller lümen daralması ve arteriyoller duvar kalınlaşması izlenir (evre 1-2).

İlerleyici hipertansiyon, küçük damar rüptürü sonucu hemoraji ve eksudaya sebep olarak sonunda papilla ödemi oluşturur (evre 3-4).

2.3. Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper Hipertansiyon

Hipertansiyonun iltihaplı bir hastalık olduğuna dair giderek artan, çok sayıda kanıt elde edilmiştir. Çeşitli kanıtlar endotel disfonksiyonu, ateroskleroz ve hipertansiyon dahil vasküler hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde inflamasyonun direkt olarak etkisinin olduğunu göstermiştir. Bu vasküler enflamatuar süreç, enflamatuar hücreler, sitokinler, kemokinler, adezyon hücreleri, renin-angiotensin-aldosteron sistemi ve sinir sistemini içeren karışık bir sistemden oluşur.

Kan basıncı, gün içinde sirkadyen bir ritim ile değişmektedir [5]. Çalışmalar göstermiştir ki; sağlıklı bireylerde KB nokturnal düşüş gösterir. Sağlıklı kişilerden elde edilen ambulatuar kan basıncı izlem verilerine göre, KB en yüksek değerlere

sabah saatlerinde ulaşmakta, gün içinde giderek yavaş bir şekilde azalarak, gece boyunca en düşük değerlere ulaşmaktadır [6]. Ortalama olarak KB gece boyunca (uyku) gündüze (uyanma saatleri) göre yaklaşık %10-20 daha düşük seyretmektedir. Bu durumun hipertansiyonu olan kişilerde de benzer seyrettiği fakat bazı HT hastalarda bu sirkadyen ritmin bozulduğu bir çok çalışmalarda gösterilmiştir. Kan basıncındaki bu sirkadyen ritm yeni bir sınıflamanın oluşturulmasına neden olmuştur. 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı kayıtlarından gece-gündüz kan basıncı oranına göre HT'nin dört alt grup kategorisi belirlenmiştir: gece ölçülen kan basıncının gündüz değerine göre %10 veya daha fazla azalması dipper hipertansiyon, %10'dan az düşüş olması non-dipper hipertansiyon, gece KB gündüzden daha yuksekse bu hastalar reverse-dipper hipertansiyon, eğer gece KB düşüşü \geq %20 ise bu alt grup ekstrem-dipper hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır. Kan basıncı tanımlamasında böyle bir sınıflama yapmanın nedeni, bu konuda yapılan çalışmalarda bu alt gruplar arasında KV morbidite ve mortalite riskinin farklı olmasından kaynaklanmıştır [5,6].

Kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan hipertansif hastalarda, 24 saatlik AKBM ile yapılan istatistiksel çalışmalarda, ekstrem dipperlerde mortalite dipperlere göre daha düşüken, kardiyovasküler olayların sıklığı ters dipperlerde daha fazla saptandı. Ters dipperler için kötü prognoz, başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olan hipertansif hastalarda da izlendi. Popülasyon temelli meta-analiz çalışmalarda, dipperler ile karşılaştırıldığında, ters dipperlerde kardiyovasküler olayların ve ölümlerin daha yüksek oranda olduğu bulundu, ancak sonuç, ekstrem dipper ve dipperler için önemli ölçüde farklı değildi. Bu bulgulara dayanarak, ters dipperlerin daha kötü bir prognoza sahip olduğu kanaatine gelindi.

Dipper ile karşılaştırıldığında, ters dipperlerin daha kötü prognoza sahip olduğu konusunda genel bir fikir birliği vardır ve kan basıncının gece boyunca gündüze göre daha yüksek olmasının daha kötü sonuçla ilişkisini açıklayacak birkaç mekanizma öne sürülmüştür: nokturnal otonomik disfonksiyon, bozulmuş barorefleks duyarlılığı, uykuapnesi, anormal sodyum kullanımı ve gece aşırı mayı yüklenmesi.

Kario vd. gece kan basıncında anormal düşüşün olmasının inme prognozunu etkileyip etkilemeyeceğini araştırdı [61]. Ayaktan kan basıncı takibi ile hipertansiyonu belirlenen 575 yaşlı hipertansif hastada inme hadiselerini araştırdılar. Ekstrem dipper, non-dipper, dipper ve ters dipper sayısı yüzdesi sırasıyla % 17, 40, 32 ve 11'dir. Hastalar ortalama 41 ay süreyle prospektif olarak izlendi. Dipper ile kıyasta, ekstrem dipperlerde Beyin MR ile tespit edilen sessiz serebral enfarktın sıklığı daha fazlaydı (rölatif risk: 2.37; % 95 CI: 1.08–5.19).

İnme ile ilgili bulguların aksine, Kario ve ark. ekstrem dipper ve dipperlerde kardiyovasküler mortalitenin benzer olduğunu saptadı [61]; son olarak, ters dipper gruplarında kardiyovasküler mortalite, diğer dipper grubuna göre yaklaşık olarak beş kat daha fazlaydı ($p < 0.01$) ve bu grup hastalarda hipertansif SVO gelişme riski fazla bulunmuştur [62].

Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha çok görülmektedir; bundan başka ileri yaş, postmenopozal kadınlar, diyabetes mellitusu olanlar ve sekonder hipertansiyonu olanlar non-dipper HT gelişimi açısından riskli gruplar içinde yer almaktadır [62].

Elli beş yaş üstü NDHT'li hastalarda, dolaşımdaki serbest norepinefrin düzeyinde ve periferik vasküler dirençte artış olduğu tesbit edilmiştir. Bu sebepten dolayı, bu hastalarda gece KB'da yeterli azalma olmamaktadır. NDHT'li hastalarda dipper gruplarına göre daha fazla oranda serebrovasküler hastalık, nefropati (albüminüri ve kronik böbrek yetmezliği), artmış sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve miyokardiyal infarktüs (Mİ) gözlenmiş olup, hem KV mortalite hem de morbiditede artış gösterilmiştir [63].

Tansiyondaki 'gece' düşme teriminin 'uyku' ile değiştirilmesi gerekebilir. Çünkü bütün gece bireyin uyanık olduğu zaman kan basıncında düşme görülmemektedir. Gece vardiyasında çalışan işçiler buna tipik örnek ola bilir. Gece vardiyasının ilk 24 saatlik periyodunda dipper pattern non-dipper patterne dönüşmüştür. Devam eden günlerde gün içinde uyku periyodu ne zaman olursa kan basıncında düşme de o zaman görülmüştür [64].

Literatüre bakıldığında neden %10'un sınır değer olarak götürüldüğü veya başka sınır değerlere göre üstün olduğuna dair bir kanıt yoktur. %10 sınır değeri daha kolay ve kullanımı daha pratik olduğu için seçilmiştir[65].

2.3.1. Dipping Tanımı

Dipping; gündüz ve gece KB değerlerine göre yapılan bir sınıflandırmadır [66]. KB normalde gece yavaş olarak düşer ve buna 'dipping' denilir.

Dipping mekanizmaları kesin olarak belli değildir. Fiziksel aktivite, gece idrara sık çıkma, uyku kalitesi [67], Na alımı ve natriürezis [68], ırk [69] ve sempatik aktivitenin [70] KB'nin diurnal ritminde rol oynadığı düşünülmektedir.

2.3.2. Non-dipper Tansiyona Yol Açan Mekanizmalar

Non-dipper HT'nun patofizyolojisinde artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve RAAS'ın rol oynadığını gösteren yayınlar mevcuttur [71].

Sempatik sinir sisteminde olan bozukluktan dolayı dik pozisyondayken kanın büyük bir kısmı vücudun alt kısmında birikir. Böbrekler düşük renal perfüzyon basıncına bağlı olarak su tutulumunu korurlar. Vücut yatay pozisyona geçtiğinde ise biriken kan tekrar yukarı doğru hareket eder, atım hacmi kardiyak output ve buna bağlı kan basıncı artar. Renal fonksiyonlarda bozukluk, hiperaldosteronizm ve hiperkortizolizm hücre dışı sıvı miktarında artışa neden olarak non-dipper HT'na sebep olur. Yine yapılan birçok çalışmada tuz miktarında kısıtlama ve diüretik tedaviyle aşırı tuz alımına bağlı görülen non-dipper HT paterninin dipper tansiyona döndüğü izlenmiştir [72]. Yapılan çalışmalarda; non-dipper HT hastalarda, gece kardiyak atım indeksinde, sağlık kişiler ve dipper HT'si olan hastalara oranla daha az sayıda azalma izlenmiştir. Bu nedenle non-dipper HT hastalarda gece KB'da beklenen oranda azalma müşahade edilmemektedir.

İnaktivite ve uyku gece kan basıncında normal sınırlarda düşmeyi açıklayan iki önemli faktördür. Bu yüzden gün içinde inaktif olmak ve kötü bir uyku düzenine sahip olmak gece kan basıncındaki düşmeyi azaltabilir. Örneğin daha yüksek KV riske sahip kişilerin gün içinde daha az aktif olduğu ve non-dipper patterne bu sebepten daha çok eğilimli olduğu izlenmiştir [73].

Bu hastalarda 55 yaş üstünde, kanda serbest norepinefrin miktarında ve periferik vasküler dirençte artış olduğu görülmüş ve bu sebepten gece KB'da yeterli azalma müşahade edilmemektedir[74].

Obstrüktif uyku apne sendromu ve feokromositoma hastaları daha yüksek bir sempatik tonusa sahiptir ve bu hastalarda da kanda katekolamin düzeyi artmıştır. Tüm bu faktorlerin gece hem arteryel hem venöz tonusda uygunsuz şekilde artışın non-dipper patterne sebep olduğu düşünülmektedir.

2.3.3. Non-dipper ve dipper Tansiyonun Uzun Dönem Sonuçları

Non-dipperlerle dipperler'in karşılaştırıldığı uzun dönem çalışmalarda non-dipperlerin kardiyovasküler olaylar açısından çok daha kötü prognoza sahip olduğu saptanmıştır. Kan basıncı ölçümü kardiyovasküler risk açısından tek başına yeterli olmasa da gece ölçülen KB kardiyovasküler olay riskini saptamada önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalar, dipper hipertansif hastaların non-dipper hipertansif hastalara göre çok daha düşük kardiyovasküler mortalite riskine sahip olduklarını göstermiştir [75].

Cuspidi ve arkadaşları diyabetik ve non-diyabetik hastaların dahil edildiği çalışmada diyabetik hastalığı olanlarda non-dipping prevalansının yaklaşık üç kat yüksek olduğunu göstermişlerdir. Özellikle diyabetik hastalarda AKBT önerilmektedir [76].

Verdecchia'nın 715 hipertansiyon hastasının dahil edildiği ve AKBT yöntemiyle 1-13 yıl boyunca takip ettiği uzun dönem çalışmasında non-dipperlerle dipperler arasında kardiyovasküler açısından risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda kardiyovasküler açısından rölatif risk 2.77 (%95 doğrulama aralığı 1.12-6.83) olarak saptanmıştır ($p<0.05$) [77]. Ohasama tarafından yapılan çalışmada kan basıncındaki gece düşüşünün prognostik önemi değerlendirilmiştir [78]. Çalışmaya 40 yaş ve üstü olacak şekilde 1542 hasta dahil edilmiştir. Hastalar ortalama 9.2 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda gece kan basıncı düşüşünde %5'lik artışın kardiyovasküler mortaliteyi %20 arttırdığı görülmüştür. Dublin 5292 hastayla yaptığı çalışmada ortalama 8.4 yıl boyunca ofis kan basıncı ve AKBT sonuçları izlenmiş ve ambulatuvar kan basıncı takiplerinde önemli veriler elde edilmiştir. Gece sistolik kan basıncında 10 mm Hg artışın mortaliteyi %21 arttırdığı gösterilmiştir [79].

Normotansif dipperlerle karşılaştırıldığında non-dipper hipertansif hastalarla yanaşı non-dipper normotansif bireylerde de kardiyovasküler mortalitenin arttığı görülmüştür [80]. Bu normotansif non-dipper bireyler 24 saatlik AKBT ile takip edilebilir ve eğer gece düşme paterni saptanamazsa hastalar artmış kardiyovasküler mortalite riskine rağmen antihipertansif tedavi almamış olur.

2.4. C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein (CRP), uzun zamandan beri sistemik enflamasyonun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Daha önce normal aralıkta olduğu kabuledilen düşük CRP serum seviyelerini ölçebilen özel metodların

kullanılmasıyla CRP artık vasküler inflamasyonun bir göstergesi olarak da kullanılmaktadır.

CRP ve onun vasküler enfamasyon üzerindeki etkisi ilk defa 1997'de belirlenmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerde serum CRP seviyeleri ile kardiyovasküler risk arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu ilişki diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak birçok kohortta gösterilmiştir. Vasküler hastalık öyküsü olmayan 160309 kişinin dahil edildiği uzun vadeli prospektif çalışmada CRP ile koroner kalp hastalığı (KKH), iskemik inme ve vasküler mortalite arasında güçlü bir ilişki görüldü.

CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskinin güçlü, kesin, doğru bir göstergesi olduğunu gösteren çok sayıda delil vardır. Ayrıca CRP ile hipertansif hastalarda hipertansiyon, arteriyel sertlik ve uç organ hasarının belirteçleri arasında ilişkili gösterilmiş ve serum CRP seviyesi bu hastalarda genel damar sağlığını öngören yararlı bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Birden fazla kohort çalışmada CRP'nin, öncesinde hipertansiyonu olmayan kişilerde hipertansiyonun bir öngörücüsü olduğu gösterilmiştir.

CRP spesifik olarak serumdaki LDL'ye ve aterom plağındaki okside LDL'ye bağlanarak komplemanı aktive eder (Zwaka 2001). Kompleman aktivasyonu ile hem inflamatuvar etki oluşur, hem de ateroskleroz oluşumunda rol oynuyor (İkeda 2003). Ayrıca, hücre kültüründe LDL'ye CRP ilavesi edilmesi aterosklerotik plak için tipik olan köpük hücrelerinin oluşumuna neden olur (Fleishmann 2003). CRP'nin aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP'nin yalnızca basit bir inflamasyon belirteci değil; aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılmasını da içeren, aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol oynadığı kanıtlanmıştır [81].

CRP periferik kanda mononükleer hücrelerden doku faktörünün sentezini arttırarak, koagülasyonu arttırıcı etki de göstermektedir. Yapılan çalışmada miyokard enfarktüs (Mİ) geçiren hastalarda serum CRP seviyesinde belirgin yükselme görülmüştür ve bu yükselmenin infarktüsün büyüklüğü ile orantılı olduğu saptanmıştır (Zwaka 2001). Mİ sırasında oluşan CRP seviyesindeki yükselme sadece doku hasarının bir göstergesi olmayıp, aynı zamanda iskemik miyokard hasarına da önemli oranda katkıda bulunur.

Bununla beke CRP'nin KV hastalıkların patogenezinde önemli rol oluşturduğunu gösteren çalışmalar artmaktadır.

2.5. Hipertansif Hastalarda CRP

Serum CRP seviyeleri ile gelecekteki kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiye yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmaların çoğu hipertansiyon hastalarını içermektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, serum CRP seviyesi ile hipertansif yaşlı erişkinlerde karotis aterosklerozunun boyutu arasında ilişki olduğu görülmüştür. Hipertansif hastalarda CRP değeri, sol ventriküler hipertrofisi ve albüminüri gibi uçorgan hasarına bağlı olarak yükselmekte ve bu da inflamasyonun vasküler disfonksiyon gelişimine sebep olarak, kalp ve böbrek hasarına yol açabilmektedir.

Yüksek CRP düzeyleri çoğunlukla böbrek fonksiyon bozukluğu ve kronik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkilidir ve CRP, kronik böbrek hastalığı ve terminal dönem

böbrek yetmezliği gelişen hastalarda güçlü bir prognostik gösterge olmayı sürdürmektedir.

2.6. Albumin

Albumin, karaciğer tarafından sentezlenen ve kanda en fazla bulunan çok fonksiyonlu protein türüdür (Margarson). Albumin negatif akut faz reaktanı olup enflamasyon sırasında kandaki seviyesi azalmaktadır. Bunun dışında antioksidasyon, immunmodulator, detoksifikasyon gibi görevleri de bilinmektedir. Albuminin karaciğerde rezervi yoktur ve gerektiği zaman sentezi en fazla 2–3 katına çıkabilir (Margarson, Soni, Nicholson). Albumin sentezi humoral, beslenme ve inflamatuvar gibi faktörlerden de etkilenmektedir.

Albumin seviyesindeki azalma ile kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Djousse ve ark 2002). Bu ilişki konusunda birçok mekanizma öne sürülmüştür. Örnek vermek gerekirse bunlar arasında, albuminin inflamasyon ve enfeksiyon varlığı ile güçlü ilişkisi (Kuller ve ark 1991, Nelson ve ark 2000), fibrinoliz ve hemostaz faktörleriyle ilişkisi (Nelson ve ark 2000), trombosit agregasyonu ile olası olan ilişkisi (Nelson ve ark 2000) gösterilebilir.

2.7. C-Reaktif Protein (CRP)/Albumin Oranı

Inflamasyona bağlı yeni bir prognostik belirteç olan CAO, serum CRP düzeylerinin serum albumin düzeyine olan oranı ile kolayca hesaplanabilir.

Çeşitli kanser türleri olan hastalarla yapılan birçok çalışmada CAO, kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Bu yeni belirteç, kardiyovasküler hastalıkta da dikkat çekmiştir, çünkü son araştırmalar, bu parametrelerin tek bir indekste kombinasyonunun, her bir göstericinin zıt yönleri nedeniyle, tek başına CRP veya albumine göre enflamasyonu öngörmeye daha etkili bir parametre olduğunu göstermiştir.

Enflamasyonun HT patogenezinde çok önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Daha önceleri kanser başta olmak üzere değişik hasta grupları ile yapılan çalışmalarda belirli bir kestirim değerinin üzerinde olan hastalarda prognoz daha kötü olduğu ve mortalitenin arttığı görülmüştür [8,9].

CRP/Albumin oranının romatoid artrit hastalarında hastalık aktivitesinin takibinde [82] ve Crohn hastalığı inflamasyon aktivitesinin derecesinin belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesi öne sürülmüştür [83]. Bundan başka, Seringeç ve arkadaşları Takayasu arteritli hastalarla ilgili yaptığı retrospektif çalışmada CRP/Albumin oranı ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemiştir. CRP ve CRP/Albumin oranının hastalık aktivitesi ile pozitif, Albuminin ise hastalık aktivitesi ile negatif korelasyon gösterdiği görülmüştür [84]. Kinoshita ve ark. hepatoselüler karsinomlu hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada ise CRP/Albumin oranının, hepatoselüler karsinomlu hastalarda modifiye Glasgow Prognostic Score dan (GPS) daha yararlı bir prognostik belirteç olduğu göstermiştir [85].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif olarak taranmış olup, merkezimiz olan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine 1 Ocak 2018 tarihi ile 1 Eylül 2020 tarihleri arasında esansiyel hipertansiyon ön tanısı ile başvuran hipertansiyon hastaları değerlendirildi. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uymaktadır. Çalışma protokolü Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu tarafından 00.00.2020 tarihli ve 0000/2020 karar numarası ile onaylanmıştır.

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Güncel kılavuzlar eşliğinde 18 yaş ve üzeri kişilerde sistolik kan basıncı 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı 90 mmHg üzerinde olan medikal tedavi almasına rağmen esansiyel hipertansiyon tanısı alan, 24 saatlik kan basıncı takibi yapılan hastalar kayıta alındı. Toplamda çalışmaya 319 hasta alındı. Tüm hastalara AKBT bağlandı. Bunlardan 242 hasta hipertansif ve 77 kişi kontrol grubundaydı. AKBT sonuçlarına göre hipertansif hastalar 3 gruba ayrıldı: 74 dipper hasta (32 E, yaş ortalaması 54±15), 80 non-dipper hasta (30 E, yaş ortalaması 55±13) ve 77 revers dipper hasta (38 E, yaş ortalaması 58±11). Kontrol grubundaki bireylerin normotansif profilde olduğu AKBT ile teyit edildi. Geçmiş tıbbi hikaye, KV risk faktörleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar analizleri (tam kan sayımı ve standart biyokimyasal parametreler) hasta dosyalarından kaydedildi.

Antihipertansif tedavi alan ve ofis ortamında sistolik kan basıncı 140 mm Hg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan ve AKBT'de ortalama 24 saat sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 80 mmHg olan bireyler, ortalama gündüz sistolik kan basıncı ≥ 135 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 85 mmHg veya ortalama gece sistolik KB ≥ 125 mmHg ve/veya diyastolik KB ≥ 75 mmHg olan hastalar hipertansif olarak teşhis edildi [39].

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Sekonder hipertansiyon varlığı, malignite, ailesel hiperlipidemi, kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin değeri >2 mg/dl), kardiyomiyopatiler, karaciğer yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, akut enfeksiyon, romatolojik hastalıklar, Diyabetes Mellitus (DM), Hipo-Hipertiroidi, teknik nedenlerden dolayı ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Kullanılan Laboratuvar Parametreler ve Biyokimyasal analiz

Albumin ve CRP seviyeleri, bir Roche/Hitachi Cobas c 311 analizatörü kullanılarak ölçüldü. CRP/Albumin oranı (CAO) CRP'nin (mg/l) albumin düzeyine (g/dl) bölünerek hesaplandı. WBC (Beyaz kan hücresi), Hgb (Hemoglobin) Coulter LH 780 Analyzer cihazı ile çalışılmıştır. Total kolesterol, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterol, HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) trigliserid, kreatinin, AST (Aspartat transaminaz), ALT (Alanin transaminaz) Roche/Hitachi Cobas c 501/502 cihazında çalışılmıştır.

3.4. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Ayaktan kan basıncı ölçümü bir MOBIL GRAPH (New Generation 24h ABPM Classic) izleme cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihaz ayarı gündüz 20 dakikada bir ölçecek şekilde, gece ise saat 23:00 ile 08:00 arası 30 dakikada bir ölçecek şekilde yapıldı. Hastalara günlük aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları ve ölçüm yapıldığı esnada hareketsiz durmaları gerektiği anlatıldı. Ayrıca hastalardan gün içerisindeki olağan dışı durumları, gece uyku süresinin ne kadar olduğunu kaydetmesi ve ilaç kullanmaması istendi [86]. Her kişinin uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık göstereceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her kişi için ayrı ayrı belirlendi. Kliniğimizdeki 'gündüz' ve 'gece' dönemlerinin tanımları, hastalara uyku davranışlarının sorulduğu bir ankete verilen en yaygın cevaplara dayanıyordu. Her vaka için AKBT kayıtlarının saatlik ortalamaları kullanılarak gündüz, gece ve 24 saatlik SBP, DBP ve ortalama KB ortalamaları hesaplandı. Verilerin % 80'inden fazlası geçerliyse kayıtlar kabul edildi. Eksik veya geçersiz AKBT'i olan katılımcılardan bu prosedürü 1 hafta sonra tekrarlamaları istendi. Hastalardan işle ilgili faaliyetler, uyku ve uyanıklık zamanı ile yemek zamanlarını içeren bir günlük tutmaları istendi. Ambulatuvar kan basıncına takibinde meydana gelen değişimlere göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Verdecchia ve arkadaşlarının [104] yaptığı tanıma göre gece kan basıncında %10 ve daha fazla düşme olan hastalar dipper, %10 veya daha az düşme olan hastalar non-dipper ve gece tansiyonu gündüze göre artanlar ise revers-dipper olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenler arasında One Way Onova, non parametrik değişkenler arası karşılaştırmada 2 değişken için Mann-Whitney Testi, 2 den büyük değişkenler arası karşılaştırmada Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Anova testi için post-hoc analizinde Scheffe testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu hastalar arasından çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan, 24 saatlik AKBT yapılmış 18-75 yaş arası Dipper hipertansiyonu olan 74 hasta, Non-Dipper hipertansiyon grubundan 80 hasta, Revers-Dipper grubundan 88 hasta ve hiçbir hastalığı olmayan sağlıklı 77 kişi kontrol grubu olarak dahil edildi.

Yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, beden kütle indeksi (BMI) dahil olmak üzere temel klinik özellikler ve risk faktörleri toplandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri tablo 7’de gösterilmektedir.

Tansiyon durumuna göre gruplar arasında AKBT verilerinin dağılımı ve gece gruplararası kan basıncı değişimine göre CAO karşılaştırıldı.

Sonuçlar Tablo 10 ve 11 ve Şekil 3’te gösterilmektedir.

4.1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara ve vücut kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol Grupların Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Dipper (n=74)	Non Dipper (n=80)	Revers Dipper (n=88)	Kontrol (n=77)	P value Anova
Yaş (yıl)	54±15	55±13	58±11	54±12	p=0.485
Cinsiyet					
Erkek(n,%)	30 (40.5)	34 (42.5)	38 (43.2)	31 (40.2)	p=0.391
Kadın(n,%)	44 (59.5)	46 (57.5)	50 (56.8)	46 (59.8)	
BMI (kg/m²)	28,2 ±4,4	28,2±4,4	27,8±4,4	27,8±4,7	p=0.886
Sigara					
İçiyor	28	30	38	32	p=0.5
İçmiyor	50	46	50	45	

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri, ANOVA testinden elde edilmiştir.

4.2. Çalışma grupları ile kontrol grubu arasındaki biyokimyasal belirteçlerin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan hastalar Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper HT grubu olarak 3 gruba ayrıldı ve kontrol grubu laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldı. Hastaların; Total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, hemoglobin, WBC, kreatinin, sodyum, potasyum, alt, ast değerlerine bakıldı.

Total Kolesterol düzeyi NDHT grubunda 206.2 ± 46.7 , DHT grubunda 205.3 ± 40.2 , Revers-dipper HT grubunda ise 213.1 ± 48.6 olarak ölçüldü ve kontrol grubu (185.1 ± 41.0) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark ($P < 0.05$) saptandı. Fakat Revers-dipper HT ile dipper grup arasında fark gözlenmedi ($P > 0,746$) (tablo 8).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun trigliserid değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($144,2 \pm 75,7$ karşın $134,0 \pm 67,6$; $p = 0,219$). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun trigliserid değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (155.6 ± 70.6 karşın $134,0 \pm 67,6$; $p = 0.028$). Revers-Dipper HT olan hasta grubunun trigliserid değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (163.4 ± 74.6 karşın $134,0 \pm 67,6$, 83 ; $p = 0.02$). Ancak Non-Dipper HT grubu Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.533$) (tablo 8).

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (0.67 ± 0.12 karşın 0.6 ± 0.16 ; $p = 0,112$). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (1.3 ± 0.3 karşın 0.6 ± 0.16 ; $p < 0,001$). Revers-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (1.9 ± 0.5 karşın 0.6 ± 0.16 ; $p < 0,001$). Revers-Dipper hasta grubu Dipper hipertansiyonu olan grup ile de karşılaştırıldığında sonuç anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (tablo 8).

Bununla beraber diğer laboratuvar bulguları gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Çalışmaya alınan hastaların tedavi özellikleri gruplar arasında değerlendirildi, ancak alınan medikal tedaviler doğrultusunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Tablo 8. Çalışma ve Kontrol Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Dipper (n=74)	Non-Dipper (n=80)	Revers Dipper (n=88)	Kontrol (n=77)	P value Anova
Hemoglobin g/dl	13.4± 1.7	13.3± 1.6	12.9± 2.1	13.1± 1.4	p=0.207
WBC bin/uL	7.4±1.9	7.4±1.9	7.3±1.8	6.8± 1.8	p=0.118
Total Kolesterol mg/dl	205.3±40.2 ^B	206.2±46.7 ^B	213.1 ± 48.6 ^B	185.1 ± 41.0 ^{DEA}	P<0.05
HDL mg/dl	46.0±11.9	45.6±12.4	46.2 ± 10.5	45,3 ± 12,2	p=0.522
LDL mg/dl	122.4±35.3	120.6±37.4	125.5 ± 47.8	118,3 ± 35,5	p=0.697
Trigliserid mg/dl	144,2±75,7 ^A	155.6±70.6 ^B	163.4 ± 74.6 ^B	134,0 ± 67,6 ^{EA}	P<0.05
Kreatinin mg/dl	0,8±0,2	0.8±0.2	0.9 ± 0.3	0,8 ± 0,2	p=0.752
Sodyum mg/dl	140,9±2,7	141±2.5	141.3 ± 2.7	141,3 ± 2,7	p=0.673
Potasyum mg/dl	4,5±0,4	4.4±0.5	4.5 ± 0.4	4,5 ± 0,4	p=0.443
ALT mg/dl	19.5±10.7	19.0±11.9	17.6 ± 8.9	18.2 ± 8.8	p=0.702
AST mg/dl	19.6± 6.3	18,8±6,1	19.5± 6.5	18.8 ± 5.6	p=0.789
Albumin g/dl	4.56± 0.28 ^{EA}	3.8± 0.3 ^{BD}	3.7± 0.39 ^{BD}	4.5± 0.20 ^{EA}	P<0.05
CRP mg/l	3.6±1.5 ^A	4.8±1.6 ^B	5.2±1.8 ^{BD}	2.7±0.8 ^{EA}	P<0.05
CRP/Albumin oranı (CAO)	0.67±0.12 ^{EA}	1.3± 0.3 ^{DB}	1.9± 0.5 ^{DB}	0.6±0.16 ^{EA}	P<0.001
Medikal Tedavi					
Beta bloker	28	37	40	----	p=0.776
ACE inhibitörü/ARB	41	46	52	----	p=0.259
Ca kanal blokeri	32	43	46	----	p=0,368
Diüretik	24	32	33	----	p=0.324

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, ACE inhibitörü: Anjiotensin çevirici enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri.

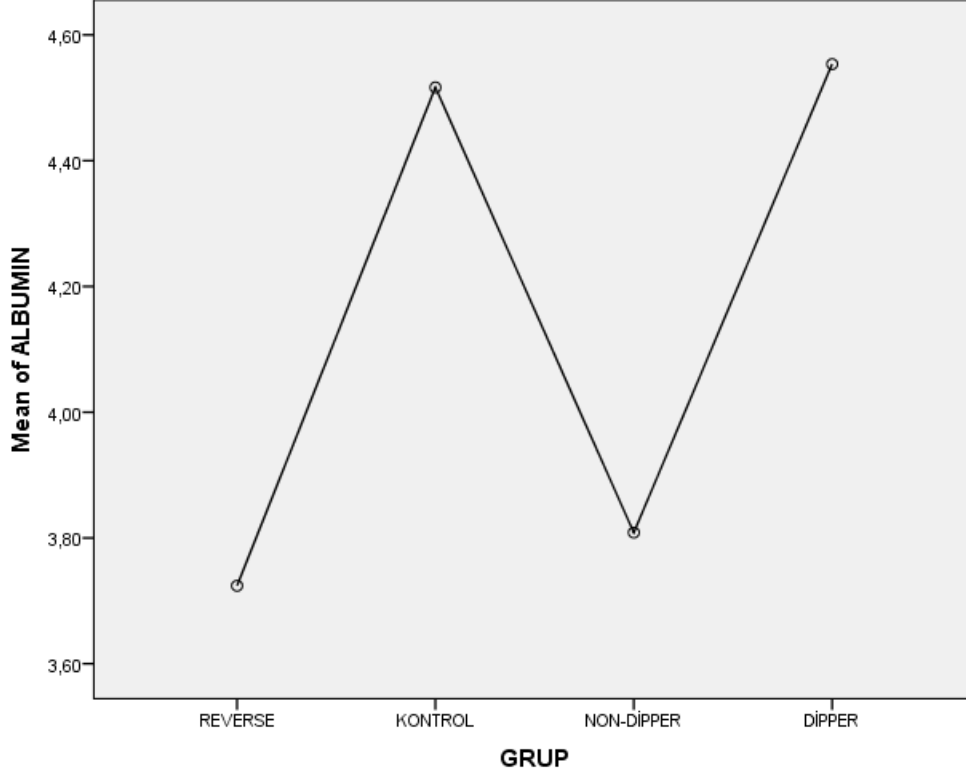
Değerler, ortalama \pm Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri ANOVA testinden elde edilmiştir. $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

D: Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).

E: Non-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).

A: Revers-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).

B: Kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermektedir ($p < 0,05$).



Şekil 1. Albumin değerinin gruplararası karşılaştırılması.

Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun Albumin değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark görülmedi (4.56 ± 0.28 karşın 4.5 ± 0.20 ; $p = 0,921$). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun Albumin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (3.8 ± 0.3 karşın 4.5 ± 0.20 ; $p < 0,001$). Revers-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun Albumin değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (3.6 ± 0.39 karşın 4.5 ± 0.20 ; $p < 0,001$). Revers-Dipper hasta grubu Dipper hipertansiyonu olan grup ile de karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$) (şekil 1).

4.3. Çalışma ve Kontrol Grupların CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol Grupların CRP/Albumin Oranının Karşılaştırılması

	Dipper (n=74)	Non-Dipper (n=80)	Revers-Dipper (n=88)	Kontrol (n=77)	P value Anova
Crp/Albumin Oranı (CAO)	0.67±0.12 ^{EA}	1.3± 0.3 ^{DB}	1.9± 0.5 ^{DB}	0.6±0.16 ^{EA}	P<0.001

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri ANOVA testinden elde edilmiştir. p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

^D: Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

^E: Non-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

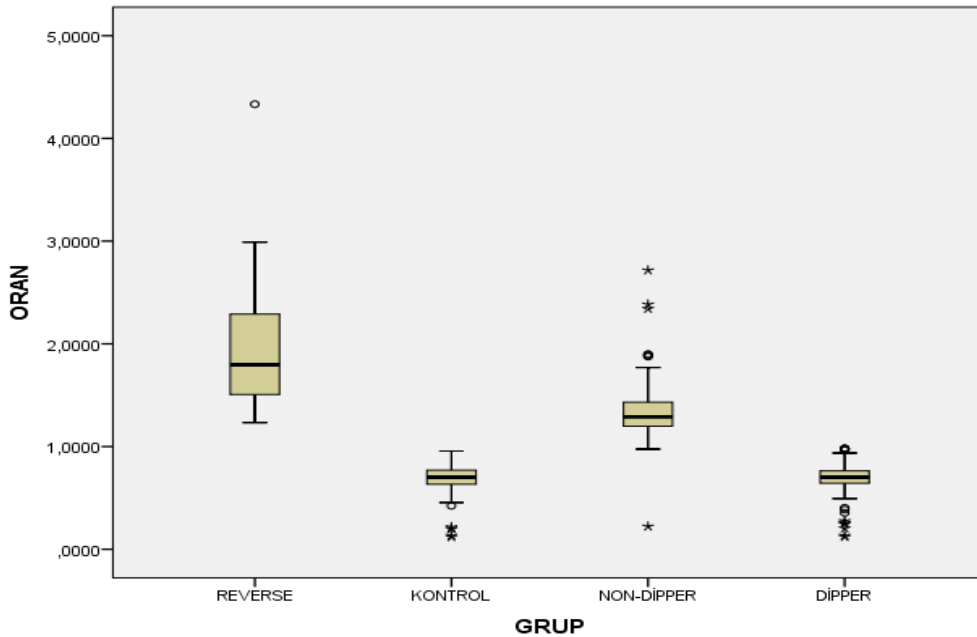
^A: Revers-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

^B: Kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

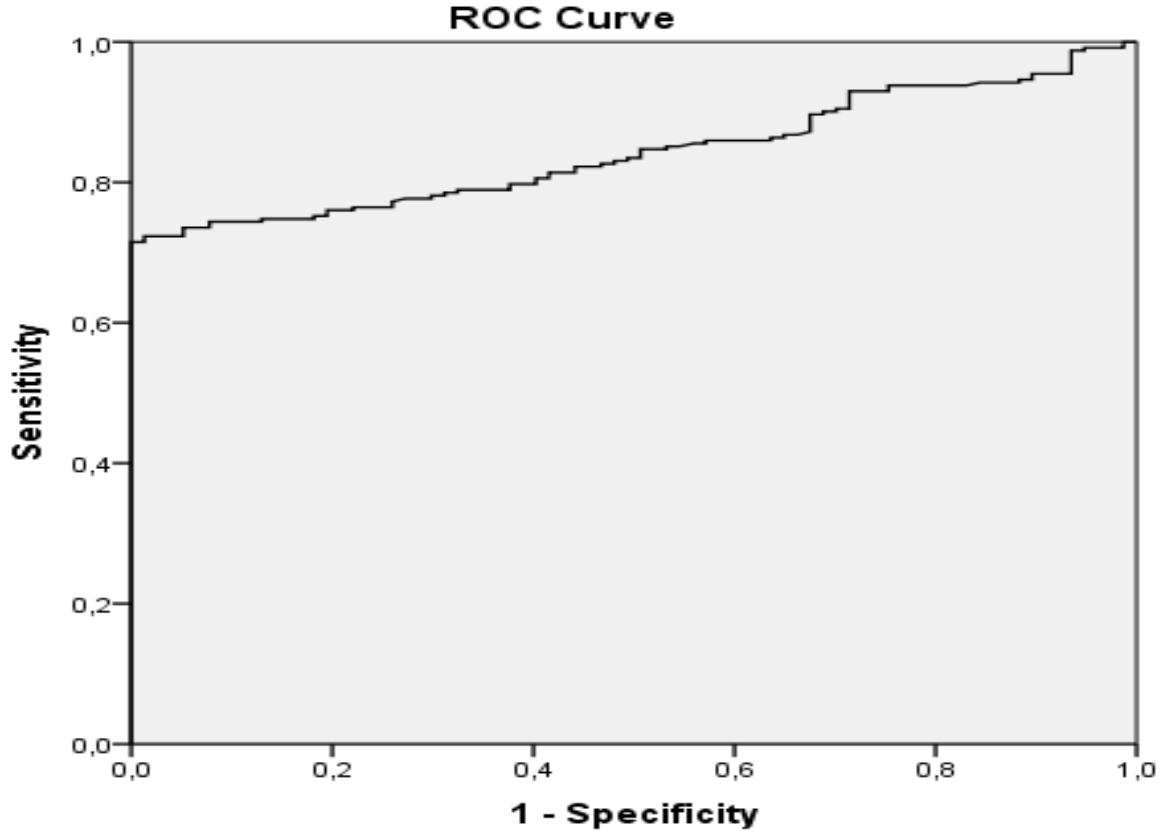
Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP/Albumin oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (0.67±0.12 karşın 0.6±0.16; p=0,991). Non-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP/Albumin oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (1.3±0.3 karşın 0.6±0.16; p<0,001) (tablo 9, şekil 2).

Revers-Dipper hipertansiyonu olan hasta grubunun CRP/Albumin oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (1.9±0.5 karşın 0.6±0.16; p<0,001). Non-Dipper ve Revers-Dipper hasta grubu Dipper hipertansiyonu olan hasta grubu ile de karşılaştırıldığında fark anlamlı olarak yüksekti (p<0,001) (tablo 9, şekil 2).

Şekil 2. CRP/Albumin oranının (CAO) gruplararası karşılaştırılması



Şekil 3. Non-dipper ve Revers-dipper HT tahmini için CRP/Albumin oranının (CAO) ROC eğri analizi



Diagonal segments are produced by ties.

ROC analizi ile belirlenen CRP/Albumin oranına ait kestirim değeri %72.4 duyarlılık ve %88.1 özgüllük ile ≥ 0.94 olarak saptandı. Eğri altındaki alan (AUC) 0.843 idi (% 95 güven aralığı [CI], 0.550; 0.684). CAO 0.94 ve üzeri olan hastalarda Non-dipper ve Revers-dipper HT öngörme olasılığı yüksekti.

4.4. Çalışma ve kontrol gruplarının AKBT verilerinin karşılaştırılması

Tablo 10. Çalışma ve kontrol gruplarının AKBT verilerinin karşılaştırılması

	Dipper (n=74)	Non-Dipper (n=80)	Revers-Dipper (n=88)	P value Anova
24 saat SKB (mmHg)	148,38±14,12 ^B	148,22±16,43 ^B	150,13±15,68 ^B	p=1.000
24 saat DKB (mmHg)	88,74±11,18 ^B	89,43±11,63 ^B	89,92±12,48 ^B	p=0.662
24 saat ortalama KB (mmHg)	116,2±13,16 ^B	119,03±10,24 ^B	121,12±11,06 ^B	p=0.384
Gündüz SKB (mmHg)	154,16±16,76 ^B	151,02±18,79 ^B	155,01±16,55 ^B	p=0.882
Gündüz DKB (mmHg)	94,50±9,78 ^B	92,05±12,18 ^B	93,67±13,23 ^B	p=0.248
Gündüz ortalama KB (mmHg)	100,16±14,67 ^{AB}	109,02±16,68 ^{DB}	116,13±15,82 ^{DB}	p<0.05
Gece SKB (mmHg)	132,96±15,38 ^{EA}	145,96±21,10 ^D	158,16±20,1 ^{DE}	p<0.05
Gece DKB (mmHg)	78,15±19,06 ^{EA}	86,71±11,78 ^D	96,45±10,76 ^{DE}	p<0.05
Gece ortalama KB (mmHg)	84,15±15,10 ^A	93,16±12,72 ^D	101,22±8,67 ^D	p<0.05

SKB; sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, KB; kan basıncı

Değerler, ortalama ± Standart sapma olarak gösterilmiştir. P değerleri ANOVA testinden elde edilmiştir. p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

^D: Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

^E: Non-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

^A: Revers-Dipper grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

^B: Kontrol grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05).

Beklendiği gibi hastaların 24 saat sistolik ve diyastolik kan basıncı ve 24 saat ortalama KB değerleri, Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper HT gruplarında kontrol grubuna göre önemli derecede yüksekti (24 saat SKB 148,38±14,12; 148,22±16,43 ve 150,13±15,68 karşın 120,07±6,04 mmHg p<0.05: 24 saat DKB 88,74±11,18; 89,43±11,63 ve 89,92±12,48 karşın 76,06±2,85 mmHg p<0.05: 24 saat ortalama KB 116,2±13,16; 119,03±10,24 ve 121,12±11,06 karşın 103,2±2,58 mmHg p<0.05).

Ancak Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper HT grupları arasında 24 saat sistolik ve diyastolik kan basıncı ve 24 saat ortalama KB değerleri benzerdi (24 saat SKB p=1.000; 24 saat DKB p=0.662; 24 saat ortalama KB p=0.384).

Beklendiği gibi Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper HT olan hastaların gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı ve gündüz ortalama KB ölçümleri kontrol grubu

ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (gündüz SKB 154,16±16,76; 151,02±18,79 ve 155,01±16,55 karşın 125,14±4,82 mmHg p<0.05; gündüz DKB 94,50±9,78; 92,05±12,18 ve 93,67±13,23 karşın 77,08±4,54 mmHg p<0.05; gündüz ortalama KB 100,16±14,67; 109,02±15,68 ve 116,13±18,82 karşın 88,10±12,02 p<0.05). Aynı zamanda Non-dipper ve Revers-dipper HT grupların gündüz ortalama KB değerleri Dipper gruba kıyasla yüksekti (109,02±16,68; 116,13±15,82 karşın 100,16±14,67 mmHg p<0.05).

Ancak Dipper, Non-dipper ve Revers-dipper HT grupların gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı benzerdi (p=0.882, p=0.248).

Tablo 10'da gösterildiği gibi gece sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri HT grupları arasında anlamlı farklılık gösterdi. Böylece Revers-Dipper HT grubunun gece sistolik ve diastolik kan basıncı ile Non-Dipper HT grubu karşılaştırıldığında farkın Revers grupta yüksek olduğu görüldü (gece SKB 158,16±20,1 karşın 145,96±21,10 mmHg p<0.05; gece DKB 96,45±10,76 karşın 86,71±11,78 mmHg p<0.05).

Non-Dipper HT grubunun gece sistolik ve diastolik kan basıncı Dipper HT hasta grubu ile karşılaştırıldığında farkın Non-Dipper HT grubunda yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (gece SKB 145,96±21,10 karşın 132,96±15,38 mmHg p<0.05; gece DKB 86,71±11,78 karşın 78,15±19,06 mmHg p<0.05).

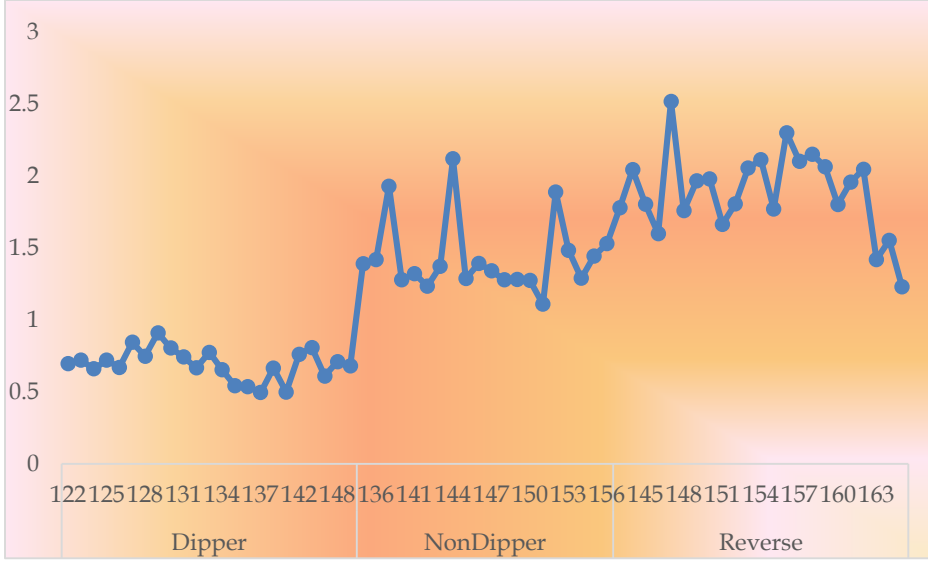
Revers-Dipper HT grubu gece sistolik ve diastolik kan basıncı Dipper HT hasta grubu ile karşılaştırıldığında farkın Revers grupta daha yüksek olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (gece SKB 158,16±22,1 karşın 132,96±15,38 mmHg p<0.05; gece DKB 96,45±10,76 karşın 78,15±19,06 mmHg p<0.05).

Aynı zamanda Revers-dipper ve Non-dipper HT grupların gece ortalama KB değerleri ile Dipper grup arasında anlamlı farklılık görüldü (101,22±8,67; 93,16±12,72 karşın 84,15±15,10 mmHg p<0.05).

Tablo 11. CRP/Albumin oranı ile gece kan basıncı arasındaki ilişki

	N	Gece SKB	Gece DKB
Dipper CRP/Albumin	74	P=0,356	P=0,388
Non-Dipper CRP/Albumin	80	P<0.001	P<0.001
Revers-Dipper CRP/Albumin	88	P<0.001	P<0.001

Çalışmamızda CRP/Albumin değişimini görmek için yaptığımız gece kan basıncı-oran analizinde, CAO ile, revers ve non-dipper gruplarının gece sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında ilişki görüldü.



Şekil 3. CRP/Albumin oranı ile gece kan basıncı arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

CRP/Albumin oranı, inflamasyona dayalı bir prognostik belirteç olarak tanımlanmış ve kritik hastalıkların ve malignitenin prognozunu belirlemede CRP ve albumin seviyeleri arasındaki ilişkiyi yansıttığı düşünülmektedir. CRP/Albumin oranının inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olması, bizi hipertansiyonda sirkadian değişiklikler ile ilişkisini araştırmaya yöneltmiştir.

HT kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir rol oluşturmaktadır. Ve buna rağmen HT önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Ayrıca kan basıncı yüksekliği sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ve kalp yetersizliği (KY), serebral, böbrek hastalığı ve okuler komplikasyonlar sonucu oluşan görme kaybı gibi hedef organ hasarına neden olabilir [87].

Kan basıncı kontrolünde böbrekler ve böbrek üstü bezleri, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ile vasküler endotel arasındaki kompleks ilişki önemli rol oynar. Hipertansiyon gelişiminde rol oynayan patofizyolojik faktörlere sempatik sinir sisteminde aşırı aktivasyon, renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aşırı aktivasyonu, diyabetes mellitus, obezite, insülin direnci, vasküler hipertrofi, endotelial disfonksiyon, diyetle aşırı tuz alımı ve artmış renal tutulum, genetik faktörler, uyku apnesi, fiziksel inaktivite gösterilebilir [88].

Hipertansiyonla ilgili yapılan etyolojik sınıflandırma ve tedaviye yönelik çalışmalarda birçok sorunun yanıtın bulunmasına rağmen, yakın KB değerlerine sahip olan farklı kişilerin risk derecelendirilmesinde kişisel verilerin yeri hala net olarak araştırılmamıştır [89].

Hipertansiyonlu hastalarda NDHT görülme sıklığı yaklaşık olarak %10-40 civarındadır [90]. Yaptığımız çalışmada Non-dipper HT oranı hipertansif popülasyon ile karşılaştırılmamıştır, ayrıca Türkiyede de Non-dipper HT sıklığını ortaya koyan herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Hipertansiyon postmenopozal kadınlarda sık görülmekte ve bu dönem KV hastalıklar açısından riskli dönemdir. KV hastalıklar riski kadın ve erkek için farklıdır. HT ve neden olduğu sonuçlar kadınlarda önemli toplumsal sorunlar teşkil etmektedir. HT'da cinsiyet farklılığı bugüne kadar yapılmış olan çalışmalarda incelenmiş, ancak hipertansif kadınlarda en uygun tedavi seçeneği hakkında yeterli bilgi elde edilmemiştir. Bu farklılığa dayanarak yaptığımız çalışmamızda gruplar arasında kadın ve erkek cinsiyete göre analiz yaptık ve inceleme sonucunda gruplararası farklılık saptanmadı. Son zamanlarda yayınlanan makalelerde söylendiği gibi, kadın ve erkek hastalar arasında HT etyopatogenezinden prognoza kadar birçok konuda bulunan farklılığa, bizim çalışmada rastlanmadı. Bu muhtemelen alınan hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabilir.

Sierra ve arkadaşlarının [91] İspanya'da dipper ve non-dipper HT hastalarının AKBT sonuçlarını karşılaştırdığı geniş çaplı araştırmada gündüz sistolik ve diyastolik KB ortalama değerleri dipper HT grubunda daha yüksek bulunmuş, gece ortalama sistolik KB ve diyastolik KB değerleri ise non-dipper HT grubunda daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise gündüz ortalama sistolik ve diyastolik KB değerleri dipper HT ve non-dipper HT gruplarında benzer

bulunmuş, gece sistolik KB ve diyastolik KB değerleri ise revers-dipper ve non-dipper HT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

KB'nın özellikle gece uyku sırasında azaldığı ve diurnal değişkenlik gösterdiği birçok çalışmada araştırılmıştır [92, 93]. O' Brien ve ark.ları dipper ve non-dipper hipertansif hastalarda gece kan basıncında düşüşün olmadığını nedenini araştırmışlar [94]. Yapılan araştırmalar sonucunda bazı noro ve biyohormonal hadiselerin non-dipper HT hastalarında daha aktif olduğu anlaşılmıştır. Otonom sinir sisteminin geceleri olan baskılayıcı etkisinin ve natriüretik peptid azalmasının anjiyotensin-2, aldosteron ve katekolamin salınımı ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemin sempatik sistem ile aktivleşmesi sonucunda KB'de "dipping" oluşmadığı gösterilmiştir [95]. Tüm bunların sonucunda gece sistemik vasküler direnç artarak, kardiyak debi azalmayarak ve neticede KB'da beklenen düşüş olmayacaktır. Sonuç olarak non-dipper HT oluşacaktır. Çalışmalar son 20 yıldır çoğunlukla AKBT kayıtları ile KV olay sıklığı arasındaki ilişki üzerine araştırma yapmaktadır. Gece KB düşüşü ve KV olaylar arasındaki ilişki ilk olarak Verdechai ve ark. tarafından araştırılmıştır [96].

Gece KB düşüşü sadece hipertansiflerde değil normotansiflerde de görülmektedir [97]. Non-dipper HT'nin hem hipertansiflerde hem de normotansiflerde KV hastalıklar açısından daha yüksek risk taşıdığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır [98-103]. Non-dipper HT'de endotel hasarı ve endotel disfonksiyonuna bağlı hedef organ hasarı dipper HT'ye kıyasla daha çok rast gelmektedir [104].

Daha önce yapılan bir çalışma Çinde hipertansif popülasyonunda sirkadiyen HT paterni ile laküner enfarktüs arasındaki ilişkiyi inceledi. Bu kesitsel araştırmada, ters dipperler, non-dipperler ve dipperler arasındaki laküner enfarktüs insidansı kademeli olarak azalırken, daha da önemlisi, ilk kez, ters-dipper HT paterni ile laküner enfarktüs arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya çıkmıştır [105]. Yapılan diğer çalışmada [106], hipertansiyondaki dört dipping paterninin prognostik önemi hasta verilerine dayanarak araştırılmıştır. Başlangıçta kardiyovasküler hastalığı olmayan ekstrem dipper HT hastalarda mortalite dipperlere göre daha düşüktü, kardiyovasküler (KV) olayların insidansı revers dipperlerde daha yüksek saptandı. Revers-dipperler için en kötü prognoz, başlangıçta majör KV hastalığı olan HT hastalarda gözlemlendi. Çalışmada, dipperler ile karşılaştırıldığında, revers-dipperde kardiyovasküler olayların ve ölüm oranlarının insidansları yüksek bulundu, ancak ekstrem dipper ve dipper için sonuç önemli ölçüde farklı değildi. Yapılan başka ileriye dönük kohort çalışma [107], kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, yüksek çözünür ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptör (suPAR) seviyelerinin revers-dipper ile ilişkisini ve hastalık riskinin artmasını, ters dipperlerde daha belirgin olduğunu buldu. Revers-dipper ve yüksek suPAR seviyelerinin her ikisi de kronik enflamasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olarak, hem revers-dipper HT, hemde yüksek suPAR seviyelerine sahip hastalar, böbrek hasarı ve vasküler yapıların tahribatı gibi hedef organ hasarı açısından yüksek risk altında olduğu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada [108], Çinde kronik böbrek hastalığı (KBH) olan kişiler, dipper olmayan hastalarla karşılaştırıldığında revers-dipper paternine sahip hastaların daha kötü renal ve kardiyovasküler yaralanmalara sahip olduğu ve revers-dipper paterninin hedef organ hasarı ile yakından ilişkili olması bulundu.

Revers-dipper HT gece kan basıncının gündüz kan basıncından daha yüksek olduğu anlamına gelir, bu da kan basıncının fizyolojik ritmine zıttır. Yeterli organ perfüzyonu sağlıklı kişilerde gece gereken minimum kan basıncı ile sağlanır [109]. Ancak geceleri yüksek kan basıncı kardiyovasküler sistemi aşırı yükleyerek kalp ve vasküler yapılar üzerinde olumsuz bir etki yaratır. Sonuç olarak, geceleri yükselen kan basıncı kalp, damar sistemi ve böbreği etkiler ve hastalık geliştirme riskini artırır [110]. Bu nedenle, gece kan basıncını düşürmek, revers-dipper olan hastalarda kardiyovasküler ve böbrek riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

Çalışmamızda da bakılan CRP/Albumin oranı (CAO) düzeyleri non-dipper ve revers-dipper HT gruplarında yüksek bulunmuştur. Ayrıca, diğer gruplar ile revers-dipper arasındaki CAO değerleri karşılaştırıldığında, revers-dipperlerde daha yüksek değerler ortaya çıktı.

Non-dipper hipertansif hastalarda, gece boyunca daha yüksek kan basıncı seviyeleri daha fazla endotel hasarına yol açarken, daha fazla endotel hasarı gece boyunca daha yüksek kan basıncı seviyelerine yol açar. Kan basıncındaki artış kan damarlarının endotelinde proinflamatuvar süreci tetikler ve bunun sonucunda endotelial inflamasyon, daha yüksek CRP seviyelerine yol açar.

Bayrakçı N. ve ark. [111] tarafından yapılan bir çalışmada inflamasyon markeri olan platelet-lemfosit oranı (PLO) ile dipper, non-dipper hipertansiyon arasındaki ilişki araştırılmış, çalışma sonucunda non-dipper hipertansif grupta daha yüksek PLO saptanmış, buda inflamatuvar yanıt artışının non-dipper hipertansiyon gelişmesinde rol oynadığını desteklemiştir.

Gavin ve ark. [112] 15215 kadın hasta dahil olmak üzere, CRP düzeyleri ile KB düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki buldu. Bu çalışmanın sonuçları bize, enflamasyonun daha yüksek tansiyona yol açtığını, yüksek tansiyonun ise enflamasyonu kötüleştirdiğini gösterdi. CRP'nin anjiyotensin-II ve endotelin-I düzeylerindeki artışa etkisi yanı sıra nitrik oksit (NO) düzeylerindeki düşüş bu durumlara bir örnektir.

Bautista ve ark. [113] tarafından hipertansif hastalarda CRP seviyeleri değerlendirildi ve CRP'nin HT gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu tanımlandı.

Önceki çalışmalar, inflamasyonun ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Aktif inflamasyonu olan hastalarda, daha sonraki aterosklerotik KV hastalığı tahmin etmek için artmış inflamasyon belirteçleri kullanılabilir [114]. CRP, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü- α gibi sitokinlerin aktivasyonu üzerine hepatositler tarafından üretilen ve inflamasyon veya enfeksiyonla önemli ölçüde artan pozitif bir akut faz reaktandır [115]. Aynı zamanda CRP'nin kardiyovasküler hastalık riskinin doğru ve bağımsız bir göstergesi olduğunu gösteren çok sayıda kanıt vardır. CRP'nin endotelial progenitor hücreleri etki ettiği, protrombotik durumu artırdığı, kompleman sistemini aktive ettiği ve düşük yoğunluklu lipoprotein-C'nin makrofajlar tarafından alınmasında rol oynadığı ve bunları köpük hücrelere dönüştürdüğü ve aterosklerozla ilişkisi gösterilmiştir [116].

Negatif bir akut faz proteini olan serum albumini, iltihaplanmaya yanıt olarak karaciğerden salınır ve azalmış albumin seviyeleri, olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, albumin yalnızca iltihaplanma ile değil aynı zamanda kan viskozitesi ve endotel fonksiyonları ile de ilişkilidir. Azalan albumin seviyeleri kan viskozitesini ve trombosit aktivasyonunu artırır ve endotel

fonksiyonlarını kötüleştirir. Önceki çalışmalarda albuminin inflamasyon şiddeti, hastalık prognozu ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [117-119]. Wada ve ark. [120] tarafından yazılan başka bir çalışmada, düşük albumin ve yüksek CRP seviyelerinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Önceki bir çalışma, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda azalmış serum albumin seviyeleri ile kardiyovasküler olaylar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir [121]. Ayrıca serum albumin düzeylerindeki azalmanın koroner stentiçi restenozlar ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir [122]. Ishii ve ark. [123] daha düşük albumin düzeylerinin, periferik arter hastalarında (PAH) hedef lezyon revaskülarizasyonu ve amputasyon dahil olmak üzere, önemli olumsuz ekstremiteler olaylarını güçlü bir şekilde tahmin edebileceğini bulmuşlardır.

CRP patofizyolojik olarak hem inflamasyon, hem endotel disfonksiyonu hem de arteriyel sertliğe neden olduğundan HT ile ilişkilendirilmiştir. Bir çok çalışmada iyi araştırılmış olan pro-inflamatuar belirteçlerin, yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) gibi, hipertansif hastalarda artmış olduğu gösterilmiştir. Daha da ötesinde yüksek hs-CRP değerlerinin prehipertansif ve normotansiflerde HT gelişiminin bir öngörücü olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda sıkça kullanılan ve prognozu olumlu etkileyen statin, anjiotensin-çevirici enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokörleri gibi ilaçların antiinflamatuar etkileri olduğu bilinmektedir. HT'nin inflamatuvar durum olması gelecekte ilaç geliştirilmesinde yeni bir tedavi hedefi gibi görünmektedir. Bu nedenle inflamatuvar faktörlerin erken tanımlanması ve mekanizmalarının açıklanması çok önemlidir [124-126]. Devam etmekte olan iki randomize klinik çalışma [127-129], antiinflamatuar tedavilerin kardiyovasküler olayları azalttığı ve proinflamatuar vasküler etkileri nedeniyle yüksek risk altındaki hastaların tedavisini etkileyebilecek hipotezini test etmektedir.

Çalışmamızın tek merkezli, retrospektif olması, hasta sayısının nispeten azlığı ve hs-crp bakılamaması en önemli kısıtlılıklardandır.

Önceki çalışmalar HT'nun başlamasında ve ilerlemesinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığını göstermektedir [130]. Çeşitli KVH'de prognostik belirteç olarak enflamatuar parametrelerin kullanımı son yıllarda yoğun olarak artmıştır. CRP/Albumin oranı (CAO), sistemik inflamasyonu değerlendirmek için kullanılan ve kolay temin edilebilen, CRP'nin albumin seviyesine oranı ile basit hesaplanan efektif bir biyobelirteçtir. Inflamasyon durumunun tekbaşına CRP veya Albuminden daha faydalı göstergesi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [9].

Prognostiği değerlendiren bir çalışmada CAO'nin kritik hastalığı olan hastalarda, yaşlılarda, özellikle de kronik hastalığın akut alevlenmeleri olanlarda olumlu prognostik değer olduğu gösterilmiştir [131]. Ayrıca yoğun bakım taburculuğunda artmış CAO değerleri septik hastalarda uzun dönem mortaliteyi öngörmede CRP değerlerinden daha tutarlı sonuçlar sağladığı bulunmuştur [132]. Hepatoselüler karsinomlu hastalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir [133].

Daha önceki yapılan çalışmalarda CAO'nun özellikle malign hastalıklarda prognoz ve mortalitenin öngörücüsü olarak etkisi araştırılmıştır [134, 135]. CAO sadece mortalite belirteci olarak değil aynı zamanda agresif tedavi başlanacak hastaların seçiminde de efektif bir parametredir. Daha önce inflamatuvar barsak hastalıkları ile yapılmış olan çalışmalarda CAO'nun hastalık aktivitesinin

belirlenmesi ve erken steroid tedavisinin kimlere verileceği konusunda yararlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir [136, 137].

Bu yeni belirteç, kardiyovasküler hastalıklarda da dikkati çekmiştir, çünkü son araştırmalar, bu parametrelerin tek bir indekste kombinasyonunun, her bir göstericinin zıt yönleri nedeniyle, enflamasyonu öngörmeye tekbaşına CRP veya albumine göre daha etkili bir parametre olduğunu göstermiştir. Bu kapsamda CRP/Albumin oranı (CAO), inflamatuvar sürecin ve hastalığın ilerlemesinin daha duyarlı bir belirteci olarak önerilebilir.

Daha önce yapılan bir çalışmada AF ile iltihaplanma arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir. CAO ve postoperatif atrial fibrilasyon (AF) arasındaki ilişki [138] değerlendirilmiş, burada, artmış CRP/Albumin oranı daha yüksek bir inflamatuvar duruma işaret etmiştir, sonuçlar, koroner arter bypass grefti (CABG) operasyonu uygulanan hastalarda artmış CAO'nun, CABG'den sonra yeni başlayan atrial fibrilasyonun bağımsız bir öngörücüsü olduğunu ve CAO'nun tahmini doğruluğunun CRP ve albuminden daha iyi olduğunu gösterdi.

CAO'nun CRP ve albuminin basit bir oranından ziyade CRP ve albuminin geniş kapsamlı ve efektif bir hali olduğunu belirtmek gerekir. Akut faz reaktanlarının her birinin inflamatuvar yanıt tepkisi benzer olmayabilir. Enflamasyonun önemli rol oynadığı hastalıklarda albumin ve CRP'yi tek bir indekste birleştirerek inflamasyona dayalı prognostik skor, CRP ve albumin seviyeleri arasındaki stabiliteyi sağlar. CRP, inflamasyonun hassas bir göstergesidir ve pozitif bir akut faz reaktanıdır. Benzer şekilde albumin, negatif akut faz reaktanı olarak inflamatuvar hastalıklarda bir düşüş gösterir. Bu bağlamda, CRP/Albumin oranının (CAO), inflamatuvar reaksiyonun şiddeti ve hastalığın ilerlemesinin daha duyarlı bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür.

Çalışmamızın amacı; inflamasyon ile yakın ilişkisi olan CRP ve Albumin değerlerini tek bir indekste oran şeklinde alarak HT arasında bir ilişkinin olup olmadığını araştırmaktır. Bu kapsamda AKBT ile dipper, non-dipper ve revers-dipper HT tanısı konulan hastalarda CRP/Albumin oranını karşılaştırmayı bununla beraber bu grup HT hastalarında hesaplanan CAO değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığını göstermeyi hedefledik.

Sonuçlarımız, non-dipper HT hastalarda artmış inflamatuvar yanıt olduğunu gösterdi. Artmış inflamatuvar yanıt, dipperlerle kıyasta dipper olmayan hastalarda aterosklerotik riskin artmasında katkıda bulunur.

CAO hipertansiyona bağlı gelişebilecek yüksek KV hastalık riskini öngörmeye kan tetkiginden kolayca elde edilen ucuz, tekrarlanabilir, pratik bir biyomarker sayılabilir. Çalışmamızda CAO düzeyinin kontrol ve dipper hasta grubu ile karşılaştırıldığında hem non-dipper, hem de revers-dipper HT grubunda yüksek saptanması, bu hastaların KV olaylar açısından kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ve bu yüzden bu hastaların daha yakın izlenmesi ve daha yoğun bir tedavi ile takip edilmesi gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, HT hastalarında, başvuru sırasında yüksek CRP/Albumin oranı, daha kötü prognoza yol açtığı bilinen non-dipper ve revers-dipper hastaların gösterebilecek erken, orta ve uzun vadeli inflamasyon belirteci olabilir.

6. KAYNAK

- 1.** Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
- 2.** Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H ve ark. Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile ve bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyol Dern Arş.*, 27:136-43, 1999.
- 3.** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N ve ark. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 287:1003-1010.
- 4.** Kuller LH, Shemanski L, Psaty DM, et al. Subclinical disease as an independent risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1995;92:720-6.
- 5.** Bishop CN, Millar-Craig MW, Raftery EB. Circadian variation of blood-pressure. *Lancet*, 1978;1:795-7.
- 6.** O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397- 400.
- 7.** Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22-9.
- 8.** Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac revascularisation. Asystematic review on more than 34000 subjects. *Thromb Haemost*, 2001;106:591-9.
- 9.** Devran, O.; Karakurt, Z.; Adiguzel, N.; Gungor, G.; Mocin, O.Y.; Balci, M.K.; Celik, E.; Salturk, C.; Takir, H.B.; Kargin, F.; et al. C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit. *Multidiscip.Respir.Med.* 2012, 7, 47.
- 10.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159–219.
- 11.** Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 287: 1003-1010.
- 12.** World Health Organization. A global brief on Hypertension.Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Available

at:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1. Accessed March 25, 2015.

- 13.** Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- 14.** Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:14–26.
- 15.** Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, et al. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney Int Suppl (2011)* 2013;3:326–31.
- 16.** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC 7). *JAMA*.2003; 289: 2560- 2572.
- 17.** Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249.
- 18.** Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta- analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
- 19.** Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension.The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology.*Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
- 20.** Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection and treatment of high blood pressure (JNC VI).*Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
- 21.** Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am Fam Physician* 2003; 67: 67-74.
- 22.** Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et. al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123.

23. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300.
24. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart*. 2003; 89: 1104–1109.
25. Luft FC. Molecular genetics of human hypertension. *J Hypertension*, 1998;16:1871.
26. Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the ethiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Disease*, 1994;23:171-5.
27. Mark AL. The sympathetic nervous system in hypertension: a potential longterm regulator of arterial pressure. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:S159-65.
28. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth edition. Saunders, chapter 45-6, 2011
29. White M, Fourney A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alfa-1 agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens*, 1999;12:151.
30. Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
31. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension*, 1997;30:1144-9.
32. Lijnen P, Petrov V. Induction of cardiac fibrosis by aldosterone. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:865-79.
33. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weissmann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-6.
34. O'Brien E, Waeber B, Parati G, Staessen J, Myers MG. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. *BMJ*, 2001; 322:531.
35. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995 Oct;13(10):1209-15.

- 36.** Bonita JS, Mandarano m, Shuta d, et. al. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res.* 2007 Mar; 55(3):187-98. Epub 2007 Jan 26.
- 37.** Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Seco.
- 38.** Sega R, Fachetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
- 39.** Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2015;43(4):402–409
- 40.** Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. *Hypertension*, 1983;5:264–269.
- 41.** Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, Mancia G. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic hypertension in europe trial investigators., JAMA* 1999;282:539-546..
- 42.** Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*, 2008;51:55–61.
- 43.** Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*, 2011;57:3–10.
- 44.** Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens*, 2011;24:52–58.
- 45.** Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens*, 2007;25:2193–2198.
- 46.** Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population.
- 47.** Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension*, 2009;54:226–232.

- 48.** Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
- 49.** Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
- 50.** Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program.
- 51.** Gimelli A, Schneider Eicke J, Neglia D et al. Homogeneously reduced versus regionally impaired myocardial blood flow in hypertensive patients: Two different patterns of myocardial perfusion associated with degree of hypertrophy. *J Am Coll.* 1998;31:366.
- 52.** Braunwald's Heart disease international 8.th edition 2008; 40:1027-1047
- 53.** Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation.* 2000;102(4):470-9.
- 54.** Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacrétaz E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens.* 2001 Feb;14(2):106-13.
- 55.** Fogo A, Breyer JA, Smith MC, Cleveland WH, Agodoa L, Kirk KA, et al. Accuracy of the diagnosis of hypertensive nephrosclerosis in African Americans: a report from the African American Study of Kidney Disease (AASK) Trial. AASK Pilot Study Investigators. *Kidney international.* 1997;51(1):244-52.
- 56.** Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogates in essential hypertension. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993).* 1999;21(5-6):609-14.
- 57.** Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth edition. Saunders, chapter 45-6,2011
- 58.** Sacco RL. Risk factors and outcomes for ischemic stroke. *Neurology* 1995;45:S10.
- 59.** Gorelick PB. Stroke prevention. An opportunity for efficient utilization of health care resources during the coming decade. *Stroke* 1994; 25:220.

- 60.** Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335:827.
- 61.** Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens*, 2003;16.
- 62.** Clement, Denis L, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *New England Journal of Medicine*, 348.24 (2003): 2407-2415.
- 63.** Pierdomenico SD, Costantini F, Bucci A, De Cesare D, Bucciarelli T, Cuccurullo F, et al. Blunted nocturnal fall in blood pressure and oxidative stress in men and women with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 1999;12 (4 Pt 1):356-63.
- 64.** Kitamura T, Onishi K, Dohi K, et al. Circadian rhythm of blood pressure is transformed from a dipper to a non-dipper pattern in shift workers with hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16:193-7.
- 65.** Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
- 66.** von Känel, Roland, et al. Relation of nocturnal blood pressure dipping to cellular adhesion, inflammation and hemostasis. *Journal of hypertension*, 22.11 (2004): 2087-2093.
- 67.** Hayashi, Tomoshige, et al. Walking to work and the risk for hypertension in men: the Osaka Health Survey. *Annals of internal medicine*, 131.1 (1999): 21-26.
- 68.** Hsiu-Yueh, et al. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *American journal of hypertension*, 8.11 (1995): 1067-1071.
- 69.** Lombardi, Federico, and Gianfranco Parati. "An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects." *Cardiovascular research* 45.1 (2000): 200-211.
- 70.** Becker, Heinrich F, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 107.1 (2003): 68-73.
- 71.** Motz W, Strauer BE. Left ventricular function and collagen content after regression of hypertensive hypertrophy. *Hypertension*, 1989;13:43-50

- 72.** Uzu T, Ishikawa K, Fujii T, Nakamura S, Inenaga T, Kimura G. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* 1997;96:1859-62.
- 73.** O'Shea JC, Murphy MB. Nocturnal blood pressure dipping: a consequence of diurnal physical activity blipping? *Am J Hypertens* 2000;13:601-6.
- 74.** Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non dippers. *Yonsei Med J*, 2002;43:320-8.
- 75.** Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005;111(14):1777–1783.
- 76.** Banegas, José R., et al. Discrepancies between office and ambulatory blood pressure: clinical implications. *The American journal of medicine*, 122.12 (2009): 1136-1141.
- 77.** Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR; for Canadian Hypertension Society. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *Can J Cardiol*. 2007;23(2):132–138.
- 78.** Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.
- 79.** O'Brien E. Sleepers versus nonsleepers: another twist to the dipper/nondipper concept. *Hypertension*. 2007;49(4):769–77.
- 80.** Xu T, Zhang Y, Tan XR. The dilemma of nocturnal blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012;14(11):787–791.
- 81.** Albert R.K., Slutsky A, Ranieri M. *Clinical Critical Care Medicine*, Akpir K., Tuğrul S. (Çeviri) Klinik Yoğun Bakım, 2009
- 82.** Yang WM, Zhang WH, Ying HQ et al: Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*, 2018; 62: 293–98
- 83.** Qin G, Tu J, Liu L et al: Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease Activity. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 4393–400
- 84.** Nurten Seringec Akkececi, Gozde Yildirim Cetin, Hasan Gogebakan, Can Acipayam Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kahramanmaras Sutcu Imam University, The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete

Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis Kahramanmaras, Turkey Med Sci Monit 2019; 25:1401-1409

85. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22:803e810

86. Coats AJ, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring. The design and interpretation of trials in hypertension. *JHypertens* 1992; 10: 285-291.

87. Zipes PD, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Systemic Hypertension: mechanisms and diagnosis. Kaplan NM (eds). *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005: 96.

88. Griffin SA, Brown WC, MacPherson F, McGrath JC, Wilson VG, Korsgaard N, et al. Angiotensin II causes vascular hypertrophy in part by a non-pressor mechanism. *Hypertension* 1991; 17: 626-35.

89. Kaplan NM. Primary hypertension, natural history, special population and evaluation. Kaplan NM, Lieberman E, editors. *Clinical hypertension.* 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998: 101-133.

90. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 42-44.

91. De la Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979).* 2009;53:466-472

92. Fariello R, Boni E, Crippa M, Damiani G, Corda L, Valenti L, et al. Ambulatory determined 24-hour blood pressure in mild hypertensives and in normotensives. *Angiology* 1996; 47: 957-962.

93. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1193-1196.

94. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet.* 1988;2(8607):397. 62

95. Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. *Journal of the*

American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography. 2008;21(8):907-11.

96. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit* 1997;2:347-52.

97. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, Tsuji I, Satoh H, Hisamichi S, Imai Y. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20:2183-9

98. Sasaki N, Ozono R, Yamauchi R, et al. Age-related differences in the mechanism of nondipping among patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Exp Hypertens*, 2012;34:270–7.

99. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: a target organ damage? *Int J Cardiol* 2006; 107:343–349

100. Hoshide S, Kario K, Hoshide Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16:434-8

101. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24:793–801

102. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzeminska-Pakula M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol* 2002; 83:133-42.

103. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Batlle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; 347:797-805.

104. Garcia-Ortiz L, Gomez-Marcos MA, Martin-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit.* 2009;14:145 51.

105. Reverse-dipper pattern of blood pressure may predict lacunar infarction in patients with essential hypertension

106. Robert H Fagard Dipping pattern of nocturnal blood pressure in patients with hypertension, 2009 Jun;7(6):599-605

- 107.** Jong Hyun Jhee, Bo Young Nam, Chan Joo Lee, Jung Tak Park, Seung Hyeok Han, Shin-Wook Kang, Sungha Park, Tae-Hyun Yoo. Soluble Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor, Changes of 24-Hour Blood Pressure, and Progression of Chronic Kidney Disease 16 Dec 2020 *Journal of the American Heart Association*. 2021;10
- 108.** Cheng Wang, Jun Zhang, Xun Liu, Cuicui Li, Zengchun Ye, Hui Peng, Zhujiang Chen, Tanqi Lou Reversed Dipper Blood-Pressure Pattern Is Closely Related to Severe Renal and Cardiovascular Damage in Patients with Chronic Kidney Disease February 5, 2013
- 109.** Gonzalez Rodriguez E, Hernandez A, Dibner C, Koehler Ballan B, Pechère-Bertschi A (2012) Arterial blood pressure circadian rhythm: significance and clinical implications. *Rev Med Suisse* 8: 1709–1712.
- 110.** Draws PE, Rosenthal N, Babineau DC, Rahman M (2010) Nighttime Hospital Blood Pressure – a Predictor of Death, ESRD, and Decline in Glomerular Filtration Rate. *Ren Fail* 32: 1036–1043.
- 111.** N.Bayrakci, N.Ozkayar, F.Akyel, I.Ates, S.Akyel, F.Dede. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammation marker in non-dipper hypertensive patients. *Apr-Jun 2015;19(2):114-8*
- 112.** Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993-9
- 113.** Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19: 857-61
- 114.** Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836–843.
- 115.** Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Iguchi A. Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: continuing importance of serum albumin. *Aging Clin Exp Res* 2006; 18:307e11.
- 116.** Bisgaard RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2087-91.
- 117.** Goh SL, De Silva RP, Dhital K, Gett RM. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing

oesophagectomy for oesophageal malignancies? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:107–113.

118. Kim HJ, Lee HW. Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013; 19:105–115.

119. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J* 2010; 9:69.

120. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Doi S, Naito R, Konishi H, *et al.* Independent and combined effects of serum albumin and C-reactive protein on long-term outcomes of patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J* 2017; 81:1293–1300.

121. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, *et al.* The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 88 – 94.

122. Celik IE, Yarlioglu M, Kurtul A, *et al.* Preprocedural Albumin Levels and Risk of In-Stent Restenosis After Coronary Stenting With Bare-Metal Stent. *Angiology*. 2016;67:478-83.

123. Ishii H, Aoyama T, Takahashi H, *et al.* Serum albumin and C-reactive protein levels predict clinical outcome in hemodialysis patients undergoing endovascular therapy for peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2013; 227:130-4

124. Boos CJ, Lip GY. Is hypertension an inflammatory process? *Curr Pharm Des* 2006; 12:1623-1635

125. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001;38: 399–403.

126. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:149–54.)

127. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1beta inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J* 2011; 162(4): 597–605.

128. Ridker PM. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT). *J Thromb Haemost* 2009;7(Suppl 1): 332–339.

- 129.** Couzin-Frankel J. Cardiovascular disease. Massive trials to test inflammation hypothesis. *Science* 2012; 337(6099): 1158.
- 130.** Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999;340:115–26
- 131.** Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *ClinMed* 2009; 9:30–33
- 132.** Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LCP, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One* 2013; 8:e59321.
- 133.** Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, *et al.* The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:803–810
- 134.** Wei XL, Wang FH, Zhang, *et al.* A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer* 2015;15:350
- 135.** Sun P, Chen C, Xia Y, *et al.* The ratio of C-reactive protein/Albumin is a novel inflammatory predictor of overall survival in cisplatin-based treated patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Dis Markers* 2017;2017:6570808.
- 136.** Qin G, Tu J, Liu L, *et al.* Serum albumin and C-reactive protein/Albumin ratio are useful biomarkers of Crohn’s disease activity. *Med Sci Monit* 2016;22:4393-400.
- 137.** Gibson DJ, Hartery K, Doherty J, *et al.* CRP/Albumin ratio: An early predictor of steroid responsiveness in acute severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2017 Jul 21.
- 138.** Relationship between c-reactive protein/albumin ratio and new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting