

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**PREHİPERTANSİYON VE HİPERTANSİYON
HASTALARINDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI İLE
İNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. GÜRKAN ACAR

Dr.MEHMET AKGÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ -2013

T.C.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**PREHİPERTANSİYON VE HİPERTANSİYON
HASTALARINDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI İLE
İNFLAMASYON İLİŞKİSİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. GÜRKAN ACAR

Dr.MEHMET AKGÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

KAHRAMANMARAŞ-2013

TEZ ONAY

ÖNSÖZ

Asistanlık sürem boyunca eğitimimde emeği olan Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Cemal Tuncer'e, tez danışman hocam sayın Doç. Dr. Gürkan Acar'a, Doç.Dr. Gülizar Sökmen'e, Yrd. Doç. Dr. Abdullah Sökmen'e, , Doç. Dr Ahmet Akçay'a ve Yrd.Doç.Dr. İdris Ardıç'a sonsuz teşekkür ederim. Dahiliye ve Göğüs hastalıkları rotasyonum süresince bana emeği geçen hocaların da hepsine teşekkür ederim. Daha önce çalışma fırsatı bulduğum, ilk günlerimden itibaren her şeyi danışabildiğim sevgili büyüklerim Dr. Sedat Köroğlu, Dr. Hakan Kaya, Dr. Alper Buğra Nacar, Dr. Sıla Yalçıntaş'a ve Dr. Eren Cabioglu'na ayrıca teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Dr. Naci Aydın, Dr. Murat Akkoyun, Dr. İmran Dırnak, Dr. Mehmet Çelebi ve Dr. Hüseyin Nacar'a teşekkür eder, bundan sonrası için başarılar dilerim. Çalışma sürem boyunca bana yardımcı olan Kardiyoloji Servisi hemşire ve personeline teşekkür ederim. Tüm hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen ve bugüne gelirken yaşadığım her stresi benimle yaşayan aileme ve yardımları için eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ve prognozunda inflamasyonun önemli rolünün olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Hipertansiyon, klinik pratiğimizde en sık karşılan kronik sistemik hastalıklardan birisidir ve etyopatogenezinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır.

Son yıllarda, toplam beyaz kan hücre sayımı ve altgruplarının (nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranı) sistemik inflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceğini iddia eden çalışmalar bildirilmiştir. Nötrofil/lenfosit oranı (NLR)'nin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında NLR'nin rolüne dair az sayıda çalışma vardır.

Yakın zamanlarda elektrokardiyogramda T dalgasının tepesinden sonuna kadar geçen sürenin (Tp-e) repolarizasyon dispersiyonuna karşılık geldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu metod hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılmamıştır.

Çalışmamızda, hipertansiyon ve prehipertansiyon (PHT) hastalarında NLR'nin sistemik inflamasyonu yansıtıp yansıtmadığını, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) ile ilişkisini, Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranını değerlendirdik.

Materyal ve metod: Eylül 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında kardiyojloji kliniğine başvuran hastalar arasından hipertansif, prehipertansif ve normotansifler çalışma için seçildi. Çalışma gurubu, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan toplam 95 vakadan oluştu: kan basıncı normal olan sağlıklı gönüllüler (n=28, grup 1), prehipertansifler (n=35, grup II) ve yeni başlangıçlı hipertansiyon hastaları (n=32, grup 3). Çalışma grubundaki hiçbir bireyde akut enfeksiyon bulgusu veya kronik inflamatuvar hastalık öyküsü yoktu. Tüm çalışma grubunun kan örnekleri alındı, 12 derivasyonlu elektrokardiyografik (EKG) inceleme ve ayrıntılı transtorasik ekokardiyografik (EKO)

inceleme yapıldı. NLR, nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek hesaplandı. Tp-e süresi ve Tp-e /QT oranı 12 derivasyonlu elektrokardiyogramdan ölçüldü, Tp-e süresi kalp hızına göre düzeltildi ve bu parametreler gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun yaş, cinsiyet dağılımı, kalp hızı ve lipit değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). NLR, ortalama platelet hacmi (MPV), C- reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF alfa değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$). düzeltilmiş QT dispersiyonu (cQTd), cTp-e süresi ve Tp-e/QT oranı hipertansiyon hastalarında prehipertansif ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0.05$).

Sonuç: Sistemik inflamasyonun bir göstergesi olarak kabul edilen NLR, IL-6 ve TNF alfa normotansif, prehipertansif ve hipertansif olan gruplarda benzerdi. Prehipertansiflerle ve kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı hipertansif hastalarda daha yüksekti. Bu parametreler prehipertansiflerde ve kontrol guruplarında benzerdi. Bulgularımız, hipertansiyon hastalarında ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite sıklığındaki artışın, ventrikül repolarizasyon heterojenitesindeki artış ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bulgularımız, aynı zamanda bu hastalardaki artmış ventriküler aritmi ve kardiyovasküler moratalitenin patofizyolojik mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunabilir.

Anahtar Kelimeler : Hipertansiyon, nötrofil lenfosit oranı, prehipertansiyon, Tp-e süresi, Tp-e/QT oranı)

ABSTRACT

Objectives: In many evidence indicating important role of the inflammation in development and prognosis of cardiovascular diseases. Hypertension is the most common chronic systemic disease and inflammation in the etiopathogenesis has an important role.

In recent years, many study that, the total white blood cell count and its subtypes, such as neutrophil, lymphocyte, and neutrophil/ lymphocyte ratio (NLR) can be used as an indicator of systemic inflammation. Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) has been associated with poor outcomes in patients with several cardiovascular diseases. However, there is limited data about the role of NLR in patients with hypertension and prehypertension.

Recently, several studies have suggested that the interval from the peak to the end of the electrocardiographic T wave (Tp-e) may correspond to the transmural dispersion of repolarization and that increased Tp-e interval and Tp-e/QT ratio are associated with malignant ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality. However, this method has not been used to evaluate dispersion of repolarization in subjects with hypertension and prehypertension.

Accordingly, the present study was designed to evaluate NLR, the relationship between IL-6 and TNF alpha, Tp-e interval and Tp-e/QT ratio subjects with hypertension and prehypertension.

Study design: Between September 2012 and April 2013, the hypertensive, prehypertensive and normotensive healthy subjects who were admitted to our outpatient clinic were evaluated. According to inclusion and exclusion criteria the overall study population consisted of 95 subjects: 28 healthy volunteers with normal blood pressure (BP) (group I), 35 subjects with prehypertension (group II), and 32 patients with new onset hypertension (group III). No patient had a recent history of an acute infection or an inflammatory disease. The NLR was calculated by dividing neutrophil count to lymphocyte count. These Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were measured from a 12-

lead electrocardiogram, and the Tp-e interval corrected for heart rate. These parameters were compared among groups.

Results: Age, gender distribution, heart rate and lipid levels were similar, between of the study groups ($p>0.05$). NLR, MPV, CRP, IL-6 and TNF alpha levels were similar, between of the groups ($p>0.05$). Corrected QT dispersion, corrected Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were significantly increased in patients with hypertension when compared with controls and prehypertension subjects ($p<0.05$).

Conclusion: IL-6, TNF alpha and NLR, as an indicator of systemic inflammation, was similar in subjects with normotensives, prehypertension and hypertension. Tp-e interval and Tp-e/QT ratio were increased in hypertension patients with respect to normal subjects. These parameters were similar to controls in prehypertension stage. Our results may contribute to pathophysiological mechanisms of increased prevalence of ventricular arrhythmias and cardiovascular mortality risk by indicating increased ventricular repolarization heterogeneity in hypertension patients.

Key Words: (Hypertension, neutrophil lymphocyte ratio, prehypertension, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio)

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı	2
2.1.2. Prehipertansiyon Tanımı ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri	3
2.1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi	5
2.1.4. Hipertansiyonun Etyopatogenezi	5
2.1.4.1. Hemodinamik Değişiklikler	5
2.1.4.2. Hipertansiyonda Genetik	6
2.1.4.3. Fetal Çevre	6
2.1.4.4. Yüksek Miktarda Tuz Alımı	6
2.1.4.5. Vasküler Hipertrofi Oluşumu	6
2.1.4.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesinde Artış	7
2.1.4.7. Renin-Anjiyotensin Sistemi	7
2.1.4.8. İnsülin Direnci	7
2.1.5. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk	7
2.1.6. Hipertansiyonda Subklinik Bulgular	9
2.1.7. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular	9
2.1.8. Hipertansiyonun Kardiyovasküler ve Diğer Sistem Üzerine Etkileri	10
2.2.1. Hipertansiyon ve İnflamasyon	11
2.2.2. Sitokinler	12
2.2.2.1. Sitokinlerin Biyolojik Etkileri	13
2.2.2.2. İnterlökin 6 ve Kardiyovasküler Sistem	13
2.2.2.3. Tümör Nekroz Faktör-alfa ve Kardiyovasküler Sistem	14
2.2.3. C-reaktif Protein ve Hipertansiyon	16
	vii

2.2.4. Beyaz Kan Hücreleri	17
2.2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı(NLR)	18
2.3.1. Hipertansiyon ve Aritmi	18
2.3.1.1. QT mesafesi ve QT Dispersiyonun Klinik Önemi	19
2.3.1.2. Tp-e Süresi	20
2.4.1. Hipertansiyonda Ekokardiyografik Bulgular	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. Çalışma popülasyonu	22
3.1.1. Prehipertansiyon, hipertansiyon ve normotansiyonun tanımı	22
3.2. Genel Ölçümler	23
3.2.1. Elektrokardiyografik İnceleme	23
3.2.2. Ekokardiyografik inceleme	23
3.2.3. Biyokimyasal Analiz	24
3.2.3.1. CRP ölçümü	24
3.2.3.2. İL-6 ve TNF-alfa ölçümleri	25
3.3. İstatistikî Yöntemler	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	32
6. KAYNAKLAR	39

SİMGELER VE KISALTMALAR

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diyastolik kan basıncı

HT: Hipertansiyon

PHT: Prehipertansiyon

KB: Kan basıncı

WBC: Beyaz kan hücresi

NLR: Nötrofil/lenfosit oranı

CRP: C-reaktif protein

TNF- α : Tümör nekrozis faktör-alfa

IL-6: İnterlökin-6

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

AF: Atriyal fibrilasyon

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi

KY: Kalp yetersizliği

MI: Miyokard enfarktüsü

KKY: Konjestif kalp yetersizliği

KAH: Koroner arter hastalığı

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

LA: Sol atriyum

LV: Sol ventrikül

IVRT: İzovolümetrik gevşeme zamanı

ICT: İzovolümetrik kasılma zamanı

ET: Ejeksiyon süresi

DT: Deselerasyon zamanı

MPI: Miyokard performans indeksi

Karotis İMK: Karotis intima-media kalınlığı

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

NO: Nitrik oksit

SMC: Düz kas hücresi

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ARB : Anjiyotensin reseptör blokerleri

VKİ: Vücut kitle indeksi

AKS: Akut koroner sendrom

MPV: Mean platelet volume

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

ŞEKİLLER

Şekil 1. Normal bireyde doku Doppler kaydı

21

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 18 yaş ve üzeri erişkinler için ESC 2013 kan basıncı sınıflaması	3
Tablo 2. Antihipertansif tedaviye başlama düzeyi	8
Tablo 3. Sitokinlerin hücreseL kaynakları, hedef ve fonksiyonları	13
Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri	27
Tablo 5. Sol ve sağ ventriküle ait diyastolik fonksiyon parametreleri	29
Tablo 6. Çalışma gruplarının elektrokardiyografik parametreleri	30
Tablo 7. İnflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon	30
Tablo 8. Ventrikül repolarizasyon belirteçlerini etkileyen parametreler	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi ve prognozunda inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon, klinik pratiğimizde en sık karşılaşılan kronik sistemik hastalıklardan birisidir. Ayrıca prehipertansiyon da kardiyovasküler sistemde subklinik olumsuz değişikliklere neden olmaktadır. Prehipertansifler, tedavi edici yaşam şekli değişikliklerine uymadıklarında sonraki yıllarda genellikle hipertansiyon hastası olmaktadır. Yapılan çalışmalarda hipertansiyonun etyopatogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Sistemik inflamasyon düzeyi CRP, TNF- α ve IL-6 gibi belirteçler ile gösterilebilir. Ancak, tam kan sayımındaki bazı parametrelerin (toplam beyaz kan hücre sayımı ve altgrupları; nötrofil, lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranı) sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılabilceğini iddia eden çalışmalar bildirilmiştir. Bunlardan nötrofil/lenfosit oranı (NLR)'nin çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda olumsuz sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında NLR'nin sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılıp kullanılmayacağına dair az sayıda çalışma vardır.

Yakın zamanlarda elektrokardiyogramda T dalgasının tepesinden sonuna kadar geçen sürenin repolarizasyon dispersiyonuna karşılık geldiği gösterilmiştir. Aynı zamanda Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu metod hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılmamıştır.

Bu çalışmadaki amaçlarımız: 1) Yeni tanı konmuş, henüz tedavi almayan hipertansiyon hastalarında, prehipertansif olgularda ve kan basıncı normal olan sağlıklı kontrollerde NLR'nı karşılaştırmak. 2) Bu hasta popülasyonunda, inflamasyon için daha duyarlı belirteçler olan CRP, TNF- α ve IL-6'nın NLR ile olan ilişkisini araştırmak. 3) Bu hasta popülasyonunda ventrikül repolarizasyonunu Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ile değerlendirmek.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı

Hipertansiyon günümüz dünyasının önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon; koroner arter hastalığı, inme ve benzeri kardiyovasküler hastalıkların oluşum sürecinde önemli bir risk faktörüdür. Tüm ölüm nedenleri içerisinde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin ilk sırada olduğu dikkate alındığında hipertansiyonun tanısının konulması, patogenezinin anlaşılması ve tedavisinin neden önemli olduğu daha iyi anlaşılabilir.

Sistolik kan basıncı (SKB)'nin sürekli >140 mmHg ve diyastolik kan basıncı (DKB)'nin >90mmHg olması veya antihipertansif gereksinimi hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmaktadır. Çoklu Risk Faktörü Girişim Çalışması (MRFIT; Multiple risk Factor Intervention Trial) için taranan yaklaşık 350.000 erkek hastanın 22 yıllık takibinde de gözlendiği gibi, çeşitli basınç seviyeleri ile ilişkili kardiyovasküler mortalite açısından uzun süreli riskler, potansiyel tehlikeyi net olarak gösteren herhangi bir eşik olmaksızın tüm kan basıncı (KB) aralığı boyunca progresif biçimde yükselirler(1). Bu nedenle, HT tanımı genellikle uzun süreli riskin ikiye katlandığı basınç seviyesi olarak alınır. Olası en iyi işlemsel tanım şudur: "uygulanan işlemin yararlarının (riskler ve maliyetler çıkarıldıktan sonra) işlem uygulanmaması durumundaki risklere ve maliyetlere (yararlar çıkarıldıktan sonra) ağır bastığı seviye." HT tanısı tedavi uygulanmaksızın ciddi oranda daha yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinen bir seviyede olduğunda konmalıdır.

Tablo 1 de ESC 2013 sınıflaması gösterilmektedir (2). Bu sınıflamaya göre normalin üst sınırı kan basınçları 130-139 mm Hg sistolik ve 85-89 mm Hg diyastolik seviyeleri kabul edilmiştir. Bu sınıflama kardiyovasküler olay riskindeki ciddi artışla ilişkili bir sınıflama değildir (3). Tablo 1'de gösterilen değerler, en az üç ay ara ile yapılan üç ölçüme dayanır. Hipertansiyon tanısını alsa bile 140/90 mm Hg'nin üzerinde olağan seviyelere sahip tüm insanlara ilaç tedavisi uygulanması gerekmeyebilir ancak hepsinin birçok yaşam tarzı değişikliklerine uymaları önerilmelidir.

Tablo 1. 18 yaş ve üzeri erişkinler için ESC 2013 kan basıncı sınıflaması

Kategori	Sistolik	ve	Diyastolik
Optimum	< 120		< 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
İzole sistolik HT	>140	ve	<90

İzole sistolik hipertansiyon, diyastolik değerlerin <90 mmHg olması kaydıyla, belirtilen aralıktaki sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir. (1, 2, 3).1., 2. ve 3. dereceler sırasıyla, hafif, orta şiddette ve şiddetli sınıflarına karşılık gelmektedir. Bu terimler, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesiyle oluşacak kafa karışıklığını engellemek için burada kullanılmamıştır.

HT: Hipertansiyon

2.1.2 Prehipertansiyon Tanımı ve Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

JNC-7 raporu 120/80 ile 140/90 arasındaki seviyeleri "prehipertansiyon" olarak tanımlar (4). Prehipertansif bireylerde HT gelişme riski iki kat daha yüksektir(5). Sistolik kan basıncı / diastolik kan basıncı 115/75 mmHg değerlerinden başlayarak her 20/10 mmHg artış ile kardiyovasküler hastalık riski 2 kat artmaktadır (6). Framingham çalışmasında (hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olmayan) yüksek normal kan basıncı olan 35-64 yaş arası kişilerde 10 yıllık kümülatif hastalık riski insidansı kadınlar için %4, erkek için %8 olarak hesaplanmıştır. Bu insidans 65-90 yaş arası kadınlar için %18, erkekler için %25 olarak bulunmuştur. Yüksek normal kan basıncı olanlarda kardiyovasküler hastalık riski kadınlarda %2,5 kat, erkeklerde 1,6 kat daha fazladır (7). Yüksek normal kan basıncı olan yaşlı hastalarda kan basıncının düşürülmesi 5 yıllık kardiyovasküler hastalık riskini %25 oranında düşürmektedir.

Yüksek normal kan basıncı ile karotis intima media kalınlığı, diastolik fonksiyon bozukluğu ve kalbin morfolojik değişiklikleri arasında ilişki bulunmuştur. Arter duvarında basıncının artması hemodinamik olarak inme, aort diseksiyonu ve akut akciğer ödemi gelişimini açıklayabilir. Ancak erken ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler olaylar için risk artışının açıklamasında ek fizyopatolojik

mekanizmalar etkili olabilir. Bunlar artmış sempatik aktivite, artmış renin-anjiyotensin sisteminin aktivitesi, psikososyal ve çevresel faktörler olarak sayılabilir (8).

Hipertansiyon ile ateroskleroz ve buna bağlı artmış kardiyovasküler olay risk arasındaki ilişki endotel disfonksiyonuna bağlı olabilir. Normal kan basıncı seviyelerinden başlayarak artan kan basıncı nitrik oksit aktivitesinde azalma ve endotelin 1 aktivitesi artma ile seyrederek (8). Bunun sonucu olarak da proaterosklerotik ve antiaterosklerotik mekanizmalar arasında ateroskleroz lehine bir dengesizlik oluşur.

Kalp hızı toparlanma süresinin otonomik sinir sistemi fonksiyonunun non invaziv bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Doğan Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada prehipertansiflerin normatansiflere göre kalp hızı toparlanma süresinin azaldığını gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak hipertansiyonun erken seviyelerinde, prehipertansif seviyede bile otonomik disfonksiyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (9). Mainous ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 yıl takip sonrası kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite normal kan basıncı olup risk faktörleri olmayanlarda %0,4, prehipertansif ve risk faktörleri olmayanlarda %3, prehipertansif ve risk faktörleri olanlarda %4,9 olarak bulunmuştur (10). Prehipertansif kan basıncı düzeyleri yüksek riskli hastalar için istenenden yüksek iken düşük riskli hastalar için kabul edilebilir düzeydedir.

Prehipertansif teriminin kullanılmasının nedeni yaşam tarzı değişiklikleri ile erken müdahale edilebilecek bireylerin belirlenip kan basınçlarının hipertansif düzeylere çıkmasının önlenmesidir. Prehipertansiyon bir hastalık kategorisinden ziyade hipertansiyon öncesi yüksek riskli olan bireyleri saptamak için kullanılan bir terimdir. JNC VII klavuzuna göre prehipertansiyonu olan bireylere hedef organ hasarı yoksa sadece yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Ancak hedef organ hasarı varsa ilaç tedavisi tavsiye edilmektedir. Avrupa klavuzuna göre ise kişinin risk durumu çok yüksek, yüksek, orta ve düşük olarak belirlenmektedir. Buna göre prehipertansif grupta olan hastaların riski çok yüksek ve yüksek ise ilaç tedavisi önerilmektedir. Eğer kişinin risk durumu orta ve düşük ise sadece yaşam tarzı değişikliği ve takip tavsiye edilmektedir.

2.1.3. Hipertansiyon Etiyolojisi

A) Primer (Esansiyel veya İdiyopatik)

B) Sekonder

Hipertansiyon hastalarının yaklaşık %95'inde altta yatan bir neden tespit edilememektedir. Nedeni tespit edilemeyen hipertansiyona primer veya esansiyel hipertansiyon ismi verilmektedir. Primer hipertansiyon daha sıklıkla 25-55 yaş arasında başlamaktadır. 20 yaş altında ve 55 yaş üzerinde HT tespit edilmişse öncelikle sekonder nedenler akla getirilmelidir. Sekonder nedenler tüm hipertansif hastaların sadece %5'ni oluşturmaktadır. Bunlar da en sık kronik böbrek hastalığı, renovasküler hastalık, primer hiperaldosteronizm, cushing sendromu, feokromositoma, aort koarktasyonu ve oral kontraseptif kullanımı olarak sıralanabilir.

2.1.4. Hipertansiyonun Etyopatogenezi

Çoğu HT olguları için spesifik ve tek bir neden bilinmemektedir. Kalp debisindeki bir artış veya periferik dirençteki bir artışın sonucu olarak dirençli HT gelişebileceği için, bu iki kuvveti veya kuvvetlerden birini etkileyen çeşitli nedenlerden birinde veya daha fazlasında patoloji bulunabilir. Bu faktörler hastalara göre hastalığın derecesine göre farklılık gösterebilmektedir (11).

2.1.4.1.Hemodinamik Değişiklikler

Hipertansiyon hangi nedenle başlarsa başlasın deneysel hipertansiyon modellerinde periferik direnç artışı veya sıvı hacmi genişlemesinin eşlik ettiği kardiyak atımda artış saptanmaktadır (12). Kan basıncı yüksekliği uzun bir süreç sonunda ortaya çıkabilir. Örneğin başlangıçta kardiyak atım veya periferik direnç artışına neden olan faktörler zaman içerisinde diğer birçok mekanizma ile etkileşerek hipertansiyon geliştiğinde ortadan kaybolabilir. Bu nedenle her zaman hipertansiyona giden süreci başlatan faktörler tespit edilememektedir.

2.1.4.2. Hipertansiyonda genetik

Toplumda HT'si bulunan olguların %30-50' sinin hastalığının genetik kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Hipertansif ikizler ve yakın aile bireyleri arasında yapılan çalışmalar ortak gen klonlarının varlığını göstermektedir (13). Hipertansiyonun üç nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve liddle sendromu olarak sayılabilir (14). Renin anjiyotensin sistemi, aldosteron sentezi ve adrenerjik reseptörleri kodlayan genlerde görülen mutasyonlar normotansif popülasyona göre daha sık görülmektedir (15). Esansiyel HT genetik ve çevresel unsurların nihai bir fenotip oluşturmak üzere etkileşim gösterdikleri kompleks, multifaktöryel polijenik bir hastalıktır.

2.1.4.3. Fetal Çevre

Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. Örneğin fetal hayatta beslenme yetersizliğine bağlı düşük doğum ağırlığı yaşamın ilerleyen yıllarında hipertansiyon gelişimi için yüksek risk taşımaktadır. Brenner ve arkadaşları bunun nefron sayısı ile ilgili olabileceğini öne sürmektedir (16).

2.1.4.4. Yüksek Miktarda Tuz Alımı

Literatürde hipertansiyon gelişiminde sodyumun rol oynadığını ileri süren birçok çalışma bulunmaktadır (17). Hipertansiyon gelişimi için fazla miktarda alınan sodyumun böbrek tarafında tutulması gerekmektedir. Sodyuma olan hassasiyet bireyler arasında farklılık göstermektedir. Sodyuma hassas olan kişilerde endotelial hasar belirteçleri, gece kan basıncı artışı ve ölüm riskinde artış yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (18,19).

2.1.4.5. Vasküler Hipertrofi oluşumu

Esansiyel HT'nin en karakteristik sebebinin, küçük damarlarda lümenin daralması sonucu, periferik vasküler dirençte artış olmasıdır (20). Sempatik aktivite

artışı, bazı büyüme faktörleri ve hormonlara bağlı olarak damar duvarında hipertrofi gelişmesi izlenmektedir (21). İlk önce cevap şeklinde olan proliferasyon, daha sonra etkileyici faktörler ortadan kalksa veya normal düzeylere gelseler bile periferik direnç artışının kalıcı olmasına neden olur. Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun, sonuçta oluşan vasküler remodeling primer nedene özgü değildir ve son patolojik yapı tüm esansiyel HT'li hastalarda benzerdir (22).

2.1.4.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivitesinde Artış

Özellikle genç hipertansif hastalarda dolaşımdaki katekolamin seviyesinde artış, yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır (23). Artan katekolamin düzeyinin direk olarak veya renin salınımını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olmaktadır (24).

2.1.4.7. Renin-Anjiyotensin Sistemi

Renin-anjiyotensin sistemi hem direk kan basıncını artırıcı etkisi hem de büyüme faktörü olarak etki etmesi ile hipertansiyon patogenezinde yer almaktadır

2.1.4.8. İnsülin Direnci

Hipertansiyon ve hiperinsülinemi arasındaki ilişki çalışmalarla gösterilmiştir. Özellikle obez hastalarda açık olarak görülürken obez olmayanlarda da benzer ilişki saptanmıştır. (25)

2.1.5. Hipertansiyon ve Kardiyovasküler Risk

HT hastalarının sadece küçük bir kısmında tek başına kan basıncı artışı söz konusudur (26). Hipertansiyon sıklıkla metabolik risk faktörleri ile birlikte bulunur. Farklı popülasyonlarda gerçekleştirilen çalışmalar yüksek kan basıncı olan kişilerde normotansif kişilere oranla dislipidemi, insülin direnci ve diyabet sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir (27).

Hipertansiyonun diğer risk faktörleri ile olan birlikteliği KV olay riskini ve hedef organ hasarının oluşmasını belirgin olarak artırır. Çünkü her bir risk faktörü aditif etkileşime sahiptir, iki veya üç risk faktörü mevcut olduğunda, toplam risk her birinin katkısının toplamından çok daha yüksektir (28). Yani tedavi eşik değeri hedeflerinin belirlenmesinde sadece KB seviyelerinden ziyade toplam KV risk hesaplanmalıdır.

Toplam kardiyovasküler (KV) riskin belirlenmesi için birkaç model geliştirilmiştir. Framingham risk skorlaması kullanılarak 10 yıllık ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riski hesaplanabilir. Buna göre, <math><10\%</math> düşük riski, $10\%-20\%$ orta riski, $>20\%$ yüksek riski gösterir (29). Ancak koroner olaylar ve inme sıklığındaki önemli farklılıklar nedeniyle, SCORE projesi ile geniş veritabanına dayalı bir Avrupa modeli oluşturulmuştur. Yüksek ve düşük riskli ülkeler için SCORE şemaları bulunmaktadır. Bu şemalarla 10 yıl içinde KV hastalık nedeniyle ölüm riski tahmin edilebilmektedir. Buna göre hesaplanan riski $>10\%$ olanlar çok yüksek risk, $\geq 5\%$ ve $\leq 10\%$ olanlar yüksek risk, $\geq 1\%$ ve $\leq 5\%$ olanlar orta risk, $\leq 1\%$ olanlar düşük risk grubu olarak sınıflandırılır (30).

Tablo 2. Antihipertansif Tedaviye Başlama Düzeyi

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre-1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre-2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre-3 HT SKB ≥ 180 veya DKB ≥ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama Risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş kardiyovasküler veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Açıklama: SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı; KV: kardiyovasküler; HT: hipertansiyon; OH: Subklinik organ hasarı; MS: metabolik sendrom.

Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek; ölümcül veya ölümcül olmayan olaya ilişkin 10 yıllık riske atıfta bulunmaktadır. "Ek" terimi, bütün kategorilerde riskin ortalamasının üzerinde olduğuna işaret etmektedir. Kesik çizgili eğri, hipertansiyon tanımının toplam KV risk düzeyine bağlı olarak nasıl değişebileceğine işaret etmektedir.

2.1.6. Hipertansiyonda Subklinik Bulgular

Hipertansiyonun başlangıç evrelerinde ve prehipertansif hastalarda da saptanabilen subklinik kardiyovasküler ve diğer sistemler üzerinde değişiklikler mevcuttur. Bunlar hipertansiyonun hedef organ hasarının aşikar olmadan önceki bulgularıdır. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül (LV) diyastolik disfonksiyonu, EKG'de ve EKO' da sol ventrikül hipertrofisi bulguları, karotis intima media kalınlığında artış veya plağın mevcudiyeti, flowmediated dilatasyonda bozulma, karotis-femoral nabız dalga hızında artış, ayak bileği/brakiyal KB indeksinin azalması, plazma kreatinin düzeyinde hafif artış, glomerüler filtrasyon hızı (GFR)'nda azalma veya kreatinin klirensinde azalma, mikroalbüminüri ve koroner akım rezervinde bozulma olduğu gösterilmiştir. Bütün bunlar hipertansiyonun subklinik hedef organ hasarının göstergeleridir.

2.1.7. Hipertansiyonda Klinik Belirti ve Bulgular

Esansiyel hipertansiyonun gelişmesi yavaş ve uzunca bir süreç içinde gelişmişse hastaların hiç bir şikayeti olmayabilir. Eğer hastanın şikayetleri varsa hastada hedef organ hasarı gelişmeye başlamış olabilir. HT da hedef organ olarak bilinen kalp, böbrekler, beyin ve gözlere ait şikayetler olabilir. HT' nun etyopatogenezi ve sonucu olarak vasküler sistemde gelişen fizyopatolojik mekanizmalar, damardan zengin olan bu organlarda ilk başta etkilerini gösterir.

Hastaların kalbinde oluşan endorgan hasarı sonucu dispne, ortopne, göğüs ağrısı ve sol kalp yetmezliğine bağlı şikayetler izlenebilir. Hastaların büyük bir bölümünde ise ilk önce oksipital baş ağrısı olarak kendini gösterebilir. Baş ağrısı ile birlikte tinnitus, vertigo, epistaksis ve çarpıntı bulunabilir. Santral sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak geçici pareteziler, mental bozukluklar, dalgınlık, kusma, serebrovasküler olay, koma ve hemipleji gelişebilir. Böbreklerin etkilenmesine bağlı olarak noktüri ve tekrarlayan üriner enfeksiyonlar görülebilir. Gözün etkilenmesine bağlı olarak retina bozuklukları, görme bozuklukları ve körlüğe sebep olabilir (31).

Fizik muayenede kan basıncı her iki koldan da kontrol edilmelidir. Özellikle genç hastalarda femoral arter pulsasyonları kontrol edilmeli, alt ekstremitelerde kan basıncı ölçülerek aort koarktasyonu olasılığı araştırılmalıdır. Göz dibi muayenesi muhakkak yapılmalı çünkü arteriollerin gözle görülerek değerlendirildiği tek yer göz dibidir. Göz dibindeki değerlendirme Keith, Wagener ve Barker'in evlendirmesine göre derecelendirilir. Hedef organlardan olan beyindeki organik ve fonksiyonel etkiler detaylı nörolojik muayene ile dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır.

2.1.8. Hipertansiyonun Kardiyovasküler ve Diğer Sistem Üzerine Etkileri

HT bir çok sistemleri etkileyen ve hedef organ hasarına yol açan bir hastalıktır. Hipertansiyon artmış damar içi akım, endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olarak ateroskleroza sebep olur. Damarlardaki gelişen skleroz hedef organ hasarları ile sonuçlanmaktadır.

Yüksek kan basıncı, aterosklerozisin hızlanmasına bağlı olarak miyokart enfarktüsü (MI), inme, kalp yetersizliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarına bağlı olarak gözde retinopatiden körlüğe ve böbrekte nefrosklerozdan diyaliz bağımlı kronik böbrek yetersizliğine kadar bir çok hastalığın gelişmesine neden olmaktadır. Bu hastalıkların etyopatogenezinde en çok tanımlanan ve geri dönüşümlü risk faktörüdür (32). Mesela inme açısından değerlendirildiğinde bir çok çalışmanın derlendiği metaanalizde şu sonuçlar bulunmuştur. SKB' da 12 mmHg' lık bir düşüş, inme riskini %36 azaltmıştır (33). DKB' da 5-6 mmHg' lık bir düşüşün ise inme riskini %42 azalttığı tespit edilmiştir (34).

Hipertansiyon miyokard yapısında koroner damarlarda ve kalbin ileti sisteminde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişiklikler klinik pratiğimizde karşımıza sol ventrikül hipertrofisi (LVH), diyastolik disfonksiyonu, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı (KAH), çeşitli ileti sistemi bozuklukları ve en sık AF olmak üzere çeşitli aritmiler olarak karşımıza çıkar (35). Ve yine hipertansiyonun tetiklediği koroner arter aterosklerozuna bağlı gelişen miyokard iskemisi miyokard enfarktüsüne, ani ölümlere, aritmilere ve kalp yetmezliğine yol açmaktadır.

LVH gelişmeden bile hem sistolik hem diyastolik disfonksiyon gözlenebilir. HT'deki en erken fonksiyonel kardiyak değişiklikler LV diyastolik fonksiyonunda gözlenir. E/A oranı 1'in altına iner ve İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) normotansiflere göre daha da uzamıştır (36).

Sistolik kan basıncında 20 mm Hg lık bir artış Framingham çalışmasında % 56'lık konjestif kalp yetersizliği (KKY) risk artışına eşlik eder (37). Bu da yüksek normal seviyesinde dahi risk artışı ile ilişkilidir. LVH genellikle uzun süreli kontrolsüz HT ve volüm yüklenmesi sonucu gelişir. LVH'li olgularda KY gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (38). Framingham çalışmasına göre, sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m² artış majör kardiyovasküler olay riskini %40 arttırmaktadır (39,40). Framingham çalışması verileri, KY vakalarının dörtte birinin sebebi olarak HT'yi göstermektedir (41). Yaşlı nüfusta ise bu oran %68'e ulaşır (42). Toplum tabanlı çalışmalar, HT hastalarının %50'sinde KY gelişeceğini, normotansiflere göre kalp yetersizliği gelişme riskinin kadınlarda 2 kat, erkeklerde 3 kat arttığını göstermiştir (35,43). Ayrıca sessiz iskemi sıklığı hipertansif kişilerde artmıştır (44).

Yüksek-normal kan basıncının kardiyovasküler ve diğer sistemlerde, hipertansiyonun organ hasarı gelişiminin prelinik dönemini başlattığı ve bu yönde komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (45)

2.2.1. Hipertansiyon ve İnflamasyon

Son yıllarda inflamasyonun hipertansiyon patogenezinde yer aldığını gösteren çalışmalar bildirilmektedir (46). Aynı zamanda son dönemde elde edilmiş olan deliller inflamasyonun aterosklerozis gelişiminde de rol oynadığını işaret etmektedir (47). Birçok kardiyovasküler risk faktörü sistemik inflamasyona neden olmaktadır. Bu risk faktörleri arasında yer alan hipertansiyonda adezyon molekülleri, kemokinler, büyüme faktörleri, ısı şok proteinleri, endotelin-1 ve anjiyotensin benzeri inflamasyonu başlatan moleküllerin salınımını artırarak bu iltihabi sürece katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (48,49).

Kwang Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 24 saatlik kan basıncı değişikliğinin hipertansiyon hastalarında klinik ilişkisi olduğu gösterilmiş. Kan basıncı değişikliği ve hedef organ hasarı arasında pozitif bağımsız bir ilişki olabileceği belirtilmiştir (50,51). Kardiyovasküler olaylar, kan basıncı değişkenliği daha geniş olanlarda kan basıncı değişkenliği daha az olanlara göre daha çok izlenmiş (52). İnflamtuar parametrelerden özellikle TNF alfa ve IL-6 ile kan basıncı değişkenliği arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş, bu iki parametrenin de CRP' nin etkisi ile karaciğerden salındığı bilindiğine göre hipertansiyon ve kan basıncı değişikliğinin inflamasyonla ilişkisi açıklanmaya çalışılmıştır.

Juan Gonzalez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hipertansif ve kontrol gurubu karşılaştırıldığında inflamasyon paremetrelerinde görülen anlamlı farklılığın, inflamasyon ve spesifik inflamasyon belirteçlerinin erken hedef organ hasarı gelişiminde önemli olabileceğini göstermiş. TNF alfa ve üriner TNF alfa salınımının hipertansiyon hastalarında preklirik hedef organ hasarının erken göstergesi olarak kullanılabileceğini sonucuna varılmış. Ve yine aynı çalışmada koroner endotel disfonksiyonu ve LVH gelişiminin IL-6 ve TNF alfa ile ilişkili olduğunu gösterilmiş.

2.2.2. Sitokinler

Balkwill ve Burke tarafından sitokinler "çeşitli hücreler tarafından üretilen, fizyolojik yanıtlarda önemli roller üstlenen, birçok farklı hastalığın patofizyolojisinde yer alan ve terapötik potansiyeli olan, lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak adlandırılan bir grup protein" olarak ifade edildi (53).

Sitokinler polipeptid veya glikoprotein yapıdadır ve molekül kütleleri 8-110 kDa arasındadır. İmmün sistem ve immün sistem dışı hücrelerde üretilirler ve üretimleri transkripsiyon ve translasyon düzeyinde düzenlenmektedir. Sitokinlerin endokrin, parakrin, otokrin ve jukstakrin etkileri bulunmaktadır. İmmün yanıtın düzenlenmesi, inflamasyon, hematopoiez, embriyogenez, yara iyileşmesi, nöroendokrinolojik ve nöroendokrinolojik gibi genel sistemik süreçlerde görev alırlar. Sitokinler, sıklıkla pro (TNF, IL-1, IL-12, IL-18, IFN- γ) ya da anti-inflamatuvar (IL-4, IL-13, TGF- β) aktivitelerine göre de sınıflandırılırlar (54).

Tablo 3. Sitokinlerin hücresel kaynakları, hedef ve fonksiyonları

	Hücresel kaynak	Hedef hücre	Fonksiyonları
IL-1	Makrofaj, lenfosit, endotel hücre, SMC	Birçok hücre tipi	Proinflamatuvar, endotel ve SMC aktivasyonu uyarıcısı
IL-6	Makrofaj, endotel hücre, SMC, T hücre	T ve B hücreler, hepatosit, endotel hücre, SMC	Myeloid hücre farklılaşması, akut faz proteinlerinin indüksiyonu, SMC çoğalması
IL-10	Makrofaj, Th2, Treg ve B hücreler, mast hücreleri	Makrofaj, T ve B hücreler	Anti-inflamatuvar, Th1 yanıtını inhibisyonu, Treg hücre çoğalması ve farklılaşması
TNF-α	Makrofaj, T ve B hücreler, NK hücreler, SMC	Makrofaj, T ve B hücreler, NK hücreler, SMC	Proinflamatuvar, ateş, nötrofil aktivasyonu, kemik rezorpsiyonu, antikoagülan, tümör nekrozu

2.2.2.1. Sitokinlerin Biyolojik Etkileri (55,56,57).

1. Endotelyal Geçirgenliğe Etkileri
2. Adezyon Moleküllerinin Aktivasyonu ve Kemokin Ekspresyonuna Etkileri .
3. Çöpçü Reseptör Ekspresyonu ve Lipit Metabolizmasına Etkileri
4. Düz Kas Hücresi (SMC) Göçü/Çoğalmasına Etkileri
5. Ekstraselüler Matriksin Yeniden Yapılandırılmasının Düzenlenmesine Etkileri
6. Vasküler Progenitor Hücrelerin Mobilizasyonuna Etkileri
7. Neovaskularizasyonun Düzenlenmesine Etkileri
8. Apoptozun İndüksiyonuna Etkileri
9. Fibrinoliz ve Prokoagülan Aktivitenin Düzenlenmesine Etkileri
10. İmmün Yanıtın Düzenlenmesine Etkileri

2.2.2.2. İnterlökin 6 (IL-6) ve Kardiyovasküler Sistem

IL-6, B hücrelerinin maturasyonunda ve akut inflamasyonda TNF-alfa ve IL-1 ile beraber anahtar rol oynayan bir sitokindir. Hem pro-inflamatuvar hem de anti-inflamatuvar bir sitokin gibi davranan IL-6, hepatositlerden akut faz yanıtında yer alan çeşitli plazma proteinlerinin sentezini indükler. Tunika mediadaki düz kas hücrelerinden üretilen IL-6 proinflamatuvar iken, TNF- α ve IL-1 için inhibitördür yani antiinflamatuvar rol üstlenir (58).

Son dönem çalışmalarda, IL-6 sekresyonundaki bozukluğun insülin direnci, obezite, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi inflamasyon ilişkili durumlarda rol oynadığı gösterilmiştir (59). IL-6 üretimi birçok kanser hücre tipinde tespit edilmiştir. Öncelikli kaynağı akut inflamasyon sürecindeki makrofajlar ve monositler olsa da kronik inflamasyonda T hücrelerden de salınmaktadır.

HDL düzeyleri düşük ve yüksek olan hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8 ve TNF- α) yanıtının farklı bulunması, inflamasyon ve aterogenezdeki önemlerini işaret etmektedir. Proinflamatuvar sitokin sekresyonuyla, mast hücreleri monositlerin ve T lenfositlerin vasküler hücreye alınmasına yardımcı olurlar. Böylece monosit ve/veya makrofajdan türeyen, kolesterol-ester içeren köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Mast hücreleri makrofaja, doğal ve okside LDL alınmasına yol açarak köpük hücre oluşumunu kolaylaştırırlar. Mast hücrelerinden türetilen sitokinler ve büyüme faktörleri vasküler düz kas hücresi ve fibroblast çoğalmasını aktive ederek, aterosklerozda görülen obstrüktif lezyonların gelişimine neden olur. Oluşan ateroskleroz damar duvarında direnci artırarak ve diğer endotelial dengeyi vazokonstriksiyon lehine bozarak kan basıncında artışa neden olur (60,61). IL-6, proaterojenik bir sitokin gibi davranarak yağlı çizgi lezyonlarının artmasına neden olur (62).

2.2.2.3. Tümör Nekroz Faktör-alfa (TNF- α) ve Kardiyovasküler Sistem

Tümörlerde hemorajik nekroz yaptığı için bu ad verilmiştir. Kaşektin olarak da bilinir. TNF, TNF- α ve TNF- β olarak ikiye ayrılır. TNF- α başlıca aktif makrofajlar tarafından yapılır. TNF- α 'nın biyolojik fonksiyonları konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük konsantrasyonlarda etkisi lokaldir. Lökositler ve endotel hücreleri üzerine otokrin ve parakrin etki yapar. TNF- α , damar endotelinde bazı adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasına yol açar. Adezyon molekülleri endotelin önce nötrofiller daha sonra da mononükleer lökositler için yapışkan olmasını sağlar. Böylece inflamatuvar reaksiyondan sorumlu hücreler infeksiyon sahasına toplanır. TNF- α , nötrofil, eozinofil ve mononükleer fagositlerin mikroorganizmaları öldürmesini aktive eder, mononükleer fagositler ve diğer bazı hücrelerin inflamatuvar yanıtta önemli rolleri olan IL-1, IL-6, TNF- α ve kemokin gibi sitokinlerin üretimini uyarır (63). İnfeksiyon/septik şok, otoimmün hastalıklar, inflamatuvar/alerjik hastalıklar, endometriozis, serebral iskemi,

akut pankreatit, nefropatiler, nörolojik bozukluklar, alkolik karaciğer hastalığı ve transplant rejeksiyonunda klinik önemi gösterilen TNF'lerin, tümörler, inflamatuvar hastalıklar/travma ve infeksiyon/septik şokta terapötik uygulamaları da mevcuttur (60,64,65,).

Makrofaj aktivasyonunu da içine alan birçok fonksiyonu olan TNF- α 'nın sadece ateroskleroz için değil, kardiyovasküler hastalıklar için birer risk faktörü olan obezite ve insülin direnci gibi inflamatuvar hastalıklar için de güçlü proinflamatuvar etkileri vardır (66). TNF- α 'nın ateroskleroz patogenezindeki yeri, insan aterosklerotik plaklarında bulunmasıyla da desteklenmiştir. Ayrıca dolaşımdaki TNF- α düzeyleri artmış rekürren MI, karotid intima-mediasında aterosklerotik kalınlaşma, trigliserit ve glukoz homeostazında bozukluklar, yaşa bağlı ateroskleroz ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir (67).

Romatoid artriti olan hastaların artmış aterosklerotik kardiyovasküler hastalık riski taşıdıkları ve anti-TNF- α tedavisinin kardiyovasküler prognozda iyileşmeye yardımcı olduğu gösterilmiştir (68). Hem ApoE hem de TNF- α eksikliği olan farelerle yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın oynadığı oldukça zararlı pro-aterojenik rol gösterilmiştir (66,69). İlk MI sonrasında, artmış rekürren MI ve kardiyovasküler ölüm riski ile TNF- α arasındaki ilişki bildirilmiştir. TNF- α düzeyleri ile periferal arter hastalığının şiddetini tahminde kullanılan ayak bileği-kol indeksi koreledir (53). Sağlıklı orta yaşlı erkeklerde yine TNF- α düzeyleri ile karotid ultrasonu ile belirlenen ateroskleroz yükü de koreledir (70,71).

TNF- α 'nın genel sistemik etkileri :

- 1-TNF- α , endojen pirojendir. Hipotalamik etkiyle ateş oluşturur.
- 2 Hepatositlerin akut faz proteinlerini sentezlemesini uyarır.
- 3-TNF- α , damar endotelinin prokoagülan ve antikoagülan fonksiyonlarında değişiklikler yaparak pıhtılaşma sistemini aktive eder.
- 4-TNF- α , uzun süre verildiğinde kemik iliğinde kök hücre bölünmesini baskılayarak lenfopeni, immün yetmezlik ve kaşeksi gelişmesine yol açabilir.
5. Endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin ekspresyonu,
6. Miyokardial kontraktilitenin deprese edilmesiyle doku perfüzyonunda azalma ,

7. Vasküler düz kas tonusu relaksasyonu, kan basıncında ve doku perfüzyonunda azalma,
- 8.İntravasküler tromboz ,
- 9.Ciddi metabolik bozukluklar (60,64).

2.2.3. C-reaktif Protein ve Hipertansiyon

İnflamasyon belirteçleri içerisinde C reaktif protein (CRP) sık çalışılmış bir belirteçtir. . IL-1, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin aktivasyonuna yanıt olarak, hepatositlerde sentezlenir (72).

CRP düzeyi yüksek kişilerde hipertansiyon daha fazla saptanmaktadır (73). Benzer şekilde Bautista ve arkadaşları hipertansiyonu olan hastaları normotansif hastalarla karşılaştırdıklarında daha yüksek CRP düzeyleri tespit etmiştir. Aynı zamanda yeni tanı konmuş hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı ve nabız basıncı arasında doğru orantılı bir birliktelik saptanmıştır (46). Sesso ve arkadaşlarının bir çalışmada serum CRP düzeyi yüksek olan hastalarda hipertansiyon gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (74). Bu sonuçlar esansiyel hipertansiyon hastalarında inflamasyonun hipertansiyon ve ateroskleroz patogenezinde varolabileceğini destekler niteliktedir.

Yapılan çalışmalarda CRP'nin nitrik oksit yapımını engellediği, vazokonstrüksiyona yol açtığı, lökosit tutulumunu artırdığı, trombositleri harekete geçirdiği, oksidayona ve tromboza neden olduğu gösterilmiştir (46,74). Üstelik yüksek serum CRP düzeyleri, anjiotensin reseptörlerinin sayısını ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 salınımını artırmaktadır (75). Tüm bu değişiklikler kan basıncı yükselmesi ve aterosklerozis ile sonuçlanmaktadır. Literatürde aynı zamanda esansiyel hipertansiyon hastalarında CRP ile mikroalbuminüri arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır(76). Mikroalbuminürinin primer hipertansiyon hastalarında hedef organ hasarı için bir belirteç olduğu düşünüldüğünde inflamasyonun hedef organ hasarı için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılabilir. Kardiyak sendrom X hastalarında da artmış CRP düzeyi vasküler anormallikler ile korele olduğu gözlenmiştir (77,78).

2.2.4.Beyaz Kan Hücreleri

Beyaz kan hücresi sayımı (White Blood Cell Count, WBC) güçlü bir risk öngördürücüsüdür. Bir çok çalışmalarda kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri ile anlamlı korelasyon gösterdiği kanıtlanmıştır. WBC'nin risk değerlendirilmesine katkıda bulunabileceğini destekleyen çok sayıda veri mevcuttur (78,79,80,81). Akut koroner sendromlu hastalarda WBC' nin yüksek değerleri revaskülarizasyonun lehine bir bulgu olduğunu ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). WBC sayımı, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda mortalitenin güçlü bağımsız bir öngördürücü parametresidir. KAH riskini belirlemede, WBC alttiplerinin öngördürücü değeri ile ilgili çalışma sayısı azdır. Ancak son dönemde popüler bir çalışma alanı olmuştur. Sinan Altan Kocaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farklı geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri ile farklı lökosit alt tipleri üzerine özgül olarak farklı etkilere sahip olabileceklerini ve bu özel etkileşimlerin değişen endotel hasarı ve vasküler onarım mekanizmalarıyla farklı vasküler tutulum şekillerine sebep olabilecekleri gösterilmiştir (82,83).

Akut koroner sendrom patogenezinin başlangıç mekanizması olan plak rüptürünün oluşumunda nötrofiller doğrudan rol oynamaktadır (84). Miyeloperoksidaz ile yapılan çalışmalar lökositlerde bulunan bu proteinin kardiyovasküler hastalıkta olumsuz bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Miyeloperoksidaz, reaktif oksijen derivelerini oluşturarak doğal konak savunmasında anahtar bir rol oynamaktadır. Miyeloperoksidaz ekspresyonu aktive beyaz kan hücrelerinin yol açtığı daha kötü sonuçların bir nedeni olabilir. Klinik çalışmalar nötrofillerin anstabil anjinada ve akut miyokard enfarktüsünde (AMI) aktive olduğunu göstermiştir (85,86). Ayrıca, nötrofiller sadece adaptif enfarkt iyileşmesi ile ilişkili değildir aynı zamanda akut koroner sendrom (AKS) durumunda reperfüzyon hasarı ile de ilişkili olabilir (87,88). Nötrofillerin AKS patofizyolojisinde yer aldığına dair azımsanmayacak sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde anlaşılması çekici duruma gelmiştir (89).

2.2.5. Nötrofil Lenfosit Oranı(NLR)

Lökosit subtipleri ve NLR sistemik inflamasyonun bir göstergesidir (79,90). Daha önce Nötrofil / Lenfosit oranı (NLR) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir (91). NLR'nin yapılan bir çok çalışmada kardiyovasküler risk, hastalıklar, olaylar ve prognozu ile ilgili olduğu gösterilmiştir (92,93). Ayrıca perkütan girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır (94). Tam kan sayımı başvuru sırasında rutin olarak değerlendirilen bir tetkiktir. NLR bu basit ve rutin tetkik ile hastaların kan basıncı düzeyiyle ilişkili kardiyovasküler risk düzeyi ve sınıflama belirteci olarak kullanılabilir.

Zazula ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada akut koroner sendromlularda NLR'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (95). Gibson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner arter bypass greft (CABG) cerrahisi olan hastalarda yükselmiş N/L oranının operasyon sonrası kötü prognozla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (96). NLR, ST eleve miyokard enferktüsü (STEMI)'da erken revaskülarizasyon ve sonrasında uzun dönem mortalitenin güçlü bir öngördürücüsüdür (97). Demirkol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sendrom X hastalarında carotis intima media kalınlığı ile NLR düzeyinin anlamlı bir şekilde pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (98). Tian ve arkadaşlarının araştırmasında kan basıncı ile özel nötrofil alt tiplerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (99). Kawada ve arkadaşları da HT gelişimi ile nötrofil ilişkisini ortaya koymuştur (100).

2.3.1. Hipertansiyon ve Aritmi

Hipertansif hastalarda ventriküler aritmi ve buna bağlı ani ölüm riski artmaktadır. Bu risk artışının LVH'ne bağlı olduğu düşünülmektedir (101,102). Aynı kan basıncı düzeyine sahip nonhipertrofik hastalara göre hipertrofik hastalarda aritmi riski 5-9 kat artmıştır(103,104)

LVH, HT da kardiyak ön yük atışına bağlı olarak oluşan kompanseasyon mekanizması sonucu gelişir. Ambulatuvar holter kayıtlarında hipertansif ve LVH li olan hastaların ani ölümlerin en sık sebebinin yaklaşıklık %80'i ventriküler taşikardi (VT) ve

ventriküler fibrilasyon (VF) olduğu tespit edilmiştir. Sol ventrikül duvar stresindeki artış gerilim reseptörlerini aktive ederek miyofibroblastlarda fibrozis gelişimine neden olmaktadır (105). Fibrozis ise atriyal ve ventriküler dokularda mekanik ve elektriksel faaliyetleri bozar (105,106). Miyokardiyal yapının hüceler arası bağlantılarının değişmesi ve fibrozis sonucu ileti hızı azalır, homojen impuls dağılımını bozarak re-entry ve ektopik impuls oluşmasına neden olur (107,108). İleti gecikmesi EKG de karşımıza QT dispersiyonu olarak karşımıza çıkar. QT dispersiyonunda artış ani ventriküler aritmi sıklığında artış ile ilişkilidir.

2.3.1.1. QT mesafesi ve QT Dispersiyonun Klinik Önemi

QT süresi, ventriküler depolarizasyonun başlamasından, repolarizasyonun bitimine kadar geçen toplam süreyi yansıtır. Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar geçen süre QT mesafesi olarak adlandırılır (109,110). Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına neden olurken, kalp hızının azalması QT aralığının uzamasına neden olur. Bu nedenle kalp hızının QT mesafesindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kalp hızına göre QT aralığının düzeltilmesi (cQT) gerekir. Bazzet tarafından 1920 yılında tanımlanan formüle göre QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile elde edilebilir (111).

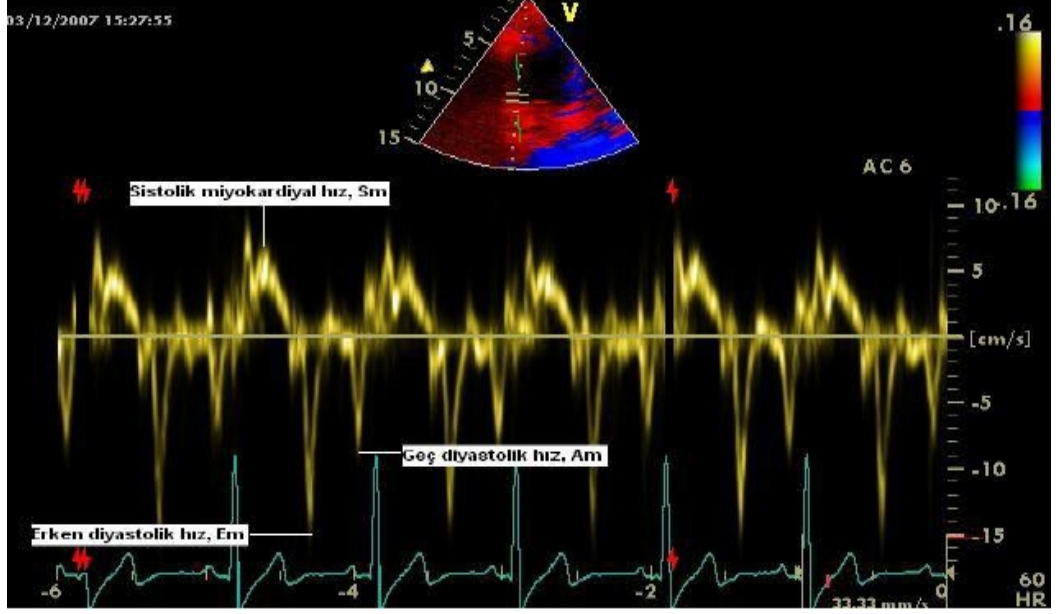
QT süresinin uzaması ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm sıklığında artış ile ilişkilidir. QT süresi farklı derivasyonlarda farklı olarak tespit edilir, bu farklılık repolarizasyonun bölgesel farklılığını yansıtır (112). QT dispersiyonu (QTd) maksimum QT süresinden minimum QT süresi çıkartılarak hesaplanır. QTd ne kadar fazla ise ventriküler repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve dolayısıyla ventriküler instabilite o kadar fazla demektir (113). Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon reentri mekanizması yolu ile ciddi ventriküler aritmilere dolayısıyla da ani ölümlere sebep olabilir (114). Koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda uzamış QT mesafesi ve ani kardiyak ölüm arasındaki ilişki bilinmektedir (115,116).

2.3.1.2. Tp-e Süresi

Elektrokardiyogramda T dalgasının tepesinden sonuna kadar geçen sürenin repolarizasyon dispersiyonuna karşılık geldiği gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranının malign ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Mehmet Demir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada non dipper HT hastalarında Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Gürkan Acar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, kronik multisistemik inflamatuvar romatizmal bir hastalık olan ankiroz ankiroz spondilitli hasta grubunda da anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak kronik multisistemik inflamatuvar bir sürece sahip olduğu iddia edilen prehipertansiyonlu olgularda da yüksek olması beklenmektedir. Ancak bu metod hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmek amacı ile kullanılmamıştır.

2.4.1. Hipertansiyonda Ekokardiyografik Bulgular:

Hipertansif kalp hastalığında sol ventrikül hipertrofisi ve kas kitlesi prognoz açısından büyük önem taşımaktadır. Klinik pratiğimizde ekokardiyografi en sık hipertansiyonun LVH, diyastolik disfonksiyon ve daha sonra hedef organ hasarı olan sistolik disfonksiyonu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Doppler ekokardiyografi hipertansiyonun kalpte meydana getirdiği fonksiyon bozukluğunun saptanmasında kullanılan temel araçtır. Klinik çalışmalarda ve diyastol sonu basınç artışını değerlendirmek için miyokard performans indeksi de değerlendirilir. Ayrıca antihipertansif tedaviye yanıt olarak sol ventrikül kütlelerinde azalmanın hesaplanmasını göreceli olarak sağlar. Hipertansif toplumda sık görülen diğer kardiyak anomaliler: sol atriyum dilatasyonu, mitral anulus kalsifikasyonu, aort kapak yetersizliği ve asendan aortada dilatasyonudur.



Şekil 1. Normal bireyde doku Doppler kaydı (117).

Miyokard performans indeksi (MPI), birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın birlikte değerlendirilmesinde kullanılacak nispeten yeni bir indekstir (118). Bu değer izovolümetrik kasılma zamanı (ICT) ve izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile elde edilir. MPI ayrıca nabız, kan basıncı ve ventrikül geometrisi gibi faktörlerden etkilenmeksizin değerlendirme sağlamaktadır. Mitral ve triküspit kapaklardan "Pulsed" dalga doppler ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi teknikleri kullanılarak sol ventrikül (LV) ve sağ ventrikül (RV) için MPI doğru bir şekilde hesaplanabilir (119,120,121). Yapılan çalışmalarda MPI'nin sistolik ve diyastolik işlevlerin invazif değerleri ile korele olduğu, farklı klinik durumlar için tanısal ve prognostik değeri gösterilmiştir (122,123).

Miyokard performans indeksi LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Hipertansif kişilerde MPI değeri hipertansif olmayanlara göre artmıştır (118). Hipertansiyon ve kalp yetersizliği tedavisinde kullanılan beta bloker, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri MPI değerlerini iyileştirmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma popülasyonu

Eylül 2012 ve Nisan 2013 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine ayaktan başvuran hastalar arasından hipertansiyon, prehipertansiyon ve normotansif kişiler çalışma için seçildi. Çalışma gurubu, çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan toplam 95 vakadan oluştu: kan basıncı normal olan sağlıklı gönüllüler (n=28, grup I), prehipertansifler (n=35, grup II) ve yeni başlangıçlı hipertansiyon hastaları (n=32, grup III). Koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, orta veya ileri dercede ciddi kalp kapak hastalığı olanlar, kardiyomiyopati hastaları, konjenital kalp hastaları, diyabetikler, tiroid hastaları, kronik obstrüktif akciğer hastaları, kronik sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, herhangi bir nedenle anti-inflamatuvar ilaç kullananlar, akut enfeksiyon bulgusu olanlar, elektrolit dengesizliği olanlar, atriyal fibrilasyon, bilinen ritim bozukluğu olanlar, elektrokardiyografide dal bloğu saptananlar, T dalgası analizini zorlaştıran U dalgası olanlar ve kötü kalitede, parazitli elektrokardiyografik kaydı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hasta gruplarında antihipertansif ilaç kullanımı öyküsü yoktu. PHT ve HT guruplarındaki olguların hepsi yeni tanı almış ve daha öncesinden herhangi bir antihipertansif tedavi almamışlardı.

Çalışmaya dahil edilen her birey yazılı olarak bilgilendirilerek onayı alındı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı

3.1.1. Prehipertansiyon, hipertansiyon ve normotansiyonun tanımı

Tüm çalışma grubuna katılan olguların kan basınçları en az 15 dakika rahatça dinlendikten sonra ve üç ayrı günde ölçüldü. Kaydedilen ölçümlerin ortalaması alındı. JNC-VII raporuna göre sistolik kan basıncı 120 - 139 mmHg arasında ve diyastolik kan basıncı 80 - 89 mmHg arasında olan bireyler PHT olarak kabul edildi. Sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olan bireyler hipertansif olarak kabul edildi. Buna göre sistolik kan basıncı 120 mmHg ve diyastolik kan basıncı 80 mmHg altında olan normotansif bireyler de kontrol grubu olarak kabul edildi.

3.2. Genel Ölçümler

Tüm çalışma grubunun ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı, özgeçmişi sorgulandı, alışkanlıkları kaydedildi. Çalışma grubuna 12 derivasyonlu elektrokardiyografik inceleme, transtorasik ekokardiyografik inceleme yapıldı, tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler ve inflamasyon belirteçleri için kan örnekleri alındı.

3.2.1. Elektrokardiyografik İnceleme

Oniki derivasyonlu elektrokardiyografi kaydı, 50 mm/s kağıt hızında, Nihon Kohden (Tokyo, Japan) markalı cihaz ile yapıldı. Kayıt sırasındaki kalp hızı istirahat kalp hızı olarak kabul edildi. QT ve Tp-e süresi ölçümleri bu konuda deneyimli iki kardiyolog tarafından büyüteç kullanılarak yapıldı. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan aralık QT süresi olarak kabul edildi (124). 12 derivasyondan ölçülen en uzun QT süresi maksimum QT (QTmaks) süresi olarak, en kısa QT süresi minimum QT (QTmin) süresi olarak tanımlandı. Maksimum QT süresinden minimum QT süresini çıkartarak QTd hesaplandı (125). V6 derivasyonundan Tp-e süresi ölçüldü (126). Ölçülen değerler Bazett formülü kullanılarak kalp hızına göre düzeltildi (127). Düzeltilmiş QT süresi ($cQT=QT/\sqrt{R-R}$ aralığı) ve düzeltilmiş Tp-e süresi ($cTp-e=Tp-e/\sqrt{R-R}$ aralığı). Tpe/ QT oranı hesaplandı. Gözlemci içi değişkenlik %4,1 ve gözlemciler arası değişkenlik %4,8 idi.

3.2.2. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme; sol yan yatar pozisyonda, Vivid 7 Dimension ekokardiyografi cihazı (Vingmed Ultrasound, GE, Horten, Norveç) ile yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografik inceleme ile parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 2 ve 4 boşluk görüntüleri, ayrıca parasternal uzun eksen görüntülerde M-mod yardımı ile sol ventrikül çapları, interventriküler septum ve posteriyor duvar kalınlıkları belirtilen yöntemlere uygun şekilde değerlendirildi ve hesaplandı. Sol ventrikül EF modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı. Sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) Devereux formülüne göre hesaplandı (128), vücut yüzey alanına oranlandı. Triküspid kapak yetersizliği akımından sürekli akım Doppler kullanılarak elde edilen eğriden, modifiye

Bernoulli denklemi kullanılarak tahmini pulmoner arter basıncı hesaplandı (129). Ölçümler üç siklusun ortalaması alınarak yapıldı.

Apikal dört boşluk görüntülerden, konvansiyonel doppler kullanılarak, transmitral akım ölçümleri yapıldı. Transmitral E hızı (E), A hızı (A) ve E hızının A hızına oranı (E/A) kaydedildi. Örneklem volümü mitral lateral annulus, mitral septal annulus ve triküspid lateral annulus üzerine konularak doku Doppler görüntülemesi yapıldı. Her üç bölgeden S_m (sistolik miyokardiyal velosite), E_m (erken miyokardiyal diastolik velosite) ve A_m (geç miyokardiyal diastolik velosite) değerleri ölçüldü, E_m/A_m oranı hesaplandı. Konvansiyonel Doppler kullanılarak ölçülen transmitral E dalgası hızının (E), doku Doppler erken miyokardiyal diastolik hızına (E_m) oranı (E/E_m) hesaplandı. Doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile; izovolümetrik kasılma zamanı (ICT) ile izovolümetrik gevşeme zamanı (IVRT) toplamının, ejeksiyon zamanına (ET) bölünmesi ile miyokard performans indeksi hesaplandı (130,131).

3.2.3. Biyokimyasal Analiz

Tüm olguların yaklaşık 10 saatlik açlıktan sonra temel biyokimyasal parametreleri ve tam kan sayımını değerlendirmek için kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri, kreatinin, total-kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, trigliserid, düzeyleri ölçüldü. Tam kan sayımı ölçümü yapıldı, ortalama trombosit hacmi (MPV) değeri kaydedildi. Tam kan sayımından elde edilen veriler ile nötrofil sayısını lenfosit sayısına bölerek NLR hesaplandı. Alınan kan örneklerinin ölçümü KSÜ Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı'nda, biyokimya parametreleri için Siemens Advia 1800 Chemistry System (Almanya), tam kan sayımı için Siemens Advia 2120İ (Almanya) marka cihazlar kullanılarak yapıldı. Ayrıca inflamasyon düzeyini değerlendirmek için CRP, IL-6, TNF- α düzeyleri çalışıldı.

3.2.3.1. CRP ölçümü

CRP ölçümleri aynı gün alınan kan örneklerinden nefelometrik yöntemle Dade Behring BNII marka cihazda çalışıldı

3.2.3.2. İL-6 ve TNF-alfa ölçümleri

Hastalardan alınan kan örnekleri 3000 devirde 8 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri endorf tüplerine alınarak -70 C° muhafaza edildi. Tüm kan örnekleri toplandıktan sonra çalışma günü tüm örnekler oda ısısında eritildi. IL-6 için DIASource IL-6-EASIA Kit (Belçika) ve TNF- α için DIASource TNF- α -EASIA Kit (Belçika) marka kitler kullanılarak manuel yöntemlerle prospektüsüne uygun olarak çalışıldı. Daha sonra tüm sonuçlar Thermo marka cihaz ile okutuldu.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değerler \pm standart sapma olarak, kategorik değerler yüzde (%) olarak verildi. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değerlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tüm sayısal değişkenler normal dağılıma uymakta idi. Sürekli değişkenlerin ortalama değerleri varyans analizi (ANOVA) ile karşılaştırıldı, grupları karşılaştırmak için post-hoc Scheffe testi kullanıldı. Bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon yöntemi ile araştırıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının temel demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri Tablo 4'de özetlenmiştir. Tablo-4'e bakıldığında kontrol grubu, prehipertansiyon grubu ve hipertansiyon grubu arasında yaş, vücut kitle indeksi, vücut yüzey alanı ve nabız gibi parametreler bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Biyokimyasal değerler olarak açlık kan glukozu, kreatinin, total kolesterol, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), TG (trigliserit), hemoglobin, WBC (beyaz kan hücreleri) ve ortalama trombosit hacmi değerlerinde 3 grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Sistemik inflamasyon düzeyini değerlendirmek amacıyla ölçülen kan parametrelerinden, İL-6, TNF alfa, NLR ve CRP düzeyleri gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$).

Transtorastik ekokardiyografik incelemede grup III'ün sol atriyum çapı grup I ve II'ye göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). Grup III'ün sol ventrikül kitle indeksi grup I ve grup II'ye göre anlamlı olarak daha büyük idi ($p<0.05$), ayrıca grup II'nin LV kitle indeksi grup I'den anlamlı olarak daha büyük idi ($p<0.05$).

Tablo 4. Çalışma gruplarının demografik, klinik, ekokardiyografik ve laboratuvar parametreleri

	Grup I Normotansif kontrol (n=28)	Grup II Prehipertansif (n=35)	Grup III Hipertansif (n=32)
Yaş (yıl)	44.8±10.8	44.1±12.5	47.6±9.9
Erkek, n (%)	7 (25)	13 (37)	13 (40)
Kadın, n (%)	21 (75)	22 (63)	19 (60)
VKİ (kg/m ²)	28.6±3.2	29.1±4.9	29.2±4.1
VYA (m ²)	1.89±0.16	1.93±0.18	1.92±0.17
Sistolik KB (mmHg)	115.9±7.8	134.6±16.5*	160.8±19.3*#
Diyastolik KB (mmHg)	71.2±6.9	81.4±9.1*	94.2±8.2*#
Kalp hızı (atım/dakika)	75.3±11.1	78.9±12.4	79.5±12.3
Aort çapı (mm)	27.8±2.6	27.8±3.0	29.0±2.8
LV DŞÇ (mm)	46.3±3.4	47.1±3.7	48.2±3.0
LV EF (%)	66.2±2.8	66.5±2.8	65.9±2.6
LA çapı (mm)	33.9±3.5	33.8±3.4	36.5±3.1¥
LV kitle indeksi (g/m ²)	94.5±18.3	108.7±19.6*	125.5±21.7*#
sPAB (mmHg)	24.9±2.7	25.7±1.2	24.7±2.9
Açlık kan glukozu (mg/dl)	90.9±6.4	93.4±6.8	94.5±8.3
Total kolesterol (mg/dl)	187.7±41.9	193.0±31.7	199.3±43.2
Trigliserit (mg/dl)	159.1±55.7	159.1±75.3	167.8±89.8
HDL-kolesterol (mg/dl)	49.4±9.1	46.9±10.4	48.5±14.3
LDL-kolesterol (mg/dl)	98.5±38.2	113.2±24.8	115.2±34.8
Hemoglobin (g/dl)	13.8±1.0	13.8±1.6	14.1±1.5
WBC (K/uL)	7.2±1.3	7.7±1.8	7.3±1.5
Nötrofil (K/uL)	2.0±0.8	2.1±0.8	2.2±0.9
Lenfosit (K/uL)	2.2±0.5	2.3±0.5	2.1±0.6
Monosit (K/uL)	0.40±0.1	0.39±0.1	0.37±0.1
NLR	2.04±0.8	2.08±0.8	2.18±0.9
MPV (fL)	8.0±0.61	8.3±0.77	8.1±0.70
Kreatinin (mg/dl)	0.76±0.12	0.77±0.19	0.79±0.19
CRP (mg/l)	4.2±1.4	4.0±1.3	3.9±1.1
IL-6 (pg/ml)	0.091±0.099	0.062±0.027	0.078±0.079
TNF-alfa (pg/ml)	0.055±0.018	0.056±0.013	0.052±0.008

*: $p < 0.001$ karşılık grup I, #: $p < 0.001$ karşılık grup II, ¥: $p = 0.02$ karşılık grup I ve grup II

VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, KB: Kan basıncı, LV DŞÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı, LV EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, LA: Sol atriyum, sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, HDL: High density lipoprotein, LDL: low-density-lipoprotein, WBC: Beyaz kan hücresi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, MPV: Mean platelet volume, CRP: C-reaktif protein.

Çalışma gruplarına ait transtorasik ekokardiyografik incelemede sol ve sağ ventriküle ait diyastolik fonksiyon parametreleri Tablo 5’de özetlenmiştir. Tablo-5’e bakıldığında kontrol grubunun, konvansiyonel Doppler ekokardiyografik inceleme ile ölçülen mitral E/A oranı grup II ve III ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). Ayrıca kontrol grubunun, konvansiyonel Doppler ekokardiyografik inceleme ile ölçülen triküspit E/A oranı, grup III’e göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$).

Doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile LV lateral anulustan ölçülen E_m/A_m oranı, hipertansif hasta grubunda grup I ve grup II’ye göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0.05$). Transmitral E dalgası hızının, doku Doppler ekokardiyografi ile LV lateral anulustan ölçülen E_m hızına oranı, hipertansiyon grubunda grup I ve II’ye göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). E/E_m oranı grup I ve grup II arasında benzerdi. ($p>0.05$).

LV septal anulustan ölçülen E_m/A_m oranı, hipertansif hasta grubunda grup I ve grup II’ye göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p<0.05$). Transmitral E dalgası hızının, doku Doppler ekokardiyografi ile LV septal anulustan ölçülen E_m hızına oranı, hipertansif hasta grubunda grup I ve II’ye göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$).

Doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile sağ ventrikül lateral anulustan ölçülen E_m/A_m oranı, kontrol grubunda grup II ve grup III’e göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$).

Doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile her üç bölgeden hesaplanan miyokard performans indeksi değerleri gruplar arasında benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 5. Sol ve sağ ventriküle ait diyastolik fonksiyon parametreleri

	Grup I Normotansif kontrol (n=28)	Grup II Prehipertansif (n=35)	Grup III Hipertansif (n=32)
Konvensiyonel Doppler Parametreleri			
Mitral E (cm/s)	85.8±21.6	76.4±19.9	72.6±17.3
Mitral A (cm/s)	68.4±18.1	78.4±18.9	85.9±15.4
Mitral E/A	1.31±0.41#£	1.02±0.32£	0.86±0.19
Mitral DT (ms)	182.6±36.9	189.0±38.8	181.7±30.0
Triküspit E (cm/s)	63.0±14.0	56.8±10.3	55.8±12.6
Triküspit A (cm/s)	50.3±13.7	50.9±9.3	53.2±9.8
Triküspit E/A	1.30±0.37£	1.14±0.25	1.07±0.30
Triküspit DT (cm/s)	186.1±41.5	190.1±34.6	201.6±37.5
Doku Doppler parametreleri			
LV lateral annulus			
S _m (cm/s)	10.9±3.5	10.5±3.5	10.6±1.6
A _m (cm/s)	10.8±3.0	11.7±3.1	11.8±2.6
E _m (cm/s)	16.1±5.0#£	13.8±4.5£	10.1±2.6
E _m /A _m	1.65±0.80#£	1.27±0.56£	0.91±0.35
E/E _m	5.8±2.3	6.0±2.3	7.5±2.1#*
MPI	0.50±0.12	0.52±0.08	0.53±0.09
LV septal annulus			
S _m (cm/s)	7.9±1.2	8.1±2.2	7.5±1.4
A _m (cm/s)	9.0±2.4	10.5±2.3	10.2±2.1
E _m (cm/s)	10.8±3.0	9.7±2.5	7.7±2.6
E _m /A _m	1.30±0.51#£	0.98±0.38£	0.79±0.35
E/E _m	8.4±2.6	8.2±2.2	10.0±2.7#*
MPI	0.50±0.09	0.53±0.08	0.54±0.08
Sağ V lateral annulus			
S _m (cm/s)	14.4±3.6	14.7±3.3	14.9±4.0
A _m (cm/s)	15.2±4.9	18.3±5.7	17.6±4.1
E _m (cm/s)	13.6±3.3	12.1±3.0	12.1±2.7
E _m /A _m	0.98±0.39#£	0.72±0.27	0.72±0.25
E/E _m	4.9±1.7	5.0±1.6	4.8±1.4
MPI	0.55±0.13	0.57±0.10	0.56±0.09

*: $p < 0.001$ karşılık grup I, #: $p < 0.001$ karşılık grup II, £: $p < 0.001$ karşılık grup III

LV: Sol ventrikül, S_m: sistolik miyokardiyal velositesi, E_m: erken miyokardiyal diastolik velositesi, A_m: geç miyokardiyal diastolik velositesi, Sağ V: Sağ ventrikül.

Çalışma gruplarına ait elektrokardiyografik parametreler Tablo 6'da özetlenmiştir. Tablo 6'ya bakıldığında Ventrikül repolarizasyon belirteçlerinden olan kalp hızına göre düzeltilmiş QT dispersiyonu (cQTd), hipertansif hastalarda grup I ve grup II'ye göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p < 0.05$). Daha güncel ventrikül repolarizasyon belirteçlerinden olan kalp hızına göre düzeltilmiş Tp-e süresi (cTp-e) ve

Tp-e/QT oranı, hipertansif hastalarda grup I ve grup II'ye göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p<0.05$). Her üç ventrikül repolarizasyon indeksi değerleri prehipertansiyon grubu ile kontroller arasında benzerdi ($p>0.05$).

Tablo 6. Çalışma gruplarının elektrokardiyografik parametreleri

	Grup I Normotansif kontrol (n=28)	Grup II Prehipertansif (n=35)	Grup III Hipertansif (n=32)
QTmaks (ms)	385.0±26.0	385.7±26.1	376.0±29.3
cQTmaks (ms)	429.6±32.8	438.6±22.2	434.8±22.7
QTmin (ms)	354.3±27.6	355.3±25.1	334.7±31.8
cQTmin (ms)	395.3±33.0	405.2±24.7	387.0±27.7
QTd (ms)	30.7±9.3	29.4±9.0	41.3±14.0
cQTd (ms)	34.3±11.0	33.4±9.1	47.8±16.2* #
Tp-e (ms)	85.6±12.0	86.1±12.1	92.7±11.9
cTp-e (ms)	95.6±14.3	98.0±11.6	107.0±10.7* #
Tp-e/QT	0.22±0.03	0.22±0.03	0.25±0.03* #

*: $p<0.001$ karşılık grup I, #: $p<0.001$ karşılık grup II.

QTmaks: Maksimum QT süresi, cQTmaks: Düzeltilmiş maksimum QT süresi, QTmin: Minimum QT süresi, cQTmin: Düzeltilmiş minimum QT süresi, QTd: QT dispersiyonu, cQTd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, Tp-e: T dalgasının piki ile sonu arasındaki süre, cTp-e: Düzeltilmiş Tp-e süresi, Tp-e/QT: Tp-e'nin QT'ye oranı.

İnflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 7 de özetlenmiştir. IL6 ile TNF alfa arasında anlamlı, pozitif bir korelasyon vardı ($r=0.679$, $p<0.001$). Hem IL-6 hem de TNF alfa ile CRP ve NLR arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Tablo 7. İnflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon

	TNF alfa	CRP	NLR
IL-6	$r=0.679$ $p<0.001$	$r=-0.077$ $p=0.48$	$r=0.108$ $p=0.32$
TNF alfa		$r=-0.05$ $p=0.64$	$r=0.109$ $p=0.31$
CRP			$r=0.059$ $p=0.57$

Ventrikül repolarizasyon indeksleri ile kan basıncı, LV kitle indeksi, doku Doppler ekokardiyografi ile LV lateral anulustan ölçülen Em/Am oranı, ve inflamasyon belirteçleri arasındaki korelasyon analizi Tablo 8 de özetlenmiştir. Ventrikül repolarizasyon indeksleri, kan basıncı değerleri, LV kitle indeksi, LV diyastolik fonksiyon parametresi arasında zayıf-orta derecede anlamlı korelasyon vardı. Bu indeksler ile inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

Tablo 8. Ventrikül repolarizasyon belirteçlerini etkileyen parametreler

	SKB	DKB	SV kitle indeksi	LV lat Em/Am	IL-6	TNF α	NLR
cQTd	r=0,34 p=0,001	r=0,37 p<0,001	AD	AD	AD	AD	AD
cTp-e	r=0,39 p<0,001	r=0,32 p=0,001	r=0,23 p=0,026	r=-0,24 p=0,02	AD	AD	AD
Tp-e/QT	r=0,37 p=0,001	r=0,29 p=0,009	r=0,20 p=0,05	AD	AD	AD	AD

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, SV: Sol ventrikül, E_m: erken miyokardiyal diastolik velositesi, A_m: geç miyokardiyal diastolik velositesi, NLR: Nötrofil lenfosit oranı, cQTd: Düzeltilmiş QT dispersiyonu, Tp-e: T dalgasının piki ile sonu arasındaki süre, cTp-e: Düzeltilmiş Tp-e süresi, Tp-e/QT: Tp-e'nin QT'ye oranı, AD : Anlamlı değil.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamızda yeni tanı almış, henüz tedavi başlanmayan hipertansiyon hastalarında, prehipertansif olgularda ve kan basıncı normal olan sağlıklı kontrollerde NLR'nı ve NLR ile inflamasyon için daha duyarlı belirteçler olan CRP, TNF- α ve IL-6 ile olan ilişkisini araştırdık. Ayrıca, bu çalışmada ventrikül repolarizasyon dispersiyonunu farklı elektrokardiyografik belirteçler ile değerlendirdik.

Çalışmamızda şu sonuçlara ulaştık: **i)** Hipertansiyon hastalarında ve prehipertansif olgularda dolaşımdaki IL-6, TNF- α , CRP ve NLR ile ölçülen sistemik inflamasyon düzeyleri kontrol grubundakilere benzerdi. **ii)** IL-6 ve TNF- α arasında anlamlı pozitif korelasyon olmasına rağmen, IL-6 ve TNF- α ile NLR arasında anlamlı korelasyon bulunamadı. Bulgularımıza göre hipertansiyonun etyopatogenezinde inflamasyonun önemli rolü olmayabilir. Ayrıca, hipertansiyon hastalarında ve prehipertansiflerde sistemik inflamatuvar durumun belirteci olarak NLR'nın kullanılması uygun olmayabilir. **iii)** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hipertansiyon hastalarında hastalarında cQTd ve cTp-e süresi ve Tp-e/QT oranı hipertansiyon hastalarında anlamlı olarak daha yüksek idi. Bu ventrikül repolarizasyon dispersiyonu belirteçleri prehipertansif olgular ile kontroller arasında benzerdi. **iiii)** LV diyastolik fonksiyon parametreleri hipertansiyon hastalarında bozuk idi.

Kronik sistemik inflamasyon düzeyindeki artışın kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir (132,133,134). Sistemik inflamasyon seviyesi, periferik kan örneklerinden çalışılan CRP, yüksek duyarlıklı CRP, IL-6 ve TNF-alfa gibi belirteçler ile değerlendirilebilmektedir (90,135). IL-6, TNF-alfa ve yüksek duyarlıklı CRP inflamasyonun daha hassas belirteçleri iken; inflamasyon düzeyi belirgin olarak arttığında CRP ve NLR da inflamasyon belirteci olarak yükselmektedir (136,137). Son yıllarda, toplam beyaz kan hücre sayısı ve alt tiplerinin, NLR'nın sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (138,139)

İnflamasyon, hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynamakta ve hipertansif hedef organ hasarı gelişmesine katkıda bulunmaktadır (140,141,142,143,144,145). Kim K. ve arkadaşları, hipertansif hedef organ hasarı olarak kabul edilen kan basıncı değişkenliğinin, IL-6 ve TNF alfa ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir

(51,146). Juan Gonzalez ve arkadaşları, üriner albumin atılımını inflamasyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu, inflamasyonun hipertansif hedef organ hasarı gelişmesine katkısının olabileceğini göstermişlerdir (147). Ülkemizden bildirilen başka bir çalışmada, Demir M. ve arkadaşları (136), non-dipper hipertansiyon hastalarında NLR'nın dipper hipertansiflere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu çalışmada hipertansiyonu olmayan kontrol grubu ile kıyaslama yapılmamıştır.

Hipertansiyon hastalarında inflamasyonun rolünün araştırıldığı çalışmalarda negatif sonuçlar da bildirilmiştir. Julius ve ark. (148) 381 prehipertansif hastayı 2 yıl takip etiklerinde; inflamasyon belirteci olarak kabul edilen, beyaz kan hücre sayımının yeni hipertansiyon gelişmesi ile ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda sistemik inflamasyon seviyesini dört ayrı belirteçle değerlendirmiş olmamıza rağmen, bu dört parametre de gruplar arasında benzerdi. Çalışma sonuçlarının farklı çıkmasının olası nedenleri: çalışma gruplarının farklı olmasından (hipertansiyon evresi, süresi, tedavi alıp almadığı, hedef organ hasarı gelişip gelişmediği, eşlik eden kardiyovasküler hastalık olup olmaması), kullanılan inflamasyon belirteçlerinin (TNF-alfa, IL-6, homosistein, CRP, yüksek duyarlı CRP, toplam beyaz küre sayımı ve NLR) farklı olmasından kaynaklanmış olabilir. Çalışma popülasyonumuz, hipertansiyon dışında aşikar kalp hastalığı olmayan, ek sistemik hastalığı olmayan kişilerden oluşmakta idi. Bu yüzden inflamasyon düzeyi gruplar arasında benzer çıkmış olabilir.

Çalışmamızda ayrıca; IL-6 ile TNF alfa arasında istatistiksel olarak güçlü, pozitif bir korelasyon varken, hem IL-6 hem de TNF-alfa ile NLR arasında anlamlı korelasyon bulamadık. Hem kendi bulgularımız hem de Julius ve arkadaşlarının bulguları göz önünde bulundurulduğunda, HT etyopatogenezinde artmış inflamatuvar aktivitenin rolü olmayabilir, bu hasta popülasyonunda NLR'nın kronik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılması uygun olmayabilir.

Hipertansif hastalarda ventriküler aritmi ve buna bağlı ani ölüm riski artmaktadır. Sol ventrikül duvar stresindeki artış gerilim reseptörlerini aktive ederek miyofibroblastlarda fibrozis gelişimine neden olmaktadır (105). Fibrozis ise atriyal ve ventriküler dokularda mekanik ve elektriksel faaliyetleri bozar (105,106). Miyokardiyal yapının hüceler arası bağlantılarının değişmesi ve fibrozis sonucu ileti hızı azalır,

homojen impuls dağılımını bozarak re-entry ve ektopik impuls oluşmasına neden olur (107,108). İleti gecikmesi EKG de karşımıza QT dispersiyonu olarak çıkar. QT dispersiyonunda artış ani ventriküler aritmi sıklığında artış ile ilişkilidir.

Miyokardiyal repolarizasyon anormallikleri ventriküler aritmi ve kardiyovasküler mortalite artışı ile ilişkilidir. Miyokardiyal repolarizasyon, yüzeysel elektrokardiyogram üzerinden QT süresi, QT dispersiyonu ve transmural repolarizasyon dispersiyonu hesaplanarak değerlendirilebilir (149,150).

Son yıllarda bildirilen bazı çalışmalarda yüzeysel elektrokardiyogram üzerinde T dalgasının tepe noktası ile sonlanım noktası arasındaki süre (Tp-e)'nin total repolarizasyon dispersiyonunun belirteci olarak kullanılabilceği, hatta bu parametrenin ventriküler aritmi ve kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalite artışını öngörmede önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (151,152). Ventrikül repolarizasyon dispersiyonunu değerlendirmede daha yeni bir belirteç olarak Tp-e süresinin QT süresine oranının kullanılabilceği; hatta bu belirteç kalp hızı değişikliklerinden etkilenmediği için QT süresi, QT dispersiyonu ve Tp-e süresine göre ventrikül repolarizasyonunu değerlendirmede daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (153,154).

Önceki çalışmalarda, HT ve preHT hastalarında ventrikül repolarizasyonu QT süresi ve QT dispersiyonu (QTd) ile değerlendirilmiştir (155,156). Hipertansif hastalarda cQTd'nin kontrollere göre daha uzun olduğu ve cQTd ile LV kitle indeksi ve SKB arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Dispersiyonunun sol ventrikül hipertrofinde arttığı ve bu artışın sistolik kan basıncı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (155). Ayrıca, ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, prehipertansiflerde QT dispersiyonunun kontrollere göre artmış olduğu gösterilmiştir (156). Ancak bu hasta grubunda ventrikül repolarizasyonu daha yeni belirteçler olan Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranı ile değerlendirilmemiştir. Bu iki yeni repolarizasyon indeksleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, Mehmet Demir ve arkadaşları, non dipper HT hastalarında Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuştur (157). Ancak bu çalışmada, sadece hipertansif hastalar değerlendirilmiş, kontrol grubu ve prehipertansif hastalar ile karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızda hipertansif hastalarda, kalp hızına göre düzeltilmiş Tp-e süresi (cTp-e), Tp-e/QT oranı, ve cQTd prehipertansif ve kontrol gruplarına göre anlamlı olarak daha yüksek idi. Prehipertansifler ile kontroller arasında anlamlı fark bulunmadı. Ural D. ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu olarak, çalışmamızda, ventriküler repolarizasyon indeksleri; sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, LV kitle indeksi, LV diyastolik fonksiyon parametresi ile istatistiksel olarak anlamlı korele /ilişkili idi.

Hipertansiyon bir çok sistemleri etkileyen ve hedef organ hasarına yol açan bir hastalıktır. Hipertansiyon artmış damar içi akım, endotel hücrelerinde fonksiyon bozukluğu ve damar düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olarak ateroskleroza sebep olur. Hipertansiyona bağlı miyokard yapısında çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak LVH, diyastolik disfonksiyonu, KY ve AF gibi bir çok hastalığın gelişmesine neden olmaktadır. Bu hastalıkların etyopatogenezinde en çok tanımlanan ve geri dönüşümlü risk faktörüdür (158).

LVH genellikle uzun süreli kontrolsüz HT ve volüm yüklenmesi sonucu gelişir. Prehipertansiyon olgularında %12, uzun süreli mevcut olan HT'de ise %30 oranında LVH tespit edilmiştir (hprt161). LVH gelişen hastalarda genel mortalitenin 4 kat, KV mortalitenin ise 7-9 kat arttığı bildirilmiştir (41). Framingham çalışmasına göre, sol ventrikül kitlesinde her 39 gr/m² artış majör kardiyovasküler olay riskini %40 arttırmaktadır (39,40). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak (159,160), hem hipertansif hem de prehipertansif olgularda sol ventrikül kitle indeksini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. Aynı zamanda prehipertansif grubu kontrol grubuna göre kıyasladığımızda da sol ventrikül kitle indeksi anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk.

Yüksek-normal kan basıncının kardiyovasküler ve diğer sistemlerde, hipertansiyonun organ hasarı gelişiminin prelinik dönemini başlattığı ve bu yönde komplikasyon riskini arttırdığı gösterilmiştir (45). Sistolik kan basıncında 20 mm Hg lık bir artış Framingham çalışmasında % 56'lık KKY risk artışına eşlik eder (37). Bu da yüksek normal kan basıncı seviyesinde dahi risk artışı ile ilişkilidir.

Mainous ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 12 yıl takip sonrası kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite, normal kan basıncı olup risk faktörleri olmayanlarda %0,4, prehipertansif ve risk faktörleri olmayanlarda %3, prehipertansif ve risk faktörleri olanlarda %4,9 olarak bulunmuştur (10). Prehipertansif kan basıncı düzeyleri yüksek riskli hastalar için istenenden yüksek iken düşük riskli hastalar için kabul edilebilir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Prehipertansif teriminin kullanılmasının nedeni yaşam tarzı değişiklikleri ile erken müdahale edilebilecek bireylerin belirlenip kan basınçlarının hipertansif düzeylere çıkmasının önlenmesidir.

Çalışmamızda aşikar kalp hastalığı olmayan hipertansiyon ve prehipertansiyon gruplarında KV sistem hastalıkları ile ilişkili subklinik değişikliklerin olup olmadığını ekokardiyografik olarak araştırdık. HT'deki en erken fonksiyonel kardiyak değişiklikler LV diyastolik fonksiyonunda gözlenir. LVH gelişmeden bile hem sistolik hem diyastolik disfonksiyon gözlenebilir. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisi gelişen hipertansif hastaların %90'ında diyastolik disfonksiyon olduğu rapor edilmiştir (161,162). E/A oranı 1'in altına iner ve İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) normotansiflere göre daha da uzamıştır (36).

Literatürde prehipertansif evrede sol ventrikül kitlesinin arttığı ve diyastolik disfonksiyon parametrelerinde bozulma olduğu bildirilmiştir (160). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hem hipertansiyon hem de prehipertansiyon grubunda diyastolik fonksiyon parametreleri kontrollere göre anlamlı farklılık saptandı. Konvansiyonel Doppler ekokardiyografik inceleme ile ölçülen mitral E/A oranı, hipertansiyon ve prehipertansiyon grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi. Triküspüt kapaktan ölçülen konvansiyonel Doppler ekokardiyografik E/A oranı ise sadece hipertansiyon grubunda, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük idi, prehipertansif ve normotansif olgular arasında ise benzerdi.

Doku doppler yöntemi, diyastolik fonksiyonları değerlendirmede konvansiyonel Doppler yönteminden daha duyarlıdır (163). Biz çalışmamızda hem sol ventrikül hem de sağ ventriküle ait diyastolik fonksiyonları doku Doppler yöntemi ile değerlendirdik. Literatürdeki birçok çalışmada doku doppler yöntemi ile değerlendirilen diyastolik fonksiyon parametreleri hipertansif ve prehipertansiflerde belirgin olarak bozulduğu

gösterilmiştir (164,165,166). Bizim çalışmamızda doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile LV lateral, septal anulustan ve sağ ventrikül lateral anulustan ölçülen E_m/A_m oranı, literatür ile uyumlu olarak hipertansif hasta grubunda kontrol grubu ve prehipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi . Ayrıca prehipertansif grupta da kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük idi. Transmitral E dalgası hızının, doku Doppler ekokardiyografi ile LV lateral ve septal anulustan ölçülen E_m hızına oranı, hipertansiyon grubunda kontrol grubu ve prehipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek idi, prehipertansif ve kontrol grubu arasında ise benzerdi.

Sonuç olarak çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak doku doppler ile değerlendirilen sol ventrikül diyastolik fonksiyon parametrelerinin hipertansif hastalarda prehipertansif ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak bozulduğu tespit edildi. Aynı zamanda prehipertansif olgularda da kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak diyastolik fonksiyon parametrelerinin bozulduğu tespit edildi. Diyastolik disfonksiyon aşikar hipertansiyon olmadan bile gelişebilir. Sublinik hedef organ hasarı olarak değerlendirilen diyastolik disfonksiyon gelişimi kan basıncı artışına bağlı olabilir.

Miyokard performans indeksi (MPI), birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan, sistolik ve diyastolik performansın birlikte değerlendirilmesinde kullanılacak nispeten yeni bir indekstir (118). Miyokard performans indeksi LV diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Hipertansif kişilerde MPI değeri hipertansif olmayanlara göre artmıştır (118). Ertürk ve arkadaşları MPI'nin obez adölesanlarda, anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (167). Aynı çalışmada MPI değerinin hipertansiflerde tansiyonu normal olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu da bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise her üç grup arasında doku Doppler ekokardiyografik inceleme ile her üç bölgeden hesaplanan miyokard performans indeksi değerleri gruplar arasında benzerdi. Çalışmamızdaki hipertansif olgularda MPI değerlerinin benzer olması, hipertansiyon grubunun uzun yıllardır hipertansif değil de henüz yeni tanı almış olgulardan oluşmasına bağlı olabilir.

Çalışma sonuçlarımızın kliniğe katkısı:

Önceki literatürde inflamasyon belirteçlerindeki artış hedef organ hasarı gelişmiş, görece daha komplike hipertansiyon hastalarında gösterilmiştir. Bizim çalışma popülasyonumuz gibi, komplike olmayan yeni tanı hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında IL-6, TNF alfa ve NLR ile değerlendirilen inflamasyonun rolü olmayabilir. Bu hasta popülasyonunda inflamuar aktivite düşük olduğu için (kontroller ile benzer); NLR' nın sistemik inflamasyon belirteci olarak kullanımı uygun olmayabilir. Hipertansiyon hastalarında ventriküler repolarizasyon heterojenitesindeki artış, bu hastalarda görülen ventrikül aritmi ve kardiyovasküler mortalite sıklığındaki artışın olası patofizyolojik mekanizmasına katkıda bulunabilir.

Çalışmanın kısıtlamaları:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları şunlardır: 1. Çalışma dizaynımızın kesitsel-gözlemsel olması, hastaların olumsuz kardiyak olay veya klinik olarak takiplerinin yapılmaması ve tek merkezli görece az hasta sayısı ile yapılmış bir çalışma olması. 2. Sistemik inflamasyon seviyesinin yüksek duyarlıklı CRP gibi daha duyarlı belirteçler ile değerlendirilmemiş olması. 3. Hipertansif hastalarda hedef organ hasarının araştırılmamış olması, hedef organ hasarı ile inflamasyon ilişkisinin araştırılmamış olması. 4. Çalışmamızda, ventriküler aritmi sıklığı ile ventriküler repolarizasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmemiş olması diğer bir kısıtlılıktır. Bu yüzden, Tp-e süresi ve Tp-e/QT oranının bu hasta grubundaki önemini ortaya koyabilmek için uzun süreli takipleri olan, ritim holter elektrokardiyogram ile desteklenmiş, daha büyük hasta popülasyonunda yapılmış çalışmalara gereksinim vardır. 5. QT ve Tp-e ölçümlerinin dijital sistemle değil de manuel ölçülmesi çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir.

Sonuç :

Hipertansiyon ve prehipertansiyon hastalarında inflamasyon düzeyi kontrollere göre benzerdi. Bu hastalarda IL-6 ve TNF alfa ile NLR arasında anlamlı kolerasyon bulunamadı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; 12 derivasyonlu yüzeysel elektrokardiyogram ile ölçülen ventrikül repolarizasyon belirteçlerinden cQTd, cTp-e süresive Tp-e/QT oranı, hipertansiyon hastalarında daha yüksek iken, prehipertansif evrede benzerdi. Bu indeksler, kan basıncı değerleri, LV kitle indeksi, LV diyastolik fonksiyon parametresi ile anlamlı korele idi.

6. KAYNAKLAR

1. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al: pulse pressure and cardiovascular disease mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) JAMA 287;2677, 2002.
2. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2007.
3. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high- normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease N Engl J Med 345:18:1291, 2001.
4. Joint National Committee: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII Express) JAMA 289:2560; 2003.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in the Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1682-1686.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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.
7. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O' Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high- normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease N Engl J Med 2001; 345: 1291-7.
8. Panza J. High- normal blood pressure-more "high" than "normal". N Engl J Med 2001; 345: 1337-1340.
9. Dogan Erdogan et al. Effects of normal blood pressure, prehypertension, and hypertension on autonomic nervous system function. *International Journal of Cardiology* 151 (2011) 50–53
10. Mainous AG, Everett CJ, Liszka H, King DE, Egan BM. Prehypertension and Mortality in a Nationally Representative Cohort. *Am J Kardiol* 2004; 94: 1496-1500.
11. Kaplan NM: *Clinical Hypertension*. 7th ed. Baltimore, Williams&Wilkins, 1998.
12. Kim J-R, Kiefe CI, Liu K et al. Heart Rate and subsequent blood pressure in young adults. The CARD_A study. *Hypertension* 33: 640. 1999.
13. Harap SB: *Hypertension: Genes versus environment*. *Lancet* 344:169, 1994.
14. Luft FC: *Molecular genetics of human hypertension*. *J Hypertension* 16: 1871, 1998.

15. Tonolo G, Melis MG, Secchi G et al. Association of trp64arg B3-adrenergic receptor gene polymorphism with essential hypertension in the Sardinian population. *J Hypertens* 17:33,1999.
16. Brenner BM, Chertow GM: Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 2: 691, 1993.
17. Braunwald E: Heart disease. *Textbook of Cardiovascular Medicine*; 6th ed. 952; 2001.
18. Uzu T, Fuji T, Nishimura M et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. *Am J Hypertens* 12:35, 1999.
19. Morimoto A, Uzu T, Fuji T ve ark. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension. *Lancet* 350: 1734, 1997.
20. Johnson RJ, Feig DI et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights *J Hyperten.* 2008 March; 26: 381-391.
21. Lever AF, Harrap SB: Essential hypertension: A disorder of growth with origins in childhood? *J Hypertens* 10: 101, 1992.
22. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. *Klinik Gelişim* 2005;18: 25-32.
23. White M, Fourney A, Mikes E ve ark. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the α_1 agonist phenylephrine in humans. *Am J Hypertens.* 12:151,1999.
24. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME ve ark. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 73:401,1986.
25. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Haffner SM. Development of the multiple metabolic syndrome: An epidemiologic perspective. *Epidemiol Rev* 20:157, 1998.
26. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgroups in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. *Circ Res* 32 (Suppl 1):99,1973.
27. Reaven GM LH, Landsberg L: Hypertension and associated metabolic abnormalities. *New Engl J Med* 1996, 334:374-381.
28. Kannel W: Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *J Am Med Assoc* 1996, 275:1571-1576.
29. Kannel W, McGee D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976;38:46-51

30. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP ve ark. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *European Heart Journal* 2003; 24,987-1003
31. Andreoli TE, Carpenter CCJ., Griggs RC , Loscalzo J . *Cecil Essentials of Medicine Fifth Edission* 2002;157-159
32. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life.* Geneva, World Health Organization, 2002
33. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991 Jun 26;265:3255-64.
34. 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.
35. Braunwauld's *Heart disease international 8.th edition* 2008; 40:1027-1047.
36. Aescbahe BC, Hutter D,Fuhrer J,et al: Diastolic dysfunction precedes myocardial hyertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 14:106,2001.
37. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk For congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138: 10, 2003.
38. Kannel WB: Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000, 53:229-235.
39. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999, 100:354-360.
40. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Ambrosio G, Pede S, Porcellati C: Prognostic value of midwall shortening fraction and its relation with left ventricular mass in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2001, 87:479-482, A477.
41. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality--results from the Framingham Study. *Cardiology* 1992;81:291-8.
42. Yamasaki N, Kitaoka H, Matsumura Y, et al. Heart failure in the elderly. *Intern Med.* May 2003;42:383-8.

43. Kannel WB, Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Failure Review*. 2000; 5: 167-173.
44. Boon D, Piek JJ, Van Montfrans GA: Silent ischaemia and hypertension. *J Hypertens* 18: 1355, 2000.
45. Kannel WB: Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000, 85(2):251-255.
46. Bautista LE, Lopez Jaramillo P, Vera LM ve ark. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 19:857-61; 2001.
47. Dzielak DJ. The immune system and hypertension. *Hypertension* 19:36-44; 1992 .
48. Bataillard A, Renaudin C, Sassard J ve ark. Silica attenuates hypertension in Lyon Hypertensive rats. *J Hypertens*. 13:1581-4; 1995.
49. Hilgers KF, Hartner A, Porst M ve ark. Monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage infiltration in hypertensive kidney injury. *Kidney Int* 58:2408-19; 2000.
50. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with targetorgan damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50: 325–332.
51. Gomez-Angelats E, de La Sierra A, Sierra C, Parati G, Mancia G, Coca A. Blood pressure variability and silent cerebral damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 696 – 700.
52. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizpurua JA, Maestre G, Sulbaran T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2005; 23: 505 – 511.
53. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev*, 2006; 86: 515-581.
54. Roitt IM, Delves PJ. Roitt's Essential Immunology, 10th ed., London: Blackwell Science, 2001: The Production of Effectors 226-262.
55. Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in Atherosclerosis: Pathogenic and Regulatory Pathways. *Physiol Rev*, 2006; 86: 515-581.
56. Hamid T, Gu Y, Ortines RV, Bhattacharya C, Wang G, Xuan YT, Prabhu SD. Divergent tumor necrosis factor receptor-related remodeling responses in heart failure: role of nuclear factor-kappaB and inflammatory activation. *Circulation*, 2009;119(10):1386-97.

57. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Finn AV, Gold HK, Tulenko TN, Wrenn SP, Narula J. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005; 25: 2054–2061.
58. Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4th Ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2006: 645-744.
59. Dendorfer, U. et al.(1994) Multiple regulatory elements in the interleukin-6 gene mediate induction by prostaglandins, cyclic AMP, and lipopolysaccharide. *Mol. Cell. Biol.* 14, 4443-4454.
60. He J. Modeling the Dynamic Association of BMI and Mortality in the Framingham Heart Study. *Ann Epidemiol.* 2011; 21(7):517-25.
61. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG, Sarwar N, Wood A, Angleman SB, Wensley F, Higgins JPT, Lennon L, Eiriksdottir G, Rumley A, Whincup PH, Gordon D, Lowe O, Gudnason V. Long-Term Interleukin-6 Levels and Subsequent Risk of Coronary Heart Disease: Two New Prospective Studies and a Systematic Review. *PLoS Med*, 2008; 5(4): e78.
62. Schieffer B, Selle T, Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Grote K, Tietge UJ, Trautwein C, Luchtefeld M, Schmittkamp C, Heeneman S, Daemen MJ, Drexler H. Impact of interleukin-6 on plaque development and morphology in experimental atherosclerosis. *Circulation*, 2004; 110: 3493–3500.
63. Tokgöz G. Sitokinler. *Klinik immünoloji.* 1997;11:85-100.
64. Luo D, Luo Y, He Y, Zhang H, Zhang R, Li X, Dobrucki WL, Sinusas AJ, Sessa WC, Min W. Differential functions of tumor necrosis factor receptor 1 and 2 signaling in ischemia-mediated arteriogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol*, 2006; 169(5):1886-98.
65. Branen L, Hovgaard L, Nitulescu M, Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004; 24:2137–2142.
66. Andersson J, Libby P, Hansson GK. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clin Immunol*, 2010;134, 33-46.
67. Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. *Cardiovascular Research*, 2008; 79: 360–376.

68. Avouac J, Allanore Y. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: effects of anti-TNF drugs. *Expert Opin Pharmacother*, 2008; 9:1121–1128.
69. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis: From Pathophysiology to Practice. *J Am Coll Cardio*, 2009; 54(23): 2129–2138.
70. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J*, 2002; 23: 376–383.
71. Castellanos M, Castillo J, Garcia MM, Leira R, Serena J, Chamorro A, and Davalos A. Inflammation-mediated damage in progressing lacunar infarctions: a potential therapeutic target. *Stroke*, 2002; 33: 982–987.
72. Klein L, Greenland P. Other risk factors for coronary artery disease. In: Topol EJ, Califf RM, Thompson PD, Prystowsky EN, Thomas JD. Eds. *Textbook of cardiovascular medicine*, 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007: 141-152.
73. Schillaci G, Pirro M, Gemelli F ve ark. Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 21:1841-6; 2003.
74. Sesso HD, Buring JE, Rifai N ve ark. C-reactive protein and The risk of developing hypertension. *JAMA* 290:2945-51; 2003.
75. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 290: 3000-2; 2003.
76. Tsioufis C, Dimitriadis K, Taxiarchol E ve ark. Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive Protein, interleukin-18 and soluble CD 40 ligand in male essential hypertensive subjects. *Am J Hipertes*. 19:462-466; 2006.
77. Arroyo-Espliguero R. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2003;24(22):2006-2011.
78. Teragawa H, Fukuda Y, Matsuda K, et al. Relation between C reactive protein concentrations and coronary microvascular endothelial function. *Heart*. 2004;90(7):750-754
79. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:692–698.

80. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ; PURSUIT Investigators. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003 Jul 15;92(2):136-40.
81. Yen MH, Bhatt DL, Chew DP, Harrington RA, Newby LK, Ardissino D, Van de Werf F, White JA, Moliterno DJ, Topol EJ. Association between admission white blood cell count and one-year mortality in patients with acute coronary syndromes. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):318-21.
82. Barron H, Cannon C, Murphy S, et al. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction thrombolysis in myocardial infarction 10 sub study. *Circulation* 2000;102: 2329–2334.
83. 21. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653–657.
84. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*;2002; 106:2894-900
85. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med*. 1992; 327:146–150.
86. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1996;335:1342–1349.
87. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, et al. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996;94: 1239–1246.
88. Pearson T, Mensah G, Alexander R, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
89. Avanzas P, Quiles J, Lopez de Sa E, Sanchez A, Rubio R, Garcia E, Lopez-Sendon JL. Neutrophil count and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2004;97:155–156.

90. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15:266–271.
91. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–184.
92. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101: 747-52.
93. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, et al. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: a TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy- Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1761-8.
94. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993–996.
95. Zazula AD, Prêcoma-Neto D, Gomes AM, et al. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome (in Portuguese). *Arq Bras Cardiol* 2008; 90 (1):31–36.
96. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31.
97. Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J* 2010; 123(23):3438–3443.
98. Demirkol S, Balta S, Unlu M, et al. Neutrophils/lymphocytes ratio in patients with cardiac syndrome X and its association with carotid intima-media thickness. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012 Nov 26.
99. Tian N, Penman AD, Mawson AR, Manning RD Jr, Flessner MF. Association between circulating specific leukocyte types and blood pressure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:272–283.

100. Kawada T, Morihashi M, Ueda H, Sirato T. Neutrophil cell count is related to hypertension in workers: a cross-sectional study. *Vasc Dis Prev* 2007; 4:225–228.
101. Kannel WB, Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur. Heart. J.* 1992;13 suppl D 82-83.
102. Messerili FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur. Heart. J.* 1992;13 suppl D 66-69.
103. Levy D, Anderson KM, Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy; prevalence and risk factors The Framingham heart study. *Ann. Intern. Med* 1988; 108: 7-13
104. Wolk R, Cobbe SM. Cardiac arrhythmias in hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ. 1998 Chapter 13 p: 101-106.
105. Diez J. Molecular basis and mechanism of hypertensive cardiac hypertrophy. *Molecular Cell Biology of Cardiac Disease* 1995; chapter 10: 112-130.
106. Weber K T, Sun Y, Dhalla AK. Extracellular matrix and fibrosis in cardiac hypertrophy in left ventricular hypertrophy written by Sheridan DJ. 1998 Chapter 6 p: 37-44.
107. Bethge C, Recker S, Strauer SE. Hypertensive heart disease and endocardial recorded late potentials. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;10 S1 29-S1 34.
108. Collieran JA, Narayan P, Kokkinos PF. Determinants of left ventricular hypertrophy and ventricular arrhythmias hypertensive population *JACC* 1993; 11: 657-661.
109. Schouten EG, Dekker JM, et al. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 84:1516-23.
110. Desmond G, Cowan JC, James M (eds). *The electrical activity of the heart: the electrocardiogram.* Minnesota: W.B.Saunders; 2000. 9-31.
111. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-70.
112. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pace* 1997; 20 (pt II): 2625-40
113. Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990;63:342-4.
114. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovascular Research* 1992;26:740-50.

115. Barr CS, Nass A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9.
116. Vlay SC, Mallis GI, Brown EJ, Cohn PF. Documented sudden cardiac death in prolonged Q-T syndrome. *Arch Intern Med* 2002;144:833-4.
117. Aydın M, Özeren A, Bilge M., Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effect of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol* 2004;96: 419-424
118. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995, 26(6):357-366.
119. Kjaergaard J, Hassager C, Oh JK, Kristensen JH, Berning J, Sogaard P: Measurement of cardiac time intervals by Doppler tissue M-mode imaging of the anterior mitral leaflet. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(10):1058-1065.
120. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R: Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2005, 18(8):873-881.
121. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. *Kardiyoloji Derlemeleri, Arset Matbaacılık* 2000; 31-51.
122. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:1011–1021
123. Aksakal E, Sevimli S, Gürlertop HY. Assessment of the left atrial longitudinal myocardial function by the strain and strain rate echocardiography in patients with rheumatic mitral stenosis. *Turk J Med Sci* 2011; 41: 965-974
124. Perkiomaki J.S., Koistinen M.J., Mayry S., Huikuri H.V.; Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 26 1995:174-179.
125. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.; QT dispersion. an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J.* 63 1990:342-344.
126. Jesus Castro Hevia et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(9):1828-1834. doi:10.1016/j.jacc.2005.12.049

127. Bazett H.C.; An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart J.* 7 1920:353-370.
128. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499–511.
129. Calverley PM, Anderson JA, Celli B. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–789.
130. Harada K, Tamura M, Toyono M, Yasuoka K. Comparison of the right ventricular Tei index by tissue Doppler imaging to that obtained by pulsed Doppler in children without heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 566-9.
131. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler- derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiography* 1997; 10: 169-78.
132. Christodoulidis G, Vittorio TJ, Fudim M, Lerakis S, Kosmas CE. Inflammation in Coronary Artery Disease. *Cardiol Rev.* 2014 Jan 15.
133. De Ciuceis C, Rossini C, La Boria E, Porteri E, Petroboni B, Gavazzi A, Sarkar A, Rosei EA, Rizzoni D. Immune Mechanisms in Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2014 Jan 21.
134. Peer M, Boaz M, Zipora M, Shargorodsky M. Determinants of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: identification of high-risk patients by metabolic, vascular, and inflammatory risk factors. *Int J Angiol.* 2013 Dec;22(4):223-8. doi: 10.1055/s-0033-1348880.
135. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVCCollaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis* 2009; 207(1):272–276.
136. Mehmet Demir. The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Non-dipper. *Hypertension Clinical and Experimental Hypertension*, 2013; Early Online: 1–4 Copyright © Informa Healthcare USA, Inc. ISSN 1064-1963 print/1525-6006 online DOI: 10.3109/10641963.2013.764893

137. Ohzato H, Yoshizaki K, Nishimoto N, Ogata A, Tagoh H, Monden M, Gotoh M, Kishimoto T, Mori T. Interleukin-6 as a new indicator of inflammatory status: detection of serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein after surgery. *Surgery*. 1992 Feb;111(2):201-9.
138. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
139. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012 Jan 26;5(1):2. doi: 10.1186/1755-7682-5-2.
140. Nakanishi N, Sato M, Shirai K, Suzuki K, Tatara K. White blood cell count as a risk factor for hypertension; a study of Japanese male office workers. *J Hypertens*. 2002 May;20(5):851-7.
141. Dilek Torun, Ruya Ozelsancak, Fatma Yiğit, Hasan Micozkadioğlu. Increased Inflammatory Markers Are Associated with Obesity and Not with Target Organ Damage in Newly Diagnosed Untreated Essential Hypertensive Patients. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2012, Vol. 34, No. 3 : Pages 171-175. (doi:10.3109/10641963.2011.577489)
142. Tian N, Penman AD, Mawson AR, Manning RD Jr, Flessner MF. Association between circulating specific leukocyte types and blood pressure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4:272–283.
143. Yuan M, Ohishi M, Wang L, Raguki H, Wang H, Tao L, Ren J. Association between serum levels of soluble CD40/CD40 ligand and organ damage in hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010 Aug;37(8):848-51. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05394.x.
144. Leibowitz A, Schiffrin EL. . Immune mechanisms in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2011 Dec;13(6):465-72. doi: 10.1007/s11906-011-0224-9
145. Fornal M, Wizner B, Cwynar M, Królczyk J, Kwater A, Korbut RA, Grodzicki. Association of red blood cell distribution width, inflammation markers and morphological as well as rheological erythrocyte parameters with target organ damage in hypertension. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013 May 29.
146. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: Baseline

- data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001; 19: 1981 –1989.
147. Navarro-González, J. F., Mora, C., Muros, M., Jarque, A., Herrera, H., & García, J. (2008). Association of tumor necrosis factor-[alpha] with early target organ damage in newly diagnosed patients with essential hypertension. *Journal of hypertension*, 26(11), 2168-2175.
148. Julius S, Egan BM, Kaciroti NA, Nesbitt SD, Chen AK; for TROPHY investigators. In prehypertension leukocytosis is associated with body mass index but not with blood pressure or incident hypertension. *J Hypertens*. 2014 Feb;32(2):251-9.
149. Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, et al. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol* 1998;30:168-75.
150. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, et al. Does Tpeak- Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007;4:1114-6.
151. 5. Castro Hevia J, Antzelevitch C, Torne´s Ba´rzaga F, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1828-34.
152. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, et al. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012;17:85-94.
153. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008;41:567-74.
154. Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35:559-64.
155. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, MacLeod C, Struthers AD, MacDonald TM. QT dispersion in essential hypertension. *QJM* 1995; 88: 327-32.
156. Doğru MT, Güneri M, Tireli E, Sahin O, Celik T, Iyisoy A. QT interval and dispersion differences between normal and prehypertensive patients: effects of autonomic and left ventricular functional and structural changes. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Feb;9(1):15-22.
157. Mehmet Demir and Umut Uyan. Evaluation of Tp-e interval and Tp-e/QT ratio in patients with non-dipper hypertension. *Informa healthcare* Posted online on July 12, 2013.

158. Campanini B. The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization, 2002.
159. Laufer E, Jennings GL, Korner PI, Dewar E. Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension*, 1989; 13: 151-162.
160. Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim SY, Choi CU, Lim HE, Kim EJ, Park CG, Park J, Kim J, Shin C. Early abnormalities of cardiovascular structure and function in middle-aged Korean adults with prehypertension: The Korean Genome Epidemiology study. *Am J Hypertens*. 2011 Feb;24(2):218-24. doi: 10.1038/ajh.2010.213. Epub 2010 Sep 30.
161. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Research* 2000; 45:813-825.
162. Lamb HJ, Beyersbach HP, van der Laarse A, et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99:2261-2267.
163. S. R. Ommen et al. Clinical Utility of Doppler Echocardiography and Tissue Doppler Imaging in the Estimation of Left Ventricular Filling Pressures. A Comparative Simultaneous Doppler-Catheterization Study. *Circulation*.2000; 102: 1788-1794.
164. Mustafa Balal, Murat Çaylı, Yahya Sağlıker, Saime Paydaş, Yaşar Sertdemir, Mustafa Şan. Beyaz Gömlek Hipertansiyonu ve Artmış Kardiyovasküler Risk. *Nefroloji Dergisi* 2004;13 (3) 152-158
165. Dr. Ahmet Soylu, Dr. Hakan Güleç, Dr. Yusuf İzzettin Alihanoglu, Dr. Osman Sönmez, Dr. Selim Suzi Ayhan, Dr. Hasan Gök. Metabolik sendromlu hastalarda nondipper kan basıncı seyrinin hedef organ hasarı üzerine etkisi. *Turk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(7):454-460.
166. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:897–899.
167. Ertürk L, Gökşen D, Özyürek A R, Darcan Ş, Çoker M. Usefulness of the myocardial performance index (MPI) for assessing ventricular function in obese pediatric patients. *The Turki J Pediatr* 2005; 47: 34-38.

