



T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI

**Dipper ve Non-dipper Hipertansiyonlu Hastalarda Sol Ventrikül
Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografi Aracılığı ile
Karşılaştırılması**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Sait Selçuk

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan Tıkız

MANİSA 2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisası boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her daim bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Ali Rıza Bilge, Prof. Dr. Özgür Bayturan ve Dr. Öğr. Üyesi Nurullah Çetin'e;

Birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimleri ile bana çok şey katan Dr. Eren Ozan Bakır, Dr. Batuhan Özbaş ve Dr. Atakan Şengöz'e;

Tez verilerinin nasıl alınacağı, hasta bulma ve istatistik kısmı ile ilgili bilgilerini paylaşan Dr. Sedat Taş'a;

Hasta bulma konusunda yardımcı olan Prof. Dr. Canan Tıkız'a;

Tansiyon holterleri konusunda emek harcayan Hem. Meral Alasulu'ya;

Uyumlu bir ekip çalışması yapan öncelikle klinik hemşire sorumlusu Hem. Ferya Karadağ Yalçın'a ve diğer hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Ve tabii ki her daim yanımda olan sevgili eşim ve oğluma;

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım

Dr. Mehmet Sait Selçuk

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	V
KISALTMALAR DİZİNİ	VI
I.GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.1. Kan Basıncı Ölçümü	4
2.1.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü (EKBÖ)	5
2.1.2.Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ) Şu Durumlarda Düşünölmelidir	5
2.2. Hipertansiyon Patofizyolojisi	7
2.1.1. Hemodinami	7
2.1.2 Genetik	7
2.1.3 Çevre	8
2.1.4 Nöral Mekanizma	8
2.1.5. Hormonal Mekanizma	9
2.1.6. Vasköler Mekanizma	9
2.1.7. Sodyum Retansiyonu	10
3.1. HEDEF ORGAN HASARI	11
3.1.1. Kardiyak Tutulum	11
3.1.2. Büyük Damar Tutulumu	12
3.1.3 Serebrovasköler Tutulum	12
3.1.4 Böbrek Tutulumu	12
3.1.5 Göz Tutulumu	13
4.1. İKİNCİL HİPERTANSİYON	13

5.1. TEDAVİ	14
5.1.1 Yaşam tarzı değişiklikleri	14
5.1.2. İlaç tedavisi	15
6.1. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON	16
6.1.1.Yalancı Dirençli Hipertansiyon Nedenleri	16
6.1.2. Dirençli Hipertansiyon Tedavisi	17
7.1. DİYASTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYASTOLİK KALP YETMEZLİĞİ	17
7.1.1. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu	17
7.1.2. Fیزیopatoloji	19
7.1.3. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması	20
7.1.4. Diğer Tanımlayıcı Terimler	24
7.1.5. Prognoz	25
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
V. BULGULAR	29
VI. TARTIŞMA	32
VII. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	34
VIII. ÖZET	36
IX. SUMMARY	37
X. KAYNAKLAR	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. ESC 2018 Hipertansiyon Klavuzuna göre Kan basıncı sınıflaması ve hipertansiyon derecesi tanımları

Tablo 2. ESC 2018 Hipertansiyon Klavuzuna Göre Ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon tanımları.

Tablo 3 Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

Tablo 4. ESC 2018 Hipertansiyon Klavuzuna göre ikincil hipertansiyon şüphesini artırması gereken hasta özellikler

Tablo 5. ESC 2018 Hipertansiyon Klavuzuna göre hipertansiyon için önerilen yaşam tarzı değişiklikleri

Tablo 6. ESC 2018 Hipertansiyon Klavuzuna göre hipertansiyon için ilaç tedavisi stratejisi

Tablo 7. Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri

KISALTMALAR DİZİNİ

A: Mitral Geç Diyastolik Dalga

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

AF: Atriyal Fibrilasyon

AKBÖ: Ambulatuvar Kan Basıncı Kontrolü

AKS: Akut Koroner Sendrom

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

DHT: Dipper Hipertansiyon

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diyabetes Mellitus

E: Mitral Erken Diyastolik Dalga

EKBÖ: Evde Kan Basıncı Ölçümü

ESC: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu

ESH: Avrupa Hipertansiyon Topluluğu

HT: Hipertansiyon

IVCT: İzovolümetrik Kontraksiyon Zamanı

IVRT: İzovolümetrik Relaksasyon Zamanı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KB: Kan Basıncı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KD: Kalp Debisi

KKB: Kalsiyum Kanal Blokerleri

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KY: Kalp Yetmezliği

LV: Sol Ventrikül

LVDFB: Sol Ventrikül Diyastolik Fonsksiyon Bozukluğu

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

LVH: SOL Ventrikül hipertrofisi

NDHT: Nondipper Hipertansiyon

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

RAS: Renin Anjiyotensin Sistemi

RAAS: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

RKÇ: Randomize Klinik Çalışma

SKB: Sistolik Kan Basıncı

THK: Tek Hap Kombinasyonu

TTE: Transttorasik Ekokardiyografi

VKI: Vücut Kitle İndeksi

I.GİRİŞ

Hipertansiyon tüm dünyada doktora en sık başvurma ve en sık ölüm nedenlerinden birisidir ve yüksek kan basıncının (KB) tedavi edilmesi ile oluşabilecek komplikasyonlarda azalma sağlayarak uzun bir yaşam sağlanabilir (1). Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan değeri yoktur, ancak kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur. Hipertansiyon kalp, periferik damar, beyin, göz, ve böbrekleri etkileyerek bu organlarda yol açtığı hasarlar nedeniyle morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalık haline gelmiş olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Kan basıncı artışı, inme ve miyokard infarktüsü riskini artırır.

Normal kişilerden elde edilen ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ) verilerine göre, kan basıncı en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametreler, gün içerisinde sirkadyen ritm ile değişmektedir (2). Kan basıncındaki bu sirkadyen ritm yeni bir sınıflandırmanın oluşturulmasına yol açmıştır. Gece kan basıncında düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve bu oran nüfusun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşü \geq %10 olan gruba "dipper", $<$ %10 olan gruba ise "nondipper" denilmektedir. Gece kan basıncı düşüşünün $>$ %20 olduğu populasyona "aşırı dipper" denirken, gece kan basıncı değerlerinin gündüzdən yüksek olduğu grup ise "ters dipper" olarak adlandırılır ambulatuvar kan basıncı izleme ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'da az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır (3). Uzun süre yükselmiş kan basıncının en çok beyin, kalp, böbrek ve göz gibi organları etkilediği ve bu organlarda vasküler lezyonlara neden olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon evresinin artması ile, kardiyovasküler risk belirgin artış gösterir; ancak hipertansiyon hastalarının sadece küçük bir kısmında tek başına kan basıncı artışı söz konusudur. Tedavi gereksinimi ve tipinin belirlenmesinde sadece kan basıncı değerlerine odaklanılmaması gerekmekte ve toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesi önerilir. Hipertansiyon, ateroskleroza yol açarak KAH, akut koroner sendrom (AKS) ve kalp yetmezliğine (KY) neden olabilir (4). Kan basıncı yüksekliği, bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gibi sol ventrikül hipertrofisi gelişimi, koroner arter hastalığı, başta atriyal fibrilasyon olmak üzere ventriküler taşiaritmi gibi çeşitli ileti sistemi hastalıkları, iskemik inme, sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği gibi bulguların gelişmesine neden olabilir. Hipertansiyon miyositlerde ve periferik damarların media tabakasında hipertrofiye yol açarak periferik damarlarda ve koroner arterlerde kollajen depolanmasına ve fibrozis gelişmesine sebep olur. Bu sebeple nörohumoral mekanizmalar devreye girerek patolojik kardiyak hipertrofiye sebep olurlar (6). Framingham çalışmasıyla, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı arttıkça her iki cinsiyette de koroner arter hastalığı

ve kalp yetmezliği sıklığı önemli oranda arttığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmaya göre kalp yetmezliği vakalarının dörtte birinin sebebi olarak hipertansiyondur.

Çalışmamızda hipertansiyon tanısı olan ya da yeni tanı konulan hastaların değerlendirilmesi planlandı. Bunların arasından çalışmaya alınma kriterlerine uyan hipertansiyon hastalarına ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Ambulatuvar kan basıncı izleme ile yapılan ölçümlerle, gece ölçülen kan basıncı değerinin gündüz değerine göre % 10 veya daha fazla düşme olmasıyla dipper hipertansiyon, % 10'dan daha az düşme olması ile non-dipper hipertansiyon olarak kabul edildi.. Hastalar mevcut medikal tedavilerini almaya devam etmişlerdir. Hastalar iki grupta değerlendirildi.

1. Grup: Dipper hipertansiyonu olan hastalar

2. Grup: Non-dipper tansiyonu olan hastalar

Hastalar kardiyoloji polikliniğinde değerlendirilmiş olup olup, en az 10 dakikalık istirahatten sonra kan basıncı ölçümü oturtur pozisyonda iken yapılacak. Beş dakika arayla yapılan üç ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edilecek. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü için hastalar monitorize edilmiş olup, daha sonra hastaların ekokardiyografik ölçümleri yapılmıştır.

Dipper ve Non-dipper HT'si olan hastalarda diyastolik fonksiyonların değerlendirilmiş ve hangi tip HT'nin diyastolik fonksiyonları daha fazla etkilediği belirlenmeye çalışılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Hipertansiyon, ofis sistolik KB'nın 140 mmhg veya üzerinde ve/veya diyastolik KB'nında 90 mmhg veya üzerinde olması şeklinde tanımlanır (7). Hipertansiyon, etyolojisine göre primer (esansiyel) HT ve sekonder HT olarak sınıflandırılır.

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

İkincil Hipertansiyon: Nedene spesifik bir girişimle tedavi edilebilen, tanımlanabilir bir neden bağlı hipertansiyondur. Bütün hipertansif olguların %5 kadarını oluşturur ve bu olguların çoğunda neden kronik böbrek parankim hastalığına bağlı gelişir. Diğer tüm nedenler HT etyolojisinde %1-3 kadar rol oynamaktadır. Hipertansiyonun ikincil nedenlerine yönelik yüksek bir şüphe indeksi ve erken tanı önemlidir, çünkü girişimler özellikle genç hastalarda küratif olabilir.

Hipertansiyon şiddetine göre sınıflandırılıp evrelere ayrılmıştır. Avrupa hipertansiyon topluluğu/Avrupa kardiyoloji topluluğunun (ESH/ESC) 2018 klavuzunda HT'un şiddetine sınıflandırılması tablo 1 de sunulmuştur. (5).

Tablo 1. ESC 2018'e göre Kan basıncı sınıflaması ve hipertansiyon derecesi tanımları 2

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

KB:kan basıncı SKB:sistolik kan basıncı

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

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

Hipertansif hastaların kardiyovasküler hastalık riski kendi yaş grubundaki normotansif bireylere göre 2-3 kat daha yüksektir. Hipertansiyon tedavi edildiğinde bu riskte anlamlı bir düşüş gözlenmektedir ve kalp yetmezliği ve stroke görülme riskinde belirgin azalma kaydedilmiştir. Ayrıca hipertansiyonun beklenen yaşam süresini beş yıl kadar kısalttığı gösterilmiştir. (7)

Genel toplumda hipertansiyon prevalansı %30-45 arasında değişmekte ancak yaşlanmayla birlikte keskin bir artış gözlenmektedir.

2.1. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı gün içinde , mevsimlere göre ve farklı ortamlarda ölçüldüğünde farklılık gösterdiği için HT tanısı , belirli bir zaman aralığında , farklı zamanlarda yapılan birden çok KB ölçümüne dayanmalıdır. (8)

Kan basıncı ölçülürken dikkat edilmesi gereken durumlar şöyle özetlenebilir:

-Hastalar kan basıncı ölçümüne başlamadan önce 5 dk süreyle bir ortamda rahat bir biçimde oturmalıdır

-1-2 dk ara bırakılarak 3 KB ölçümü yapılmalıdır ve ek ölçümler sadece, iki ölçüm arasında >10 mmhg farklılık olduğunda yapılmalıdır. KB, son iki ölçümün ortalaması olarak kaydedilir

-Oskültasyona dayalı manuel yöntemlerin kullanılması gereken AF'li hastalar gibi aritmiye bağlı değişken KB değerleri olan hastalarda otomatik cihazlar kullanıldığında ek ölçümlerin yapılması gerekli olabilir (çoğu otomatik cihaz en yüksek tek sistolik basıncı kaydeder).

-Çoğu hasta için standart bir manşon (12-13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanılır

-Manşon, sırt ve kollar desteklenerek kalp düzeyinde konumlandırılmalıdır

-Oskültasyona dayalı yöntemlerde, SKB ve DKB'yi belirlemek için sırasıyla faz I ve V (ani azalma/kaybolma) korotkoff sesleri kullanılmalıdır

-İlk vizitte her iki koldan KB ölçümü yapın. Referans olarak daha yüksek değer olduğu kolu kullanın

-Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için , ilk ölçümde tüm hastalar oturur pozisyondan ayağa kalktıktan 1 ve 3 dk sonra KB ölçümü yapın (5).

2.1.1. Evde Kan Basıncı Ölçümü

Evde KB her vizitten önce en az 3 gün, tercihen 7 ardışık gün boyunca sabah ve akşam ölçümleriyle birlikte, yarı otomatik geçerliliği kanıtlanmış bir KB ölçüm cihazıyla yapılan tüm KB kayıtlarının ortalaması olarak ölçülür. KB: hasta sessiz bir odada , sırt ve kolu desteklenmiş halde oturur pozisyondayken , 5 dk lık dinlenme sonrasında ölçülmelidir. Her ölçüm 1-2 dk arayla iki ölçüm şeklinde yapılmalıdır. (5)

2.1.2.Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü (AKBÖ) İse Şu Durumlarda Düşünülmelidir

Aynı veya farklı muayenehane ziyaretlerindeki ölçümlerde önemli değişiklikler saptanması, diğer yönlerden toplam KV riski düşük olan hastalarda, muayenehanede ölçülen kan basıncının yüksek olması, muayenehane ve evde ölçülen KB arasında belirgin uyumsuzluk bulunması, ilaç tedavisine dirençten kuşulanılması, özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda hipotansif epizotlardan kuşulanılması, gebe kadınlarda muayenehanedeki KB yükselmesi ve preeklampsi kuşusu olması. (9)

Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin kardiyovasküler olay gelişimi açısından prognostik değeri ofis ölçümlerinden daha yüksektir ve kan basıncının daha hızlı kontrol altına alınmasıyla ilişkili bulunmuştur. (10, 11)

Hipertansiyonun uç organı ön görmede önemli bir belirleyicisi de nokturnal kan basıncı değerlendirilmesidir. Nokturnal kan basıncı, ofis ölçümleri faktör olarak değerlendirilmektedir. Son yıllarda yapılan ofis ve nokturnal kan basıncı ölçümlerini karşılaştıran bazı büyük çalışmalarda, ofiste yapılan kan basıncı ölçümleri, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine göre ortalama 10/5 mmhg daha yüksek bulunmuştur. (12)

AKBÖ genellikle 24 saat boyunca yapılan KB ölçümlerinin ortalamasını sağlar. Cihaz tipik olarak 15-30 dakikalık aralıklarla KB ölçümü yapmak için programlanmıştır, ve ortalama KB değerleri genellikle gündüz, gece ve 24 saat için elde edilir. Geçerli bir AKBÖ ölçümü seansı için, KB kayıtlarının en az %70 inin yeterli olması gerekir. Ev ve AKBÖ değerleri ortalama olarak ofis KB değerlerinden daha düşüktür ve hipertansiyon tanısı için karşılık gelen eşik değerleri tablo 2 de gösterilmektedir.

Tablo 2. ESC 2018 e Göre Ofis, ambulatuvar ve ev kan basıncı düzeylerine göre hipertansiyon tanımları. (5)

Kategori	SKB (mmhg)		DKB (mmhg)
Ofis KB (1)		ve/veya	≥90
Ambukatuvar KB	≥140		
Gündüz (ya da uyanırken) ortalama	≥135	ve/veya	≥85
Gece (ya da uyurken) ortalama	≥120	ve/veya	≥70
24 saat ortalama	≥130	ve/veya	≥80
Ev KB ortalama	≥135	ve/veya	≥85

DKB:diyastolik kan basıncı KB:kan basıncı SKB:sistolik kan basıncı

1 planlanmamış ofis KB ölçümünü değil, konvansiyonel ofis KB ölçümünü ifade eder

Pek çok çalışmada , gelişmiş sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima-media kalınlığı ve organ hasarının diğer bulguları ofis kan basıncı ölçümlerine kıyasla ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ile daha yakından ilişkili bulunmuştur (13). Yine benzer şekilde, ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin, morbid ve mortal seyirli kardiyovasküler olaylarla güçlü bir ilişki içinde olduğu bilinmektedir. (14,15,16) AKBÖ ölçümlerinin ofis ölçümlerine üstünlüğü, genç ve ileri yaş, kadın ve erkek cinsiyet, tedavi almakta olan ve olmayan, kardiyovasküler ve böbrek hastalığı olan ve bu hastalıklar açısından yüksek riskli tüm hastalarda gösterilmiştir (17,18).

Beyaz önlük hipertansiyonu ve nokturnal hipertansiyon artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkili bulunmuş olup ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin bu durumların değerlendirilmesinde en iyi seçenek olduğu belirtilmiştir. (19)

Gece kan basıncında düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterir ve bu oran nüfusun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Ambulatuvar kan basıncı izleme ile yapılan bu sınıflamada, gece ölçülen KB değerinde gündüz değerine göre %10 veya daha fazla düşme olması dipper hipertansiyon (DHT), %10'da az düşme olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır. Gece kan basıncı düşüşünün >%20 olduğu popülasyona "aşırı dipper" denirken, gece kan basıncı değerlerinin gündüzden yüksek olduğu grup ise "ters dipper" olarak adlandırılır. Dipping kaybının olası sebepleri arasında uyku apne sendromu, obezite, aşırı miktarda tuz tüketimi, kronik böbrek yetmezliği, diyabetik nöropati ve ileri yaş sayılabilir

2.2. Hipertansiyon Patofizyolojisi

Çoğu hipertansiyon olguları için tek bir neden bilinmemektedir ve bu durum, esansiyel terimin yerine primer terimi tercih edilerek adlandırılır. Sadece kalp debisindeki bir artışa veya periferik dirençteki yükselmeye yanıt olarak inatçı hipertansiyon gelişebileceği için, bu iki kuvvetli etkileyen çeşitli faktörlerin birinde veya daha fazlasında kusur bulunabilir. Kalp debisini ve periferik direnci etkileyen faktörlerdeki çeşitli düzensizliklerin karşılıklı etkileşimi hastalığı presipite edebilir ve bu anormallikler, farklı hastalarda tip ve derece açısından farklılık gösterebilir (20)

Kan basıncı=kalp debisi X periferik direnç (KB=KD X PD)

2.1.1. Hemodinami

Başlangıçta tedavi edilmemiş genç hipertansif hastalar değerlendirildiğinde, bu hastalarda kalp debisi normal veya biraz yüksek, periferik direnç ise normal bulunmuştur. Bu hastaların takibinde sonraki 20 yıl boyunca, kalp debisi progresif biçimde azalırken periferik direncin yükseldiği görülmüştür. Hipertansiyonun nasıl başladığına bakılmaksızın, sonuçta artmış periferik direnç, hipertansiyonun primer hemodinamik kusuru haline gelmektedir.

Framingham çalışmasında, kardiyak indeks artışı ve sistol sonu duvar stresi hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. 10 yıllık bir takip çalışmasında, muhtemel artmış kalp debisinin bir yansıması olarak kendini gösteren artmış kalp atım hızı, gelecekteki hipertansiyonun bir belirleyicisi olarak tespit edilmiştir (21)

2.1.2 Genetik

Hipertansiyon ailesel geçiş gösterir. Ebeveynlerinde hipertansiyon öyküsü varsa, özellikle ikisi de hipertansifse yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar. Kan basıncı seviyelerinin genetik paylaşım ile karşılaştırıldığı ikizlerle ve aile üyeleri ile yapılan çalışmalarda, genetik katkı oranları %30-60 arasında değişmektedir.(22) Bu bilgilerin ışığında, esansiyel hipertansiyon, her biri kan basıncı üzerinde küçük etkilere sahip çok sayıda genin katılımının söz konusu olduğu poligenik bir bozukluktur denilebilir. Çevresel faktörlerin çeşitli genlerle etkileşimi, olaylar zincirini başlatarak kalıcı hipertansiyona neden olabilmektedir. (22)

Hiperaldosteronizm ve Liddle Sendromu gibi sekonder hipertansiyonun bazı nadir formlarına, monogenetik anormalliğin neden olduğu anlaşılmıştır. Güçlü aile hikayesi olan erken başlangıçlı hipertansiyonda monogenik formdan şüphelenilmelidir. (23) Günümüzde hipertansif hastaların çocukları ve kardeşleri taranmalı, bu kişilere sigara, inaktivite, aşırı

sodyum tüketimi gibi hipertansiyon ve kardiyovasküler riski artıran çevresel faktörlerden uzak durulması önerilmelidir. (20)

2.1.3 Çevre

Sigara: Sigaradaki tütün, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyararak kan basıncını geçici olarak yaklaşık 7/4 mmhg artırabilir, böylece sigara içicilerinin günlük ortalama kan basıncı yükselmektedir. Ek olarak sigara, nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini artırarak hipertansiyona katkıda bulunur. (24)

Kafein: Vazodilatatör adenozin reseptörlerini bloklayarak ve plazma noradrenalinini artırarak kan basıncını akut olarak yükseltir ve bu yanıt hipertansiflerde daha fazla olma eğilimindedir. (25)

Beslenme: Tuz; vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, plazma hacminde artış gibi mekanizmalarla kan basıncını yükseltmektedir. Klinik çalışmaların çoğunda tuzlu diyetin, kan basıncını yükseltmenin ötesinde hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bu hasar inmeyi de içeren hipertansif ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açmaktadır. (26) Meyveden eksik beslenme ve aşırı kalori alımı hipertansiyonun diğer önemli nedenlerindedir. Hipertansiyon prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğrusal ilişki gösterir ve hipertansiyon vakalarının %50 den fazlası obezite kaynaklıdır. Toplum sağlıklarını içeren kanıtlar, diyetle potasyum ile kan basıncı arasında ters ilişki göstermektedir. Düşük potasyumlu diyet de, hipertansiyon ve inme için risktir. (26)

2.1.4 Nöral Mekanizma

Genç hipertansiflerde dolaşımdaki katekolamin seviyelerinde yükselme, periferik postganglionik sempatik sinir uyarılmasında artış, daha yüksek kalp atım hızı ve alfa agonistlere karşı vasküler reaktivitede artma eğilimi vardır. Bu değişiklikler, renin salınımının da uyarılması ile arteriyoller ve venöz konstriksiyona yol açarak ve kalp debisini artırarak kan basıncını yükseltebilir. Sempatik hiperaktivite primer hipertansiyonda ve obezite, uyku apnesi, erken tip II diyabet, insülin direnci, kronik böbrek hastalığı ve kalp yetersizliği gibi hipertansiyonla ilişkili durumlarda saptanmaktadır. (20)

Sempatik sinir sisteminin fiziksel ve duygusal stres karşısında, kısa sürede kan basıncını ayarladığı bilinmektedir. Renal sempatik sinirlerin sürekli aktivasyonu, sodyum tutulumunu artırarak uzun dönem kan basıncı regülasyonunu etkileyebilir. Noradrenalinin alfa 1 adrenoreseptör üzerindeki etkisi kardiyak ve vasküler düz kas hipertrofisine neden olur.

Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sempatik nöral aktivite artmıştır ve bu durum daha fazla hipertrofiye ve ani kardiyak ölüme yatkınlık yapmaktadır.

2.1.5. Hormonal Mekanizma

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu; renal sodyum birikimi, endotel hücre disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve yeniden şekillenme ile nihai hipertansiyona katkıda bulunan en önemli mekanizmalardır. (27)

Sadece jukstaglomeruler hücrelerden üretilen bir proteaz olan renin, karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e ayırır. Akciğerde daha bol olmak üzere kalp ve sistemik damarlarda da bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından anjiyotensin I, anjiyotensin II ye dönüştürülür. Anjiyotensin II'nin protein G ilişkili anjiyotensin II tip-1 reseptörleri ile etkileşmesi; vazokonstriksiyon, reaktif oksijen türlerinin oluşması, vasküler enflamasyon, vasküler ve kardiyak yeniden şekillenme ve esas mineralokortikoid olan aldosteron üretimi gibi hipertansiyona katkıda bulunan ve hipertansif uç organ hasarını hızlandıran bir çok hücrenel süreci aktive eder. Aldosteron, anjiyotensin 2, renin ve prorenin damar hasarı ve hipertansiyona neden olan bir çok sinyal yolunu aktive ettiklerine dair kanıtlar artmaktadır. (27)

Anjiyotensin 2 aldosteron salgılanması için birincil uyarandır, dolayısıyla değişken sodyum alımına ve hacim yüküne karşı mineralokortikoid yanıtlara aracılık eder. Sodyum alımı azaldığında veya etkili plazma hacmi düştüğünde, renin aracılı anjiyotensin 2 deki artış aldosteron salgılanmasını uyarır, dolayısıyla renal sodyum ve su tutulumundaki artışın bir kısmından sorumludur. (28)

Primer hipertansiyona, düşük/baskılanmış plazma renin aktivitesinin eşlik etmesi beklenebilir. Geniş hipertansif popülasyonlar tarandığında ise sadece %30 u düşük renin aktivitesine sahipken, %50 si normal seviyelere, kalan %20 si de yüksek seviyelere sahiptir (28). Bunu açıklayabilecek en ilgi çekici kavramlardan biri olan nefron heterojenitesi kavramına göre; afferent arteriyoller daralma nedeni ile normal ve iskemik nefronlardan aşırı renin salınımı, reninin total kan seviyesini arttırabilmekte ve primer hipertansiyonlu hastalarda normal veya yüksek renin seviyelerine yol açabilmektedir. (29)

2.1.6. Vasküler Mekanizma

Poussille kanununa göre, kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters ilişkilidir. Bu yüzden damarlardaki değişikliklerin kan basıncı üzerine normal etkileri vardır. (28)

Kan damarları endoteliumu vasküler sağlık için kritiktir. Fonksiyonu bozulmuş endotelium, hipertansiyon ve diğer risk faktörleri için ayırt edicidir. Bu endotelium, NO gibi endotel

kaynaklı gevşeme faktörlerinin yetersiz salınımı ve yine endotel kaynaklı – konstriktör, proinflamatuvar, protrombotik - endotelin ve büyüme hormonlarının aşırı salınımı ile karakterizedir. Tüm kan damarlarının endoteli, nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi salgılar. NOS aktivasyonu ile NO komşu vasküler düz kas hücrelerine yayılır ve vazodilatasyon ile sonlanan G-kinaz serisini aktive eder. Bu yüzden NO eksikliğinin hipertansiyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir. NO'yu baskılayan reaktif oksijen türlerinin oluşumu endotel hücre disfonksiyonunun mekanizmalarındandır ve kronik yükseklikleri hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet ile ilişkilidir. (30)

İki ana reaktif oksijen olan superoksit radikali ve hidrojen peroksidin aşırı üretimi hücre büyümesi, fibrozis, enflamasyon ve sonucunda vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Media kalınlığının lümen çapına oranla artışı hipertansif yeniden şekillenmenin ayırıcı özelliğidir. Damar içi basınç artışı, sempatik sinirler ve anjiyotensin 2 nin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin oluşumu hipertrofik yeniden şekillenmenin anahtarıdır. (26)

Damarlardaki yeniden şekillenme hipertansiyonun erken dönemlerinde başlayabilir ve yüksek kan basıncının sonucu olduğu kadar nedeni de olabilir. Antihipertansif tedavi, vasküler yeniden şekillenmeyi engellemeden ve geri döndürmeden, endotel hücre fonksiyonunu düzeltmeden, vasküler enflamasyonu azaltmadan ve nörohormonal aktivasyonu ortadan kaldırmadan tam bir kardiyovasküler koruma sağlayamaz. (31)

2.1.7. Sodyum Retansiyonu

Önemli miktarda bulgu, esansiyel hipertansiyon oluşumunda sodyum rolünü desteklemektedir.

Tablo 3 Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

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

1960'larda, Guyton dan başlayarak savunulan görüşe göre, tüm hipertansiflerdeki temel sorun, böbreğin yüksek tuzlu diyet ile alınan aşırı sodyum yükünü atmadaki başarısızlığıdır. (32) Vücutta biriken fazla Na plazma hacmini genişletir, kardiyak debiyi artırır ve sistemik vasküler direnci arttıran otagölatuar cevapları tetikler. Çok tuzlu diyet, kan basıncını yükseltmenin ötesinde, inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve ranal yetersizliğe yol açan hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörüdür. (26)

Hipertansiyonu tetiklemek için aşırı sodyumun bir kısmı böbreklerde tutulmalıdır. Bu tutulumu; nefron sayısında ve fonksiyonunda doğumsal yada edinilmiş yetersizlik, hipertansiyon gelişimi ile kan basıncını normale döndürecek basınç – natriürezisinde eksiklik, afferent arteriyoller vazokonstriksiyon veya intrinsik lümen daralması ile sistemik hale gelen nefron alt popülasyon varlığı gibi teoremler açıklayabilir. (29)

3.1. HEDEF ORGAN HASARI

Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların yaklaşık %5 i koroner kalp hastalığı veya kalp yetersizliği, %33 ü inme , %10-15 i böbrek yetmezliği nedeni ile ölüyor. Ölüm, önemli oranda sorumlu olan hipertansiyon yerine genellikle myokard enfarktüsü veya inmeye bağlandığından, kardiyovasküler hastalıklara neden olan vasküler hasarın oluşumunda hipertansiyonun rolü küçümsenebilmektedir. (28)

Hipertansiyonun erken morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu en sık durum aterosklerozdur. Kontrol altına alınmamış hipertansiyonun patolojik bir göstergesi olan aterosklerozun hızlanması, kardiyovasküler hastalıkların erken ortaya çıkma olasılığını artırır. Küçük damar arterial ve arteriolar sklerozisi kombine sistolik-diyastolik hipertansiyonun sonucu olarak kabul edilirken, büyük damar aterosklerozunun birincil sorumlusu yaşlılar arasında olan sistolik hipertansiyondur. (26)

3.1.1. Kardiyak Tutulum

Hipertansiyon, sol ventrikülde sertleşme ve hipertrofi ile gerilim yükselmesine neden olur. Bu durum koronerlerdeki aterosklerozu hızlandırır, böylece myokard iskemisi olasılığı artar. Dolayısıyla hipertansif hastalarda myokard enfarktüsü, aritmi ve kalp yetersizliği insidansı yüksektir. (28)

Hipertansiyonda en erken kardiyak fonksiyonel değişiklik sol ventrikül diyastolik işlevlerde görülür ve diyastolik işlevlerde bozulma olur. İlk olarak, mitral erken diyastolik dalganın (E) geç diyastolik dalgaya (A) oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzama görülür. (33) Yükselmiş sistemik damar direnci ile ilişkili artıyük artışına yanıt olarak hipertrofi

gözlenebilir. Bir noktadan sonra, düşük koroner vazodilatör kapasite, bozulmuş sol ventrikül hareketleri, anormal diyastolik dolum paterni gibi çeşitli fonksiyonel bozukluklar sol ventrikül hipertrofisine eşlik eder. (34)

Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sürekli ve güçlü bir biçimde ilişkilidir. Sempatik sinir aktivitesini daha fazla aktive eden ajanlar hariç, tüm antihipertansif ilaçlarla yapılan tedavinin, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine neden olduğu gösterilmiştir. Gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır. (35)

Kan basıncı kontrol altına alınmazsa, sol ventrikül hipertrofisinde görülen sistolik-diyastolik fonksiyon değişiklikleri aşikar biçimde kalp yetersizliğine ilerler. Framingham kohortunda, sistolik kan basıncında 20 mmHg'lik yükselme, kalp yetersizliği riskinde %56'lık bir artışa işaret etmiştir. (36)

Ayrıca, hipertansiyon iskemik ve miyokard enfarktüsünün majör risk faktörü olduğundan, sessiz miyokard enfarktüsü prevalansı hipertansif kişilerde anlamlı derecede artmaktadır

3.1.2. Büyük Damar Tutulumu

Hipertansiyon aort diseksiyonu (distalde proximalden fazla), abdominal aort anevrizması, periferik vasküler hastalık için majör risk faktörüdür ve bu hastalığa sahip bireylerin çoğunda bulunur. 65 yaş üstü sigara içicilerde ve ciddi sistolik hipertansiyonu olanlarda abdominal aort anevrizması taraması için bir kez ultrasonografik kontrol önerilmektedir. Büyük hücre arteriti olan Takayasu arteriti hastalarının %50'sinde hipertansiyon mevcuttur. (20)

3.1.3 Serebrovasküler Tutulum

Hipertansiyon, inme ve demansın majör risk faktörüdür ve inmelerin %50'sinde HT saptanmaktadır. Hipertansiyon, özellikle sistolik hipertansiyon, hem iskemik hem de hemorajik inme için majör risk faktörüdür. İnme riskinin en yüksek olduğu grup, izole sistolik hipertansiyonu olan yaşlılardır. (20)

3.1.4 Böbrek Tutulumu

Hipertansiyon, kronik böbrek hastalığında diyabetten sonra en sık risk faktörüdür. Mikroalbuminüri, böbrek hasarının duyarlı erken bir belirteçidir ve sistemik vasküler hastalığı yansıttığından kardiyovasküler hastalıkların güçlü, bağımsız bir öngördürücüsüdür. Mikroalbuminüri ile kendini gösteren intraglomeruler hipertansiyonu yansıtan yapısal hasar

ve fonksiyonel düzensizlikler çoğu hipertansif hastada gözlenebilir. Hipertansif hastalardaki mikroalbüminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur. (37)

Hipertansiyon böbrekte nefroskleroza yol açar ve nefroskleroz ilerledikçe, plazma kreatinin seviyesi yükselmeye başlar ve kaçınılmaz olarak böbrek yetersizliği gelişebilir. Hipertansif hastalarda böbrek hastalığı varlığı, kardiyovasküler olay riskini dramatik bir şekilde arttırmaktadır. Kronik böbrek hastalığı olan çoğu hipertansif hasta kronik hemodiyaliz ihtiyacı gelişmeden, kardiyak atak veya inmeden dolayı kaybedilir. (20)

3.1.5 Göz Tutulumu

Hipertansif göz tutulumunda fundusta anlamlı değişiklikler meydana getirir. Fundustaki vasküler değişiklikler, hem hipertansif retinopatiyi hem de aterosklerotik retinopatiyi yansıtır. Her iki olay önce arteriyoller lümen daralmasını ve arteriyoller duvar kalınlaşmasını tetikler (evre 1-2). İlerleyici hipertansiyon, hemoraji ve eksuda olarak görülen küçük damar rüptürünü ve sonunda papilla ödemi tetikler (evre 3-4). Evre 3 ve 4 değişiklikler hipertansiyonun malign formunun göstergesi iken, hafif değişiklikler koroner arter hastalık riski ile orantılı bulunmuştur. (28)

4.1. İKİNCİL HİPERTANSİYON

Belirlenebilir bir nedeni olan hipertansiyon ikincil hipertansiyon olarak adlandırılır ve tüm hipertansif hastaların %5-10 unu oluşturur. İkincil hipertansiyonun en yaygın nedenleri arasında böbrek ve endokrin sistem hastalıkları yer almaktadır. Nadir görülmesine rağmen ikincil hipertansiyonu tanımak önemlidir, çünkü altta yatan hastalık tedavi edildiğinde yüksek kan basıncının tamamen normale döndüğü veya daha kolay kontrol edildiği gösterilmiştir (37). Ancak hipertansiyon ile başvuran her hastada, ikincil hipertansiyon için tanısal girişimlerde bulunmak doğru bir yaklaşım değildir ve oldukça da pahalıdır. Öykü fizik muayene ve rutin laboratuvar tetkiklerinde ikincil hipertansiyonu düşündüren bulguları olan hastalarda ileri tanı yöntemlerinin uygulanması gerekmektedir. (39)

İkincil hipertansiyonun sık görülen nedenleri:

- ***Böbrek hastalıkları:*** Akut/kronik glomerulonefrit, Diyabetik nefropati, Polikistik böbrek hastalığı, Obstruktif üropati, Travma, Tümör, Radyasyon nefriti, Piyelonefrit, Renal arter stenozu, İntrarenal vaskülit, Renal arter trombozu/embolisi, Renal arter anevrizması, Liddle sendromu, Gordon sendromu, Renin salgılayan tümörler

- ***Endokrin bozukluklar:*** Primer hiperaldosteronizm, Konjenital adrenal hiperplazi, Feokromositoma, Cushing sendromu, Hipotiroidi/hipertiroidi, Hiperparatiroidi, Akromegali

-Nöropsikolojik bozukluklar: Kafa içi basınç artışı, Obstruktif uyku apnesi, Kuadripleji,

-ilaç/madde: Eksojen hormonlar, Siklosporin, Eritropoetin, Kokain, Amfetamin

-Diğer nedenler: Aort koartaksiyonu, Gestasyonel, Alkol, Polisitemia vera, Aort yetersizliği, Paget hastalığı, Beriberi, Arteriovenöz fistül, Aort sertleşmesi

Tablo 4. ESC 2018'e göre ikincil hipertansiyon şüphesini artırması gereken hasta özellikler (5)

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

KBH:kronik böbrek hastalığı

5.1. TEDAVİ

Hipertansiyon tedavisi sadece kan basıncını azaltmayı değil, yüksek basınca eşlik ettiği bilinen kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesini de amaçlar. Kan basıncı düşme derecesiyle uyumlu olarak kardiyovasküler mortalite ile myokard enfarktüsü ve inme morbiditesinde azalma kanıtlanmıştır. Randomize kontrollü çalışmalarda, aynı kan basıncı düşüşünde yüksek riskli hastalar düşük riskli hastalardan daha fazla fayda ve korunma görmüştür. Evre 1 hipertansiyonlu bir hastanın sistolik kan basıncında 12 mmhg lik azalma, 10 yıllık dönemde tedavi edilen her 11 hastada 1 ölümü engelleyecektir. Kardiyovasküler hastalık veya hedef organ hasarı olanlarda ise tedavi edilen her 9 hastada 1 ölüm engellenecektir. (28)

Daha yoğun kan basıncı kontrolü, yararının ispatlanamamış olması bir yana, maliyette ve olası yan etkilerde artışa da neden olmaktadır. (20)

5.1.1 Yaşam tarzı değişiklikleri

Olumsuz yaşam tarzı hipertansiyon gelişiminde temel rol oynayabilmektedir. Bu yüzden, yaşam tarzı değişiklikleri tüm hipertansif hastalar için endikedir; hatta 120/80 mmhg üzeri tüm kan basınçlarında yaşam tarzı değişikliği şiddetle önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyon gelişimini durdurmasa da geciktirmektedir. (20) Bununla birlikte, yaşam tarzı

önlemlerinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlediği kanıtlanamamıştır ve uzun süreli uyum düzeyi düşüktür. Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle risk düzeyi yüksek hastalarda ilaç tedavisine başlamayı gereksiz şekilde geciktirilmemelidir. (39)

Tablo 5. Hipertansiyon için önerilen yaşam tarzı değişiklikleri (5)

Tuz kısıtlaması (<5 g/gün) önerilir
Alkol tüketiminin aşağıdaki miktarlarda sınırlandırılması önerilir -Erkekler için haftada 14 birimden az -Kadınlar için haftada 8 birimden az
Sebze, taze meyve, balık, sert kabuklu yemişler; doymamış yağ asitlerinin (zeytinyağı) tüketiminin artırılması, kırmızı et tüketiminin düşük düzeyde tutulması ve az yağlı süt ürünlerinin tüketilmesi önerilir
Obeziteden (VKI>30 kg/m ² ya da bel çevresi erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm) kaçınmak için kilo kontrolü gereklidir ve KB ve KV riski azaltmak için sağlıklı bir VKI (yaklaşık 20-25 kg/m ²) ve bel çevresi değerleri (erkeklerde <94 cm, kadınlarda <80 cm) hedeflenmelidir.
Düzenli aerobik egzersiz (ör: Haftada 5-7 gün en az 30 dk orta derecede dinamik egzersiz) önerilir.
Sigaranın bırakılması ve destekleyici yaklaşımlar ile birlikte sigarayı bırakma programlarına yönlendirme önerilir.
Bir defada fazla miktarda içki içilmesi önerilmez

VKI: vücut kitle indeksi KB: kan basıncı KV: kardiyovasküler

5.1.2. İlaç tedavisi

Karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalar, kan basıncındaki düşüş açısından, farklı ilaç sınıfları arasındaki kardiyovasküler morbidite ve mortalite insidansındaki farklılıkların küçük olduğunu göstermekte, dolayısıyla yararlarının büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir. (26)

Hipertansiyonun rutin tedavisi için beş ana ilaç sınıfı önerilir: ACE inhibitörleri, ARB'ler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretikler (klortalidon ve indapamid gibi tiazid ve tiazid benzeri diüretikler) önerilir.

Tablo 6. Hipertansiyon için ilaç tedavisi stratejisi (5)

Tüm antihipertansif ilaçlar arasında, ACE inhibitörleri, ARB'ler; beta blokerler; KKB'ler ve diüretikler (klortalidon ve indapamid gibi tiazid ve tiazid benzeri diüretikler) RKÇ'lerde KB ve KV olayları azaltmada etkili oldukları gösterilmiş ilaçlardır ve bu nedenle antihipertansif tedavi stratejilerinin temeli olarak endikedirler.
Kombinasyon tedavisi çoğu hastada başlangıç tedavisi olarak önerilir: tercih edilen kombinasyonlar: bir KKB ya da diüretikle konbine bir RAS blokerinden (ACE inhibitörü ya da ARB) oluşur: Beş ana sınıfın diğer kombinasyonları da kullanılabilir.
Anjina, geçirilmiş myokard enfarktüsü, kalp yetersizliği ya da kalp hızı kontrolü gibi belirli klinik durumlar olduğunda, beta blokerlerin diğer ana ilaç sınıflarından herhangi biriyle kombine edilmesi önerilir.
Antihipertansif tedaviye ikili ilaç kombinasyonu, tercihen bir tek hap kombinasyonu (THK) ile başlanması önerilir: İstisnalar; kırılğan yaşlı hastalar ve düşük risk altındaki evre 1 hipertansiyonu (özellikle SKB<150 mmhg ise) olan hastalardır.
İki ilaçlı bir THK ile KB kontrol altına alınamıyorsa, bir RAS blokeri + KKB + tiazid/tiazid benzeri diüretikten oluşan üç ilaçlı bir kombinasyon, tercihen bir THK önerilir.
Üç ilaçlı bir kombinasyon ile KB kontrol altına alınmıyorsa, tedavinin spironolakton yada tolere edemiyorsa, amilorid gibi diğer diüretikler ya da diğer diüretiklerin yüksek dozları, bir beta bloker ya da bir alfa bloker eklenerek güçlendirilmesi önerilir.
İki RAS blokerinin kombinasyonu önerilmez.

ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim ARB: anjiyotensin reseptör blokeri KB: kan basıncı KKB: kalsiyum kanal blokeri KV: kardiyovasküler RAS: renin-anjiyotensin sistemi RKÇ: randomize kontrollü çalışma SKB: sistolik kan basıncı THK: tek hap kombinasyonu

6.1. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Tedaviye uyumu doğrulanmış hastalarda, önerilen tedavi stratejisi ofis KB yi 140/90 mmhg nin altına düşüremediğinde ve yetersiz KB kontrolü AKBÖ yada EKBÖ ile doğrulandığında, hipertansiyon tedaviye dirençli olarak tanımlanır

Önerilerin tedavi stratejisi, uygun yaşam tarzı girişimlerini ve bir diüretik ve tipik olarak bir ACE inhibitörü yada ARB ve bir KKB den oluşması gereken üç yada daha fazla ilacın optimal yada en iyi tolere edilen dozlarıyla tedaviyi kapsamalıdır. Yalancı dirençli hipertansiyon ve hipertansiyonun ikincil nedenleri dışlanmış olmalıdır. (5)

6.1.1.Yalancı Dirençli Hipertansiyon Nedenleri

- Reçetelenen ilaçlara yetersiz uyumlu
- Beyaz önlük fenomeni: Ofis KB yüksek, ancak AKBÖ ya da EKBÖ ile KB kontrol altında
- Yetersiz ofis KB ölçümü tekniği: Kol çevresine göre çok küçük manşonlar KB nin yanlış biçimde yüksek çıkmasına neden olabilir

-Belirgin brakial arter kalsifikasyonu: Genellikle arterleri ileri derecede kalsifiye olmuş yaşlı hastalarda

-Klinisyen ataleti: KB düşürücü ilaçların yetersiz dozda verilmesi yada uygun olmayan kombinasyonlarıyla sonuçlanır. (5)

6.1.2. Dirençli Hipertansiyon Tedavisi

-Yaşam tarzı önlemlerinin (özellikle tuz kısıtlaması) güçlendirilmesi.

-Mevcut tedaviye düşük doz spironolakton eklenmesi.

-Ya da spironolakton tolere edilemiyorsa, eplerenon, amilorid, yüksek doz tiyazid/tiyazid benzeri diüretik ya da kıvrım diüretiği ile daha ileri diüretik tedavisinin eklenmesi

-Ya da bisoprolol ya da doksazosin eklenmesi (5)

7.1. DİYASTOLİK FONKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİYASTOLİK KALP YETMEZLİĞİ

7.1.1. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu

Diyastolik kalp yetersizliği, kalp yetersizliği semptom ve bulguları ile karakterize, ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu, diyastolik disfonksiyonun olduğu bir klinik sendromdur. Kavramsal perspektifte diyastolik kalp yetersizliği, ventriküler kavitenin diyastol sırasında, uygun stroke volüm için yeterli kan volumünü alamamasıdır. Bu anormallik, ventriküler relaksasyonun azalması ve/veya ventriküler sertliğin artması sonucu olmaktadır. (40) KY'de, tipik olarak hastalarda görülen özellikler: Tipik olarak dinlenme ya da egzersiz sırasında nefes darlığı ve/veya halsizlik gibi KY semptomları, pulmoner konjesyon ya da ayak bileklerinde ödem gibi sıvı retansiyonu bulguları, dinlenme sırasında kalpte yapısal ya da işlevsel bir anormalliği işaret eden objektif bir kanıtın olmasıdır.

Diyastolik kalp yetersizliği yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %5-8 kadardır. Buna karşın sistolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %10-15 kadardır; oysa aynı yaştaki kontrol grubunda yıllık mortalite % 1'dir. Diyastolik kalp yetersizliği hastalarında prognozu, aynı zamanda hastalığın altında yatan patofizyolojiye de bağlıdır. Koroner arter hastaları

dışlandığında diyastolik kalp yetersizliğinin yıllık mortalitesi yaklaşık olarak %2-3'tür. (41,42) Prevelansın belirlenmesinde yaş en önemli etkenlerden biridir. Giderek artan veriler gösteriyor ki, 70 yaşın üzerindeki hastalarda diyastolik ile sistolik kalp yetersizliğinin prevalansları hemen hemen eşittir. (43,44)

619 hastanın dahil edildiği, New York Heart Failure Registry' sinde, kalp yetersizliğinden dolayı hastaneye yatırılmış, ejeksiyon fraksiyonu % 50 ve üzerinde olan hastaların % 73' ünün kadın olduğu, ortalama yaşlarının 70 olduğu ve bu hastalarda hipertansiyonun %78, sol ventrikül kitlesinde artışın %82, diyabetin % 46 ve obezitenin % 46 oranında görüldüğü saptanmıştır.(45) Diyastolik kalp yetersizliği tanısı olan hastaların morbiditesi oldukça yüksektir; yine bunların polikliniğe başvuruları ve hastaneye yatışları siktir. Bir yıllık hastaneye yeniden başvuru oranları yaklaşık %50'dir. Morbidite oranı hemen hemen sistolik kalp yetersizliği ile aynıdır (43,44). Diyastolik kalp yetersizliği; hipertansiyon, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati, iskemik kalp hastalığı, amiloid kalp hastalığı ve normal yaşlılık ile ilişkilidir (46,47). Asemptomatik diyastolik disfonksiyon, semptomatik hastalıktan daha yaygındır. Semptomlar ortaya çıktığında, sistolik disfonksiyon semptomlarından ayırt edilemez. Diyastolik kalp yetersizliğinin en erken bulgularından birisi egzersiz dispnesidir (48). Artmış kavite sertliği dolayısı ile diyastolik disfonksiyonu olan hastalar egzersiz sırasında diyastol sonu volümünü artıramazlar (49). Bunun sonucunda stroke volüm uygun şekilde artmaz ve pulmoner venöz konjesyon olur (48,49). Sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda egzersiz intoleransı, doluş basınçlarının artması ve stroke volümünün düşmesine bağlıdır; bunun sonucunda iskelet kaslarının metabolizmasında bozulma ve kas yorgunluğu ortaya çıkar (48,49). Genellikle miyokardiyal hipertrofi, fibrozis veya iskemisi sonucu, sol ventrikül doluşu yavaş veya yetersiz olup pulmoner venöz konjesyon ile sonuçlanır (49). Bu konjesyon paroksizmal noktöurnal dispne ya da ortopedeki gibi manifest olabilir (40).

Diyastolik kalp yetersizliği tek başına veya sistolik kalp yetersizliği ile kombine halde bulunabilir. Diyastolik ve sistolik kalp yetersizliklerinin çeşitli kombinasyonları mümkündür. Semptomatik kalp yetersizliği ve diyastolik disfonksiyonu olan tüm hastalarda eğer LVEF normal ise izole diyastolik kalp yetersizliği; düşük ise kombine, sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği sözkonusudur (40). Sistolik disfonksiyona sahip kalp yetersizliği hastalarında bile, sol ventrikül doluş basınçları sistolik disfonksiyonun ciddiyetinden bağımsız olarak, egzersiz kısıtlılığının derecesi ile sıkı korelasyon içindedir. Diyastolik disfonksiyon kalp yetersizliği olan

tüm hastalarda vardır; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bakmaksızın diyastolik disfonksiyon, kalp yetersizliğinin şiddetinin ve prognozunun en önemli belirleyici faktörüdür (50).

Kalp yetersizliği hastalarında serum BNP düzeyi ve mortalite, ejeksiyon fraksiyonu veya sol ventrikül dilatasyonu derecesinden ziyade daha çok diyastolik disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Böylece diyastolik disfonksiyonun, ejeksiyon fraksiyonuna bakılmaksızın kalp yetersizliğine önemli düzeyde etki ettiği sonucu çıkmıştır (50). İzole diyastolik kalp yetersizliği olan hastalarda, basınç-volüm ilişkisi diyastol sırasında bozulmuştur; normal diyastolik volüme karşın artmış diyastolik basınç vardır. Ne zaman ki diyastolik basınç fazla yükselirse hastalar küçük eforda veya istirahatte semptomatik olurlar (NYHA III-IV). Tedavi ile diyastolik volüm ve basınç düşürülebilir, hastalar daha az semptomatik hale gelebilir (NYHA II); fakat basınç volüm ilişkisi hala anormaldir (40).

The Working Group for European Society of Cardiology' e göre primer diyastolik kalp yetersizliği için üç tane kriterin eş zamanlı olması gerekmektedir:

1. Kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının olması, 2. Normal ya da hafif anormal sol ventrikül sistolik fonksiyonu, 3. Kanıtlanmış anormal sol ventrikül relaksasyonu, doluşu, diyastolik gerilebilirliği veya sertliği (48). Bazı araştırmacılar daha pratik olması açısından diyastolik kalp yetersizliği tanısının diyastolik disfonksiyon kriterleri aramadan, aşağıdaki iki kriteri karşılaması halinde konulabileceğini ileri sürmüşlerdir:

1. Framingham kriterlerine göre kalp yetersizliği semptom ve bulgularının olması, 2. sol ventrikül LVEF>%50 olması (51).

7.1.2. Fizyopatoloji

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların büyük bölümünde altta yatan patoloji sistolik fonksiyon bozukluğu iken, son yıllarda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında diyastolik fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (52). Kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastaların %30-50'sinin sistolik fonksiyonları normaldir ve kliniğe sebep olan patoloji diyastolik disfonksiyondur (53).

Diyastolik fonksiyonların ve LV dolum basıncının belirlenmesinde Doppler ekokardiyografi en önemli tanı yöntemidir (54).

7.1.3. Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması

a) Hücresel Mekanizmalar: Hücresel diyastol, ATP hidrolizi ve aktin-miyozin çapraz bağlarının ayrılıp sarkomerik gevşemeye izin vermesi ile başlar. Bu olay sarkoplazmik kalsiyum re-uptake artışı sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile oluşur. Bu hücresel olaylar miyokarddaki bazı hücrelerde aktif kasılma işlemi halen devam etmekteyken gerçekleşir. Bu sebeplerle LV basıncı halen yükselmeye devam ederken hücresel diyastol başlamış olur. Hücresel diyastolik disfonksiyon, ATP hidrolizindeki azalmaya ve sonrasında bozulan kalsiyum uptake'ı ile aktin-miyozin ilişki süresinin uzamasına bağlıdır (54).

b) Mekanik Mekanizmalar: Mekanik diyastol izovolumetrik relaksasyon (gevşeme) fazında sol ventrikül basıncındaki azalmayla başlar. Bu durum metabolik olarak aktif bir dönemdir ve önemli sayıdaki miyokard hücresinin hücresel diyastole girmesini gerektirir (53). Sol ventrikül içinde basınç hızla düşmeye devam eder ve basınç sol atriyum basınç değerinin altına düşünce mitral kapak açılır. Normal kalpte mitral kapak açılması sonrası ventrikülün emme etkisi ile erken hızlı doluş gerçekleşir. Bu süreç tüm diyastolün 1/3'lük süresini kaplar ve perikardiyum ve miyokardiyumun fibroelastik özelliklerine bağımlılık gösterir. Sonrasında gerçekleşen atriyal sistol ile sol ventrikül doluşu tamamlanır. Hücresel diyastolde meydana gelen bozulma diyastolik doluşun bu iki aşamasını da bozar (54). Miyokardiyal fibrosis veya infiltratif hastalıklar miyokard katılığını artırıp pasif doluşu bozar (54). Diyastolik doluş sırası ile gevşeme, doluş ve atriyal kontraksiyon fazları ile gerçekleşir ve bu fazlardan herhangi birinde meydana gelen bozulma diyastolik disfonksiyona neden olur. Normal koşullarda sol ventrikülün %80'i erken diyastolde miyokard gevşemesi ile dolarken, atriyal sistolün diyastolik doluşa katkısı %15–20 dir (55).

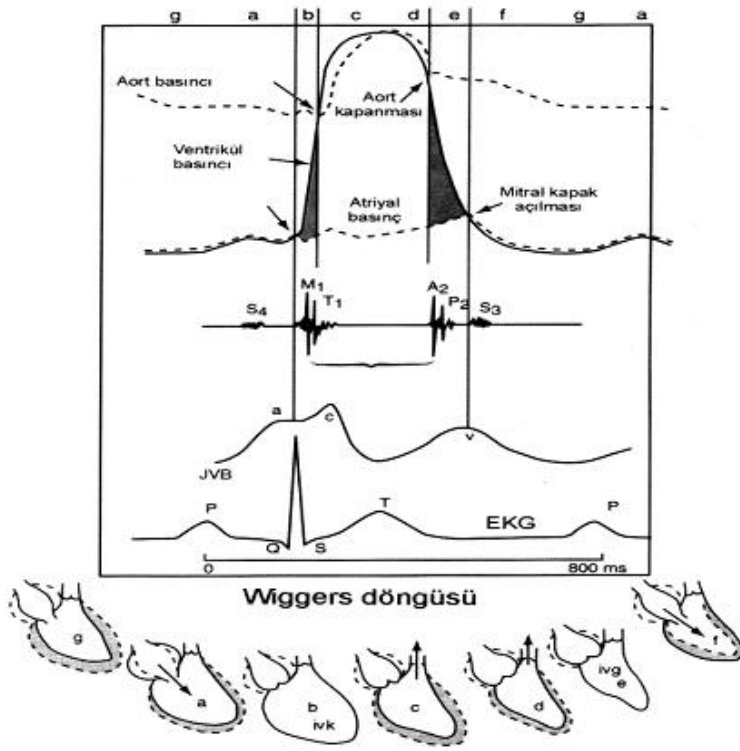
Fizyopatolojik Temeller: Her bir kalp atımı kontraksiyon, relaksasyon ve doluş fazı olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Kontraksiyon fazı sistole ait iken diğer fazlar diyastole aittir. Bu sıralama Wiggers tarafından tanımlanmıştır ve Wiggers döngüsü olarakta anılır (56). (Şekil 1)

Sistolik Faz: Kalpte toplanan kanın periferde atıldığı B-C bölümlerinden oluşur. (B), ejeksiyon öncesi fazdır ve izovolümetrik kasılma zamanı (İVKT) olarakta anılır ve

atriyoventriküler kapakların kapanması yani EKG'deki R dalgası pik noktasından veya birinci kalp sesinin başlangıcı ile başlar ve aort kapağının açılması ile sonlanır bu süre içinde hacim değişikliği olmaksızın basınç artışı meydana gelir. (C), aort kapağının açılması ile kapanması arasındaki ejeksiyon fazıdır. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyon, pikten sonraki bölüm geç ejeksiyondur (56,57).

Diyastolik Faz: Miyokardiyumun gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) özellikleri belirleyicidir (56,57).

a)Gevşeme: Kontraktıl elemanların çözülmesi ve miyofibrillerin kontrakte olmadan önceki uzunluklarına dönüşüdür. Na-K ve Ca pompalarının görev aldığı enerjiye gereksinim gösteren aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında oluşan sistolik gevşemedir (D), izovolümik gevşeme zamanı (E) (İVRT) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına değin geçen zamanı temsil eder. Gevşemeyi belirleyen indeksler $-dP/dT$ (pik negatif dP/dT), IVRT ve Tau'dur. $-dP/dT$ katetrisasyon sırasında ölçülebilen bir indeks olup aortik kapağın kapandığı andaki sol ventrikül basıncındaki ani düşüşü yansıtır. Aort ve sol ventrikül basınçlarından etkilenmesi nedeni ile değeri sınırlıdır. IVRT, PW Dopplerle tayin edilebilir ve LV volümü sabit kalmak koşulu ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamanı yansıtır. PW Dopplerde ise aortik akımın bitişi ile mitral diyastolik akımın başlangıcı aralığında geçen süredir. Aort kapağı kapanması ve mitral kapak açılması üzerine etkisi olan bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı bu süreyi kısaltır. Tau olarak da bilinen gevşeme zaman sabiti invaziv olarak ya da PW Doppler ile hesaplanabilir ve ön yükten etkilenmediği için oldukça değerlidir (56,58).



Şekil 1. Kalp Döngüsü (Wiggers)

b) Esneyebilirlik: Mitral kapağın açılması sonrasında ventrikül doluşu için gereken LV'nin pasif özelliğidir. Frank-Starling kanununa göre kalp ne kadar çok gevşer ve eserse o kadar iyi kasılabilir. LV basıncındaki değişime karşı LV volümündeki göreceli değişimi yansıtan dV/dP pasif esneyebilirlik indeksidir. Esneme azaldığında aynı diyastolik volumü sağlayabilmek daha fazla basınç gerektirmektedir. Odacık katılığı (chamber stiffness) ve miyokardiyal katılıktaki artış esneyebilme özelliğini azaltır (56,58). Perikard hastalıkları (tamponad, konstrüksiyon), kapak hastalıkları (akut aort ve mitral yetersizliği, aort stenozu), kalp dışı bası durumları ve koroner damar tonus artışı gibi durumlar diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Ancak diyastolik disfonksiyonun en sık nedenleri ventrikülün kendisinden kaynaklanan patolojilerdir ve bunlar arasında ise çoğunluğu hipertansif kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun ventrikül kaynaklı nedenleri tablo 1'de özetlenmiştir (57,59).

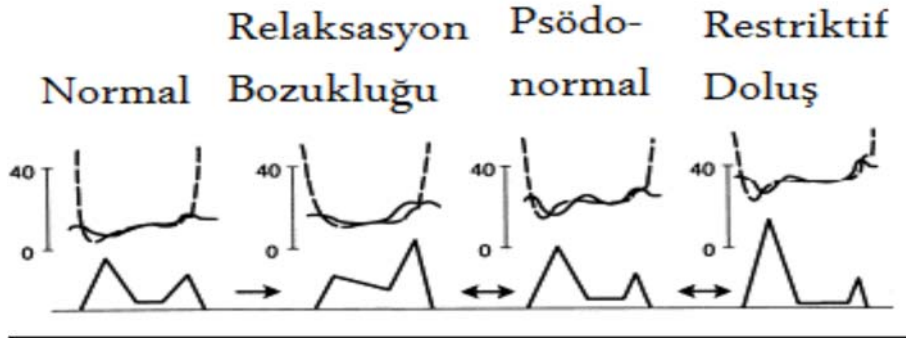
Tablo 7. Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri

<p>Basınç yüklenmesine sekonder hipertrofi ve fibrozis</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hipertansif kalp hastalığı2. Aort Stenozu <p>İskemik kalp hastalığı</p> <ol style="list-style-type: none">1- Akut miyokardiyal iskemi2- Kronik koroner arter hastalığı <p>Kardiyomiyopatiler</p> <ol style="list-style-type: none">3. Hipertrofik4. İnfiltratif (amiloidozis, hemosiderinozis vb.)5. Restriktif

Sol ventrikül kavitesi sertliği ve kompliyansı: Sol ventrikül doluşu diyastol boyunca gerçekleşir ve sol ventrikül doluşu ile birlikte sol ventrikül basıncı da yükselir. Diyastolik kavite sertliğini değerlendirmek için farklı metodlar denenmiştir (60). Basit bir metod, sol ventrikülün diyastolik basıncı ile volumünün ilişkisine dayanan bir metoddur (61). Sol ventrikül basınç-volum grafiği “exponensial” dir (62); böylece ventrikül volümü artığı sırada, ventrikül sertliği (dp/dv) artar; halbuki kompliyans (dv/dp) düşer(şekil-2) (61).

LV diyastolik disfonksiyonda genellikle hastalık sürecinin ilk bozukluğu relaksasyonda ortaya çıkar. Relaksasyondaki bozukluk mitral akım hızı eğrisinde spesifik değişikliklere yol açar(şekil-4). Bu dönemde sol ventrikül basıncındaki düşüş hızı yavaştır, relaksasyon süresi uzamış olup mid ya da geç diyastole kadar sürebilir. Ventrikül relaksasyonun hızının azalmasından dolayı düşük başlangıç itici kuvveti oluşur ve bu da mitral kapak seviyesinde düşük E hızı ile sonuçlanır. Ventriküler relaksasyon mid ya da geç diyastole kadar sürebilir, bunun anlamı mid diyastolde ventrikülün daha az dolması ve transmitral akım hızı eğrisinin uzaması demektir. Buna karşı kompensatuar olarak atriyal kontraksiyon ile yüksek rezidual

atriyal önyükten dolayı transmitral akım hızı artar, bu da yüksek A hızına neden olur. Böylece anormal relaksasyonu olan kalpte düşük E hızı, yüksek A hızı ve uzamış deselerasyon zamanı vardır. Hastalığın geç evrelerinde kavite kompliyansı düşer ve ortalama diyastolik basıncın yükselmesine yol açar. Sol ventrikül kavite kompliyansının azalması spesifik transmitral akım paternlerini ortaya koyar. Yüksek sol atriyum basıncı mitral kapak açıldığı sırada, erken diyastolde büyük atriyo-ventriküler gradiyente ve sol ventriküle kanın hızlı akışına yol açar. Mitral kapak akım hızı eğrisinde yüksek E dalgası oluşur. Sol ventrikül basıncının hızla yükselmesi ile transmitral akım hızının deselerasyonu hızlı olur. Atriyal kontraksiyon sırasında ileriye yönelik akım hızı yavaş olur, çünkü sol ventrikülün hemen tamamı erken diyastolde dolmuştur. Ayrıca kan volümünün önemli bir kısmı atriyal kontraksiyon ile pulmoner venlere kaçar, çünkü sol ventrikül diyastolik basıncı yüksek olduğundan atriyum büyük önyüke karşı kasılmaktadır (63). Relaksasyon bozukluğu ilerlemiş hastalarda, daha yüksek atriyal basınç ve daha düşük sol ventrikül kompliyansı sonucu diyastolik fonksiyon daha kötüye gitmiştir. Böylece E hızı artar, deselerasyon süresi kısalmır ve bunun sonucunda mitral akım hızı eğrileri normale benzer oluşur (64). Yüksek dolum basınçları ile birlikte normal görünümlü mitral akım paternleri ile ortaya çıkan bu olay psödonormalizasyon olarak adlandırılır (şekil-3).



Şekil-2: Normal doluş ve diyastolik fonksiyon bozukluğu tiplerinin Doppler ile elde edilmiş transmitral akım eğrileri ve kateter ile elde edilmiş basınç eğrilerinin bir arada gösterilmesi. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.

7.1.4. Diğer Tanımlayıcı Terimler

Hafif, orta şiddette ya da şiddetli kalp yetersizliği klinik tabloyu tanımlamada kullanılır. Hafif kalp yetersizliği önemli boyutta dispne ya da halsizlik bulunmaksızın hareket edebilen

hastaları, şiddetli kalp yetersizliği belirgin ölçüde semptomatik olan ve sık sık tıbbi bakım uygulanması gereken hastaları, orta şiddette kalp yetersizliği ise geri kalan hasta grubunu tanımlar.

7.1.5. Prognoz

Kalp yetersizliği, prognozu kötü olan progresif bir hastalıktır. Tüm gelişmelere rağmen semptomların ortaya çıkışından sonra kalp yetersizliği giderek artan mortalite, semptomların ilerleyişi ve tekrarlayan hastaneye yatışlarla karakterize bir tablo çizer. Prognoz genellikle kötüdür ancak bazı hastalar uzun yıllar yaşayabilir(65,66,67,68). Genelde hastaların %50'si 5 yıl içinde ölmektedir. Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %40'ı bir yıl içinde ölmekte ya da yeniden hastaneye yatırılmaktadır. Yatış süresi içinde ölüm oranı %18-30 arasındayken, hastaneden çıktıktan sonra ise bu oran %14'tür. 65 yaş üstünde hastaneye yatan vakalar arasında kalp yetmezlikli hastalar ilk sıradadır. Kalp yetersizliğinde hastaneye yatışların %60'dan fazlası kronik kalp yetersizliğinin dekompanzasyonuna bağlıdır (69).

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma ve kontrol grubu; Celal Bayar Üniveristesi Kardiyoloji Anabilimdalı Polikliniğine 2019 yılında başvuran hastalar arasından seçildi. Çalışma grubu HT tanısı bulunan ve başka kronik hastalığı (KOA, DM, tiroid disfonksiyonu, kronik inflamatuvar hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, koroner arter hastalığı, KBH, kalp yetmezliği gibi...) bulunmayan TTE yapılması ve AKBÖ için endikasyonu olan, gece tansiyon değerlerinde düşüş %10 un üzerinde olan hastalar arasından seçildi. Kontrol grubu ise HT tanısı bulunan ve başka kronik hastalığı (KOA, DM, tiroid disfonksiyonu, kronik inflamatuvar hastalıklar, kollajen doku hastalıkları, koroner arter hastalığı, KBH, kalp yetmezliği gibi...) bulunmayan TTE yapılması için ve AKBÖ için endikasyonu olan, gece tansiyon değerlerinde düşüş %10 un altında olan hastalar arasından seçildi.

AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ (AKBÖ)

AKBÖ ölçümü Risingmed-ABPM Cihazı ile değerlendirildi. Cihaz gündüz saatlerinde (07:00, 22:00 saatleri arasında) ve gece saatlerinde (23:00, 06:00 saatleri arasında) birer saat aryla tansiyon ölçümü yapmıştır. Tüm gün kan basınçları ortalaması, gece ve gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki farklar cihaz tarafından otomatik olarak yapılmıştır.



Resim 1. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazı

TRANSTOTASİK EKOKARDİYOGRAFI

Ekokardiyografik incelemeler General Electric Vivid 3 ekokardiyografi probu ile değerlendirildi.

Çalışma ve kontrol grubuna ekokardiyografi yapıldı. Hastalar sol lateral dekubit pozisyonda değerlendirildi. Hastalar literatürde bulunan standart görüntü pencerelerinden (parasternal uzun aks, parasternal kısa aks, apikal görüntüleme) yararlanılarak kayıt altına alındı ve değerlendirildi.



Resim 2. General Electric Vivid 3 Ekokardiyografi cihazı

Mitral E ve Mitral A velosite

Mitral giriş akım hızı. Apikal dört boşluk görüntüsünde, diyastolde mitral kapakçık uçları arasında örnek hacim (1-2 mm boyutunda) yerleştirildi. Mitral kapakçık uçlarının PW doppler kaydı, diyastolik doluşu tanımlamak için erken diyastolik velosite (E), atriyal kontraksiyon ile birlikte geç diyastolik velosite (A) paterni ölçüldü.

İzovolumetrik relaksasyon zamanı (IVRT)

Aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Apikal dört boşluk görüntüsünde, diyastolde mitral kapakçık uçları arasına örnek hacim (1-2 mm boyutunda) yerleştirildi. Mitral kapakçık uçlarının PW doppler kaydında Aort kapağının kapanmasından mitral kapak açılmasına kadar geçen süre ölçüldü.

Deselerasyon zamanı (DT)

E dalgasının pik noktasından bazal çizgi ile buluştuğu noktaya kadar geçen süredir.

Mitral Anulus Velositeleri (E' ve A')

Bu veositeler , apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulusun mediyal veya lateral kısmına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilmesi ile ölçülmektedir. E' velositesi, myokardiyumun gevşemesini yansıtmaktadır. E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken gelişen göstergesidir. Çalışmamızda lateral anulus E' ve A' velositesi ölçümü alınmıştır.

IV. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS 21 (Statistical Package for Social Sciences) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Temel istatistikler ile hastaların özellikleri özetlenmiş olup, sayısal parametrelerin özetlenmesinde aritmetik ortalama, ±standart sapma; kategorik değişkenlerde ise sayı ve yüzde değerleri kullanıldı. Karşılaştırmalarda tüm değişken gruplarının dağılımını tespit etmek için Kolmogorov-Smirnow testi uygulandı. Normal dağılım gösteren değişkenlerde parametrik; çarpık dağılım gösteren değişkenlere non-parametrik istatistiksel yöntemler kullanıldı. Parametrik test olarak Student T Testi (Independent Sample T Testi) ve Non-parametrik test olarak Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çapraz tablo istatistikleri kullanıldı (Ki-kare). Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

V. BULGULAR

Araştırmaya 1 Ocak 2018 ile 1 Ocak 2019 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerinde değerlendirilen ve çalışmaya dahil olma kriterlerine uygun hastalar alındı. Hipertansif hasta grubu, AKBÖ' ye göre; gündüz ortalama sistolik kan basıncına göre, gece ortalama sistolik kan basıncı %10 veya daha fazla düşenler Dipper HT; gece kan basıncı düşüşü %10'dan daha az olanlar Non-dipper HT olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Dipper hasta grubunda 23, Non-dipper hasta grubunda 24 olmak üzere toplam 47 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterildi.

	Dipper HT		Non-Dipper HT		P değeri
	Sayı	Yüzde(%)	Sayı	Yüzde(%)	
Yaş(yıl)	23		24		0,54
Cinsiyet					
Kadın	14	56	12	50	
Erkek	9	44	12	50	
Sigara içimi	10	43,4	11	45,8	
BMI(kg/m ²)					0,99
Ofis Sistolik KB					0,56
Ofis Diyastolik KB					0,20

Hastalar demografik verilere göre değerlendirildiğinde beden kitle indeksi oranları açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Vücut kitle indeksi (VKİ); dipper grupta ortalama $25,13 \pm 2,8$ kg/m²; non-dipper grupta $25,14 \pm 2,8$ kg/m² idi. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ($p:0,99$)

Dipper grubunda 23 (9 erkek, 14 kadın), non-dipper grubunda 24 (12 erkek, 12 kadın) kişi bulunmaktaydı. Dipper grubunun yaş ortalaması $50,9 \pm 15,1$ iken non-dipper grubunda ise $53,2 \pm 10,6$ idi. Non-dipper grubunun yaş ortalaması ile dipper grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,54$). Muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından dipper ile non-dipper grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p:0,56$ ve $p:0,20$). Dipper gruptaki 23 hastanın 10'u, non-dipper gruptaki 24 hastanın 11'i, sigara içicisiydi.

Gündüz sistolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda $140,5 \pm 7,1$, dipper HT grubunda ise $140,4 \pm 6,0$ olarak belirlendi ($p: 0,97$). Gündüz diyastolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda $79,5 \pm 7,6$, dipper HT grubunda ise $81,3 \pm 12,4$ olarak belirlendi ve p değeri $0,56$ olarak saptandı. Gece sistolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda $135,9 \pm 7,8$ olarak, dipper HT grubunda $122,3 \pm 6,7$ olarak belirlendi p değeri $<0,001$ olarak anlamlı fark saptandı. Gece diyastolik kan basıncı ortalaması Non-dipper HT grubunda $74,9 \pm 6,7$ olarak, dipper HT grubunda ise $74,1 \pm 9,3$ olarak belirlendi ve p değeri $0,72$ saptandı. Hastaların cinsiyetlerine göre yapılan ayrıntılı kan basıncı izleminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

Ekokardiyografik değerlendirme sonucunda, Dipper HT grubunda E/A oranı $0,96 \pm 0,29$ iken Non-dipper grubunda E/A oranı $0,83 \pm 0,18$ olarak saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p:0,30$) Dipper HT grubunda E/Em oranı $10,0 \pm 4,8$ iken Non-dipper grubunda E/Em oranı $9,9 \pm 4,0$ saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p:0,94$) Dipper HT grubunda Dt oranı $204,8 \pm 57,5$ iken Non-dipper grubunda Dt oranı $204,5 \pm 42,3$ saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($0,98$) Dipper HT grubunda IVRT oranı $94,1 \pm 18,2$ iken Non-dipper grubunda IVRT oranı $95,5 \pm 17,2$ saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ($p:0,79$) Dipper HT grubunda mitral E velositesi $0,80 \pm 0,22$ iken Non-dipper grubunda mitral E velositesi $0,74 \pm 0,17$ saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,30$) Dipper HT grubunda mitral A velositesi $0,82 \pm 0,19$ iken Non-dipper grubunda mitral A velositesi $0,87 \pm 0,20$ saptandı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p:0,40$) (Tablo-2)

	Dipper	HT	Non-Dipper	HT	
	Sayı	Ort.+ SS	Sayı	Yüzde	P değeri
E		$0,80 \pm 0,22$		$0,74 \pm 0,17$	$0,30$
A		$0,82 \pm 0,19$		$0,87 \pm 0,20$	$0,40$
E/A		$0,96 \pm 0,29$		$0,83 \pm 0,18$	$0,08$
E/Em		$10,0 \pm 4,8$		$9,9 \pm 4,0$	$0,94$
Em		$0,12 \pm 0,19$		$0,08 \pm 0,02$	$0,28$
Dt		$204,8 \pm 57,5$		$204,5 \pm 42,3$	$0,98$

IVRT	94,1±18,2	95,5±17,2	0,79
Sistolik KB(gündüz)	140,4±6,0	140,5±7,1	0,97
Diyastolik KB(gündüz)	81,3±12,4	79,5±7,6	0,56
Sistolik KB(gece)	122,3±6,7	135,9±7,8	0,00
Diyastolik KB(gece)	74,1±9,3	74,9±6,7	0,72

Korelasyon analizi yapıldı. Yaş ve E/Em arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. (p:0,01; r:0,36) IVRT ve E/Em arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. (p:0,00; r:0,49) IVRT ve Mitral A velositesi arasında pozitif yönde zayıf düzeyde korelasyon saptandı. (p:0,03, r:0,30) IVRT ve Dt arasında pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı. (p:0,00; r:0,53) (Tablo 3)

Dual korelasyon	r	p-Value
Yaş-E/Em	0,36	0.01
IVRT-E/Em	0.49	0.00
IVRT-A	0.30	0.03
IVRT-Dt	0,53	0,00

E/e': transmitral E velositesinin erken diastolic mitral annuler velositeye oranı, IVRT: Interventriküler relaksasyon zamanı, Dt: Deselerasyon zamanı

Çalışmamızda LVDFB oranı NDHT'li grupta % 75, DHT'li grupta % 52,1 bulunmuş ve iki grup LVDFB açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p: 0,104).

Diyastolik Disfonksiyon	NON-DİPPER HT	%	DİPPER HT	%	P değeri*
VAR	18	75	12	52,2	0,104
YOK	6	25	11	47,8	
TOTAL	24	100	23	100	

* Ki-kare analizi

VI. TARTIŞMA

Hipertansiyon tanısı alan hastaların yarısından çoğunda hedef kan basınç değerlerine ulaşılamamaktadır. Hipertansiyon tedavisinin önemli kısıtlılığı gece kan basınç değerlerinin gözden kaçmasıdır. Gece kan basınç değerleri göz önüne alınmadan yapılan hipertansiyon tedavisi eksiktir. Kan basıncı diurnal bir örnek sergiler. Gece uykuda (noktürnal) sempatik aktivitenin azalması ve vagal tonusun artması nedeniyle kan basıncı belirgin olarak düşer ve sabah uyanma ile hızla artar.(70,71) Kan basıncında noktürnal azalmanın, kimilerinde beklenen oranlarda olmadığı rapor edilmiştir. Non-dipper KBP sebebiyle gece artmış kan basınç yüküne maruz kalan hastalarda hipertansiyon ilişkili hedef organ hasarının daha fazla olduğu düşünülmekteydi.(72,73) Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda NDHT lu hastalarda hedef organ hasarının DHT li hastalarla benzer bulunmuştur.(74, 75, 76)

Noktürnal kan basıncı değişikliklerini saptamada, her zaman için ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM), ofis kan basıncı ölçümlerine göre üstün bulunmuştur.

Verdecchia ve ark. hipertansiyonlu hastalar içinde NDHT sıklığının %10-40 arasında olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu oran %51 (24/47) bulundu. Bu oranın daha yüksek bulunmasının hasta grubunun seçiminden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Yapılan pek çok çalışmada DHT ve NDHT hastaları arasında cinsiyet ve yaş ortalaması bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda da bu açılardan benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda dipper grubunda 23 (9 erkek, 14 kadın), non-dipper grubunda 24 (12 erkek, 12 kadın) kişi bulunmaktaydı. Dipper grubunun yaş ortalaması 50,9±15,1 iken non-dipper grubunda ise 53,2±10,6 idi. Non-dipper grubunun yaş ortalaması ile dipper grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,54).

Sigara içimi sonrasında, akut pressör etki etki aracılığıyla 15-30 dk boyunca KB'da 10-15 mmHg lik bir yükselme meydana gelmektedir. Birçok çalışmada, DHT ve NDHT grupları arasında sigara içme sıklığı bakımından anlamlı fark olmadığı ortaya konmuştur. (77) Çalışmamızda da iki grup arasında sigara içme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda dipper gruptaki 23 hastanın 10'u, non-dipper gruptaki 24 hastanın 11'i, sigara içicisiydi.

Obezite diyastolik disfonksiyon bozukluğunun nedenlerinden biridir. Hipertansiyonlu hastalarda DHT ve NDHT'nin VKI ile ilişkisini araştıran çalışmaların çoğunda iki grup arasında VKI açısından fark bulunmamıştır. (78) Çalışmamızda da bu gruplar arasında VKI açısından fark olmaması NDHT'nin diyastolik fonksiyon parametreleri ile ilişkisinin obezite faktöründen bağımsız olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda Vücut kitle indeksi (VKI); dipper grupta ortalama 25,13±2,8 kg/m²; non-dipper grupta 25,14±2,8 kg/m² idi. İki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. (p:0,99).

Ülkemizde DHT ve NDHT'li hastalar içinde LV diyastolik disfonksiyonların sıklığını belirlemek amacıyla yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bir çok araştırmada NDHT li hastalarda LVDFB sıklığının DHT li hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (72) Çalışmamızda LVDFB oranı NDHT'li grupta %75, DHT'li grupta %52 bulunmuş ve iki grup LVDFB açısından anlamlı farklılık göstermemiştir. Bunun bir nedeni çalışmaya alınan hasta sayısının az olması olabilir. Diğer bir neden de non-dipper hipertansiyonun ikincil hastalıklara eşlik etme olasılığıdır. Gece hipertansiyon durumunun uyku apnesi, kronik böbrek hastalığı, bazı endokrinolojik hastalıklar ve otonomik işlev bozukluklarında görülme sıklığı daha yüksektir. Yaptığımız çalışmaya pür hipertansif hastalar alınmış olup uyku apnesi, kronik böbrek hastalığı, endokrinolojik hastalıkların sebebiyet verdiği hipertansiyon, otonomik işlev bozuklukları gibi sekonder hipertansiyonu olan ve eşlik eden başka hastalığı olanlar (DM, kalp yetmezliği, SVO öyküsü, Koroner arter hastalığı vb) çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu açıdan çalışmamız diğer çalışmalardan farklılık arz etmektedir. Bu sonuç genel popülasyonda, non-dipper hipertansiyonda kardiyovasküler olayların yüksek olmasının nedeninin eşlik eden hastalıkların yüksek olmasından kaynaklandığını göstermektedir. Gece yeteri kadar kan basıncı düşüşü sağlanamayan hastaları eşlik eden diğer hastalıklar açısından dikkatlice değerlendirmek gerekmektedir.

Ferrera ve ark. (79) DHT ve NDHT li hasta gruplarının her ikisinde de E dalga hızının ve E/A oranının azaldığını, A dalga hızının ise yalnızca NDHT grubunda anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda bu açıdan iki grup arasında fark bulunmadı. Bununla birlikte gece hipertansiyonu ile kardiyovasküler remodeling arasında ilişki için yeterli kanıt olmadığını ileri süren çalışmalarda vardır. Bu çelişkili sonuçlar hasta gruplarının, diyastolik fonksiyon bozukluğunu etkileyen diğer parametreler (obezite, yaş, cinsiyet, etnik köken, hipertansiyon ciddiyeti vb) açısından uygun dağılım göstermemesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bazı çalışmalarda bildirilen daha belirgin organ hasarı, NDHT den ziyade ortalama 24 saatlik kan basıncının daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ayrıca Son 26 çalışmayı temel alan yakın tarihli bir derlemede, 3.877 hastadan toplam 2.497'sini kapsayan 17 çalışma, DHT durumu ile LVH arasında bir bağlantı için pozitif iken, kalan dokuz çalışma negatif olmuştur. (80) Ayrıca, 1.223 normotansif ve hipertansif birey içeren 19 karşılaştırmalı çalışmadan Fagard ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analizde: Gece vakti kan basıncı, LVH ni göstermede gündüz vakti kan basıncından daha iyi bir öngörücü değildi; LVH'nin gece-gündüz KB farkı ile ilişkisi oybirliği ile sonuçlanmadı ve mevcut olduğunda da zayıf anlamlıydı. (81)

Kontrol sayısının az oluşu ve HT grubunda hastalık süresinin gözönüne alınmayışı kısıtlılık olarak kabul edilebilir. Yaşın dipper grubunda ortalama $50,9 \pm 15,1$ iken non-dipper grubunda $53,2 \pm 10,6$ olması ($p=0,54$), yine cinsiyetin dipper grubunda 23 (9 erkek, 14 kadın), non-dipper grubunda 24 (12 erkek, 12 kadın) kişi bulunması grupların yaş ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark olmadığı grupların uygun dağılımda olduğu gözlemlendi. Bu durum güvenilirlik açısından önem arz etmektedir.

VII. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hipertansiyon, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde önde gelen risk faktörlerinden biridir. Hipertansiyon kalp, periferik damar, beyin, göz ve böbrekleri etkileyerek bu organlarda yol açtığı hasarlar nedeniyle morbiditesi ve mortalitesi yüksek bir hastalık haline gelmiş olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Kan basıncı artışı, inme ve myokard infarktüsü riskini artırır. Hem sistolik ve hem diyastolik kan basıncındaki yükselmelerin koroner arter hastalığı (KAH) riskini artırdığını gösteren pek çok kanıt vardır. Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9,4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden hipertansiyon sorumludur. (82) Türkiye'de erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı kadınlarda %36, erkeklerde %27 ve ortalama %31 olarak bulunmuştur. 4 yıllık insidans hızı ise %21 (>65 yaşta %43) olarak belirlenmiştir. (83) Arteriyal sertliğin ve pulsatil yükün kardiyovasküler hastalıklara, HT ve kalp yetersizliği patofizyolojisine önemli katkısı giderek artan oranlarda anlaşılmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyonun yol açtığı bir hedef organ hasarıdır. Sistolik kan basıncında 20 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncında 10 mmHg yükselme, LVH ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, LVH; inme, akut koroner sendromlar, KY ve ani ölüm riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. LVH hipertansif hastaların yaklaşık %30 unda görülmektedir ve bu oran ciddi hipertansiyonu olan olgularda %90'a ulaşmaktadır. Sistemik arteriyal hipertansiyonda artmış ard yük ve aktive olan nörohormonal mekanizmalara bağlı olarak myosit hipertrofisi, intramyokardiyal koroner arterlerde mediyal hipertrofi ve kollajen birikimi sonucu kalp dokusunda fibrozis gelişir. Tüm bu değişiklikler LVH'ne yol açar. LVH, hipertansif hastalarda morbidite ve mortalitenin bağımsız ön gördürücüsüdür.

Konvansiyonel yöntemlerle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında, AKBÖ ölçümüyle elde edilen kan basıncı değerlerinin, HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede çok daha değerli olduğu gösterilmiştir.

Dublin Sonlanım Çalışmasında kardiyovasküler mortalityi öngörmede AKBÖ, ofis ölçümlerine göre üstün bulunmuştur. Ayrıca gece sistolik kan basıncı değerleri tüm kardiyovasküler sonlanımlar açısından en kuvvetli öngördürücü olarak bulunmuştur.

13.844 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde gece sistolik kan basıncının, gündüz ve ofis sistolik kan basıncı değerlerine göre anlamlı derecede daha öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

PAMELA çalışmasında kardiyovasküler olayları ve ölümü öngörmede; sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncına; gece değerleri ise gündüz değerlerine göre daha üstün bulunmuştur. (84)

Gece uykusu boyunca kan basıncında yeterli olmayan düşüş, hedef organ hasarı ile korelasyon gösterdiği düşünülmekte ve kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Ancak çalışmamızda ve yine başka pek çok çalışmada DHT ve NDHT grupları arasında son organ hasarı açısından fark gösterilememesi prognozu iyileştirmeyecektir. (74,75,76)

Kan basıncının “non-dipper” örneği hipertansif olguların yaklaşık olarak %25’inde görülmekle birlikte sıklığı yaşla artarak yaşlı popülasyonda %50’lere ulaşmaktadır. Diyabet gibi komorbiditelerin eklenmesiyle sıklık yine yükselmektedir. Non-dipper HT’nin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarda otonomik disfonksiyon, kalp hızı değişkenliği bozuklukları, glukoz metabolizma bozuklukları ve vasküler komplikasyonlar daha fazla oranda bildirilmiştir. Öte yandan “non-dipper” olgular yaşam tarzı değişiklikleri dâhil terapötik girişimlere “dipper” olgulardan daha iyi cevap vermektedirler.



VIII. ÖZET

Hipertansiyon sık görülen kardiyovasküler risk faktörlerinden biri olup, yeterli tedavi edilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler, koroner arter hastalığı (KAH) ile hipertansiyon (HT) arasında sıkı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, kan basıncı (KB) yüksekliği KAH, inme ve böbrek yetersizliği gelişimi için majör bağımsız bir risk faktörüdür.

Hipertansiyon tedavisinin önemli kısıtlılığı gece kan basınç değerlerinin gözden kaçmasıdır. Konvansiyonel yöntemlerle elde edilen kan basıncı değerleriyle karşılaştırıldığında, ABPM ölçümüyle elde edilen kan basıncı değerlerinin, HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi öngörmede çok daha değerli olduğu gösterilmiştir.

Gece sistolik kan basıncı değerleri tüm kardiyovasküler sonuçları açısından en kuvvetli öngördürücü olarak bulunmuştur. Gece sistolik kan basıncının, gündüz ve ofis sistolik kan basıncı değerlerine göre anlamlı derecede daha öngördürücü olduğu gösterilmiştir.

Bir çalışmada sistolik kan basıncı diyastolik kan basıncına; gece değerleri ise gündüz değerlerine göre daha üstün bulunmuştur. Gece uykusu boyunca kan basıncında yeterli olmayan düşüş, hedef organ hasarı ile korelasyon göstermektedir ve kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Kan basıncı diurnal bir örnek sergiler. Gece uykuda (noktürnal) sempatik aktivitenin azalması ve vagal tonusun artması nedeniyle kan basıncı belirgin olarak düşer ve sabah uyanma ile hızla artar

Birçok antihipertansif ajanın etki süresi, kardiyovasküler olayların görülme sıklığının en yüksek olduğu gece ve sabah erken saatlerde etkinlik göstermemektedir. Antihipertansif tedavi planında 24 saatlik total kan basıncı yükü göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuçlar göstermektedir ki uyku öncesinde bir antihipertansif ajan kullanımı, gece saatlerindeki kan basıncı düşüş bozukluklarını ve buna bağlı sabah saatlerinde görülen reaktif aşırı yükselmeleri önlemede etkili olabilir. Bu amaçla özellikle α bloker vb. ajanlar ile sabah katekolamin salınımının inhibisyonu veya renin-angiotensin sistem (RAS) blokerleri ile RAS inhibisyonu düşünülebilir. Son olarak gece kan basıncı düşüş bozukluğu olan hastalarda uyku bozukluklarının da eşlik edebileceği akla getirilmeli, hastalar bu yönden de araştırılmalıdır.

IX. SUMMARY

Hypertension is one of the common cardiovascular risk factors and is associated with high morbidity and mortality if not treated adequately. Epidemiological data have demonstrated a close relationship between coronary artery disease (CAD) and hypertension (HT). Otherwise, high blood pressure (BP) is a major independent risk factor for the development of CAD, stroke and renal failure.

An important limitation of hypertension treatment is the overlook of blood pressure values at night. When compared with conventional blood pressure values, ABPM measurement has shown that blood pressure values are much more valuable in predicting HT complications and cardiovascular morbidity.

Night systolic blood pressure values were found to be the strongest predictor of all cardiovascular outcomes. Night systolic blood pressure has been shown to be significantly more predictive than day and office systolic blood pressure values.

In one study, systolic blood pressure was compared to diastolic blood pressure; night values were higher than day values. Inadequate drop in blood pressure during night's sleep correlates with target organ damage and is considered an indicator of poor prognosis.

Blood pressure exhibits a diurnal sample. Blood pressure drops markedly due to decreased sympathetic activity and increased vagal tone during sleep. In the morning, it increases rapidly.

The duration of action of many antihypertensive agents is not effective at night and early morning, when the frequency of cardiovascular events is highest. Total 24-hour blood pressure burden should be considered in the antihypertensive treatment plan.

The results indicate that the use of an antihypertensive agent prior to sleep may be effective in preventing night-time blood pressure drop disorders and the associated reactive overgrowth in the morning. For this purpose, inhibition of morning catecholamine release with α blockers and similar agents or RAS inhibition with renin-angiotensin system (RAS) blockers may be considered. Finally, it should be kept in mind that sleep disorders may be accompanied by night blood pressure drop disorder and patients should be investigated in this respect.

X. KAYNAKLAR

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571-1576.
2. Millar-craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian of blood-pressure. *Lancet* 1978;1: 795-977.
3. O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397-400.
4. Grosso A, Veglio F, Porta M, Grignolo FM, Wong TY. Hypertensive retinopathy revisited: some answers, more questions. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1646-1654
5. Williams B, Mancia G, Spiering W. et. al. 2018 ESH/ESC Guidelines Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2018) 39, 3021-3104
6. Ronald GV. Sytemic Hypertension Mechanisms and Diagnosis. International Edition, 9th Edition. *A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2008: 935-953.
7. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et. al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011, 123.
8. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L et. al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96-104.
9. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Masetti L, Panci G, Lumachi C, Giglio A, Bilo G, Caldara G, Lonati L, Orlandini S, Maracchi G, Mancia G, Gensini GF, Parati G. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hipertension* 2006, 47:155-61
10. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2008;26:1290-9
11. Segura J, Banegas JR, Ruilope LM. Usefulness of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) in Daily clinical practice: data from the Spanish ABPM registry. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41:30-6.
12. Head GA, Mihailidou AS, Duggan KA, Beilin LJ, Berry N, et. al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ*. 2010;340:c1104.
13. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919-1927
14. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A, Mancia G. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni*. *J Hypertens*. 1998 Nov;16(11):1585-92.
15. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et. al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators*. *JAMA* 1999;282:539-546
16. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure

- measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005 Jul;46(1):156-61.
17. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, et. al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006 Mar 7;113(9):1213-25.
 18. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, et. al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1219-29
 19. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et. al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens*. 2014 Jul;32(7):1359-66
 20. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth edition. Saunders, chapter 45-6,2011
 21. Kim JR, Kiefe CI, Liu K, et. al. Heart rate and subsequent blood pressure in young adults: the CARDIA study. *Hypertens* 1999 Feb; 33(2):640-6.
 22. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, Forsberg L, Svensson R, de Faire U, Martin NG, Pedersen NL. Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens*. 2002 Aug; 20(8):1543-50
 23. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001 Feb 23;104(4):545-56.
 24. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, Gattobigio R, Sacchi N, Porcellati C. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens* 1995 Oct;13(10):1209-15.
 25. Bonita JS, Mandarano m, Shuta d, et. al. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacol Res*. 2007 Mar: 55(3):187-98. Epub 2007 Jan 26.
 26. Norman M, Kaplan, Ronald G. Victor. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth edition. Lippincot Williams& Wilkins, chapter 1-3, 2010
 27. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trend Pharmacol Sci*. 2008 Jul;29(7):367-74.
 28. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald's Hearts Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter37-38
 29. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006 Jun;24(6):983-91.
 30. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31 Suppl 2:S170-80.
 31. Butler J. Primary prevention of heart failure. . ISRN Cardiol. 2012

32. He FJ, McGregor GA, Salt, blood pressure and cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* 22:298-305, 2007
33. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, Weidmann P, Delacrétaç E, Allemann Y. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens*. 2001 Feb;14(2):106-13.
34. Kozakova M, de Simone G, Morizzo C, et al. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension*. 2003 Feb;41(2):224-9
35. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 1998 Jan 6-13;97(1):48-54.
36. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D; Framingham Heart Study. 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*. 2003 Jan 7;138(1):10-6.
37. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, Viazi F, Ratto E, Vettoretti S, Parodi D, Bezante GP, Del Sette M, Deferrari G, Pontremoli R. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens*. 2002 Jun;16(6):399-404.
38. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res*. 2004 Mar;27(3):193-202.
39. Kozan Ö, Temel Kardiyoloji, Güneş Tıp Kitabevleri, Bölüm 11, 2011.
40. Zile M, Brutsaert D, New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*, 2002; 105:1387-1393.
41. Philbin EF, Rocco TA. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Am Heart J*. 1997; 134: 188–195.
42. O'Conner CM, Gattis WA, Shaw L, et al. Clinical characteristics and longterm outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 863–867.
43. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, et al. Congestive heart failure in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 377–382.
44. Brogen WC, Hillis LD, Flores ED, et al. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med*. 1992; 92: 627–630

45. Klapholz M, Maurer M, Lowe A, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Results of the New York Heart Failure Registry. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004;43:1432- 1438.
46. Aronow W. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. *J Lab Clin Med*. 2001;137:316–323.
47. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2000;45:813–825.
48. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990–1003.
49. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994;271:1276–1280.
50. Steffen B, William CL, Tania C, et al. Contribution of Left Ventricular Diastolic Dysfunction to Heart Failure Regardless of Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:603-606.
51. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001; 104: 779–782
52. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.
53. Vasan R, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118–21.
54. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89: 18-23.
55. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assesment of Diastolic Function. *The Echo Manual*.1999; 45-57
56. Lionel H.Opie.Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. *Braunwald’s Heart Disease, A Textbook Of Carsiovascular Medicine*. Elsevier Health Science.7th Edition.2005; 474-478
57. Tezel Tuna. *Kardiyoloji Derlemeleri 1,Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi*. istanbul: A Ajans Ltd Sti 2000
58. Shannan K.Hamlin, Penelope S.Villars, Joseph T.Kanusky et al. Role Of Diastole In Left Ventricular Function:Diagnosis And Treatment. *Am J Critical Care*.2004;13:453-468

59. William H.Gaasch, Michael R.Zile.Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure.*Annu.Rev.Med.*2004;55:373-94
60. Lewis B and Gotsman M: Current concepts of left ventricular relaxation and compliance. *Am Heart J* 99:101-112, 1980
61. Gasasch WH, Levine HJ, Quinones MA, Alexander JK: Left ventricular compliance: mechanisms and clinical implications. *Am J Cardiol* 38:645-653, 1976.
62. Hill A, In: Mirsky I: Assessement of passive elastic stiffness of cardiac muscle: Mathematical concepts, physiologic and clinical considerations, directions of future research. *Progr Cardio. Dis* 18:277-308,1976
63. Rick N, Jamil T. Evaluation of diastolic Filling of Left Ventricle in Health and Disease: Doppler Echocardiography Is the Clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18
64. K Iga, K Hori, T Matsumura, G Tomonaga, H Gen and T Tamamura, Left ventricular filling pattern in congestive heart failure patients with normal sinus rhythm—a decreased ratio of peak mitral flow velocity in atrial systole relative to that in early diastole may reflect markedly increased left ventricular end-diastolic pressure. *Jpn Circ J* 54 (1990), pp. 473–477.
65. Nagueh SF, Appleton CP, Gilebert TC, et al. EAE/ASE recommendations: Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J of Echocardiography* 2009;10:165-93.
66. Custodis F, Baumhäkel M, Schlimmer N, et al. Heart rate reduction by ivabradine reduces oxidative stress,improves endothelial function, and prevents atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2008;117: 2377-87
67. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. *Heart* 2000;83:505-510.
68. The Study Group On Diagnosis Of The Working Group On Heart Failure Of The European Society Of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: The Improvement of HF initiative. *Eur J Heart Fail.*1999;1:139-144
69. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:1115-1140
70. Fariello R, Boni E, at all. Ambulatory-determined 24-hour blood pressure in mild hypertensives and in normotensives. *Angiology* 1996;47:957-62
71. Linsell CR, Lightman SR. at all. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab.*1985 Jun;60(6):1210-5

72. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J.* 1992 May;123(5):1307-11.
73. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens.* 1992 Mar;5(3):180-6. Erratum in: *Am J Hypertens* 1993 Feb;6(2):177.
74. Cesare Cuspidi, Carla Sala, Cristiana Valerio, Francesca Negri and Giuseppe Mancia. Nocturnal Hypertension and Organ Damage in Dippers and Nondippers
75. Cesare Cuspidi, lassen Michev Stefano Meani Cristiana Valerio Giovanni Bertazzoli Fabio Magrini Alberto Zanchetti. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterationS. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:1
76. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, at all. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002 May;89(10):1193-6
77. Tsioufis C, Antoniadis D, Stefanadis C, Tzioumis K, Pitsavos C, Kallikazaros I, Psarros T, Lalos S, Michaelides A, Toutouzas P. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2002 Jul;15(7 Pt 1):600-4.
78. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990 Feb;81(2):528-36.
79. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M. At all. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am Hypertens.* 1998 Nov;11(11 Pt 1):1352-7
80. Cuspidi C, Giudici V, Negri F, Sala C. Nocturnal nondipping and left ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:781–792.
81. Fagard R, Staessen JA, Thijs L. The relationships between left ventricular mass and daytime and nighttime blood pressures: a meta-analysis of comparative studies. *J Hypertens* 1995; 13:823–829.
82. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1. Accessed March 25, 2015.
83. Mustafa Arıcı, Alparslan Birdane, Kerim Güler ve ark. Türk hipertansiyon uzlaşısı raporu. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2015; 43(4): 402-409 | DOI: 10.5543/tkda.2015.16243
84. TKD Hipertansiyon Çalışma Grubu. Hipertansiyon Haber Bülteni Yıl:2 Sayı:4 / Aralık 2015