



T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YENİ TANI KONULMUŞ HİPERTANSİF
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI
VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali DERYA

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin EDE

YARDIMCI DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Vahit DEMİR

YOZGAT - 2016

T.C
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YENİ TANI KONULMUŞ HİPERTANSİF
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI
VE EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU KALINLIĞI
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Ali DERYA

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin EDE

YARDIMCI DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Vahit DEMİR

YOZGAT - 2016

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Ali Rıza Erbay olmak üzere tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasında; başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen başta Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Ede olmak üzere Doç. Dr. Savaş Sarıkaya'ya, Yrd. Doç. Dr. Yaşar Turan'a, Yrd. Doç. Dr. Vahit Demir'e; Dr. İsa Ardahanlı ve Dr. Onur Akgün başta olmak üzere birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, eğitim hayatım boyunca maddi, manevi her türlü yardımları ile destek olan aileme, eşim Döne'ye ve biricik kızım Meryem Duru'ya teşekkür ederim.

Saygı ve sevgilerimle.

İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Tablolar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hipertansiyon	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Epidemiyoloji	7
2.1.4. Etiyoloji	9
2.1.5. Patofizyoloji	11
2.1.6. Tanı	14
2.1.7. Tedavi	29
2.2. Epikardiyal Yağ Dokusu	35
2.2.1. Genel	35
2.2.2. Anatomi	35
2.2.3. Patofizyoloji	38
2.2.4. Epikardiyal yağ dokusu ve hipertansiyon ilişkisi	40
2.3. Nötrofil lenfosit oranı	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1 Çalışma Protokolü	44
3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri	44
3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler	45
3.1.3. Ekokardiyografik inceleme	45
3.1.4. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü	46
3.1.5. Laboratuvar ölçümleri	47
3.2. İstatiksel Analiz	47
4. BULGULAR	49
4.1. Genel Özellikler	49
4.2. Ekokardiyografik veriler	50
4.3. Ambulatuvar kan basıncı ölçümleri	51

4.4. Laboratuvar ölçümleri	52
4.5. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması	53
4.6. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması	53
4.7. Grupların ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması	53
4.8. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması	54
4.9. Korelasyon analizleri	55
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	63
ÖZET	64
<i>SUMMARY</i>	65
KAYNAKLAR	66



Tablolar Dizini

Tablo 2.1. Kan basıncı seviyelerinin ESC/ESH 2013'e göre sınıflandırılması	6
Tablo 2.2. Kan basıncı seviyelerinin JNC 7'ye göre sınıflandırılması	7
Tablo 2.3. Hipertansiyonun etiyolojisine göre sınıflandırılması	10
Tablo 2.4. Ofis kan basıncı ölçümleri	17
Tablo 2.5. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı	18
Tablo 2.6. Tanı amaçlı ofis dışı KB ölçümünün klinik endikasyonları	25
Tablo 2.7. Hipertansiyonda prognozu etkileyen risk faktörleri	26
Tablo 2.8. Yüksek/çok yüksek riskli hasta özellikleri	28
Tablo 2.9. Sekonder hipertansiyon düşündürülen klinik durumlar	29
Tablo 2.10. Epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonları	39
Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri	44
Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri	49
Tablo 4.2. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri	50
Tablo 4.3. Hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümleri	51
Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar değerleri	52

Şekiller Dizini

Şekil 1. Toplam kardiyovasküler riskin sınıflandırılması.	7
Şekil 2. Hipertansiyon oluşumundaki fizyolojik mekanizmalar ve birbirlerine etkileri.	12
Şekil 3. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi.	15
Şekil 4. Grupların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması.	54
Şekil 5. Grupların nötrofil lenfosit oranlarının karşılaştırılması.	55
Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı ilişkisi	56
Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında C-reaktif protein değerleri ve nötrofil lenfosit oranı ilişkisi	57



Kısaltmalar ve Simgeler Dizini

A	Geç Diyastolik Mitral Akım Velositesi
Am	Geç Diyastolik Mitral Anulus Velositesi
ACEİ	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AKB	Ambulatuvar Kan Basıncı
AKBT	Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi
AKGF	Adiposit Kökenli Gevşeme Faktörü
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin Transaminaz
AST	Aspartat Transaminaz
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ATP	Adenozin Trifosfat
BÇ	Bel çevresi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Kan Üre Azotu
CRP	C Reaktif Protein
CO	Kardiyak Output
DD	Diyastolik Disfonksiyon
DDG	Doku Doppler Görüntüleme
DKB	Diyastaolik Kan basıncı
DM	Diabetes Mellitus
E	Erken Diyastolik Mitral Akım Velositesi
Em	Erken Diyastolik Mitral Anülüs Velositesi
EFT	Epikardiyal Yağ Dokusu
EKBT	Evde Kan Basıncı Takibi
EKG	Elektrokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği
HDL	High Density Lipoprotein

HT	Hipertansiyon
IMK	İntima media kalınlık
IL-6	İnterlökin 6
IVSd	İnterventriküler Septum Diyastolik Kalınlık
JNC	Birleşik ulusal komite
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KKB	Kalsiyum Kanal Blokörü
KKY	Konjestif Kalp Yetersizliği
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler hastalık
LA	Sol Atriyum
LDL	Low Density Lipoprotein
LV	Sol Ventrikül
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	Nötrofil Lenfosit Oranı
OAB	Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
OH	Organ Hasarı
PASB	Pulmoner Arteriyel Sistolik Basıncı
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PW	Pulse Wave
RAAS	Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RBC	Eritrosit Sayısı
RDW	Kırmızı Küre Dağılım Genişliği
RV	Sağ Ventrikül
SAH	Sistemik Arteriyel Hipertansiyon
SKB	Sistolik Kan Basıncı

Sm	Sistolik Mitral Akım Velositesi
SVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVSSÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
SVDSÇ	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
TGF- β	Transforming Growth Factor-beta
TNF- α	Tumor Nekroz Faktör Alfa
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYA	Vücut Yüzey Alanı
WBC	Beyaz Küre Sayısı
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) en sık görülen kronik hastalıklardan biridir ve küresel bir halk sağlığı sorunudur. Hipertansiyon; kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm ve yetiyitimi gibi durumlarla ilişkili olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturmaktadır. Bununla birlikte hipertansiyon önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9.4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden hipertansiyon sorumludur. Erişkinde hipertansiyon prevalansı %35–46 arasında bildirilmektedir. Hipertansiyon prevalansının yüksekliğinin toplumlarda yaşlı nüfusun artışı, obezitenin artışı ve diyetle tuz alımının fazlalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hipertansiyon tanısı ve tedavisinin yeterliliğinin değerlendirilmesinde 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) altın standarttır. AKBT sonucunda 24 saatlik ortalama kan basıncı değerleri, gece ve gündüz ortalama kan basıncı değerleri ve hastanın dipper/non-dipper özelliklerine göre tedavi yönlendirilir.

Epikardiyal yağ dokusu (EFT) kalp ve koroner arterlerin etrafında yerleşmiş, parakrin, vazokrin ve enflamatuvar etkilere sahip visseral bir yağ dokusudur. Sağlıklı bireylerde kalınlığı yaklaşık 5 mm civarındadır. Koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, insülin direnci ve hipertansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı durumlarda epikardiyal yağ dokusu damar fonksiyonlarının koruyucu yönde düzenlenmesi ve enerji ihtiyacının sağlanması için önemli olmasına rağmen epikardiyal yağ dokusu artışı onu lipolitik, protrombotik ve proenflamatuvar bir organ haline getirir.

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır.

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) günümüzde yeni kullanılan kardiyovasküler risk belirteçleridir. Uzun süreli risk faktörlerine maruziyeti gösterir. Bu açıdan AKBT yapılarak tanı konulmuş yeni hipertansiyon hastalarında hipertansiyonun süresi hakkında bilgi verebilir. Tedavinin yoğunluğunu belirlemeye yardımcı olabilir. Bu çalışmada AKB ile yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hipertansiyon

2.1.1 Tanım ve Tarihçe

Hipertansiyon, ciddi komplikasyonlara neden olması ve toplumda sık görülmesi nedeni ile oldukça önemli bir yere sahiptir. Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal sınırların üzerinde seyretmesi olarak tanımlanır. Ancak anormal sayılması gereken kan basıncı değeri için kesin sınırlar belirlemek zordur. Bugün sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır (1). Yaşı ≥ 80 olanlarda sistolik KB'nin 150 mmHg'ye kadar kabul edilebilir olduğu bildirilmektedir. Kan basıncı (KB) değerleri bu seviyelerde olan hastalarda tedavi ile sağlanan KB düşüşlerinin yararlı olduğuna dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar esas alınarak bu tanım yapılmıştır. Aynı sınıflandırma genç, orta yaşlı ve yaşlı kişilerde de kullanılmaktadır; ancak müdahale çalışmalarından elde edilmiş veriler bulunmayan çocuk ve ergenlerde gelişim persentil verilerine dayalı kriterler dikkate alınmaktadır.

İlk kan basıncı ölçümü olarak; 1773 yılında İngiliz tabiat bilimi öğrencisi Stephen Hales'in, bir atın femoral arterini kanüle ederek yaptığı, arter içi ölçüm bilinmektedir. 1828 yılında, Fransız hekim ve fizikçi Poiseuille, civalı manometreyi bularak kan basıncının yeni bir yöntemle ölçülebilmesini sağlamıştır. Ama onun cihazında da kan basıncı ölçümü için arteriyel diseksiyon gerekmektedir. 1847'de Carl Ludwing Poiseuille'nin civalı manometresini geliştirerek ölçümlerinin bir kağıt üzerine grafiksel olarak yazımını (kymograf) sağlamıştır. Bu cihaz, birçok fizyoloji ve deneysel çalışmada kullanılmıştır. Bu cihazla, sahiplerine onur ve bilimsel ödüller sağlamasına rağmen hala kan basıncı ölçümü için cerrahi bir girişim gerekmekte idi. Girişimsel olmayan bir ölçüm yapma adına ilk ve en önemli adımlar 1855 yılında Vierordt ve 1860'da onun cihazını geliştiren Etienne Jules Marey tarafından atılmıştır. Günümüzdekine benzer bir yöntem ile kan basıncı ölçümü yapabilen 1896 yılında İtalyan Doktor Riva Rocci olmuştur. Fakat bu yöntem nabız palpasyonu ile hangi basınçta kaybolduğunu tespit ederek sadece sistolik kan basıncını ölçebiliyordu. Nihayet 1905 yılında Rus cerrah Korotkoff, brakial arter üzerine stetoskop yerleştirip bugün

hala kendi adıyla anılan sesler yardımı ile sistolik ve diyastolik kan basıncının tespit edilebileceğini dünyaya duyurdu.

Kan basıncının ölçülmeye yeni başlandığı yıllarda HT'nin organların artan kanlanma ihtiyacına bağlı damarlar ve böbrekte gelişen fizyolojik bir adaptasyon mekanizması olduğu kabul edilmiştir. Uzmanlar buna bağlı olarak yükselen kan basıncının düşürülmesinin hastaya faydası olmasından çok zarar verebilecek bir girişim olacağını düşünmüşler. 1913 yılına gelindiğinde Janeway klinik bir terim olarak HT'yi kullanmış ve günümüzdekine benzer bir şekilde hipertansif kalp-damar hastalığını tanımlamıştır. Janeway'in bu tanımlama ve açıklamalarına rağmen HT'nin fizyolojik bir durum olduğu algısı değişmemiş, hastalar uzun süre daha tedavisiz kalmaya devam etmiştir.

Birçok Amerikan başkanının sorumlu doktorluğunu yapan kardiyolog Paul Dudley White 1931'de "Hipertansiyon vücudun önemli bir kompanzasyon düzeneğidir; kontrol altına almamız olanağı olsa bile, hiç dokunmaya karıştırmaya gelmez" şeklinde bir açıklama yapmıştır. Yine 1931 yılında British Journal of Medicine isimli dergide HT ile ilgili; "bir kişinin başına gelebilecek en büyük tehlike kan basıncı yüksekliğinin keşfedilmesidir. Kuşkusuz ki bu durumda kimi aptallar onu azaltmaya ve düşürmeye çalışacaklardır" şeklinde yorumlar yazılmıştır. 1940'lara gelindiğinde bu algı hala devam etmektedir. Londra Kardiyoloji klinik şefi William Evans, bir arkadaşına cevaben yazdığı mektupta; "sende hipertansiyon var (gerçekten bu zaman zaman 230/130 mmHg gibi değerlere yükselse de); bu normal bir fizyolojik durumdur ve patolojik bir duruma dönüşmez. Dolayısıyla, Allah aşkına hiçbir zararı dokunmayacak ancak seni huzursuz etmekten başka bir şeye yol açmayacak bu durum için endişelenmeyi bırak" demiştir. Kayıtlara göre dönemin Amerika başkanlarından Roosevelt de HT hastasıydı. Kan basıncı 250/150 mmHg düzeylerine kadar yükseliyordu. Başkan ilaç olarak fenobarbitat kullanıyor, tuz kısıtlaması uyguluyor ve kan basıncı yükseldiğinde istirahat ediyordu.

2.1.2. Sınıflandırma

Hipertansiyon gelişimi çok nedenli bir süreçtir. HT başlıca; kan basıncı yüksekliğini açıklayacak altta yatan bir sebep bulunamayan esansiyel (primer) ve tespit edilen bir hastalığa bağlı kan basıncının yükselmesi olarak tanımlanabilen sekonder HT olmak üzere iki gruba ayrılır. Esansiyel HT erişkinde daha çok görülürken sekonder HT daha çok çocuklukta ve

genç yaşlarda görülmektedir. Erişkinlerde esansiyel HT %92-95, sekonder HT ise %5-8 oranda görülmektedir. Birçok hastalık kan basıncı yüksekliğine sebep olabilsede çalışmalar en sık sekonder HT sebebi olarak kronik parankimal böbrek hastalıklarını (%2-4) işaret etmektedir. Bu istatistikler dolayısıyla herkeste sekonder HT'ye yönelik araştırma yapmaya gerek yoktur. Yapılan çalışmalar sonrası sekonder HT düşünülmesi gereken durumlar:

- 1) Esansiyel HT başlangıç yaşı 4. dekat civarındır, 3. dekattan önce rastlanan HT ve çok ileri yaşlarda; kan basıncı önceden ölçülmüş ve hep normal aralıkta seyretmiş bireylerde HT görülmesi,
- 2) Tek ilaçla uzun süredir kontrol altında olan HT'nin, birden ilaca rağmen evre 2 düzeylerinde yükselme,
- 3) Kan basıncının ataklar halinde yükselmesi, beraberinde yüz kızarıklığı, çarpıntı hissi ve taşikardisi olan vakalar,
- 4) HT kontrolü için 3 ve daha fazla ilaç kullanımı gerekiyorsa, dirençli HT vakaları,
- 5) Aniden HT'ye bağlı hedef organ hasarı yaşayan hastalar,
- 6) Muayenede renal arter dinleme bölgesinde üfürüm duyulan hastalar şeklinde özetlenebilir.

Diğer taraftan ileri yaşlarda, artan arteriyel sertlik ve ateroskleroz sebebi ile sistolik kan basıncının yüksek olup diyastolik kan basıncının normal sınırlarda olduğu izole sistolik HT sık görülmektedir. 1990'lı yıllarda diyastolik kan basıncının HT'ye bağlı komplikasyonlar ve ölüm açısından daha önemli bir parametre olduğu düşünülmüştü. Güncel çalışmalar hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının, kalp damar hastalıkları gelişimi, inme ve ölüm ile sürekli bir ilişkisi olduğunu göstermektedir (2).

Hastanede ölçülen kan basıncı ölçümleri strese bağlı olarak evde ölçülen kan basınçlarına göre daha yüksek olabilir. Ev ölçümlerinin normal olup sadece ofis ölçümlerinin yüksek olduğu duruma ise beyaz önlük HT denir. Tedavi edilmesi gerekmemektedir. Tanı öncesi hastalara mutlaka ev ölçümleri yapılmalıdır. Başka bir seçenek de günümüzde erişimi kolaylaşan ve kullanımı yaygınlaşan 24 saat kan basıncını gözlemeye yardımcı olan ambulatuvar kan basıncı ölçümüdür. Son kılavuz güncellemelerinde beyaz önlük HT'sinin tam tersi ilginç bir durumdan; ev ölçümleri yüksek olup ofis ölçümleri normal olan maskeli

hipertansiyondan bahsedilmiştir. Maskeli HT’de yine ev ölçümleri ve ambulatuvar kan basıncı ölçümünün önemini artırmıştır.

Normalde sağlıklı insanlarda olduğu gibi bazı hipertansif bireylerde de kan basıncı gündüz seyrine göre geceleri daha düşük düzeydedir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yaygınlaşması sonrası toplam gün ortalaması, gündüz ortalaması, gece ortalamasının ayrı ayrı değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Beklendiği gibi, kan basıncının geceleri daha düşük düzeyde olması dipper HT, geceleri düşmemesi ise non-dipper HT olarak tanımlanmıştır. Non-dipper hipertansiyonu olan hastalar ile ilgili birçok çalışma yapılmış, bu hastalarda komplikasyonların daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (3).

İdeal kan basıncı hususunda tartışmalar süredursun, çalışmalar 115/75 mmHg düzeyini işaret etmektedir. Altmış bir prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde kan basıncının 115/75 mmHg’nin üzerindeki değerleri ile koroner arter hastalığı ve inmeye bağlı vasküler mortalite artışı arasında doğrudan ilişkili gözlenmiştir. Bu düzeyin üzerinde sistolik kan basıncındaki (SKB) her 20 mmHg, diyastolik kan basıncındaki (DKB) her 10 mmHg artış kalp damar hastalıkları (KVH) gelişme riskini 2 kat arttırmaktadır (4). George Pickering 1972 yılında normal ve anormal kan basıncı arasında bir sınır olmadığını, mortalite ve arteryel kan basıncının ilişkili olduğunu ve prognozun kan basıncı arttıkça kötüleştiğini belirtmiştir (5). İlk kez 1967’de yayınlanan Veterans Administration Çalışması’ndan bu yana birçok randomize kontrollü çalışmada kan basıncının düşürülmesinin kardiyovasküler hastalıkları azalttığı gösterilmiştir (6-9). Klasik tanımda hipertansiyon olarak tanımlanmayan kan basıncı değerlerinde de kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmaktadır. Bu nedenle yeni kılavuzlarda kan basıncı yüksekliğinin tedavisinde mutlak bir kan basıncı değerinden ziyade, hastanın risk faktörlerinin de göz önüne alındığı bir yaklaşım benimsenmektedir. Hipertansif hastaların önemli bir kısmında eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı bu risk faktörlerinin tek başına toplamlarından daha fazla risk oluşturduklarından, “toplam kardiyovasküler risk” kavramı gündeme getirilmiştir. Böylece toplam kardiyovasküler riskin yüksek olduğu bazı özel hasta gruplarında <140/90 mmHg’de de antihipertansif tedavi başlanmaktadır. HT tanısı için kılavuzlar; SKB >140 mmHg, DKB >90 mmHg sınırlarını belirlemiştir. Birleşik komitenin önceki raporu olan JNC (Joint National Committee) VII’de 120-129/80-89 mmHg arasındaki düzeyler “prehipertansiyon” olarak tanımlanmıştır (Tablo 2). Diğer, yüksek kabul gören ESC/ESH 2013 kılavuzu da 130-139/85-89 mmHg aralığını

“yüksek normal“ olarak tanımlamıştır (Tablo 1). Belirtilen kan basıncı aralığındaki kişilerin daha düşük kan basınçlarına sahip gruba göre daha yüksek HT riskine sahip olduğu belirtilmiştir. Mayıs 2015’de yayınlanan Türk hipertansiyon uzlaşısı raporuna göre ESC/ESH sınıflamasına benzer bir sınıflandırma yapılmıştır. Birleşik komitenin kılavuzundaki HT sınıflamasında sade bir yöntem ile sadece kan basıncı düzeyleri kullanılmışken ESC/ESH 2013 kılavuzunda KVH risk faktörlerinin de eklendiği bir yöntem uygulanmıştır. Günümüzde kardiyovasküler olay riski değişik risk skorlama sistemlerine göre yapılabilmektedir. Framingham risk skoru, SCORE kartları bunlardan bazılarıdır. 2013 ESC/ESH Arteryel Hipertansiyon kılavuzuna göre hastalar kan basıncı kategorileri ve risk faktörleri varlığına göre 10 yıllık kardiyovasküler olay riski açısından eklenmiş riski düşük, orta derece, yüksek ve çok yüksek gruplarına ayrılır.(Şekil 1)

Kan basıncı düzeyine göre farklı kılavuzların sınıflamaları tablolar da gösterilmiştir (Tablo 2.1, Tablo 2.2).

Tablo 2.1. ESC/ESH kılavuzunun hipertansiyon sınıflaması

KB evreleri	Sistolik KB (mm-hg)	Diyastolik KB(mm-hg)
Optimal	<120	ve <80
Normal	120-129	veya 80-85
Yüksek normal	130-139	veya 85-89
Evre 1 HT	140-159	veya 90-99
Evre 2 HT	159-179	veya 100-109
Evre 3 HT	≥180	veya ≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve <90

Tablo 2.2 JNC VII kılavuzunun göre hipertansiyon sınıflaması

KB evreleri	Sistolik KB (mm-hg)	Diyastolik KB(mm-hg)
Normal	<120	<80
Prehipertansiyon	120-139	80-89
Evre 1 HT	140-159	90-99
Evre 2 HT	≥160	≥100

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130-139	1. Derece HT SKB 140-159	2. Derece HT SKB 160-179	3. Derece HT SKB ≥180
Başka risk faktörü		Düşük	Orta	Yüksek risk
1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek risk
≥3	Düşük-orta	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, evre 3 KBH veya diyabet	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, evre ≥4 KBH veya OH/RF'leri olan diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

Şekil 1. Toplam kardiyovasküler riskin SKB ve DKB ile risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorisi olarak sınıflandırılması. DKB = diyastolik kan basıncı; HT = hipertansiyon; KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; OH = organ hasarı; RF = risk faktörü; SKB = sistolik kan basıncı.

2.1.3 Epidemiyoloji

Hipertansiyon, gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Bazı kaynaklar bu durumu işlenmiş gıdalar ve dolayısı ile tuz tüketimine bağlamaktadır. HT'ye bağlı hedef organ hasarları ise, gelişmekte olan ülkelerde daha siktir. WHO raporlarına göre dünyadaki tüm hipertansif hastaların 1/3 kadarı gelişmiş ülkelerde, 2/3 kadarı ise gelişmekte olan ülkelerde

yaşamaktadırlar. Hipertansif hastalarda gelişen sakatlık ve ölümlerin ise %80'i az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir.

Gelişmiş ülkelerde yapılan büyük çaplı epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre; HT görülme sıklığı erişkinlerde %25-45 arasında seyretmektedir. 6 Avrupa ülkesini kapsayan bir çalışmanın verilerine göre; HT, 35-44 yaş grubunda %27 iken 65-74 yaş grubunda %78 oranında görülmektedir (10). Epidemiyolojik çalışmalarla beraber hipertansif hastaların hastalıklarının farkında olup olmadıkları ve kan basıncının hedefte olup olmadığına da verileri toplanmıştır. Portekiz'de yapılan PAP çalışmasında 18-90 yaş grubu taranmış, HT sıklığı %42 olarak tespit edilmiştir. HT tespit edilen grubun sadece %46 kadarı hastalığının farkında olup bu hasta grubunun da sadece %36'sının tedavi aldığı saptanmıştır. Tüm hasta grubu göz önüne alındığında; sadece %11'inin hedef kan basınçlarına indirebildiği gözlemlenmiştir. Avrupa'dan başka bir örnek olarak İspanya'da yapılan çalışmanın sonuçları daha vahim: 6 milyon kadar hipertansif bireyin 3,3 milyonu hastalığının farkında değil, bilenlerin sadece 3/10'u tedavi alıyor, tedavi alanların ise 8/10'unun kan basınçları hedefte değil.

Ülkemizde yapılan ilk sıklık çalışması olarak; 1964 yılında Kemal H. Önen ve arkadaşları tarafından sunulan "Türk halkında arter basıncı değerleri ve hipertansiyon üzerine bir araştırma" kabul edilebilir. Toplam katılımcı sayısı 1600 civarındadır. HT görülme sıklığı %15 civarında tespit edilen bu çalışmanın yapıldığı zamanlarda HT için kabul edilen sınır değerler daha yüksektir. İlk kapsamlı ve güncel çalışma 1990 yılındaki TEKHARF çalışmasıdır. Çalışma daha çok KVH ile ilgili olup veriler 14 yıllık bir takip sonrasında bildirilmiştir. HT sıklığı %33,7 olarak saptanmıştır.

Bir diğer büyük ve kapsamlı çalışma ise 2003 yılında Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği tarafından desteklenen " Türkiye Hipertansiyon Prevelans Çalışması"dır (Patent)". Erişkin grupta sıklık %31,8 olarak saptanmıştır. Erkekler de %27,5 kadınlarda ise %36,1 olacak şekilde, kadınlarda biraz daha sık bulunmuştur. Yaşla birlikte HT görülme sıklığı artmaktadır. Sadece orta yaş (34-65) ele alındığında, Avrupa ülkelerindeki çalışma sonuçlarına benzer şekilde, oran biraz daha artmış; %42,3'lere yükselmiştir. İleri yaş grubu olarak değerlendirilen 65 yaş üstü grupta ise %75,1 civarındadır. Farkındalık ise tüm toplumda %40, erkeklerde %28, kadınlarda ise %48 olarak tespit edilmiştir. Tespit edilen tüm hipertansif bireylerin sadece %31'inin ilaç kullandığı görülmüştür. Tedavi alan bu grubun

ise sadece ve sadece %20'si hedef kan basınçlarına indirilebilmiştir. Bu sonuçlar, ülkemizin HT açısından Avrupa ülkelerine yakın bir istatistiğe sahip olduğunu göstermektedir. Bu çalışma 9 yıl daha devam ettirilmiş, 2012'de yeni sonuçlar açıklanmıştır. Önceki açıklanan sıklık %31,8 iken güncel ve katılımcı sayısı daha fazla olan çalışma sonuçlarında ise %30,3 olarak belirtilmiştir. Bu iki sonuç karşılaştırıldığında istatistiksel fark izlenmemiştir. Çalışmanın bölgesel analizinde ise; Karadeniz ve Batı Anadolu'da HT sıklığının diğer bölgelere nazaran daha yüksek olduğu sonucu çıkmıştır. Farkındalıkta; önceki sonuç %40 iken güncel sonuçta %55,1 ile bir yükselme izlenmiştir. Antihipertansif kullanma oranı da %31 den %47,5 düzeylerine yükselmiştir. Kan basıncı kontrolü tüm grupta %8'den %29,1'e yükselmiştir. Farkındalık, tedavi, kontrol altına alma oranları henüz istenilen seviyelerde olmasa da yüz güldürücü ölçüde bir artış olduğu ortadadır.

Ülkemiz için bu rakamlar; halen HT tanı ve tedavisinde kat edilmesi gereken çok yol olduğu anlamına gelmektedir. Sadece kan basıncının kontrolü ile birçok ölüm ve sakatlığın önüne geçilebilir. Bu konuda kararlı bir sağlık politikası ve sağlık hizmetlerinin yaygınlaşması faydalı olabilir. Az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler infeksiyon hastalıkları ve paraziter hastalıklar konusunda başarılı oldukça KVH'nın önemi daha da artmaktadır. KVH gelişimindeki en sık sebep olan HT, bu yoldaki önemli bir köşe taşıdır.

2.1.4 Etiyoloji

Hipertansiyon etiyojisine dair olan bilgilerimiz hâlâ çok kısıtlıdır. Arteriyel hipertansiyon genel olarak etiopatolojiye göre iki sınıfa ayrılır. Primer hipertansiyon veya günümüzde daha sıklıkla kullandığımız esansiyel hipertansiyon durumunda hastalığın başlangıcında gösterilebilir, altta yatan bir organ hastalığı yoktur. Sekonder hipertansiyon ise daha nadir görülüp altta yatan bir hastalığa veya klinik duruma ikincil gelişir. Yapılan çalışmalar hipertansiyon olgularının %92-95'inin primer hipertansiyon olduğu geri kalan olguların ise sekonder hipertansiyon olduğunu göstermiştir. Sekonder hipertansiyon nedenlerinden en sık karşılaşılan ise kronik böbrek yetmezliği zemininde görülen hipertansiyondur. Hipertansiyonun etiyojisine göre sınıflandırılması Tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Hipertansiyonun etiyojisine göre sınıflandırılması (11).

SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HİPERTANSİYON

-
- 1)Primer, esansiyel veya idiyopatik
 - 2)Sekonder
 - Renal
 - *Renalparankimal hastalık
 - a.Akut glomerulonefrit
 - b.Kronik nefrit
 - c.Polikistik hastalık
 - d.Diyabetik nefropati
 - e.Hidronefroz
 - *Renovasküler nedenler
 - *Renin üreten tümörler
 - *Primer sodyum tutulumu (Liddle sendromu, Gordon sendromu)
 - Endokrin
 - *Akromegali
 - *Hipotiroidizm
 - *Hipertiroidizm
 - *Hiperparatiroidizm
 - *Adrenal bez kaynaklı nedenler
 - a.Cushing sendromu
 - b.Primer hiperaldosteronizm
 - c.Konjenital adrenal hiperplazi
 - d.Feokromositoma
 - *Ekstraadrenal kromafin tümörler
 - *Karsinoid sendrom
 - *Egzojen hormonlar (östrojen, mineralokortikoid, glukokortikoid)
 - Aort koarktasyonu
 - Gebelik ile ilişkili hipertansiyon
 - Nörolojik hastalıklar
 - *Artmış kafaiçi basınç
 - *Uyku apnesi
 - *Kuadripleji
 - *Akut porfiri
 - *Kurşun zehirlenmesi
 - *Guillain-Barre sendromu
 - Akut stres durumları, cerrahi dahil
 - Artmış intravasküler volüm
 - Alkol kullanımı
- ### **SİSTOLİK HİPERTANSİYON**
- Artmış kardiyak output
 - *Aort yetmezliği
 - *Arterovenöz fistül
 - *Patent duktus arteriosus
 - *Tirotoksikozis
 - *Kemiğin Paget hastalığı
 - *Beriberi
 - *Hiperkinetik sirkülasyon
 - Aort rijiditesinde artış
-

2.1.5. Patofizyoloji

Total periferik direnç ve kardiyak debi, ortalama kan basıncını belirler. Pek çok hormonal, biyokimyasal ve nöral olay kan basıncı regülasyonunda rol aldığından değişkenlerden birinde meydana gelen artış hipertansiyon ile sonuçlanabilmektedir (12). Esansiyel hipertansiyondaki fizyolojik mekanizmalar ve birbiriyle olan etkileşimleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Esansiyel hipertansiyon patofizyolojisinden sorumlu mekanizmalar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

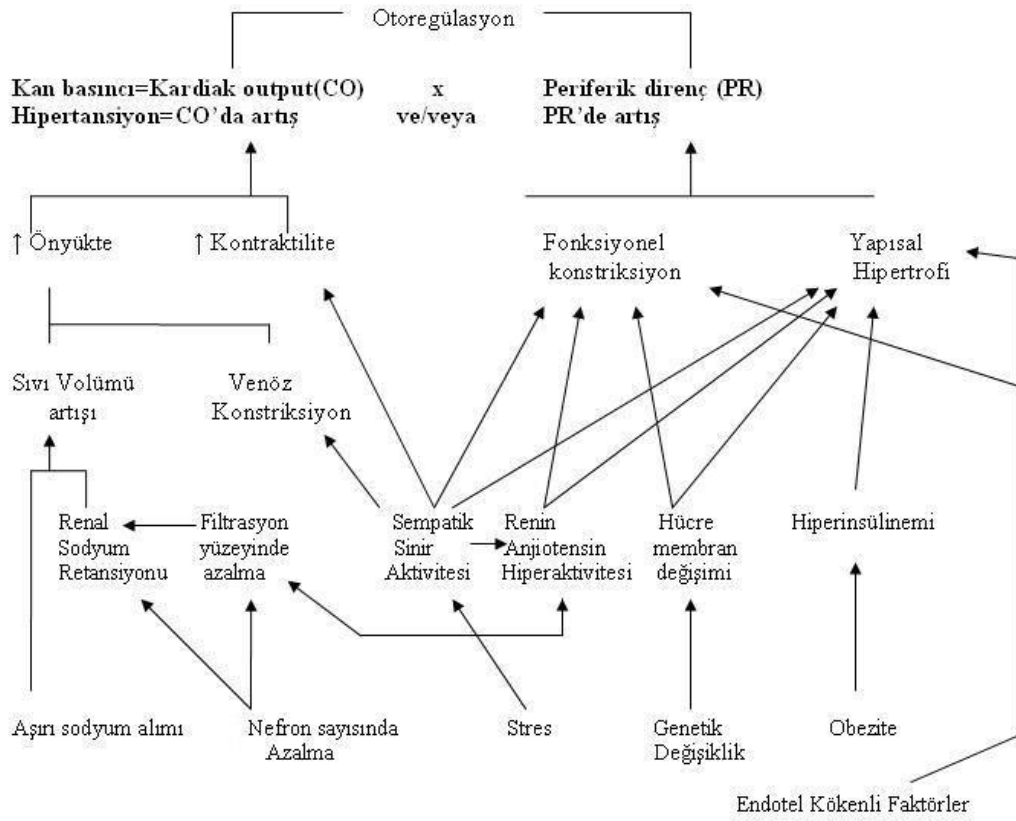
Nöral mekanizmalar

Özellikle gençlerde primer HT varlığında, artmış kalp hızı, kardiyak debi, artmış plazma ve idrar norepinefrin seviyeleri, periferik postgangliyonik sempatik sinir uçlarında artmış aktivasyon ve periferik dolaşımda artmış alfa-adrenerjik reseptör ilişkili vazokonstriksiyon görülür. Tüm bunlar artmış sempatik aktivitenin göstergeleridir. Bu durum yalnızca primer hipertansiyonun erken safhalarında değil obezite, KKY, KBH, prediyabet, uyku apnesi, siklosporin ilişkili hipertansiyon durumlarında da görülür (13,14).

Renal mekanizmalar

Hipertansiyonda böbrekler hem neden hem de hedef organ olarak kabul edilir, ilerleyici böbrek yetmezliği ve hipertansiyon birbirini tetikleyerek kısır döngüye yol açar. Hipertansiyonda, yüksek tuz içerikli diyet tüketimi sonrası böbrekler artmış tuz yükünü atmakta yetersiz kalır ve bu durum tuz tutulumu ile sonuçlanır. Tuz tutulumu plazma hacmi artışına yol açar, bu da kardiyak debi artışı ve otheregülasyon sisteminin aktivasyonu sonucu sistemik vasküler direnç ile sonuçlanır. Ayrıca tuz retansiyonu, bilinen tüm endojen vazokonstriktörler tarafından oluşturulan vasküler düz kas hücre kontraksiyonunu artırır.

Normotansif bir insanda kan basıncı artışı sodyum atılımı yoluyla plazma volümünün azaltılması ve kan basıncının normalleştirilmesi sağlanır. Bütün hipertansiyon türlerinde bu mekanizma bozulmuştur, basınç-natriürez eğrisi sağa kaymıştır. Özellikle bu durum kontrolsüz hipertansiyon durumunda noktüriye yol açar. Hipertansif birey normotansif bireyler gibi aynı miktardaki alınan tuz miktarına aynı miktardaki renal tuz atılımı ile karşılık verir fakat bunu daha yüksek kan basıncı seviyelerinde, daha uzun sürede gerçekleştirir.



Şekil 2. Hipertansiyon oluşumundaki fizyolojik mekanizmalar ve birbirlerine etkileri.

Bozulmuş nefrogenezin eşlik ettiği düşük doğum ağırlığının erişkin tipi tuz bağımlı hipertansiyon gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda benzer şekilde azalmış glomerül sayısı ve total filtrasyon alanı mevcuttur. Bu durumun kendisi hipertansiyonun sonucu değil, nedenidir (15).

Yapılan hayvan ve insan çalışmaları tuz-duyarlı hipertansiyonda genetik katkının olduğu gösterilmiştir. Sodyum atılımını yapamayan genetiği değiştirilmiş sıçanlar, tuzsuz diyetle normotansif iken, tuz ile karşılaşınca hipertansif olmuşlardır. Benzer şekilde, Sahra-altı Afrika orijinli kişilerin tuz oranı yüksek Batı tipi diyet ile karşılaştıklarında neden hipertansif olduklarını açıklayabilir.

Vasküler mekanizmalar

Küçük ve orta büyüklükteki arterlerin yapı ve fonksiyonları hipertansiyonun patogenezinde ve progresyonunda büyük öneme sahiptir.

Endotel hücre fonksiyonunun normal olması hipertansiyon gelişimine karşı önemli bir savunma aracıdır. Endotel disfonksiyonu, azalmış endotel-kökenli relaksasyon faktörler (nitrik oksit, endotel-kökenli hiperpolarize edici faktör gibi) ve artmış endotel ilişkili vazokonstriktör, proinflamatuvar, trombotik ve büyüme faktörlerinin [endotelin, tromboksan ve transforming growth factor-beta (TGF- β) gibi] salınımı ile karakterizedir.

C-reaktif protein (CRP), serumda kolaylıkla ölçülebilen endotel disfonksiyonunu ve damar inflamasyonunu gösteren bir biyolojik belirteçtir (16). Kesitsel çalışmalar artmış CRP seviyeleri ile arteriyel sertlik ve yüksek nabız basıncı arasında güçlü korelasyon olduğunu göstermiştir. Ayrıca artmış CRP seviyesinin yeni hipertansiyon gelişimi, kan basıncı artışının ötesinde oluşan hipertansif hedef organ hasarı progresyonu için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

Zaman geçtikçe, endotel disfonksiyonu, nörohormonal aktivasyon ve artmış kan basıncı damarlarda yeniden şekillenmeye yol açar ve bunun kendisi hipertansiyonu daha fazla şiddetlendirir ve kalıcı kılar. Hipertansif yeniden şekillenmede küçük ve büyük damarların media tabakasının kalınlaşması karakteristiktir. Küçük damarlarda bu sürece vazokonstriksiyon eşlik eder ve sonuçta periferik vasküler direnç artar, diyastolik hipertansiyon oluşur. Büyük damarlarda ise media tabakasının kalınlaşmasına ek olarak ekstrasellüler matriks artışı da görülür, sonuçta arteriyel sertlik ve sistolik hipertansiyon gelişir.

Antihipertansif ilaçlar kan basıncı düşüşü yapmanın yanısıra, endotel disfonksiyonu, nörohormonal aktivasyon sonucu gelişen damar duvarında oluşan yeniden şekillenmeyi de durdurmuyor ve geriletmiyorsa tek başına optimal kardiyovasküler koruma sağlayamazlar (17).

Hormonal mekanizmalar: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme ve hipertansiyona yol açan en önemli mekanizmadır (Şekil 3).

RAAS aktivasyonu, hipovolemik hipotansiyon durumunda harekete geçen en önemli mekanizmadır. Bu durumda aldosteron hormonu, sitozolik mineralokortikoid reseptörü ile birleşerek renal toplayıcı tübül hücrelerinde sodyum kanallarının sitoplazmadan epitelyal

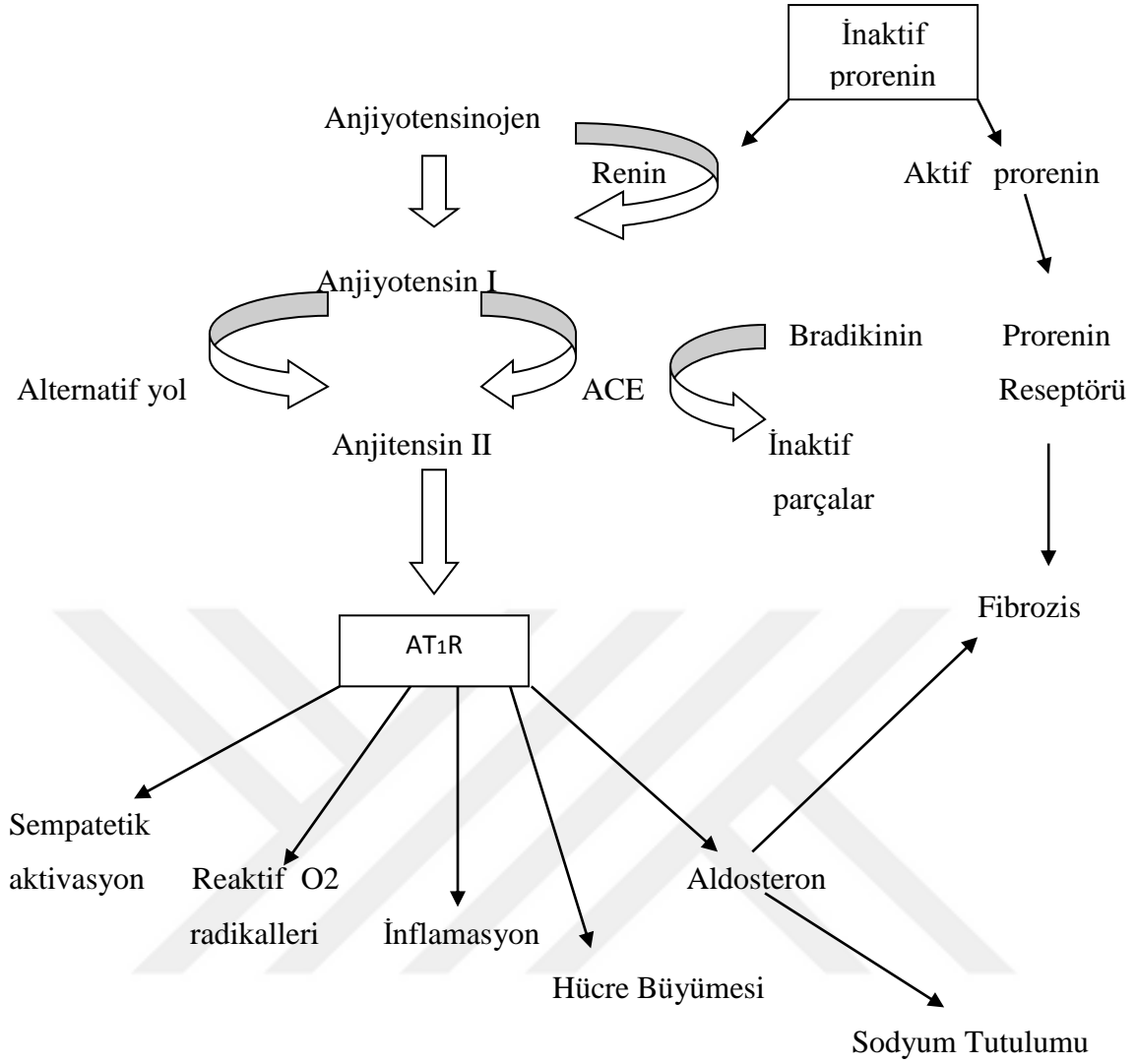
hücre yüzeyine çıkmasını sağlar. Sonuçta sodyum geri emilimi artar, plazma volümü artar. Normal bir insanda aşırı tuz alımı durumunda RAAS baskılanır, dolayısıyla olası bir kan basıncı artışından vücut korunur. Dolayısıyla uygunsuz RAAS aktivasyonu hipertansiyon gelişimi için risk faktörüdür. Ayrıca böbrek ve kalpteki mineralokortikoid reseptörlerin aktivasyonu hipertansiflerdeki renal ve kardiyak fibröz gelişiminden sorumlu mekanizmalardan biridir (18).

İki tür anjiyotensin reseptörü vardır. AT1 reseptörü damarsal yapılar, böbrek, kalp, karaciğer, beyin ve böbrek üstü bezlerde bulunurken AT2 daha yoğun olarak fetusta bulunurken, erişkinlerde sadece adrenal medulla, over, endotel ve bazı beyin bölgelerinde bulunur. AT1 reseptörünün uyarılması ile vasküler yeniden şekillenme ve aterosklerotik plak oluşumu ilişkili olup hipertansiyon, ateroskleroz ve insülin direnci birlektiğindeki temel mekanizmadır. Dolayısıyla hipertansif hastalarda bu yolun baskılanması kardiyovasküler olayların önlenmesinde ana hedeftir.

2.1.6. Tanı

Hipertansiyon genel olarak asemptomatik olup sessiz seyirlidir. Tanı konulup tedavi edilmezse yıllar içerisinde damar, kalp, böbrek ve beyinde hedef organ hasarı yapar. Her ne kadar asemptomatik seyirli olsa da kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı durumlarda oluşan hedef organ hasarına bağlı şikâyetlerin yanısıra yaşam kalitesinde düşüş, nefes darlığı, noktüri ve erektil disfonksiyon görülebilir.

Hipertansiyon hastasının ilk değerlendirilmesine üç ana hedef mevcuttur.



Şekil 3. Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi. AT1R: Anjiyotensin 1 reseptörü, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim.

Kan basıncı ölçümü ve kan basıncı değerinin sınıflandırılması

2013 ESC/ESH Arteriyel Hipertansiyon kılavuzuna göre kan basıncı seviyeleri optimal, normal, yüksek normal, evre 1, evre 2, evre 3 ve izole sistolik hipertansiyon olarak 7 gruba ayrılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre sistolik ve diyastolik değerleri ayrı kategorilerde olan hastalarda tedavi yüksek olan kategoriye göre planlanmalıdır. Hipertansiyon tanısı iki veya

daha fazla muayene sırasında, ofis veya klinik kan basıncın en az iki ölçümün ortalamasına dayandırılmalıdır.

Ofis veya klinik kan basıncı

Bugün için, birçok ülkede civalı sfigmomanometre kullanarak ofis KB'nı ölçmek mümkün değildir. Bunun yerine güvenilirliği onaylanmış, oskültatuar veya osilometrik yarı-otomatik cihazlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu cihazlar standart protokollere göre onaylanmalı ve doğrulukları teknik bir laboratuvarında ölçüm yapılarak periyodik olarak kontrol edilmelidir (19). Muayenehanede kan basıncı ölçümü, 5 dakikalık dinlenmeyi takiben, koltukta otururken, kol kalp seviyesinde iken ölçülmeli, standart manşon kullanılmalıdır (12-13 cm genişliğinde, 35 cm uzunluğunda); fakat obez hastalar için daha geniş manşon kullanılmalıdır; ölçümden 30 dakika öncesine kadar sigara veya kahve içilmemiş olmalıdır. Daha yüksek KV risk taşıdığı kanıtlanmış bir durum olan, kollar arasında belirgin (>10 mmHg) ve tutarlı sistolik KB farklılığı bulunması durumunda KB değerleri daha yüksek olan koldaki ölçüm esas alınmalıdır (20). Kollar arasındaki farklar eşzamanlı kol ölçümü ile gösterildiğinde anlamlıdır; sıralı ölçümlerde kollar arasında bir fark görülürse bunun nedeni KB değişkenliği olabilir. Yaşlı, diyabetik hastalarda ve ortostatik hipotansiyonun sık görülebildiği veya şüphesinin bulunduğu diğer durumlarda ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılması önerilir. Ayağa kalktıktan sonraki 3. dakikada sistolik KB'de >20 mmHg veya diyastolik KB'de >10 mmHg düşüş olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyonun mortalite ve KV olaylar için daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (21,22).

Eğer mümkünse, tekrarlanabilirliği artırma ve toplamda daha az bilgi veriyor olsa da ofis KB değerlerini gündüz ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu (AKBT) veya evde kan basıncı takibi (EKBT) ile elde edilen bilgilere yaklaştırma amacıyla izole bir odada hasta otururken muayenehanede yapılan KB ölçümlerinin otomatik olarak kayda alınması düşünülmelidir (23,24). Dinlenme kalp hızı değerleri hipertansiyon dahil pek çok durumda KV morbidite veya ölümcül olayların bağımsız öngördürücüsü olduğundan KB ölçümleri daima kalp hızı ölçümü ile birlikte yapılmalıdır (25,26). Muayene sırasında kan basıncını doğru ölçmek için dikkat edilmesi gerekenler Tablo 2.4'te özet olarak sunulmaktadır.

Tablo 2.4. Ofis kan basıncı ölçümleri

Ofiste KB'ni ölçerken, dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:
KB ölçümüne başlamadan önce hastanın 3-5 dk süreyle oturmasına izin verin
Hasta oturur pozisyonda iken, 1-2 dakika arayla, en az iki KB ölçümü alın. İlk iki ölçüm birbirinden çok farklıysa ek ölçümler yapın. Uygun görürseniz ortalama KB'yi düşünün
Atriyal fibrilasyon gibi aritmileri olan hastalarda, doğruluğunu arttırmak için, KB ölçümlerini tekrarlayın.
Standart bir hava kesesi (12-13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanın, ancak kalın (kol çevresi >32 cm) ve ince kollu kişiler için sırasıyla daha geniş ve daha dar birer hava kesesi de bulundurun.
Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşonun yerini kalp seviyesinde tutun.
Oskültatuar yöntemi uygularken, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için sırasıyla Korotkoff faz I ve V'i kullanın.
İlk muayenede KB'yi her iki koldan da ölçerek olası bir fark varsa belirleyin. Daha yüksek değeri olan kolu temel alın.
Yaşlı bireyler, diyabetik hastalar ve ortostatik hipotansiyonun sık veya olası olduğu diğer durumlarda, ilk muayene sırasında, KB'yi ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra tekrar ölçün.
Geleneksel KB ölçümü sırasında, ikinci ölçümden sonra oturur durumdayken nabız palpasyonu (en az 30 saniye) kalp hızını ölçün.

Ofis dışı kan basıncı

Ofis dışında KB izleminin en büyük avantajı tıbbi bir ortamdan uzak çok sayıda KB ölçümü sağlamasıdır ve bu da ofis KB'ye göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ofis dışı KB, genellikle AKBT veya sıklıkla hastanın kendi ölçüm yaptığı EKBT ile değerlendirilir. Ofis KB için önerilere ek olarak iki izleme tipi için bazı genel ilkeler ve görüşler mevcuttur (27-30):

- Bu prosedür hastaya sözlü ve yazılı talimatlarla yeterince açıklanmalıdır. Buna ek olarak, KB'nin hastanın kendisi tarafından ölçülmesi tıbbi gözetim altında uygun eğitimi gerektirir.
- Sonuçlar yorumlanırken, ofis dışı KB ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin; 24 saat, gece ve gündüz KB ortalamaları açısından yeterince iyi olduğu ancak 24 saat içindeki daha kısa

periyotlar ve daha karmaşık ve dolaylı göstergeler için bu kadar iyi olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır (31).

- AKBT ve EKBT kişinin KB durumu ve taşıdığı risk konusunda farklı bilgiler sağladığından bu iki yöntem birbirlerine üstün tutularak ya da birbirlerinin yerine değerlendirilmemeli daha çok tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir. AKBT ve EKBT ölçümleri arasındaki uyumluluk tatmin edici ile orta düzey arasındadır.

- Ofis KB genelde ambulatuvar ve evde KB'den daha yüksek olup bu farklılık ofis KB'si arttıkça artar. Evde ve ambulatuvar KB için hipertansiyon tanımına yönelik, ESH KB İzleme Çalışma Grubunun belirttiği sınır değerleri Tablo 2.5'de bildirilmektedir.

- Ölçümde kullanılan cihazlar uluslararası standart protokole göre değerlendirilmeli ve onaylanmalı, gerekli bakım yapılmalı ve en az 6 ayda bir düzenli olarak kalibre edilmelidir.

Tablo 2.5. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı

Kategori	Sistolik KB (mm Hg)		Diyastolik KB (mm Hg)
Ofis KB	≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ambulatuvar KB			
Gündüz KB (veya uyanık)	≥ 135	ve/veya	≥ 85
Gece KB (veya uykuda)	≥ 120	ve/veya	≥ 70
24 saat KB	≥ 130	ve/veya	≥ 80
Ev KB	≥ 135	ve/veya	≥ 85

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu

AKBT, hastanın, genellikle baskın olmayan kolunda takılı taşınabilir bir KB ölçüm cihazı ile 24-25 saatlik süre boyunca KB ölçümü ile gerçekleştirilir. Böylece, günlük aktiviteler ve gece uykusu sırasında KB hakkında bilgi sağlanır. Taşınabilir cihaz takılırken alınan ilk değer ile operatörün yaptığı KB ölçümü arasındaki fark en fazla 5 mmHg olmalıdır. Farkın daha yüksek olması durumunda AKBT manşonu çıkarılmalı ve tekrar takılmalıdır. Hastaya normal günlük aktivitelerini yerine getirmesi ancak ağır egzersizden kaçınması, manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz olarak manşonu kalp seviyesinde tutması söylenir. Hastadan, ilacını aldığı saat, öğünlerin saati, yatış ve uyanış saatlerine ek olarak KB'yi etkileyebilecek belirtiler ve olaylar konusunda günlük tutarak bilgi sağlaması istenir. Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır; 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu azalttığından KB ölçümleri arasında çok uzun aralıklar bırakılmamalıdır. Ölçümlerin gündüz ve gece aynı sıklıkta yapılması da örneğin, gün boyunca 20 dakikada bir önerilebilir. Ölçümler bir bilgisayara yüklenir ve çeşitli analizler yapılır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekir aksi takdirde KB ölçümü tekrarlanmalıdır. Manuel yapılan ölçümlerin saptanması ve aykırı değerlerin işlenmesi konusunda tartışmalar mevcuttur ancak yeterli ölçüm bulunması halinde düzenleme yapılması gerekmez ve yalnızca çok büyük hatalı ölçümlerin silinmesi gerekir. Kardiyak ritmi belirgin şekilde düzensizse alınan ölçümlerin doğru olmayabileceği unutulmamalıdır.

Görsel grafiğe ek olarak ortalama gündüz, ortalama gece ve 24 saatlik KB ölçümü klinik uygulamada en yaygın kullanılan değişkenlerdir. Ortalama gündüz ve gece KB, günlük yatış ve uyanış saatlerine göre hesaplanabilir. Alternatif bir yöntem, kısa ve sabit zaman aralıkları kullanıp, hastalar arasında farklılık gösterebilen uyanma ve yatma saatlerinin hesaba katılmamasıdır. Örneğin, saat 22 ve 8 arasındaki ve gece yarısından sabah 6'ya kadarki ortalama KB değerlerinin esas uyanık kalınan ve uykudaki KB değerleriyle yakın korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir, ancak saat 09.00 ile 21.00 ve 01.00 ile 06.00 arası gibi diğer kısa sabit dönemler de önerilmiştir. Gündüz ve gece farklı ölçüm aralıkları uygulanması durumunda ve eksik değerlerin hesaba katılabilmesi için, 24 saatlik kan basıncının olduğundan fazla hesaplanmasının önlenmesi adına başarılı ölçümler arasındaki aralıkların ağırlıklı ortalamasının alınması veya 24 saatlik ortalama KB hesaplanması önerilir (32).

Gece-gündüz KB oranı ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranı temsil eder. KB normalde gece azalır ve buna 'dipping' adı verilir. Herhangi bir popülasyonda gece görülen dipping düzeyinin normal bir dağılımı olmasına karşın, gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı $<0,9$) dipper olarak tanımlandığı bir sınır değer belirlenmesi genel kabul görmektedir. Yakın zamanda daha fazla dipping kategorisi önerilmiştir; dipping bulunmaması veya ters dipping, yani, gece KB artışı (oran $>1,0$); hafif dipping ($0,9 < \text{oran} < 1,0$); dipping ($0,8 < \text{oran} < 0,9$) ve aşırı dipping (oran $< 0,8$). Dipping paterninin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır (33,34). Dipping bulunmamasının olası nedenleri uyku bozukluğu, obstruktif uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBH, diyabetik nöropati ve yaşlılıktır.

Birçok çalışma, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH), artan karotis intima-media kalınlığı (İMK) ve diğer organ hasarı (OH) belirteçlerindeki artışın ofis KB'ye kıyasla ambulatuvar KB ile daha iyi korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (35,36). Ayrıca, 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB'ye kıyasla morbid veya ölümcül olaylarla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu tutarlı şekilde gösterilmiştir (37-40). Hassas şekilde ölçülmüş ofis KB'nin ambulatuvar KB'ye benzer belirtici değere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, yayımlanmış gözlemsel çalışmaların ve birleştirilmiş bireysel verilerin meta-analizleri (41-43) genelde ambulatuvar KB'nin ofis KB'ye kıyasla, koroner morbidite veya ölümcül olaylar ve inme gibi KV sonuçlar için riskin öngörülmesinde daha duyarlı olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır. AKB'nin üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KVH ve renal hastalık bulunan kişilerde gösterilmiştir (42-46). Aynı istatistiksel modelde gündüz ve gece KB'nin dikkate alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'ye kıyasla riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu saptanmıştır (43-47). Gece-gündüz oranı sonucun öngörülmesi açısından önemli olmakla birlikte 24 saatlik KB'ye ilave olarak çok az prognostik bilgi sağlar (47,48). Dipping paterni açısından en tutarlı bulgu; tekrarlanabilirliğinin sınırlı olması nedeniyle gruplar arası sonuçların güvenilirliğini sınırlamasına rağmen (42,44,45,48) KV olay insidansının, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara kıyasla daha az gece KB düşüşü yaşayan veya gece KB düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir (42,44,45,48,49). Aşırı dipper hastalarda inme

riski artabilir.(50) Ancak aşırı dipper hastalarda artmış KV risk için veriler tutarlı olmadığından bu durumun klinik açıdan önemi kesin değildir (42,48).

Evde kan basıncı takibi

Bu teknik daima KB'nin hasta tarafından ölçülmesini içerir ancak bazı hastalarda eğitilmiş bir sağlık çalışanı veya bir aile ferдинin desteği gerekli olabilir. Bilek cihazları günümüzde önerilmemekle birlikte kol çevresi çok geniş olan obez kişilerde kullanımları uygun olabilir. Tanısal değerlendirme için KB en az 3-4 gün boyunca, tercihen ardışık 7 gün, sabah - akşam ölçülmelidir. KB hasta oturur pozisyondayken sessiz bir odada, sırtı ve kolu desteklenmiş halde, 5 dakikalık dinlenme sonrasında ve iki ölçüm arasında 1-2 dakikalık süre bırakılarak ölçülür; sonuçlar her ölçümden hemen sonra standart kayıt defterine kaydedilir. Bununla birlikte, hasta tarafından bildirilen KB değerleri daima güvenilir olmayabilir. Bu sorun bellek içeren bir cihazda sonuçların saklanmasıyla giderilebilir. Evde KB, ilk izleme günü hariç tutularak tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır. EKBT'nin uzaktan izlenmesi ve akıllı telefon uygulamaları da avantajlı olabilir (51,52). Sonuçlar daima hekimin yakın gözetiminde yorumlanmalıdır. Ofis KB ile karşılaştırıldığında EKBT, kişinin her zamanki ortamında birkaç gün boyunca, istenirse daha uzun süreyle çok sayıda ölçüm yapılmasını sağlar. Ambulatuvar KB'ye kıyasla daha uzun periyotlarda ölçüm yapmaya ve günler arasındaki KB değişkenliği izlemeye olanak tanır, daha düşük maliyetlidir (53), daha yaygın şekilde mevcuttur ve daha kolay tekrarlanabilir. Bununla birlikte, AKBT'nin aksine rutin günlük aktiviteler sırasında veya uykudayken KB ölçümü veya kısa süreli KB değişkenliğini izleme amaçlı ölçüm yapılamaz (54).

Evde KB başta SVH olmak üzere ofis KB'ye kıyasla hipertansiyon kaynaklı organ hasarıyla daha yakından ilişkilidir(35,36) ve genel toplumda birincil tedavide ve hipertansif hastalarda yapılan az sayıda prospektif çalışmanın güncel meta-analizleri, KV morbidite ve mortalite öngörüsünün ofis KB'ye kıyasla evde KB ile anlamlı şekilde daha iyi olduğunu göstermektedir (55,56). Hem AKBM hem de EKBT ile yapılan çalışmalar evde KB'nin organ hasarıyla en az ambulatuvar KB kadar iyi korelasyon gösterdiğini (35,36) ve evde KB'nin prognostik öneminin yaş ve cinsiyet için düzeltmelerden sonra ambulatuvar KB'ye benzer olduğunu göstermiştir (57,58).

Beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyon

Ofis KB, ofis dışında ölçülen KB'den daima daha yüksek olup bu fark uyarıcı yanıt, anksiyeteye ve/veya sıra dışı bir duruma verilen koşullu yanıtla bağlanmıştır (59) ki ortalama regresyon da bu farkta rol oynuyor olabilir. Ofis veya ofis dışı KB modülasyonunda çeşitli etmenlerin etki olasılığı bulunmakla beraber (60), ofis ve ofis dışı KB arasındaki fark kavram tam uygun olmasa da (60,61) genellikle 'beyaz önlük etkisi' olarak adlandırılır. 'Beyaz önlük' veya "izole ofis" veya "izole klinik hipertansiyon" KB'nin tekrarlayan vizitlerde ofiste yüksek iken, ofis dışında gerek AKBT gerekse EKBT ile normal olması durumunu ifade eder. Bunun aksine, KB ofiste normal olup, tıbbi ortam dışında anormal düzeyde yüksek olabilir. Bu durum "maskeli" veya "izole ambulatuvar hipertansiyon" olarak adlandırılır. 'Gerçek' veya 'tutarlı normotansiyon' ve 'uzun süreli hipertansiyon' terimi her iki KB ölçümü tipi sırasıyla normal veya anormal olduğunda kullanılır. Ofis KB için eşik değeri klasik 140/90 mmHg iken beyaz önlük veya maskeli hipertansiyondaki çoğu çalışmada ofis dışı gündüz veya evde KB için 135/85 mmHg eşik değeri, 24 saatlik KB için ise 130/80 mmHg değeri kullanılmıştır. AKBT veya EKBT ile tanı konulan beyaz önlük veya maskeli hipertansiyon tanımı hakkında yalnızca orta düzeyde uzlaşma olduğuna dikkat edilmelidir (54). Beyaz önlük hipertansiyonu ve maskeli hipertansiyonun yalnızca tedavi görmemiş kişileri tanımlamak için kullanılması önerilmektedir.

Beyaz önlük hipertansiyonu

Topluma dayalı yapılmış dört çalışmaya göre beyaz önlük hipertansiyonunun genel görülme sıklığı ortalama %13'tür. (aralık: %9-%16) ve bu araştırmalarda hipertansif kişilerde yaklaşık %32'ye çıkmıştır (aralık %25-%46) (62). Beyaz önlük hipertansiyonunun görülme sıklığındaki artış ile ilişkili faktörler şunlardır: yaş, kadın cinsiyet ve sigara kullanmama. Bu görülme sıklığı hedef organ hasarı bulunduğu veya ofis KB tekrarlı ölçümlere dayandığında veya bir hemşire veya başka bir sağlık çalışanı tarafından ölçüldüğünde daha düşüktür (63,64). Görülme sıklığı ayrıca ofis KB düzeyi ile de ilişkilidir. Örneğin, beyaz önlük hipertansiyonu oranı evre 1 hipertansiyonda %55 olurken evre 3 hipertansiyonda yalnızca %10'dur. Organ hasarı uzun süreli hipertansiyona kıyasla beyaz önlük hipertansiyonunda daha düşük prevalansa sahip olup prospektif çalışmalar bu durumun KV olaylar için de tutarlı şekilde geçerli olduğunu göstermiştir (58,62,65,66). Bazı çalışmalarda bu koşulun uzun dönem KV riskinin uzun süreli hipertansiyon ve gerçek normotansiyon

arasında bir ara kategori olduğu düşünülmediğinden dolayı beyaz önlük hipertansiyonu görülen kişilerin gerçek normotansif kişilerle eşit olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği halen tartışmalı bir konudur (58). Ancak metaanalizlerde yaşa, cinsiyete ve diğer değişkenlere göre ayarlandıktan sonra normotansiyondan anlamlı şekilde farklı değildir (62,65,66). Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan hastalar sıklıkla tedavi gördüğünden klinik KB'deki azalmanın KV olay insidansında azalmaya neden olması mümkündür (65). Normotansif kişilerle karşılaştırıldığında beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde göz önüne alınması gereken diğer faktörler şunlardır: 1) ofis dışı KB daha yüksektir; (58,62) 2) SVH gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarı daha sık görülebilir (67); ve 3) bu durum ayrıca metabolik risk faktörleri ve uzun vadede yeni başlangıçlı diyabet ve uzun süreli hipertansiyonda ilerleme gibi riskler için de geçerlidir (68,69). Beyaz önlük hipertansiyonu tanısının 3-6 ay içerisinde doğrulanması ve bu hastaların tekrarlı ofis dışı KB ölçümleri ile değerlendirilmesi ve yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Maskeli hipertansiyon

Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı popülasyona dayalı araştırmalarda ortalama %13 civarındadır. (aralık: %10-%17). Genç yaş, erkek cinsiyeti, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, egzersiz kaynaklı hipertansiyon, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, KBH ve ailede hipertansiyon öyküsü gibi birçok faktör ofis dışı KB'yi ofis KB'ye göre artırabilir.(70) Maskeli hipertansiyon sıklıkla diğer risk faktörleri, klinik belirti göstermeyen organ hasarı ve artan diyabet ve uzun süreli hipertansiyon riski ile ilişkilendirilir (67,68,69,70,71,72). Prospektif çalışmaların meta-analizleri KV olayların insidansının gerçek normotansiyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek ve uzun süreli hipertansiyon insidansına benzer olduğunu göstermektedir (62,65,70). Maskeli hipertansiyonun çoğunlukla tespit edilmediği ve tedavi uygulanmadan kaldığı bilgisi bu bulguya katkıda bulunmuş olabilir. Diyabetik hastalarda maskeli hipertansiyon özellikle gece KB artışı oluyorsa daha yüksek nefropati riskiyle ilişkilidir (73,74).

Ofis dışı kan basıncı ölçümü için klinik endikasyonlar

Günümüzde ofis dışı KB'nin klasik ofis KB ölçümüne önemli bir katkısı olduğu kabul edilmekle birlikte ofis KB ölçümü hipertansiyon için tarama, tanı ve tedavide altın standart

alınmalıdır. AKBT ve EKBT arasında önemli farklar olmasına karşın bu iki yöntem arasındaki seçim ilk olarak ulaşılabilirliğe, kolaylığa, kullanım maliyetine ve mümkünse hasta tercihine dayanacaktır. Hastanın ilk değerlendirmesi için EKBT birincil tedavide ve AKBT ise uzman tedavisinde daha uygun olabilir. Bununla birlikte, EKBT'deki sınırdaki ve anormal bulguların, gece KB değerlerini sağlamanın ek avantajıyla günümüzde ofis dışı KB için referans olarak kabul edilen AKBM ile doğrulanması önerilir (75). Ayrıca, tamamı olmasa bile çoğu hastanın, hasta takibini optimize edebilmek için KB ölçümünde deneyim kazanması gerekir ki, bu açıdan EKBT, AKBT'den daha uygundur. Bununla birlikte (hastanın kendisinin ölçtüğü) EKBT, bilişsel bozukluk veya fiziksel sınırlamalar nedeniyle kullanışlı olmayabilir veya anksiyete veya obsesif hasta davranışı nedeniyle kontrendike olabilir. Bu durumlarda AKBT daha uygun olabilir. Tanısal amaçlar için ofis dışı KB ölçümünde klinik endikasyon olarak kabul edilen koşullar Tablo 2.6'da liste halinde sunulmaktadır. Bununla birlikte, ofis KB'nin yıllardır kabul gören yararının, ofis dışı KB ölçümlerinin hipertansiyonda önemli bir rol oynadığı görüşünün giderek artan sıklıkta ifade edilmesine neden olan önemli sınırlamaları dikkate alınarak dengeli bir yaklaşım esas olmaya devam etmektedir.

Tablo 2.6. Tanı amaçlı ofis dışı KB ölçümünün klinik endikasyonları

AKBT ve EKBT'nin klinik endikasyonları
• Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
- Ofiste evre 1 hipertansiyon
-Asemptomatik organ hasarı olmayan ve düşük toplam KV risk altındaki bireylerde yüksek ofis KB
• Maskeli hipertansiyon şüphesi
- Ofiste yüksek-normal KB
-Asemptomatik organ hasarı olan normal ofis KB veya yüksek toplam kardiyovasküler risk
• Hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin saptanması
• Aynı ya da farklı muayenelerde ofis KB ölçümlerinin belirgin fark göstermesi
• Otonom, postural, yemek sonrası, siesta ve ilaca bağlı hipotansiyon
• Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB
• Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
AKBT için özel endikasyonlar
• Ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması
• Dipping durumunun değerlendirilmesi
• Uyku apnesi, KBH veya diyabet gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi
KB değişkenliğinin değerlendirilmesi

KB: kan basıncı, AKBM = ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu, EKBT = evde kan basıncı takibi, KBH = kronik böbrek hastalığı.

2.1.6.2. Kardiyovasküler risk sınıflandırması

Hipertansif bireylerde, KB kategorisi arttıkça kardiyovasküler risk belirgin şekilde artar. Ayrıca kardiyovasküler risk, eşlik eden hipertansif hedef organ hasarı ve ek kardiyovasküler risk faktörü varlığında daha da artmaktadır. Hipertansif hastada kardiyovasküler risk faktörleri Tablo 2.7’de, yüksek ve çok riskli hasta özellikleri Tablo 2.8’de gösterilmiştir.

Tablo 2.7. Hipertansiyonda prognozu etkileyen risk faktörleri

Risk faktörleri
Erkek cinsiyet
Yaş (erkeklerde ≥ 55 yıl; kadınlarda ≥ 65 yıl)
Sigara
Dislipidemi
Toplam kolesterol >190 mg/dl, ve/veya
LDL kolesterol >115 mg/dl, ve/veya
HDL kolesterol: erkeklerde <40 mg/dl, Kadınlarda <46 mg/dl, ve/veya
Trigliseritler >150 mg/dl
Açlık plazma glikozu $100-125$ mg/dl
Anormal glikoz tolerans testi
Obezite [VKİ ≥ 30 kg/m ² (boy)]
Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde ≥ 102 cm; kadınlarda ≥ 88 cm) (beyaz ırk için)
Ailede erken KVH öyküsü (erkeklerde <55 yaş; kadınlarda <65 yaş)
Asemptomatik organ hasarı
Nabız basıncı (yaşlılarda) ≥ 60 mmHg
Elektrokardiyografik SVH (Sokolow-Lyon indeksi >3.5 mV; RaVL >1.1 mV; Cornell voltaj süre çarpımı >244 mVms) veya
Ekokardiyografik SVH [SoVK indeksi: erkeklerde >115 g/m ² ; kadınlarda >95 g/m ² (VYA)]a
Karotis duvar kalınlaşması (IMK >0.9 mm) veya plak

Karotis-femoral NDH >10 m/sn
Ayak bileği-kol indeksi <0.9
KBH: tGFH 30–60 mL/dak/1.73 m ² (VYA)
Mikroalbüminüri (30–300 mg/24 sa) veya albümin/kreatinin oranı (30-300 mg/g; 3.4-34 mg/mmol (tercihen sabah spot idrarında)
Diabetes mellitus
Açlık plazma glikozu tekrarlayan iki ölçümde ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl), ve/veya
HbA1c >%7, ve/veya
Tokluk plazma glukozu >11 mmol/L (198 mg/dL)
Oluşmuş KVH veya böbrek hastalığı
Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak
KVH: miyokart enfarktüsü, angina, PKG veya KABG ile miyokart revaskülarizasyonu
Kalp yetersizliği (korunmuş EF'li kalp yetersizliği de dahil)
Alt ekstremitede semptomatik periferik arter hastalığı
tGFH <30 ml/dk/1.73 m ² (VYA) olan KBH; proteinüri (>300 mg/24 saat)
İlerlemiş retinopati: kanamalar veya eksüdalar, papilla ödemi

VKİ = vücut kitle indeksi; KB = kan basıncı; VYA = vücut yüzey alanı; KABG = koroner arter baypas grefti; KKH = koroner kalp hastalığı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalık; EF = ejeksiyon fraksiyonu; hGFH = hesaplanmış glomerül filtrasyon hızı; HbA1c = glikozile hemoglobin; İMK = intima media kalınlığı; NDH = nabız dalga hızı; SVH = sol ventrikül hipertrofisi; SoVK = sol ventrikül kitlesi; PKG = perkütan koroner girişim.

a. Konsantrik SVH; duvar kalınlığı/çap oranı >0.42 olan artmış SoVK indeksi için risk en yüksektir.

Tablo 2.8. Yüksek/çok yüksek riskli hasta özellikleri

-
- SKB \geq 180 mmHg ve/veya DKB \geq 110 mmHg
 - SKB >160 mmHg iken DKB <70 mmHg olması
 - DM
 - Metabolik sendrom
 - \geq 3 kardiyovasküler risk faktörü varlığı
 - Mevcut kardiyak veya renal hastalık varlığı
 - Subklinik bir veya daha fazla hedef organ hasarı
 - *EKG'de veya ekokardiyografik SVH
 - *Orta derece serum kreatinin artışı
 - *Artmış arterial sertlik
 - *Mikroalbuminüri veya proteinüri
 - *Glomerüler filtrasyon hızı veya Kreatinin klirensinin azalması
 - * Ultrasonda Karotiste plak gösterilmesi veya intima kalınlığının artışı
-

Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi için önerilen minimum laboratuvar incelemeleri içerisinde açlık kan şekeri, açlık lipid profili, kan elektrolitleri, serum kreatinin seviyesi (hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızını içerecek şekilde), hematokrit, spot idrar analizi (idrara albumin/kreatinin oranını içerecek şekilde), 12 derivasyonlu istirahat EKG'sini içermelidir.

2.1.6.3. Olası sekonder hipertansiyon varlığının saptanması

Hipertansif hastanın değerlendirmesindeki üçüncü amaç ise olası sekonder hipertansiyon varlığının saptanmasıdır. Özellikle ciddi veya tedaviye refrakter hipertansiyon durumunda sekonder hipertansiyon nedeni araştırmak gerekir. En sık görülen sekonder HT nedenleri arasında renal parankimal hastalık, renal arter stenozu, Cushing sendromu, feokromositom, primer aldosteronizm ve aort koarktasyonu sayılabilir. Sekonder hipertansiyon düşünülmesi gereken klinik durumlar Tablo 2.9'da belirtilmiştir.

Sekonder hipertansiyon düşünölen durumda ilgili duruma yönelik olarak, doppler ultrasonografi, ekokardiyografi, MRG veya BT anjiyografi, plazma renin ve aldosteron seviyeleri, serum kortizol seviyeleri, plazma ve idrar metanefrin seviyeleri gibi uygun ileri tetkikler yapılmalıdır, sekonder etkenin saptanması durumunda uygun şekilde tedavi edilmelidir (76).

Tablo 2.9. Sekonder hipertansiyon düşöndüren klinik durumlar

HİKAYE

- <30 veya >50 yaşta başlayan hipertansiyon
- Ani başlangıçlı hipertansiyon
- Ciddi veya tedaviye dirençli hipertansiyon
- Ailede hipertansiyon hikayesinin olmaması
- Periferik arter hastalığı varlığı
- RAAS inhibisyonu sonrası böbrek yetmezliği gelişmesi
- Tekrarlayan pulmoner ödem hikayesi
- Kan basıncının ataklar halinde olması ve terleme, çarpıntı, baş ağrısının eşlik etmesi

FİZİK MUAYENE

- Abdominal üfürüm varlığı
- Göz dibi muayenesinde evre III-IV hipertansif retinopati varlığı
- Alt ve üst ekstremitelerde arasında artmış basınç farkı

LABORATUVAR BULGULARI

- Düşük serum potasyum seviyesi
 - Artmış serum kreatinin seviyesi
 - Ultrasonografide böbrekler arasında 1,5 cm üstünde büyüklük farkı olması
-

2.1.7. Tedavi

En sık doktora başvuru nedenlerinden biri hipertansiyon olmasına rağmen yetersiz tedavi edilmektedir. Bunun nedenleri arasında doktorun hastalığın önemi hakkındaki deneyim eksikliği ve tedavi maliyetleri sayılabilir. Ayrıca hastalığa bağlı hedef organ hasarlarının 10-

30 yıl sonra gibi uzun vadede ortaya çıkması ve hastalığın yavaş seyirli ve asemptomatik olması hastanın uzun yıllar tedavisiz kalmasının nedenlerindedir.

Yapılan çalışmalar hangi ajanla düşürdüğünden bağımsız olarak kan basıncı düşüşü ile birlikte morbidite ve mortalite azalışının olduğu gösterilmiştir (77).

Hipertansiyonun tedavisinde hedef KB değeri hastanın yaşı, sistolik HT varlığı, eşlik eden hastalık varlığı, kardiyovasküler risk derecesine göre değişir. Ek hastalığı olmayan kombine sistolik ve diyastolik hipertansiyonu olan çoğu hastada hedef KB değerinin 140/90 mmHg altı olması yeterlidir. İzole sistolik hipertansiyonu olan yaşlı hipertansif hastalarda hedef SKB değeri 150 mmHg altında olmalıdır. Bu hastalarda DKB'nın 65 mmHg ve altı olması durumunda nabız basıncı artışı nedeniyle oluşabilecek potansiyel zarardan korunmak için hedef SKB ideal değerden daha az olabilir (78).

Antihipertansif tedavi yaşam şekli değişikliği ve ilaç tedavisini içerir.

2.1.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Yaşam tarzı önlemleri hipertansiyonun önlenmesi açısından önemli girişimlerdir. Tedavi açısından da önemlidirler, ama yüksek risk düzeyi olan hastalarda ilaç tedavisine başlanmasını asla geciktirmemeleri gerekir. Klinik çalışmalar yaşam tarzı değişikliklerinin KB düşürücü etkilerinin tek ilaç tedavisine eşdeğer olabildiğini ancak temel dezavantajının kişinin bazı özel aktiviteleri yapmamasını gerektirdiğinden zaman içerisinde tedaviye uyumun düşük olması olduğunu bildirmiştir (79). Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansif olmayan kişilerde hipertansiyonu güvenilir ve etkin bir şekilde geciktirebilir veya önleyebilir, evre 1 hipertansif hastalarda medikal tedaviyi geciktirebilir veya önleyebilir ve medikal tedavi görmekte olan hipertansif kişilerde KB düşüşüne katkıda bulunarak antihipertansif ajanların sayısının ve dozunun düşürülmesine olanak verir (80). KB düşürücü etkisinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri diğer KV risk faktörlerinin ve klinik koşulların kontrolüne de katkıda bulunur. KB'yi düşürücü etkisi gösterilmiş olan yaşam tarzı önerileri: 1) tuz kısıtlaması; 2) alkolün ölçülü tüketimi; 3) sebze ve meyvelerin çok tüketilmesi ve az yağlı ve diğer diyet türleri; 4) kilo verme ve kiloyu koruma ve 5) düzenli fiziksel egzersiz yapma (82). Buna ek olarak, KV riskin azaltılması amacıyla ve sigara kullanmanın gündüz ambulatuvar KB'yi yükseltebilen akut presör etkileri olması nedeniyle hastanın sigarayı bırakması konusunda ısrar edilmesi zorunludur (82,83).

Kilolu insanlarda kilo kaybı, KB'nı azaltmakta, HT'lularda sık gelişen insülin direnci, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve SVH gibi eşlik eden risk faktörlerini azaltmaktadır. Hipertansiyon Önleme Araştırması'nda (The Trials of Hypertension Collaborative Research Group-THOP) yüksek normal KB olan 664 obez hastada 18 ayda 3,9 kg kilo kaybı ile sistolik kan basıncında (SKB) 2,9 mmHg, diyastolik kan basıncında (DKB) 2,3 mmHg azalma sağlanmıştır (84). Haftada 3-4 kez yapılan 30-45 dakikalık düzenli aerobik egzersiz, kilo vermenin KB'nı düşürücü etkisini güçlendirmektedir. Düzenli aerobik egzersizin SKB'da 8,7 mmHg, DKB'da 7,0 mmHg düşüş sağladığı gözlenmiştir (85).

Yaklaşık 10.000 bireyde ve 32 ayrı ülkede yapılan INTERSALT çalışmasında idrarla atılan sodyum miktarı ile KB arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hipertansiflerde diyetle tuzun düzenlenmesi ve idrar sodyumunun 95 mmol/gün'e düşürülmesiyle SKB 6,3 mmHg, DKB 2,2 mmHg düşüş göstermiştir. Diyetle tuz kısıtlamasıyla ayrıca vasküler direncin azaldığı, damar kompliyansının arttığı, inmeye bağlı mortalitede ve sol ventrikül hipertrofisinde azalma olduğu gösterilmiştir (86). Başka bir kontrollü çalışmanın meta-analizinde orta derecede sodyum kısıtlaması (2,4 gr/gün) ile SKB'da 4,8±1 mmHg, DKB'da 2,45±1 mmHg düşme görülmüştür. Bu düşüş tuza duyarlılığı fazla olan yaşlı hipertansiflerde daha belirgindir (87).

DASH çalışmasında, DKB 80–95 mmHg arasında, SKB 160 mmHg'nin altında olan hipertansif hastalara 11 hafta boyunca üç farklı diyet verilmiş, I. gruba normal diyet, II. Gruba meyve ve sebzeden zenginleştirilmiş normal diyet, III. gruba kolesterolü, total ve satüre yağ içeriği düşük, meyve ve sebzeden zenginleştirilmiş (DASH diyeti) uygulanmıştır. Tüm diyetlerin sodyum içeriği 3 gr/gün olup DASH diyetinin potasyum, kalsiyum, magnezyum, protein, antioksidan içeriği yüksek olarak belirlenmiştir. Çalışma sonunda DASH diyeti alan HT'luların %70'inde KB 140/90 mmhg'nin altına düşerken, kontrol diyeti alanlarda bu oran %23 bulunmuştur. İkinci haftadan itibaren KB'da düşmenin başladığı ve 11 hafta sonunda DASH diyetiyle SKB'da 11,4 mmHg, DKB'da 5,5 mmHg düşüş sağlanmıştır(16). DASH sodyum çalışmasında ise en belirgin antihipertansif etki düşük sodyumlu DASH diyeti alan grupta saptanmıştır. 1600 mg sodyum içeren DASH diyetinin, antihipertansif tek ilaçla uygulanan tedaviye benzer etkilerinin olduğu görülmektedir. Bu nedenle günlük sodyum alımının normotansiflerde 100 mmol, HT'lilerde 90 mmol, tuza duyarlı olan hipertansiflerde ise 50 mmol'ü geçmemesi önerilmektedir (88). KB'nın düşürülmesinde diyetle sodyum

kısıtlamasının yanısıra potasyumun artırılması da oldukça önemlidir. Diyetteki potasyum içeriğinin 60 mmol'e yükseltilmesinin SKB'da 4,4 mmHg ve DKB'da 2,4 mmHg düşüş sağladığı, 15 mmol/gün magnezyum verilmesinin KB'ını düşürmenin yanı sıra hipokalemiyi düzelttiği ve glukoz metabolizmasını olumlu yönde etkilediği bildirilmektedir (89).

Sigara içimi, akut dönemde sistemik sempatik aktivite artışıyla KB'da artışa ve renal sempatik uyarıyla intrarenal vazokonstriksiyona yol açar (90). Sigara serbest yağ asitlerinin salınımını ve karaciğerde aterojenik lipidlerin sentezini uyararak HT'lularda dislipidemiye artırmaktadır. Kandaki karbon monoksit düzeyini yükselterek endotel geçirgenliğini ve lipidlerin subendotele geçişini artırır. Karboksihemoglobin oluşumuyla da vazokonstriksiyona yol açarak vasküler geçirgenlik ve direnç artışı ile HT gelişimine katkıda bulunur (91). Ayrıca intrarenal sempatik aktivasyonla vasküler konstriksiyona yol açar. Bu etkilerinden dolayı ateroskleroz oluşumunu hızlandırır.

Aşırı alkol tüketimiyle HT gelişimi artmakta ve erkeklerdeki HT gelişiminde %10 etkili olduğu bildirilmektedir. Alkolün plazma katekolamin, kortizol, renin aktivitesinde artışa ve renal sodyum atılımında azalmaya neden olarak KB'nı arttırdığı ve antihipertansif ilaçların etkisini azalttığı bildirilmektedir (92). Bu nedenle sağlıklı insanlarda aşılması önerilen erkeklerde 20–30 gr, kadınlarda ise 10–20 gr etanolün, HT'lularda daha da az alınması ve tolere edemeyenlerin almaması önerilmektedir.

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

2.1.7.2. Farmakolojik tedavi

Meta-analizler bazen bir ajan sınıfının bazı sonuçlar için diğer ajan sınıflarına kıyasla üstünlüğünü iddia eder gibi görünse de, bu kanı büyük ölçüde çalışmaların seçim şekline dayalıdır ve mevcut olan en büyük ölçekli meta-analizler ilaç sınıfları arasında klinik açıdan önemli farklar göstermemektedir. Dolayısıyla, güncel kılavuzlar diüretiklerin (tiazidler, klortalidon ve indapamid), beta-blokerlerin, kalsiyum antagonistlerinin, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin tümünün, monoterapi olarak veya bazı kombinasyonlarda antihipertansif tedaviye başlanması veya

tedavinin sürdürülmesi için uygun olduğunu tekrar doğrulamaktadır. ESH-ESC HT Kılavuzu'na göre başlangıç ve idame tedavisi için diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri veya beta blokerlerden birisinin verilebileceği bildirilmektedir. Günümüzde uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi yönteminde, hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, ırk v.b), eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları değerlendirilerek uygun ilacın kullanılması önerilmektedir. Yayınlanan JNC VIII Kılavuzu'nda zorunlu endikasyon yoksa komplikasyonsuz hipertansiflerde ilk seçenek ilaç olarak tiazid grubu diüretikler, kalsiyum antagonistleri, anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, ve anjiyotensin reseptör blokerleri önerilmektedir. Başlangıç tedavisi olarak beta-blokerler önerilmemektedir. ESH-ESC HT Kılavuzu'nda, tedavinin zamanlanması ve ilacın seçimi kardiyovasküler risk sınıflaması esasına göre yapılmıştır (93).

Tiyazid ve Tiyazid Benzeri Diüretikler: Bu ilaçlar dilüe edici segmentin ötesinde ve aldosterona duyarlı bölgenin proksimaline etki ederek su ve sodyum kaybına neden olurlar. Uzun vadede kalp debisinde azalma ve aynı zamanda sistemik damar direncinde anlamlı bir düşüşe yol açarlar. Bu ilaçların antihipertansif etkisi günde tek dozla 24 saat sürer ve günde 12,5–25 mg hidroklorotiyazid genel olarak kan basıncını kontrol etmek için yeterlidir. Daha yüksek dozlarda yan etkilerinde anlamlı derecede artış gözlenir. Bu ilaçlar kombinasyon tedavilerinde sıkça tercih edilen bir guruptur. Tiyazid gurubu ilaçlar, hipertansiyonu olan yaşlılar, siyah ırka mensup hastalar veya izole sistolik hipertansiyonu olan hastalar için uygun bir seçimdir.

Kreatinin değeri 1,5 mg/dl üstünde veya kreatinin klirensi 30 ml/dk altında olanlarda genellikle etkinliği olmadığından bu tür hastalarda kullanılmamalıdır. Tek zorunlu kontrendikasyonu gut hastalığıdır. Yan etki olarak hipokalemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, glukoz toleransında bozulma ve serumda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde yükselme görülebilir fakat önerilen dozlarda bu etkiler minimal düzeyde veya yoktur.

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE) İnhibitörleri: Bu grup ajanlar ACE'i inhibe ederek, güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II'nin oluşumunu engellemek sureti ile etki ederler. Bu ilaçlar aynı zamanda bradikinin düzeylerini yükseltirler. Böylece vazokonstriksiyon önlenir ve vazodilatasyon sonucu periferik damar direnci düşer. Özellikle düşük doz diüretik kombinasyonları ile daha etkin kan basıncı kontrolü sağlanırken olası yan

etkileri de nütürlenmiş olur. ACEİ'lerinin KAH hastalarında kardiyovasküler olaylara karşı koruma sağladığı bilinmektedir. Ayrıca konjestif kalp yetersizliği, sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda, miyokard enfarktüsü geçirenlerde, KBH, DM hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkilerinden ötürü belirtilen klinik durumlarda ACE inhibitörleri ilk sırada tercih edilmelidir.

Gebelik, bilateral renal arter stenozu ve hiperkalemi zorunlu kontrendikasyonlardır. Öksürük ve hiperkalemi ACE inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri iken anjioödem nadir olmasına rağmen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB): Anjiyotensin II reseptör blokerleri, AT 1'i spesifik reseptöründen ayırır ve bilinen tüm etkilerini antagonize ederek sistemik damar direncinde azalmaya neden olur. ACE inhibitörlerinin tersine, kinin düzeylerinde artış olmaz ve bu ilaçlar öksürüğü provoke etmez. ACEİ'lerine dirençli öksürük nedeniyle intolerans durumlarında ARB'ler tercih edilebilir. Yakın zamanda yapılan ONTARGET çalışmasında telmisartanın kardiyovasküler korumada bir ACEİ olan ramiprile benzer olduğu gösterilmiştir (51). ACEİ'leriyle benzer kontrendikasyonlara sahiptir.

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri: Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri, kalpte ve jukstaglomerüler aparatusta, agonistin beta-reseptörlere bağlanmasını selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek sempatik etkiyi azaltırlar. Sonuç olarak KB'nı, kalp debisi ve renin sekresyonunu azaltarak düşürürler. İskemik ve dilate kardiyomyopati de ani kardiyak ölümü azalttığı bilinmektedir. Ayrıca miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda mortalite ve morbiditede azalma yaptığından bu tür hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece mutlaka kullanılmalıdır. Angina ve taşiaritmi durumunda beta-blokerler klinik rahatlama sağladığından tavsiye edilir.

Kontrendikasyonları arasında reaktif havayolu hastalığı, astım, atriyoventriküler kalp bloğu, ciddi semptomatik periferik arter hastalığı sayılabilir. Yan etki olarak lipid profilinin bozulması ve glukoz toleransında azalma görülse de klinik faydası daha ön planda olduğundan göz ardı edilebilir.

Kalsiyum Kanal Blokerleri (KKB): Bu ilaçlar damar düz kas hücre membranında voltaja bağımlı L-Tipi yavaş kalsiyum kanallarını inhibe ederler. Hücre içine kalsiyum girişini azaltırlar. Hücre içi kalsiyum düzeyini düşürerek eksitasyon kontraksiyon ilişkisini bozarlar.

Sonuçta vazodilatasyon meydana gelir. Dihidropiridin türevi KKB'lerinin (amlodipin gibi) kalp yetersizliği veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu kötüleştirmediği, AV nod üzerine nötr etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu tür hastalarda ACEI, β -blokerlere ek olarak antianginal, antihipertansif ajan olarak kullanılabilir. Fakat dihidropiridin türevi olmayan KKB'ler (verapamil, diltiazem) kalp yetersizliğini kötüleştirdiğinden bu durumlarda kullanılmamalıdır. Ayrıca bu tür ilaçlar negatif kronotropik etkiye sahip olduklarından AV blok, bradikardi durumlarında kullanılmamalıdır.

2.2. EPİKARDİYAL YAĞ DOKUSU

2.2.1. Genel

Kardiyo-metabolik hastalıkların önemli bir belirteci olan visseral yağ dokusu genel yağ birikiminden daha fazla risk oluşturmaktadır. Visseral yağın kalp etrafında depolanan özel bir şekli olan epikardiyal yağ, çok sayıda adipo-sitokin üretme ve salma yeteneği sayesinde önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olduğu düşünülmektedir. Epikardiyal yağın fizyolojik ve metabolik önemine dair artan deliller mevcuttur. Epikardiyal yağ kalınlığı ve hacminin her ikisinin de obezite, bozulmuş glikoz intoleransı, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve ateroskleroz ile güçlü korelasyonları mevcuttur (94). Obezite, epikardiyal yağ ve inflamasyon arasındaki benzer bir ilişki KAH için tarif edilmiştir. Epikardiyal yağ transtorasik ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilebilir.

2.2.2. Anatomi

Kalp ve büyük damar yapıları mediastinumda yer alıp çift katlı perikardla çepeçevre sarılmıştır. Perikard fibröz (pariyetal) ve seröz (viseral) olmak üzere iki tabakadır. Fibröz perikard kalbi ve büyük damarların kalbe yakın kesimlerini güçlü bir dış kese gibi içine alır. Seröz (viseral) perikard, mezotelyal bir tabakadır. Viseral perikardın diğer adı epikarddır. Epikard koroner arterleri ve venleri, otonomik sinirleri, lenfatik kanalları ve değişken miktarda adipoz dokuyu içermektedir.

İnsan anatomisinde epikardiyal yağ dokusu (EFT), kalbin farklı bölgelerinde daha belirgin olarak izlenir (95). Ancak bu bütün türler için geçerli değildir. Kobaylar, tavşanlar,

büyük memeliler ve insanlarda çok miktarda yağ bulunabilir. Fakat, laboratuvar sıçanları (96) ve farelerde hemen hemen hiç epikardiyal yağ bulunmaz yada çok az bulunur. Bazı türlerde epikardiyal yağ dokusunun bulunmaması, bu dokunun kalbin fonksiyonlarına kritik etkisi olduğu görüşü ile çelişmektedir.

EFT epikardiyum üzerinde yer almaktadır. Altındaki koroner arterler ve miyokardiyum ile arasında fibröz bir tabaka bulunmamaktadır. Epikardiyum mezotelyal hücre kökenli olup; embriyolojik olarak diyafragmında köken aldığı transvers septumdan gelişmektedir. Epikardiyal, mezenterik ve omental yağ dokularının hepside splankoplörik mezoderm ile ilgili guttan orijin almaktadır (97).

EFT'nin en fazla bulunduğu yerler sırasıyla; sağ ventrikül serbest duvarı, sol ventrikül serbest duvarı, atriumların çevresi ve epikardiyal yüzeyden miyokardiyuma doğru koroner arter dallarının adventisyasıdır (95). Atriumların serbest duvarlarında ve iki uzantısının çevresinde minör yağ odakları subepikardiyal olarak da bulunmaktadır. Epikardiyal yağ miktarı arttıkça, koroner arterlerin üzerini örter ve ventriküller arasındaki boşluğu artan oranda doldurur; hatta bazen tüm epikardiyal yüzeyi kaplar (98).

Az miktarda yağ dokusu, çoğunlukla koroner arter dallarının adventisyasını takip ederek epikardiyal yüzeyden miyokarda uzanır. Bu epikardiyal yağ koroner arterlerin dalları ile beslenmektedir (99). Fasyaya benzer hiçbir yapı yağ ve miyokard tabakaları birbirinden ayırmaz. Epikardiyal yağ dokusu miktarının tüm vücut yağ miktarıyla orantılı olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır.

Marchington ve arkadaşları (100) çeşitli vahşi ve evcil hayvanlarda epikardiyal yağ kütlesi ile vücutlarının diğer yağ depolarındaki yağ dokusu çokluğu arasında bir ilişkiye ulaşamamıştır. Bu bulgu insanlardaki otopsi (101,102), ekokardiyografi (103,104), manyetik rezonans görüntüleme (105,106) bulgularıyla paralellik göstermektedir. Epikardiyal yağ miktarının toplam yağ miktarından ziyade viseral yağ dokusu ile birlikte artar ve bir viseral yağ dokusu eşdeğeri olarak kabul edilebilir. Otopsi çalışmaları epikardiyal yağ ile yağ (107) arasında bir ilişki olduğunu açığa çıkarsa da, ekokardiyografik araştırmalar bunu gösterememiştir (103,104). 1950'ler ve 1960'larda Reigner ve arkadaşları (108,109) ve diğer araştırmacılar (110,111) normal, hipertansif ve iskemik kalplerde epikardiyal yağ dokusunu araştırmışlardır. Bulguları epikardiyal yağların kalbin önemli bir parçasını oluşturduğunu

göstermiştir. Daha sonra 117 insan kalbinde yapılan bir otopsi çalışmasında, Corradi ve arkadaşları (101) normal, iskemik, hipertrofik veya hem iskemik hem hipertrofik kalplerdeki ventriküler miyokardiyal ve epikardiyal yağ dokusu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sol, sağ ve her iki ventrikül toplam yağ ağırlıkları hipertrofik kalplerde anlamlı derecede fazla bulunmuş fakat iskemi ile herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Her iki ventrikülün etrafına yerleşmiş epikardiyal yağlar, tüm gruplarda toplam ventrikül kütlelerinin %20'sini oluşturur. Sol ventrikül kütlesi sağ ventrikül külesinden oldukça fazla olsa da, sağ ve sol ventriküllerdeki net yağ dokusu miktarı benzerdir. Sonuç olarak, yağın miyokardiyum ağırlığına oranı kalbin sağ tarafında sol tarafın oranının 3 katından bile fazladır: 1 gr sağ ventrikül kas külesindeki ortalama yağ ağırlığı kadınlarda 0.61 gr, erkeklerde 0.48 gr iken sol ventriküldeki değerler 0.17 ve 0.15 gr'dır. Hipertrofik olmayan kalplerde VKI ile toplam epikardiyal yağ ağırlığı arasında kayda değer bir korelasyon olmasına rağmen, hipertrofik kalplerde durum böyle değildir. Bu sebepten Corradi ve arkadaşları her ventrikülde iskemi ve hipertrofidan etkilenmeyen belli bir yağ/kas oranı bulunduğu sonucunu çıkarmışlardır.

Epikardiyal yağ miktarı ve ventriküler miyokardiyal kütle arasında pozitif bir ilişki olduğu İacobellis ve arkadaşlarının (112), oldukça fazla yağlanması olan 60 sağlıklı insan üzerinde yaptıkları ekokardiyografik çalışmada kaydedilmiştir. Otopsi ve ekokardiyografi bulguları, kardiyak hipertrofi sırasında gelişen miyokardiyal kütle artışının epikardiyal yağ külesinde orantılı bir artışla ilişkili olduğunu kuvvetle desteklemektedir

Yapılan otopsi çalışmalarında ortalama EFTK (Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı) 0-13.6 mm olarak tesbit edilmiştir (113). Yapılan ekokardiyografi çalışmalarında sağ ventrikül serbest duvarından yapılan ölçümlerde; 1-23mm arasında kalınlık tesbit edilmiştir (114). Yine perikardiyal, epikardiyal ve viseral abdominal yağ dokusu kalınlığını ekokardiyografi, MRG ve BT kullanarak karşılaştıran çalışmalarda bu üç parametrenin de birbiriyle korele olduğu sonucuna ulaşılmıştır (115).

Parakardiyal yağ dokusu ise pariyetal perikardiyumu ve torasik duvarı oluşturan primitif torasik mezenkimden köken alır. Parakardiyal yağ dokusu pariyetal perikardın dışında yer alıp mediastinal yağ dokusu olarak isimlendirilir. EFT koroner arterlerin dalları ile beslenmesine karşın parakardiyal yağ dokusu perikardiyofrenik arter, internal mammarian arter dalları tarafından beslenmektedir.

2.2.3. Fizyopatoloji

EFT'yi incelerken öncelikle adipoz dokunun patofizyolojisini de gözden geçirmek gerekir. EFT'nin biyokimyasal özellikleri hayvan ve insan modelleri üzerinde araştırılmıştır. Subkutan adipoz dokusu ile karşılaştırıldığında, insan epikardiyal yağı, miristik asit (14:0), palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0) gibi doymuş yağ asitleri bakımından zengin olduğu gözükmektedir. Doymamış yağ asitleri palmitoleik asit (16:01, N-7), oleik asit (18:1 n-9), linoleik asit (18:02 n-6) ve linolenik asit (18:03 n-3) ise daha az bulunur (116). Ayrıca EFT'de subkutan yağ dokusu gibi kemokinleri ve bazı inflamatuvar sitokinleri çok daha fazla miktarda üretir (127).

Genç erişkin kobaylarda nispeten daha az miktardaki EFT'den katekolaminlere cevap olarak üretilen, salınan ve yıkılan serbest yağ asidi oranı diğer yağ depolarındaki orandan oldukça yüksektir (120). EFT'de gözlemlenen yüksek lipoliz birçok nedenden kaynaklanıyor olabilir (121). İnsülinin yağ dokusundaki azalmış antilipolitik etkisi ve β -adrenerjik reseptörlerin, özellikle β 3-reseptörlerin artmış aktivitesi muhtemel mekanizmalar olarak akla getirilebilir.

Epikardiyal yağ dokusu ile bitişindeki miyokardiyum arasındaki yakın anatomik ilişki ve miyokardın serbest yağ asidi oksidasyonu ile kalbin enerji üretiminin yaklaşık %50-70'ni karşılaması (117) bu iki doku arasındaki muhtemel lokal etkileşimi göstermektedir. Serbest yağ asidinin EFT'den nasıl taşındığı ve miyokarda nasıl ulaştığı aydınlatılmış değildir. Fakat serbest yağ asidi yüksek konsantrasyon sayesinde interstisyel sıvıda iki yönlü difüzyon olabileceği iddia edilmiştir. Aynı zamanda epikardiyal yağ dokusu koroner arter tonunu düzenleyen vazoaaktif ürünler salgılayarak serbest yağ asidinin akışını kolaylaştırabilir (117,118,119). Fizyolojik şartlar altında, EFT'nin miyokardiyum ile lokal vasküler yatak arasında, yağ asitlerinin toksik seviyelere ulaşmasına karşı tampon sistemi görevi gördüğü düşünülmektedir(121). Böylece artan epikardiyal yağlar kalbin kasılma döngüsünün oluşumu ve devamlılığını engelleyen, ventriküler aritmi ve repolarizasyon değişimlerine neden olan artmış yağ asitlerini temizleyebilir (122-123). Çelişkili olarak, epikardiyal yağın yüksek lipolitik aktivitesi, bu dokunun özellikle iskemik şartlar altında, artmış miyokardiyal enerji ihtiyacını karşılamak için hazır bir yağ asidi kaynağı vazifesi görebileceğini akla getirmektedir.

Konu ile ilgili olarak yapılan hayvan çalışmalarında EFT'de lipoliz ve lipogenezin diğer yağ dokularına göre iki kat daha fazla olduğunun saptandığı ve enerji alımının fazla

olduğu durumlarda kardiyomiyositleri aşırı koroner arter serbest yağ asidinden korumak için intravasküler serbest yağ asitlerini yakalayıp depoladığı ayrıca ihtiyaç durumunda da acil ATP kaynağı olarak serbest bıraktığı ortaya konmuştur (124-125). EFT, adiposit-kökenli gevşeme faktör (AKGF) gibi koroner arter tonusu düzenleyen vazoaaktif maddeler salgırlar. AKGF nitrik oksitten bağımsız arteryal vazodilatasyona neden olmaktadır (126).

EFT'nin vasküler, immünolojik ve inflamatuvar yanıtları olduğu kadar enerji metabolizmasını ciddi anlamda etkileyebilecek birtakım biyoaktif moleküllerin önemli bir kaynağı olduğu anlaşılmıştır.(**Tablo 2.10**) Bu faktörlerin birçoğu sitokin benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle son zamanlarda adipokin terimi bunları tanımlamak için sıklıkla kullanılmaktadır. Adipositokin ve adipokin tanımı için çeşitli tarifler mevcuttur fakat genel tanım: Adipositler, makrofajlar, lenfositler, endotelial hücreler, mast hücreleri, bazofiller ve fibroblast hücrelerinin birlikte oluşturduğu yağ dokusu salgısıdır.

Tablo 2.10 Epikardiyal yağ dokusunun fonksiyonları

Fizyolojik	Patofizyolojik
<p>Bilinen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Miyokard için enerji kaynağı - Anti-aterojenik ve anti-inflamatuvar adipokinlerin kaynağı - Koroner arterin mekanik korunması 	<p>Bilinen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aşırı serbest yağ asidi sentezi ve serbest bırakma - Miyokard içi yağ içeriğinin modülasyonu - İntrinsik inflamatuvar durumu - Proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılanması - Koroner arter hastalığı ile korelasyon - Biventrikül hipertrofisi ile mekanik ilişkileri - Bozulmuş bi-ventriküler diyastolik relaksasyon ile mekanik ilişkileri - Atriyal fibrilasyon ile korelasyon
<p>Atfedilen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fazla serbest yağ asitlerinin toksisitesine karşı miyokardın korunması - Koroner arter pozitif remodellingi - Miyokardın termoregülasyon - İntrinsik kardiyak sinir sistemi düzenlenmesi 	<p>Atfedilen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kalp ile fonksiyonel bir ilişki - Koroner arter hastalığında neden ve bağımsız bir rol - Atriyal fibrilasyonda neden ve bağımsız bir rol - İntrinsik kardiyak sinir sisteminin anormal düzenlenmesi

Mazurek ve arkadaşları elektif koroner arter by-pass greftlemesi yapılan hastalarda epikardiyal ve ameliyat başlangıcında alınan subkutan yağ dokusunu karşılaştırmışlardır

(127). EFT'nin subkutan yağ dokusunu göre pek çok değişik inflamatuvar mediatör oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, EFT subkutan yağ dokusuna oranla, kemokinleri (monosit kemotaktik protein 1) ve bazı inflamatuvar sitokinleri [interlökin-1 β , interlökin-6, interlökin-6 çözünebilir reseptörü ve tümör nekrosis faktör- α (TNF- α)] çok daha fazla miktarda üretir. Bu bulgular epikardiyal yağ depolarında inflamatuvar hücre infiltrasyonunun varlığı ile paralellik gösterir. Bu gözlemlere dayanarak, Mazurek ve arkadaşları epikardiyal adiposit kaynaklı TNF- α 'nın, insülin reseptörü vasıtasıyla sinyal iletisini bozarak ve lipolizi arttırarak otokrin şekilde etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Takiben oluşan esterlenmemiş yağ asiti salınımının periferik dokularda (örneğin; yağ ve kas dokusu, karaciğer ve kalp) insülin rezistansına katkıda bulunabileceğini ortaya koymuşlardır.

Epikardiyal yağ dokusunun adiponektin ve adrenomedullin gibi antiinflamatuvar adipokinleri salgılayarak kalbi lokal veya sistemik metabolik ve mekanik etkenlere karşı koruyucu etkiye sahip olduğu kadar proaterojenik ve proinflamatuvar adipokinler salgılayarak koroner arter hastalığı ve metabolik sendrom sürecinde aktif olarak rol oynadığı saptanmıştır. Iacobellis ve arkadaşları (128) oldukça fazla anti-inflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan adiponektin üretiminin koroner arter hastalarının epikardiyal yağ dokularında normal kişilerdekenden yaklaşık %40 daha az olduğunu göstermişlerdir. İnsan epikardiyal yağ dokusunda, insülin rezistansı ile kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinen bir diğer adiposit kaynaklı faktör olan resistin'in artmış üretimi olduğu da gözlenmiştir (129).

Fizyolojik koşullar altında epikardiyal yağ biyokimyasal ve termojenik kardi-yoprotektif özellikler gösterir. Patolojik koşullar altında ise proinflamatuvar sitokinler yoluyla kalp ve koroner arterleri etkileyebilir. EFT'den inflamatuvar sitokin üretilmesini açıklayacak çeşitli mekanizmalar öne sürülebilir. Bölgesel iskemi ve azalmış miyokardiyal fonksiyona cevap olarak oksijen radikallerinin artmış üretimi komşu yağ depolarındaki viseral yağ dokuları içinde oksidan-duyarlı inflamatuvar sinyalleri aktive edebilir (130-131). EFT'de artmış inflamatuvar hücre varlığı; ilerlemiş aterosklerotik lezyonlara, komşu adventisya ve perivasküler bölgelerde bulunan inflamatuvar infiltratlara benzer bir cevabı yansıtır olabilir (132-133).

2.2.4. Epikardiyal yağ dokusu ve hipertansiyon ilişkisi

Hipertansiyon ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştıran önceki çalışmalarda hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre ekokardiyografi ve bilgisayarlı

tomografi ile ölçülen epikardiyal yağ dokusu kalınlığı artmış olarak saptanmıştır (134,135). Turak ve ark.'nın çalışması ile prehipertansif hastalarda bile epikardiyal yağ dokusu kalınlığının normotansif bireylere göre artmış olduğu gösterilmiştir (136). Bu çalışma (136) ve önceki çalışmalarda da benzer şekilde epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur (134-138). Kan basıncı kontrollü olmayan hipertansif hastalarda (134) ve ambulatuvar kan basıncı ile nondipper kan basıncı patterni gösteren hastalarda (139) epikardiyal yağ dokusu kalınlığı daha da artmış olarak bulunmuştur. Bu bulgular kan basıncı yüksekliğinin epikardiyal yağ dokusu üzerine etkisinin bir süreç halinde geliştiğini ve devam ettiğini düşündürmektedir.

Hipertansif hastalarda epikardiyal yağ dokusu kalınlığının neden arttığı ve kan basıncı yüksekliği ve epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Epikardiyal yağ dokusu artışının hipertansiyonun bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğu da halen net değildir. İlk önce hangi mekanizmanın geliştiği ya da bunların yumurta tavuk olayı gibi birbirini etkileyen bir süreç mi olduğu halen tartışılmaktadır. Tartışılan olası mekanizmalardan bahsetmek gerekirse; öncelikle kan basıncı yüksekliğinin sol ventrikül üzerinde basınç yüküne yol açması ve buna bağlı olarak sol ventrikül duvar kalınlığında artış gelişmesi, bu bozulmuş uyum sürecinin miyokardın enerji ihtiyacını artırması ve miyokarda enerji sağlayan serbest yağ asitleri üretimini sağlayan epikardiyal yağ dokusunun kitlesini artırması bir mekanizma olabilir (134,140-143). Diğer bir mekanizma ise epikardiyal yağ dokusunun parakrin etkileri ile artan sempatik aktivitenin hipertansiyon gelişimine yol açmasıdır (135,144). Epikardiyal yağ dokusu sağladığı plazma serbest yağ asiti artışı da plazma katekolaminlerinde artma yaparak yüksek sempatik aktivite ve endotel fonksiyonlarında bozulma ile hipertansiyon gelişimine katkıda bulunabilen faktörlerden biri olabilir (144,145). Yine epikardiyal yağ dokusundan salgılanan koruyucu adiponektinlerin epikardiyal yağ dokusu kalınlığı arttıkça azalması ve oluşan hipoadiponektinemi endotel fonksiyonlarında ve arterlerin elastik fonksiyonlarda kaybolma sonucu hipertansiyona yol açabileceği düşünülmektedir (135,147). Tartışılan bir diğer mekanizma da epikardiyal yağ dokusunun kalınlığı arttıkça hipoksik hale gelmesi ve çeşitli enflamatuvar sitokinlerin ve vazoaktif peptidlerin (IL-6, TNF alfa, Anjiyotensin II, Plazma aktivatör inhibitör I) salınımına yol açması ve salınan bu maddelerin de kan basıncını artırmasıdır.(148-149) Hipertansiyona yol açabilen veya ilişkili olabilen diğer metabolik bozukluklar; obesite, insülin direnci, dislipidemi gibi faktörler de epikardiyal yağ dokusu kalınlığı üzerine etkili olabilir (134). Bu

veriler ışığında epikardiyal yağ dokusu ve hipertansiyon ilişkisi halen tartışılmaya devam edecek bir konu gibi gözükmektedir.

2.3. Nötrofil lenfosit oranı

Hipertansiyon ile inflamasyon arasındaki ilişki 90'lı yılların başlangıcından beri araştırılmaktadır. Bazı bulgular, bize HT ile inflamasyon arasında bağlantı olduğunu düşündürmektedir.

Esansiyel HT patofizyolojisinde, vasküler değişikliklerin yanı sıra böbreklerde de tübülointerstisyel değişikliklerin olduğu bilinmektedir. Hayvan modellerinden edinilen bilgiye göre, spontan hipertansif ratlarda, hipertansiyon gelişimi öncesi dönemde ve erken yaşlarda, böbreklerde makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu olmaktadır (150). Yakın zamanda yapılan deneylerde bu makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunun nükleer faktör kappa-beta blokajı ile engellenebildiği ve bu blokajın HT gelişimini tamamen ortadan kaldırdığı ortaya konmuştur (151). Hipertansiyon öncesi dönemdeki bu nefrolojik inflamatuvar olayların nedeni bilinmemektedir. Bu bilgi ışığında, oksidatif stres ve böbreklerde oluşan immün hücre göçünün, gelecekte HT gelişimi konusundaki patofizyolojik rolünün oldukça önemli olduğunu söyleyebiliriz. Bu durumun insanlarda bir karşılığının olup olmadığını henüz bilmiyoruz. Eğer bu olgu insanlar için de doğruysa, insanlarda HT gelişimi öncesi gözlenen düşük düzeydeki inflamasyonun böbreklerde oluşan sessiz bir hasarın belirteci olduğunu söyleyebiliriz.

Beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) sistemik enflamasyonun birer belirteçlerdir. Günümüzde N/L oranı, hem akut enflamasyonu yansıtan nötrofil yüksekliği, hem de fizyolojik stresi yansıtan lenfosit düşüklüğünün olumsuz etkilerini bir arada gösteren bir parametre olarak kabul edilmektedir. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu indeks çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir.

Lökosit sayısı ve NLR yüksekliği, artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir (152,153,154). Ancak HT hastalarında artmış lökosit aktivasyonunun mekanizması belirsizdir. İnflamatuvar belirteçler ve HT arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalarda gözlemlenmiştir (155). Kesitsel çalışmalarda KB'ı ile IL-6 ve CRP seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. (156,157) CRP, TNF- α düzeyleri ve lökosit sayısı prehipertansiflerde normotansiflere göre daha yüksek bulunmuştur. (158) Kohort

çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Kadın sağlığı çalışmasında ortalama 7.8 yıl takipte 20.525 hastanın 5365'inde HT gelişmiş ve CRP seviyelerinin HT gelişiminde önemli rol oynadığı saptanmıştır (159). Tatsukawa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 9363 hastanın 40 yıl takibinde HT gelişenlerde lökosit sayısı özellikle nötrofil sayısı önemli bir risk faktörü olarak saptanmıştır (160).

Diğer taraftan, NLR'nin koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (161,162). ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de NLR'nin uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

3.1.1 Hasta alım ve dışlanma kriterleri

Çalışma prospektif olarak tasarlandı. 1 Kasım 2015 ile 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi ile ekokardiyografi tetkiki yaptırma endikasyonu konulan 18 yaş ile 55 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. Tablo 3.1.'de çalışmadan dışlanma kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri

-
1. Son altı içerisinde antihipertansif ilaç kullanım öyküsü olanlar veya sistemik arteryel hipertansiyon tanısı almış olanlar
 2. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (glomerüler filtrasyon hızı <60 ml/dakika olanlar)
 3. Tip 1 veya 2 diabetes mellitusu olan hastalar
 4. Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalar
 5. Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
 6. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'in altında olan hastalar
 7. Sol ventrikül segmenter duvar hareket bozukluğu olan hastalar
 8. Orta veya ciddi düzeyde kalp kapak hastalığı olan hastalar
 9. Hipertrofik kardiyomiyopati tanısı almış hastalar
 10. Perikardiyal hastalığı olan hastalar
 11. Kronik akciğer hastalığı olan hastalar
 12. Pulmoner arter sistolik basıncı >30 mmHg olan hastalar
 13. Herhangi bir nedenle kardiyak operasyon geçirmiş olan hastalar
 14. Konjenital kalp hastalığı olan hastalar (biküspit aort, atriyal septal defekt dahil)
 15. Malignansi nedeniyle takip edilen hastalar
 16. Aktif enfeksiyonu veya son iki hafta içinde enfeksiyon geçirmiş ve bunun için tedavi almış olanlar
 17. Hemoglobin değeri <11,0 g/dl olanlar
 18. Beyaz küre sayısı >12x10³/µl ve <4x10³/µl olanlar
 19. Vücut sıcaklığı >38 °C olanlar
-

Dışlanma kriteri bulunmayan ve onam formunu okuyup imzalayan ardışık 160 hasta çalışmaya dâhil edildi.

3.1.2. Genel değerlendirme ve ölçümler

Bütün hastaların tıbbi öyküleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların bel çevresi, boy ve kilosu ölçülerek hastaya ait vücut kitle indeksi (VKİ) $VKI = \text{kilo (kg)}/[\text{boy (metre)}]^2$ formülü kullanılarak hesaplandı. VKİ'nin 30 kg/m² ve üzerinde olması obezite olarak kabul edildi. Bel çevresinin erkeklerde 102 cm ve üzeri, kadınlarda ise 88 cm ve üzeri olması artmış bel çevresi olarak kabul edildi (164).

3.1.3. Ekokardiyografik inceleme

Ekokardiyografik inceleme, Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na bağlı Ekokardiyografi laboratuvarında Philips marka Ekokardiyografi (Epiq 7, Holland) cihazı ile yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonda, EKG eşliğinde parasternal uzun eksen de papiller adale seviyesi M-mod görüntülerinden SVDSÇ, SVSSÇ, PWd ve IVSd kalınlığı ölçüldü (165).

Parasternal uzun eksen görüntüde aort sinüs valsalva seviyesi M-mod görüntülerden LA çapı ölçüldü. Benzer şekilde parasternal uzun eksen M-mod görüntüde, aort kapak seviyesinin 3 cm distalinden asendan aortanın üst duvarının alt sınırını ve alt duvarının üst sınırını içerecek şekilde EKG kılavuzluğunda belirlenen diyastolik aort çapı ölçüldü.

Apikal iki ve dört boşluk eko görüntülerden modifiye Simpson metodu kullanılarak ayrı ayrı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü ve her iki değerin ortalaması LVEF olarak kabul edildi.

Apikal dört boşluk pencerede mitral yaprakçıkların ucuna konan PW Doppler örnek volüm ile transmitral akım örneği elde edildi. Elde edilen örnekten mitral E, A dalgaları ve E dalgasına ait deselerasyon zamanı elde edildi. Bulunan değerler kullanılarak her hastaya ait E/A oranları hesaplandı.

Doku Doppler görüntüleme yapmak için ekokardiyografik DDG programı açıldı, yüksek frekanslı sinyalleri bertaraf etmek için filtre düzeni kuruldu, minimal arka plan gürültüyü önlemek ve net DDG alabilmek için gain ayarları küçültüldü. PW DDG tekniği kullanılarak mitral kapak lateral anulusuna ait sistolik ve diyastolik hızlar elde edildi.

Çalışmada örnek volüm apikal dört boşluk görüntüde mitral anulus lateraline konularak Em, Am ve Sm hızları elde edildi.

Bütün standart ve doku doppler ölçümleri ardışık beş kardiyak siklus için tespit edildi ve elde edilen değerlerin ortalamaları istatistiksel analiz için kullanıldı.

Epikardiyal yağ dokusu, viseral perikardiyum ile sağ ventrikül arasındaki görece ekojen olmayan boşluk olarak kabul edildi. Maksimum epikardiyal yağ dokusu kalınlığı, parasternal uzun eksen görüntüde, iki boyutlu görüntü yardımıyla sistol sonunda sağ ventrikül midventriküler serbest duvara dik çizilen hat üzerinde sağ ventrikül ile viseral perikardiyum arasındaki boşluk kalınlığı ölçülerek elde edildi (166). Sistol ve diyastol ayrımı EKG kayıtları gözetilerek elde edildi. Ölçümler hasta verilerine sahip olmayan bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. EFT değerinin ≥ 7 mm olması yüksek olarak kabul edildi (167).

İnterobserver değişkenliği belirlemek için çalışmaya katılan hastalardan 20'si ekokardiyografik değerlendirme için seçildi ve 1 hafta sonra EFT ölçümleri tekrarlandı. Ölçümlerin tekrar elde edilebilirliği istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı (intraclass korelasyon katsayısı 0,921, $p < 0,001$).

3.1.4. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü değerlendirmesi, osilometrik Tonoport V (GE Cardiosoft V6.51, Milwaukee, WI, USA) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Standart cihaz ayarları tüm hastalar için 08.00-23:00 gündüz, 23:00-08:00 gece olarak ayarlandı, gündüz dönem için 30 dakikada bir, gece dönemi için saatte bir kan basıncı ölçümü otomatik olarak cihaz tarafından yapıldı. Hastalar gece ve gündüz dönemleri hakkında bilgilendirildi. Elde edilen AKBT ölçümlerinden cihaz tarafından otomatik olarak 24 saatlik, gündüz (08:00-23:00) ve gece (23:00-08:00) ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri hesaplandı. Benzer şekilde cihaz tarafından otomatik olarak 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama nabız basınçları, 24 saatlik, gece ve gündüz ortalama nabızlar hesaplandı. Hastalar 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerlerine göre normal ve hipertansiyon gruplarına ayrıldı. Sırasıyla 24 saatlik ortalama SKB ve DKB değerleri 130 mmHg ve/veya 80 mmHg ve üzerinde olan hastalar hipertansiyon grubuna dahil edildi. Bu değerlerin altında olan hastalar kontrol

grubunu oluşturdu. Ortalama gündüz sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin eşdeğer ortalama gece sistolik ve/veya diyastolik kan basıncına göre %10'dan fazla düşüş göstermesi dipper olarak tanımlandı. %10 ve daha az düşüş gösterenler non-dipper olarak tanımlandı.

3.1.5. Laboratuvar lmleri

İlk başvuru sonrası 12 saatlik açlığı takiben antekübital venden kan örnekleri alındı. Kan rnekleri biyokimyasal tetkik analizi için katkısız plastik biyokimya tüpüne ve tam kan sayımı için etiketlendi; amintetraasetik asitli tüpe konu. Tam kan sayımları hastanemiz laboratuvarında kan rneği alımını takip eden 45 dakika içerisinde analiz edildi. Biyokimyasal tetkikler için alınan venöz kan rneği 3000 rpm'de santrifüj edildi. Analiz zamanına kadar -80 °C'de tutuldu. Biyokimyasal analizler Abbott Cİ-8200 (İlionis, ABD) marka cihazda yapılırken tam kan sayımı Sysmex XN-1000 (Tokyo, Japonya) marka cihazda yapıldı. Tüm analizler hasta verilerine sahip olmayan laboratuvar teknisyeni tarafından gerçekleştirildi. Biyokimyasal analizde hastaların açlık kan şekeri, kreatinin, albümin, total protein, sodyum, potasyum, kan üre azotu (BUN), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), rik asit, kalsiyum, C-reaktif protein (CRP), tiroid stimüle edici hormon (TSH), total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserit seviyeleri ölçüldü. Tam kan sayımında hastaların eritrosit sayımı (RBC), hemoglobin, hemotokrit, kırmızı küre dağılım genişliği (RDW), trombosit sayımı, trombosit dağılım genişliği (PDW), beyaz küre sayımı (WBC), nötrofil sayımı, lenfosit sayımı ölçüldü. Nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı, nötrofil lenfosit oranı (NLR) olarak hesaplandı.

3.2 İstatiksel Analiz

Verilerin analizi için SPSS 18.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik deęiőkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal deęiőkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sayısal deęiőkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri One-Sample Kolmogorov-

Smirnov testi uygulanarak değerlendirildi. Yaş, RDW, AST, sodyum, potasyum, albumin, nötrofil sayısı, NLR, trigliserit, TSH, kreatinin, kalsiyum, ortalama 24 saatlik SKB, DKB ve OAB; ortalama gündüz SKB, DKB, OAB ve nabız basıncı; ortalama gece SKB, DKB, OAB ve nabız basıncı; aort çapı, aortik velosite, LVSSÇ, IVSd, PWd, LVEF, LA çapı, pulmoner velosite, mitral E/A, E/Em, TDI Am, TDI Sm ve Em/Am değerleri normal dağılıma sahip değildi. Normal dağılıma sahip olan parametreler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirilirken normal dağılıma sahip olmayanlar arasında Spearman korelasyon testi kullanıldı. Gruplar arasında farklılığı değerlendirmek için normal dağılıma sahip parametreler için Student's t testi kullanılırken normal dağılıma sahip olmayanlarda Mann Whitney U test kullanıldı. p değerinin <0,05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya, 1 Kasım 2015 ile 31 Mayıs 2016 tarihleri arasında Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve çalışma kriterlerine uyan ardışık 80 normotansif hasta (normal grup) ve ardışık 80 hipertansif hasta (hipertansiyon grubu) dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması normal grupta 45 ± 9 yıl, hipertansif grupta 44 ± 9 yıl olup çalışmaya dahil olan tüm hastaların 76'sı kadın 84'ü ise erkek idi. Çalışmaya katılan hastaların boy ortalaması $1,68\pm 0,07$ metre; vücut ağırlığı 81 ± 12 kg; bel çevresi ortalaması 96 ± 8 cm idi. Hesaplanan ortalama VKİ $29,0\pm 4,4$ kg/m² idi. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların 47'si aktif olarak sigara kullandığını belirtirken 15 hastanın ailesinde KAH hikayesi mevcuttu. Grupların karşılaştırmalı demografik ve klinik verileri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik verileri

	Kontrol grubu (n=80)	Hipertansiyon grubu (n=80)	p değeri
Yaş (yıl)	45±9	43±9	0,298
Erkek/Kadın (%)	41/39 (51/49)	43/37 (54/46)	0,752
Boy (m)	1,67±0,07	1,69±0,08	0,158
Kilo (kg)	80±12	82±10	0,224
Bel çevresi (cm)	95±8	96±7	0,272
VKİ (kg/m ²)	28,9±5,0	29,0±3,7	0,906
Ailede KAH öyküsü Var/Yok (%)	4/76 (5/95)	11/69 (14/86)	0,058
Sigara kullanımı			
Yok (%)	53(66)	43 (54)	0,128
Aktif içici (%)	22 (28)	25 (31)	
Bırakmış (%)	5 (6)	12 (15)	

4.2. Ekokardiyografik veriler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama LVEF değeri 63 ± 2 iken ortalama sol ventrikül IVSd ve Pwd değerleri sırasıyla $1,05\pm 0,18$ cm ve $0,98\pm 0,15$ cm idi. Çalışma popülasyonunun ortalama PASB değeri 20 ± 5 mmHg iken ortalama LA çapı $3,4\pm 0,4$ cm idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama EFT değerleri $0,58\pm 0,16$ cm olarak bulundu. Grupların karşılaştırmalı ekokardiyografik ölçüm değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların ekokardiyografik ölçümleri

	Kontrol grubu (n=80)	Hipertansiyon grubu (n=80)	p değeri
SVDSÇ (cm)	$4,5\pm 0,2$	$4,5\pm 0,3$	0,426
SVSSÇ (cm)	$2,6\pm 0,3$	$2,7\pm 0,3$	0,311
EF(%)	63 ± 2	62 ± 2	0,204
Aort çapı (cm)	$3,06\pm 0,35$	$3,25\pm 0,28$	<0,001
Aortik velosite (m/s)	$1,3\pm 0,2$	$1,2\pm 0,1$	0,178
IVS kalınlık (cm)	$0,9\pm 0,1$	$1,1\pm 0,1$	<0,001
PW kalınlık (cm)	$0,9\pm 0,1$	$1,0\pm 0,1$	<0,001
Sol atriyum (cm)	$3,3\pm 0,4$	$3,5\pm 0,3$	<0,005
PASB (mmHg)	20 ± 4	20 ± 4	0,862
Pulmoner velosite (m/s)	$0,82\pm 0,17$	$0,82\pm 0,13$	0,439
Mitral E dalgası (cm/s)	67 ± 15	61 ± 14	<0,05
Mitral A dalgası (cm/s)	70 ± 11	59 ± 11	<0,001
TDI Em (cm/s)	12 ± 2	10 ± 3	<0,05
TDI Am (cm/s)	11 ± 2	10 ± 2	0,053
TDI Sm (cm/s)	10 ± 2	10 ± 1	0,215
MitralE/A oranı	$0,98\pm 0,28$	$1,07\pm 0,36$	0,220
E/Em oranı	$5,74\pm 1,27$	$6,12\pm 2,38$	0,955
Em/Am oranı	$1,16\pm 0,50$	$1,07\pm 0,33$	0,720
EFT (cm)	$0,52\pm 0,15$	$0,64\pm 0,14$	<0,001
Diyastolik disfonksiyon derecesi			
Yok (%)	31 (39)	25 (31)	<0,005
Birinci derece (%)	48 (60)	40 (50)	
İkinci derece (%)	1 (1)	15 (19)	

4.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değeri 130 ± 19 mmHg, 24 saatlik ortalama diyastolik kan basıncı değeri 85 ± 15 mmHg iken ortalama arteriyel basınç 100 ± 15 mmHg, 24 saatlik ortalama nabız basıncı 46 ± 9 mmHg idi. 24 saatlik ortalama nabız sayısı 76 ± 9 atım/dakika idi. Grupların karşılaştırmalı ambulatuvar kan basıncı ölçüm değerleri Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların ambulatuvar kan basıncı ölçümleri

	Kontrol grubu (n=80)	Hipertansiyon grubu (n=80)	p değeri
24 saatlik ortalama SKB (mmHg)	117±7	143±17	<0,001
24 saatlik ortalama DKB (mmHg)	75±4	93±15	<0,001
24 saatlik OAB (mmHg)	89±4	110±15	<0,001
24 saatlik ortalama nabız sayısı (atım/dk)	74±8	78±9	<0,05
24 saatlik ortalama nabız basıncı (mmHg)	41±5	49±11	<0,001
Sistolik kan basıncı azalması (%)	10,1±4,6	8,9±5,7	0,230
Diyastolik kan basıncı azalması (%)	10,9±5,7	10,1±7,1	0,514
Gündüz ortalama SKB (mmHg)	119±7	147±18	<0,001
Gündüz ortalama DKB (mmHg)	78±6	96±15	<0,001
Gündüz OAB (mmHg)	96±6	118±16	<0,001
Gündüz ortalama nabız sayısı (atım/dk)	77±8	81±10	<0,05
Gündüz ortalama nabız basıncı (mmHg)	41±6	49±11	<0,001
Gece ortalama SKB (mmHg)	108±8	130±18	<0,001
Gece ortalama DKB (mmHg)	70±7	85±15	<0,001
Gece OAB (mmHg)	87±7	105±16	<0,001
Gece ortalama nabız sayısı (atım/dk)	67±7	67±6	0,566
Gece ortalama nabız basıncı (mmHg)	38±6	45±8	<0,001
Dipper/Non-dipper durumu (%)		52/28 (65/35)	<0,05

4.4. Laboratuvar ölçümleri

Çalışmaya dahil olan hastaların ortalama nötrofil sayısı $5,18 \pm 2,55$ $10^3/\mu\text{L}$ iken ortalama lenfosit sayısı $2,34 \pm 0,81$ $10^3/\mu\text{L}$ idi. Tüm hastaların hesaplanan ortalama NLR değeri $2,56 \pm 1,78$ olarak bulundu. Ortalama hemoglobin değeri ise $14,5 \pm 1,6$ gr/dL olarak bulundu. Grupların karşılaştırmalı laboratuvar değerleri Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Hastaların laboratuvar değerleri

	Kontrol grubu (n=80)	Hipertansiyon Grubu (n=80)	p değeri
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	$7,57 \pm 1,79$	$8,55 \pm 2,05$	<0,005
Nötrofil sayısı ($10^3/\mu\text{l}$)	$4,31 \pm 1,30$	$5,75 \pm 2,43$	<0,001
Lenfosit ($10^3/\mu\text{l}$)	$2,53 \pm 0,90$	$2,14 \pm 0,63$	<0,005
Nötrofil lenfosit oranı	$1,89 \pm 0,90$	$3,14 \pm 2,16$	<0,001
Hemoglobin (gr/dl)	$14,3 \pm 1,5$	$14,6 \pm 1,6$	0,226
Hemotokrit (%)	$44,5 \pm 3,9$	$44,7 \pm 4,0$	0,715
RBC ($10^3/\mu\text{l}$)	$5,07 \pm 0,48$	$5,13 \pm 0,54$	0,494
RDW (%)	$13,1 \pm 1,0$	$13,6 \pm 1,4$	0,043
Platelet ($10^3/\mu\text{l}$)	284 ± 80	309 ± 116	0,114
PDW (%)	$12,1 \pm 1,7$	$12,6 \pm 2,4$	0,095
Kreatinin (mg/dl)	$0,81 \pm 0,14$	$0,88 \pm 0,33$	0,309
Sodyum (mEq/L)	139 ± 2	139 ± 1	0,426
Potasyum (mEq/L)	$4,2 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,4$	0,469
Kalsiyum (mg/dl)	$9,4 \pm 0,4$	$9,54 \pm 0,4$	0,068
Albümin (gr/dl)	$4,1 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,3$	0,320
Protein (gr/dl)	$7,4 \pm 0,3$	$7,4 \pm 0,3$	0,802
Açlık kan şekeri (mg/dl)	99 ± 9	101 ± 11	0,958
AST (IU/L)	19 ± 8	21 ± 8	0,176
ALT (IU/L)	19 ± 7	21 ± 6	0,182
TSH (mIU/L)	$1,74 \pm 0,92$	$1,81 \pm 1,09$	0,794
Ürik asit (mg/dl)	$4,6 \pm 1,2$	$5,3 \pm 1,4$	<0,005
CRP (mg/L)	$2,4 \pm 1,8$	$4,5 \pm 2,1$	<0,001
Total kolesterol (mg/dl)	215 ± 41	214 ± 47	0,901
Trigliserid (mg/dl)	195 ± 110	200 ± 128	0,569
HDL (mg/dl)	47 ± 11	46 ± 9	0,569
LDL (mg/dl)	133 ± 34	131 ± 39	0,714

4.5. Grupların genel özelliklerinin karşılaştırılması

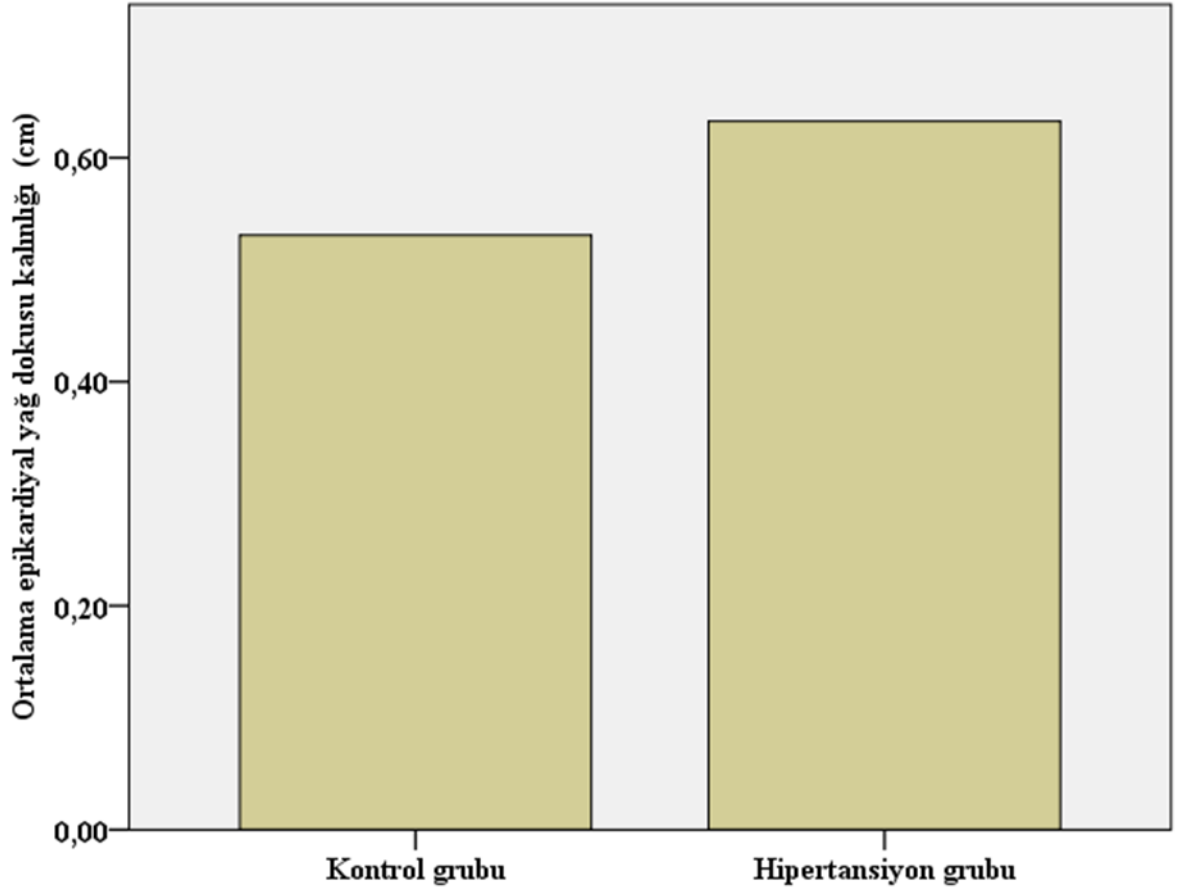
Hem kontrol grubu hem de hipertansiyon grubu yaş, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak benzerdi. Bel çevresi değerleri de her iki grupta benzerdi ($p=0,272$). Buna karşın hipertansiyon grubunda artmış bel çevresi olanların sayısı ($n=48$) kontrol grubuna göre ($n=43$) daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$). Hipertansiyon grubundaki obez hasta sayısı ($n=31$) kontrol grubuna ($n=33$) göre benzerdi ($p=0,747$). Bel çevresi ile VKİ arasında beklendiği gibi pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,762$; $p<0,001$).

4.6. Grupların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

Her iki grupta da LVDSÇ, LVSSÇ, LVEF ve PASB değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Buna karşın hipertansiyon grubunda IVSd ve PWd değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksekti (her iki karşılaştırma için $p<0,001$). Benzer şekilde hipertansiyon grubunda aort çapı ve sol atriyum çapı da kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla p değerleri $<0,001$ ve $p<0,005$). Hipertansiyon grubunda herhangi bir derecede diyastolik disfonksiyon sahip olan hastaların oranı %69 iken kontrol grubunda bu oran %61 idi ($p=0,320$). Ancak ikinci derece diyastolik disfonksiyonu olan hasta sayısı, hipertansiyon grubunda ($n=15$) kontrol grubuna ($n=1$) göre anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0,001$). Hipertansiyon grubunun EFT değeri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 4).

4.7. Grupların ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

Hipertansiyon grubunun 24 saatlik ortalama SKB, DKB, OAB ve nabız basınçları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksekti (Tablo 4.3). Benzer istatistiksel ilişki gündüz ve gece ölçümleri için de geçerliydi. Hipertansiyon grubundaki non-dipper hasta sayısı 52 iken dipper hasta sayısı 28 idi. Yeni tanı hipertansiyon tanısı alan hastalar arasında; dipper olan hastaların EFT değerleri, non-dipper olan hastaların EFT değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşüktü (sırasıyla $0,59\pm0,12$ cm ve $0,66\pm0,15$ cm $p<0,05$). Benzer şekilde, dipper olan hastaların NLR değerleri non-dipper hastaların ki ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha düşüktü (sırasıyla $2,50\pm1,52$ ve $3,45\pm2,37$; $p<0,05$).

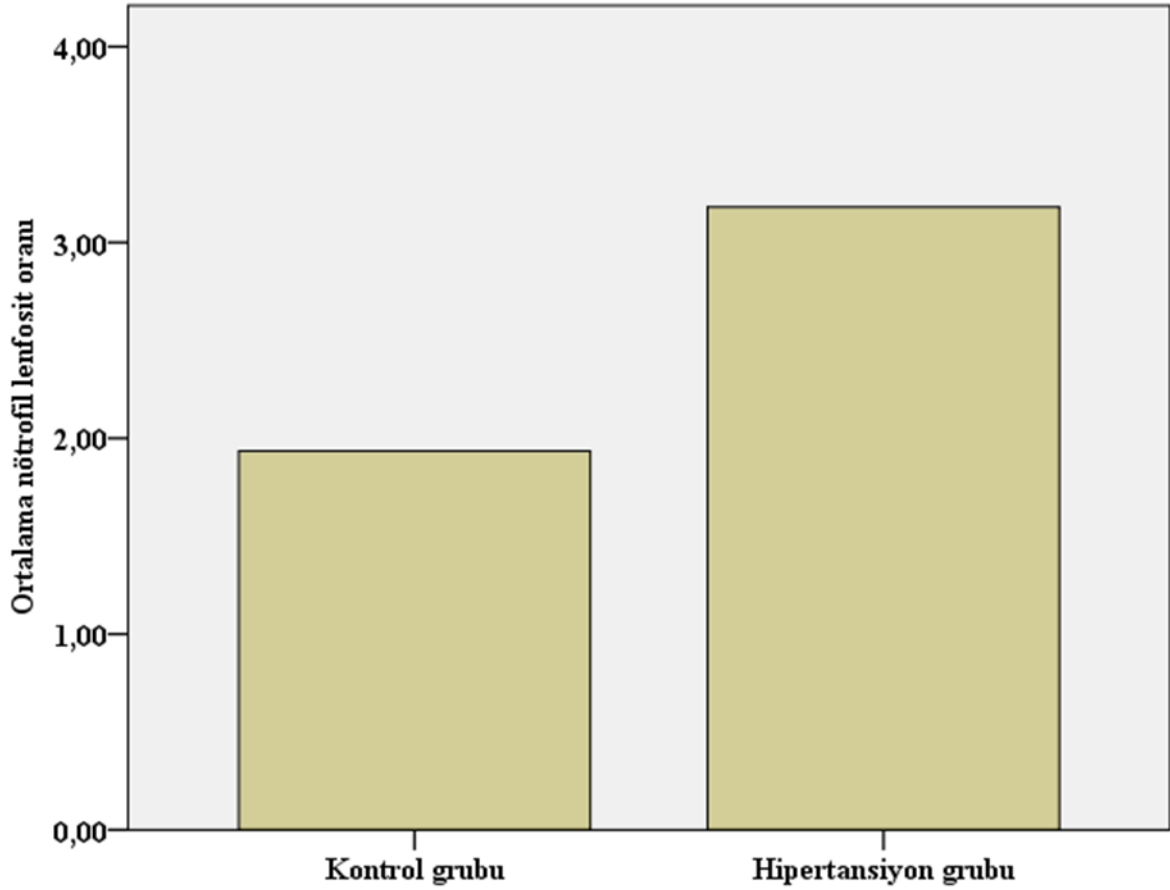


Şekil 4. Grupların epikardiyal yağ dokusu kalınlığı değerlerinin karşılaştırılması

4.8. Grupların laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması

Grupların açlık kan glukozu, lipid profili, böbrek fonksiyonları (kreatinin, sodyum, potasyum, BUN, albumin, protein, kalsiyum) ve hepatik transaminaz değerleri istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 4.4). Hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak anlamlı biçimde ürik asit değeri kontrol grubuna göre yüksekti ($p < 0,005$). Hipertansiyon grubunun hemoglobin değeri kontrol grubuna benzerdi ($p = 0,226$), ancak hipertansiyon grubunun RDW değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı biçimde yüksekti ($p < 0,05$). Buna karşın her iki grubun platelet sayısı ve PDW değerleri istatistiksel olarak benzerdi. Hipertansiyon grubunun nötrofil sayısı ve NLR değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olarak bulundu (her iki karşılaştırma için p değeri $< 0,001$) (Şekil 5). Buna

karşın hipertansiyon grubunun lenfosit değeri kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha düşüktü ($p<0,005$). Hipertansiyon grubunun CRP değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,001$).



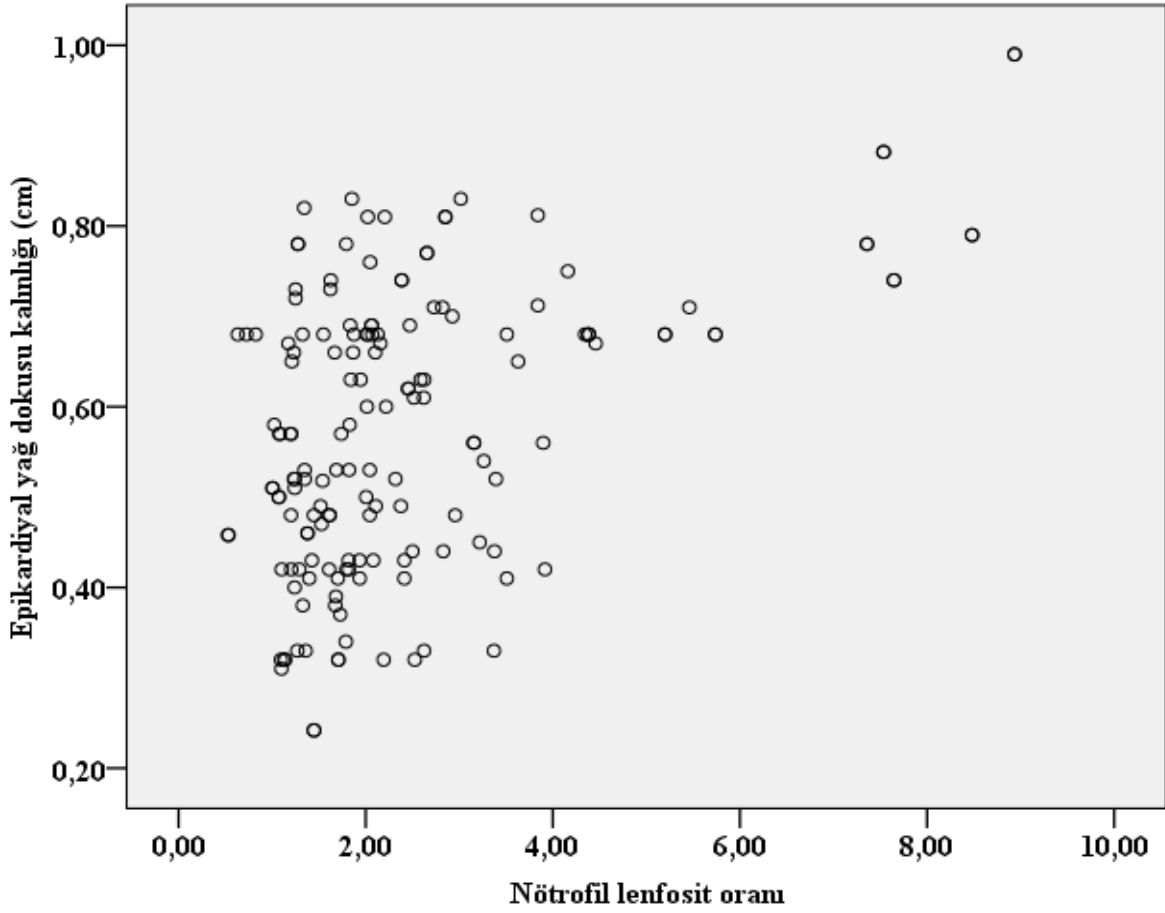
Şekil 5. Grupların nötrofil lenfosit oranlarının karşılaştırılması

4.9. Korelasyon analizleri

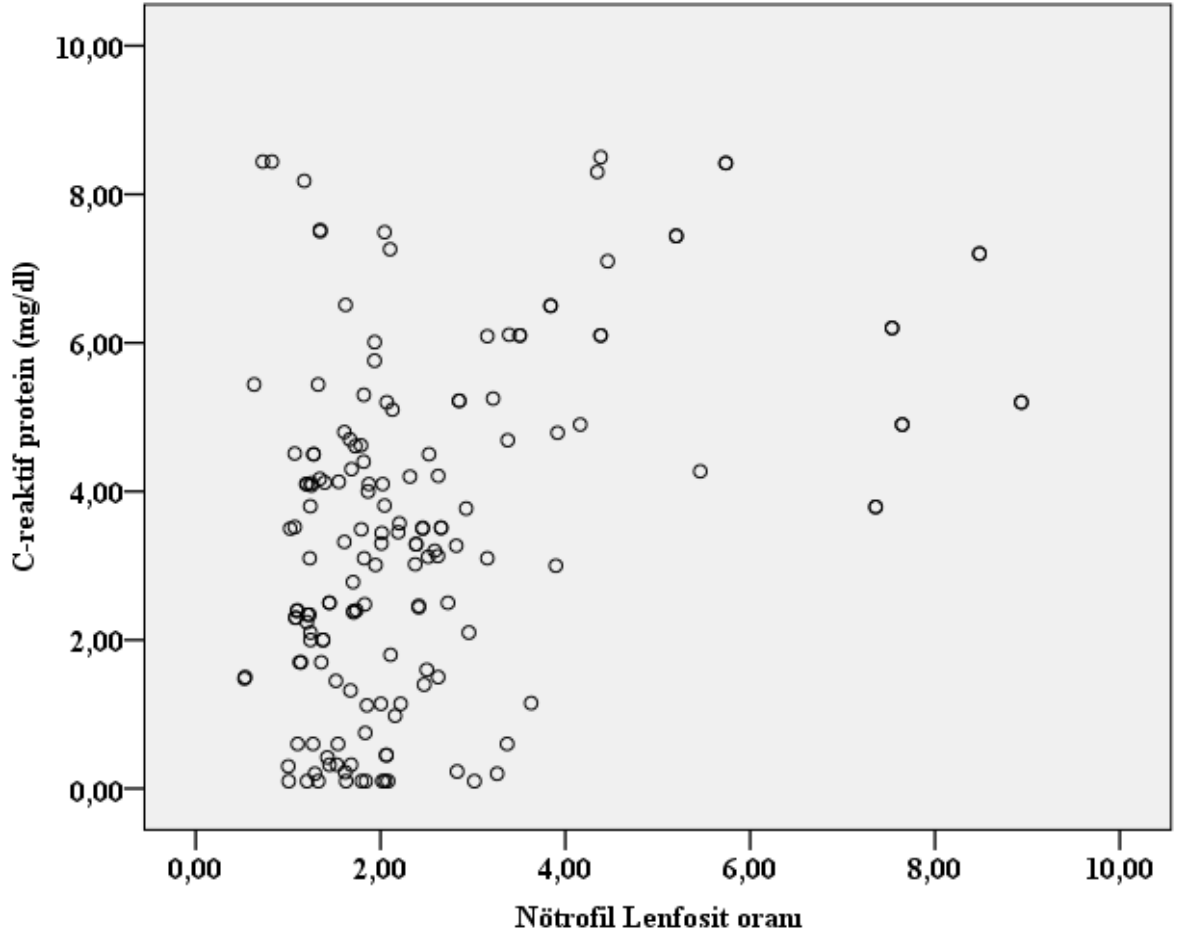
Tüm hastalar dahil edildiğinde yaş, EFT ile pozitif korelasyon gösterirken ($r=0,228$; $p<0,005$) NLR ($r=0,011$; $p=0,891$) ve CRP ($r=0,023$; $p=0,775$) ile korelasyon göstermemektedir. EFT değerleri NLR değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0,409$; $p<0,001$) (Şekil 6). Benzer şekilde CRP değerleri hem EFT değerleri ($r=0,349$;

p<0,001) hem de NLR değerleri (r=0,343; p<0,001) ile pozitif korelasyon göstermekteydi (Şekil 7).

Tüm hastalar dikkate alınarak yapılan korelasyon analizinde, 24 saatlik ortalama SKB hem CRP (r=0,372; p<0,001), hem EFT (r=0,434; p<0,001), hem de NLR (r=0,423; p<0,001) değerleri ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Buna karşın yaş ile korelasyon göstermemekteydi (r=0,020; p=0,799).



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ve nötrofil lenfosit oranı ilişkisi



Şekil 7. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında C-reaktif protein değerleri ve nötrofil lenfosit oranı ilişkisi

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon önemli morbidite ve mortalite nedeni olan yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Sistemik arteriyel hipertansiyon, kan basıncının sistolik ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 90 mmHg olması olarak tanımlanır ve dünyada yaklaşık bir milyara yakın insanı etkiler. Ateroskleroz için risk faktörü olan hipertansiyon varlığı, kalp, göz, beyin, böbrek ve vasküler yapılar üzerinde önemli morbidite ve mortaliteye yol açar (168, 169). Hipertansiyon, klinik uç organ hasarı yapana kadar genellikle asemptomatik seyreder ve hipertansiyonun bu doğası tanıyı geciktirir. Bu açıdan uç organ hasarının subklinik evrede tespit edilmesi ve hipertansiyonun tedavisi önem kazanmaktadır. Bu amaçla arteriyel sertlik ve karotis intima media kalınlığının artmış olması hipertansif hastalarda subklinik aterosklerozun belirteçleri olarak saptanmıştır (170, 171). Buna karşın yeni tanı konmuş hipertansif hastalarda EFT ve NLR değerlerinin önemi konusunda yapılmış çalışma yoktur. Bu amaçla, bu çalışmada hipertansif hastaların EFT ve NLR değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yeni tanı konulan hipertansiyon hastalarında EFT ve NLR değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı saptandı.

Transtoraksal ekokardiyografi günümüzde hipertansiyon tanısında, gerek sekonder hipertansiyon nedenini dışlama gerekse hipertansiyonun kalp üzerindeki uzun süreli etkilerini belirlemede sıklıkla kullandığımız bir görüntüleme yöntemidir (172). Uzun süreli kontrol altında olmayan sistemik hipertansiyon durumunda öncelikle diyastolik disfonksiyon gelişmekte, yüksek kan basıncının devamı durumunda LV hipertrofisi, LA çapında artış ve aorta elastikiyetinin kaybı gerçekleşmektedir (172, 173). Bizim çalışmamızda da yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarında hem sol atriyum çapı hem de aort çapı (aort sertliğinin diğer bir göstergesi) artmış olarak saptanmıştır. Benzer şekilde hipertansiyon hastalarında LV duvar kalınlıkları kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Mitral akım örneklerinde psödonormal patern sıklığı da aynı şekilde hipertansiyon grubunda istatistiksel olarak daha yüksekti. Sonuç olarak tüm bu bulgular yüksek kan basıncının kalp üzerindeki doğrudan etkisi ile gerçekleşmektedir (174).

Epikardiyal yağ dokusu, kan basıncının mekanik veya doğrudan etkisinden bağımsız olup visseral perikard ile epikardiyum arasındaki yağ dokusunu ifade eder (175). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir. Aynı zamanda koroner arter hastalığı için risk oluşturabilen diyabet, metabolik sendrom, psöriazis gibi klinik durumlarla

ilişkili olduğu gösterilmiştir (176, 177). Bizim yaptığımız çalışmada da yeni tanı almış hipertansiyon grubunun EFT değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$). Bu durum hipertansiyon tanısı alan hastalardaki kardiyovasküler riske işaret etmektedir. Bilindiği gibi hipertansiyonun kendisi de vasküler yapılarda inflamasyonu tetiklemekte ve ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (178, 179). EFT basit bir yağ dokusu olmayıp metabolik ve endokrin fonksiyonları olan bir doku olup interleukin 1, interleukin 8, interleukin 6, and TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinleri aktif olarak salgılar. Ayrıca vasküler tonus regülasyonunu ifade eden vazokrin fonksiyonuna sahiptir (180). Tüm bunlar EFT'nin dinamik yapısına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda inflamasyon belirteci olarak CRP'yi kullandık. Yapılan analizde yeni hipertansiyon tanısı konulan hastalarda CRP değerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde yüksek olduğunu saptandı ($p<0,001$).

EFT'nin esansiyel hipertansiyon hastalardaki rolü ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar genellikle hipertansif hasta popülasyonunda yapılmış ve sağlıklı bireylerle karşılaştırma yapılmamıştır (181, 139). Biz bu çalışmada hem yeni tanı almış hipertansiyon hastalarını hem de kan basıncı normal seviyelerde olan hastaları çalışmaya dahil ettik. Şengül ve ark.'nın yaptığı çalışmada yeni tanı almış hastalarda, non-dipper hipertansif olanlarda ekokardiyografik olarak ölçülen EFT değerinin dipper olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (182). Benzer şekilde, Zhou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tomografik olarak ölçülen epikardiyal yağ doku volümü, non-dipper olanlarda dipper olanlara göre anlamlı biçimde daha yüksek saptanmıştır (181). Bizim yaptığımız çalışmanın alt grup analizinde, yeni tanı hipertansiyonu olan hastalarda, benzer şekilde dipper olanların ekokardiyografik olarak ölçülen EFT değeri non-dipper olanlara göre anlamlı biçimde daha düşüktü (sırasıyla $0,59\pm 0,12$ vs. $0,66\pm 0,15$; $p<0,05$). Non-dipper olan yeni tanı hipertansiyon hastalarının EFT değerine göre istatistiksel olarak yüksekti ($p<0,05$). Bu açıdan çalışma sonuçları literatür ile uyumluydu. Ek olarak, tüm hastaların dahil edilerek yapılan korelasyon analizinde EFT değerleri 24 saatlik ortalama SKB ($r=0,434$; $p<0,001$); IVSd ($r=0,332$; $p<0,001$) ve LA çapı ($r=0,265$; $p<0,001$) ile anlamlı biçimde korelasyon göstermekteydi. Bu sonuçlara göre kan basıncı yüksekliği ile başvuran hastalarda standart ekokardiyografik değerlendirmeye ek olarak EFT ölçülmesi hastanın uzun süredir hipertansif olup olmadığını göstermeye yardımcı olabilir. Hipertansiyonun kalp üzerindeki etkilerinin (LA çap artışı, LV kas kitlesi artışı gibi) en az 6 ay aldığı düşünülürse yapısal bir belirteç olan EFT artışı

hipertansiyonu olan hastalarda tedavi yoğunluğunun arttırılması konusunda nasıl bir rolü olacağının belirlenmesi için daha geniş çaplı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (182).

Ürik asit pürin metabolizmasının son ürünüdür. Ksantin oksidaz enzimi, ürik asit üretiminden sorumlu olup bu görevi sırasında çok sayıda aktif serbest oksijen radikalleri üretir. Ortaya çıkan bu oksidatif stres, proinflamatuvar bir ortama yol açarak endotel disfonksiyonuna yol açar. Ürik asit artışının kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (183). Deneysel modellerde artmış ürik asit seviyesinin endotel disfonksiyona ve hipertansiyona yol açtığı gösterilmiş ancak ürik asit seviyesinin ilaçlarla düşürülmesinin klinik faydası ortaya konulamamıştır (184). Bizim çalışmamızda da hipertansiyon tanısı alan hastalarda kan ürik asit düzeyleri normal kan basıncı olanlarla karşılaştırıldığında anlamlı biçimde yüksekti. Bu bulgu, hipertansiyonun proinflamatuvar bir süreçle ilişkili olup kardiyovasküler bozukluklara neden olduğu hipotezini desteklemektedir.

Son yıllarda hematolojik parametrelerle kardiyovasküler hastalık ve risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (185, 186). NLR, RDW, platelet lenfosit oranı bu hematolojik parametrelere örnek olarak verilebilir. Biz de bu çalışmada NLR ve RDW değerlerini kullandık. Pusuroglu ve arkadaşlarının sisto-diyastolik hipertansiyonu olan hastalarda yaptığı çalışmada artmış RDW değerinin uç organ hasarı (artmış LV kitle indeksi, glomerüler filtrasyon hızı ve üriner albümin miktarı) ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmamıştır (187). Bizim yaptığımız çalışmada yeni tanı hipertansiyonu olan hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek RDW değerleri saptanmıştır ($p<0,05$). Tedavi sonrası RDW değerlerinin seyri konusunda büyük, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Nötrofil lenfosit oranı, özellikle akut koroner sendromlu hastaların yer aldığı çalışmalarda kullanılmış ve kardiyovasküler olayları öngörmeye değeri olduğu belirtilmiştir. Yaylak ve arkadaşları yaptığı çalışmada akut inferior miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda NLR'nin sağ ventrikül disfonksiyonunu öngörmeye değeri olduğunu göstermişlerdir (188). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan uzun dönem takip çalışmasında, NLR'nin perkütan koroner girişim sonrası uzun dönem mortaliteyi öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir (189). Bunlara ek olarak akut pulmoner embolide, kalp yetmezliğinde ve uyku apne sendromunda mortalite ve prognozla ilişkili bilgiler verdiğini belirten çalışmalar vardır (190-192). Literatürde yeni tanı hipertansiyon hastalarıyla sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı

çalışma sayısı azdır. Kılıçaslan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı konulmuş hastalarda en yüksek NLR oranının non-dipper hipertansif olan hastalarda olduğu saptanmıştır (193). Bizim yaptığımız çalışmada da en yüksek NLR değeri non-dipper hipertansif hasta grubunda idi ($p < 0,001$). Cem ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı çalışmada NLR değeri ile aort çapı arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (194). Biz çalışmamızda aort çapı $> 4,0$ mm olan hastaları dahil etmediğimiz için aort çapı ile NLR arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamadık. Bizim hasta grubumuzda ortalama çıkan aort çapı $3,25 \pm 0,28$ cm iken Cem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu değer $4,34 \pm 0,33$ cm idi. Bu fark neden NLR ile aort çapı arasında korelasyon olmadığını açıklayabilir.

Bu çalışmada diğer çalışmalarda farklı olarak inflamatuvar süreç ve aterosklerozla ilişkili olan kardiyovasküler hastalık riskiyle korelasyon gösteren ekokardiyografik olarak ölçülen EFT ile diğer bir kardiyovasküler risk belirteci olan NLR karşılaştırıldı. Hipertansiyon grubunu içeren alt grup analizinde, EFT değeri ile NLR arasında pozitif korelasyon göstermekteydi ($r = 0,534$; $p < 0,001$). Bu durum, her iki parametrenin de hipertansiyon tanısı alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, hipertansiyon grubundaki hastalarda, hem NLR hem de EFT'yi benzer yönde etkileyen ortak patofizyolojik mekanizmaların varlığına işaret edebilir. Bu konuda geniş, randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın hasta sayısının az olması çalışma kısıtlılıklarından biridir. Ayrıca kesitsel olması ve sadece poliklinik başvurusu yapan hastalardan oluşması nedeniyle çalışma sonuçları genel popülasyona veya diğer hasta gruplarına uyarlanamayabilir. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı da çalışmanın gözlemsel bir çalışma olmasıdır. Dolayısıyla bu parametrelere ait değişikliklerin patofizyolojisine yönelik nedensel bir ilişki olup olmadığı konusunda fikir vermeyebilir. Ek olarak çalışmanın NLR, nötrofil ve lenfosit değerleri hastaya ait tek bir kan örneği üzerinden ölçülmüştür. Dolayısıyla tek ölçümle elde edilmiş bu parametreler, uzun döneme ait analiz yapmaya elverişli olmayabilir.

Sonuç olarak yeni tanı hipertansiyon hastalarında bakılacak ekokardiyografik olarak ölçülen EFT, tam kan sayımı ile elde edilebilecek NLR, RDW gibi parametreler kardiyovasküler sistemin uzun süre yüksek kan basıncına maruz kaldığını belirtir şekilde artış gösterebilir. Bu parametrelerin, ambulatuvar kan basıncı takibi yapılmayan ancak ofiste ölçülen kan basıncı yüksek saptanan hastalarda ölçülmesi hekime yüksek kan basıncı maruziyetinin

uzun süreli olabileceği hakkında fikir verebilir. Bu tür hastalarda hipertansiyon tanısının ambulatuar kan basıncı takibi ile kesinleştirilip tedavinin ona göre planlanması uç organ hasarını engelleyip klinik açıdan faydalı olabilir. Bu parametrelerin ölçümünün klinik önemini belirlemek için büyük, randomize ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, ambulatuar kan basıncı ölçümü yoluyla tespit edilen yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarında epikardiyal yağ dokusu kalınlığının, nötrofil lenfosit oranının, kırmızı küre dağılım yüzdesinin, kan C-reaktif protein düzeyinin ve kan ürik asit düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ayrıca hem tüm çalışma popülasyonunda hem de hipertansiyon tanısı alan hasta grubunda epikardiyal yağ dokusu kalınlığı ile nötrofil lenfosit oranının pozitif korelasyon gösterdiğini saptadık. Diğer taraftan hem epikardiyal yağ dokusu kalınlığı hem de nötrofil lenfosit oranı C-reaktif protein ile pozitif korelasyon göstermekteydi.



ÖZET

Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı (EFT) ve nötrofil lenfosit oranı (NLR) aterosklerozla ilişkili parametrelerdir. Bu parametrelerin yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarındaki ilişkisi konusunda yeterince çalışma yoktur. Biz bu çalışmada, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT) ile tespit edilmiş yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarında EFT ve NLR ilişkisini araştırdık. Bu amaçla kronik hastalığı olmayan ardışık AKBT değerlerine göre hipertansiyon olan ardışık 80 hasta ve kan basınçları normal sınırlarda olan ardışık 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ekokardiyografik olarak EFT değerleri ölçüldü. Venöz kan örneklerinden C-reaktif protein (CRP), NLR değerleri elde edildi. Hipertansiyon grubunda 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı 143 ± 17 mmHg iken kontrol grubunda bu değer 117 ± 7 mmHg idi ($p<0,001$). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel fark yoktu. Bu çalışmada, hipertansiyon hastalarında EFT'nin, NLR'nin ve CRP düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptandı (tüm karşılaştırmalar için p değeri $<0,001$). Ayrıca hem tüm çalışma popülasyonunda ($r=0,409$; $p<0,001$) hem de hipertansiyon tanısı alan hasta grubunda ($r=0,534$; $p<0,001$) EFT ile NLR arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Benzer şekilde CRP değerleri hem EFT değerleri ($r=0,349$; $p<0,001$) hem de NLR değerleri ($r=0,343$; $p<0,001$) ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Sonuç olarak yeni tanı konulmuş hipertansiyon hastalarında ateroskleroz ile ilişkili olan yüksek EFT ve NLR değerleri normal hasta grubuna göre daha yüksekti.

Anahtar Kelimeler: Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi; C-reaktif protein; Ekokardiyografi; Epikardiyal Yağ Dokusu; Hipertansiyon; Nötrofil Lenfosit Oranı

SUMMARY

The Relation Of Neutrophil Lymphocyte Ratio and Epicardial Fat Tissue Thickness In Patients with Newly-diagnosed Hypertension

Epicardial fat tissue thickness (EFT) neutrophil lymphocyte ratio (NLR) are parameters related to atherosclerosis. There are not enough number of studies dealing with the relation between these parameters among subjects with newly diagnosed hypertension. In this study, we searched the relation of EFT and NLR in newly diagnosed patients detected with 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Eighty consecutive subjects without chronic illness diagnosed with hypertension according to ABPM results and 80 otherwise healthy subjects were enrolled in the study. EFT of each subject was measured echocardiographically. C-reactive protein (CRP) and NLR values were harvested from venous blood samples. 24-hour average systolic blood pressure of the hypertension group was 143 ± 17 mmHg while it was 117 ± 7 mmHg in the control group ($p<0,001$). There was no any difference statistically between the groups in respect to age, gender and body mass index. EFT, NLR and CRP values were detected to be higher in the patients with hypertension ($p<0,001$ for all comparisons). Additionally; both in the study population ($r=0,409$; $p<0,001$) and in the hypertension group ($r=0,534$; $p<0,001$), there was positive correlation between EFT and NLR. In conclusion, higher EFT and NLR values which are associated with atherosclerosis subjects with newly diagnosed hypertension.

Keywords: Ambulatory Blood Pressure Monitoring; C-reactive protein; Echocardiography; Epicardial Fat Tissue; Hypertension; Neutrophil lymphocyte ratio

KAYNAKLAR

- 1-1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens*, 1999. 17(2): p. 151-83.
- 2- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al., Age-specific crelevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for onemillion adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903 –13.
- 3-Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al., 2013 ambulatory blood pressure monitoringre commendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension -associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chrono biology international*. 2013 Apr;30(3):355 –410.
- 4-Moawad MA, Hassan W. Update in hypertension: the SeventhJ ointNational Committee reportand beyond. *Annals of Saudimedicine*. 25(6):453–8.
- 5-Pickering, G.,Hypertension. Definitions, natural histories and consequences. *Am J Med*, 1972. 52(5): p. 570-83.
- 6-Chobanian, A.V., et al., Seventhreport of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Pressure. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1206-52.
- 7-Report of theJoint National Committee on Detection, Evaluation, andTreatment of High Blood Pressure. A cooperativestudy. *JAMA*, 1977. 237(3): p. 255-61.
- 8-Hajjar, I. and T.A. Kotchen, Trends in prevalence, awareness, treatment, andcontrol of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA*, 2003. 290(2): p. 199-206.
- 9-Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA*, 1967. 202(11): p. 1028-34.
- 10-Lawes CMM, VanderHoorn S, Rodgers A. Global burden of blood -pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May;371(9623):1513–8.

- 11-Braunwald E, Libby P, Zipes DP. Systemichypertension: mechanismsanddiagnosis. Braunwald'sHeartDiseaseTextbook of CardiovasculaerMedicine, sixthedition, Saunders, 2001, 941-968
- 12-Kaplan NM. PrimaryHypertension: Pathogenesis. In: Kaplan NM (Ed.) Clinical hypertension.7th ed. Baltimore, Maryland: Williams &Wilkins, A WaverlyCompany; 1998.p.41-99.
- 13-Guyanet PG. The sympathetic control of blood pressure. Nat. Rev. Neurosci. 2006; 7:335-346.
- 14-Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, et al.: Relationship between central smpathetic activity and stages of human hypertension. Am J Hypertens 2204; 17: 217-222
- 15-Keller G, Zimmer G. Nephron number in patients with primary hypertension. N Eng. J Med. 2003; 348, :101.
- 16-Savioa C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006; 15:152.
- 17-Duprez DA. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodelling and inflammation: A clinical review. J Hypertens 2006; 24:983.
- 18-Schiffrin EL. Effects of aldosteron on vasculature. Hypertension. 2006; 47:312
- 19-O'Brien E,Waeber B, Parati G, et al., Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension. BMJ 2001; 322:531-536.
- 20-Clark CE, Taylor RS, ShoreAC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379:905-914.
- 21-Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J 2010;31:85-91.

- 22-Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. *Hypertension* 2010;56: 56–61.
- 23-Trazzi S, Mutti E, Frattola A, Imholz B, Parati G, Mancia G. Reproducibility of noninvasive and intra-arterial blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1991;9:115–119
- 24-Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Kaczorowski J. Measurement of blood pressure in the office: recognizing the problem and proposing the solution. *Hypertension* 2010;55:195–200
- 25-Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012;109:685–692.
- 26-Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999;33:44–52.
- 27-O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005;23:697–701.
- 28-O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; in press.
- 29-Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779–785.
- 30-Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the

Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008;26:1505–1526.

31-Mancia G, Omboni S, Parati G, et al. Limited reproducibility of hourly blood pressure values obtained by ambulatory blood pressure monitoring: implications for studies on antihypertensive drugs. *J Hypertens* 1992;10:1531–1535.

32-Octavio JA, Contreras J, Amair P, Octavio B, Fabiano D, Moleiro F. Time-weighted vs. conventional quantification of 24-h average systolic and diastolic ambulatory blood pressures. *J Hypertens* 2010;28:459–464.

33-Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. J Hypertens* 1998;16:733–738

34-Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004;13:214–224.

35-Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.

36-Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS et al. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289–1299.

37-Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW. 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.

38-Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH; Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med* 2003;348:2407–2415.

- 39-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;46:156–161.
- 40-Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783.
- 41-Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008;26:1290–1299
- 42-Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007;370:1219–1229.
- 43-Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008;51:55–61.
- 44-Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. *Blood Press Monit* 2008;13:325–332.
- 45-Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011;171:1090–1098.
- 46-De la Sierra A, Banegas JR, Segura J, et al. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012;30:713–719
- 47-Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension* 2011;57:3–10.

- 48-Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens* 2009;23:645–653.
- 49-Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension* 2007;49:1265–1270.
- 50-Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852–857.
- 51-Parati G, Omboni S. Role of home blood pressure telemonitoring in hypertension management: an update. *Blood Press Monit* 2010;15:285–295
- 52-Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011;7:493–495
- 53- Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008;52:1045–1050.
- 54-Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. *Am J Hypertens* 2011;24:123–134.
- 55-Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010;55:1301–1303
- 56-Ward AM, Takahashi O, Stevens R, et al. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449–456
- 57-Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19:801–807.

- 58-Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853.
- 59-Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;2:695–698.
- 60-Parati G, Ulian L, Santucciu C, et al. Difference between clinic and daytime blood pressure is not a measure of the white-coat effect. *Hypertension* 1998;31:1185–1189
- 61-Mancia G, Zanchetti A. White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next? *J Hypertens* 1996;14:1049–1052.
- 62-Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2193–2198.
- 63-Staessen JA, O'Brien ET, Amery AK, Atkins N, Baumgart P, De Cort P, et al. Ambulatory blood pressure in normotensive and hypertensive subjects: results from an international database. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S1–12.
- 64-Dolan E, Stanton A, Atkins N, Den Hond E, Thijs L, Mc Cormack P. Determinants of white-coat hypertension. *Blood Press Monit* 2004;9:307–309.
- 65-Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011;24:52–58
- 66-Franklin SS, Thijs L, Hansen TW, Li Y, Boggia J, Kikuya M. Significance of white-coat hypertension in older persons with isolated systolic hypertension: a meta-analysis using the International Database on Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Relation to Cardiovascular Outcomes population. *Hypertension* 2012;59:564–571.
- 67-Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the

general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001;104:1385–1392.

68-Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Grassi G. Increased long-term risk of new-onset diabetes mellitus in white-coat and masked hypertension. *J Hypertens* 2009;27:1672–1678.

69-Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, Grassi G, Sega R. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009;54:226–232.

70-Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008;26:1715–1725.

71-Ogedegbe G, Agyemang C, Ravenell JE. Masked hypertension: evidence of the need to treat. *Current Hypertens Rep* 2010;12:349–355.

72-Lurbe E, TorroI, AlvarezV, NawrotT, Paya R, RedonJ. Prevalence, persistence and clinical significance of masked hypertension in youth. *Hypertension* 2005;45:493–498.

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

74-Wijkman M, Lanne T, Engvall J, LindstromT, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52: 1258–1264.

75-Hodgkinson J, Mant J, Martin U, Guo B, Hobbs FD, Deeks JJ. Relative effectiveness of clinic and home blood pressure monitoring compared with ambulatory blood pressure monitoring in diagnosis of hypertension: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3621. ESH and ESC Guidelines 2215.

76-Libby P, Bonow RO, et al. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine, Eighth edition, Saunders Elsevier. 2008; 1038-1040.

- 77-Steassen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: A quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens*. 2003; 21:1055.
- 78-Kaplan NM. Treatment of hypertension: Why, when, how far. *Kaplan's Clinical Hypertension*. 9th edition. Philadelphia. Lipincott, Williams & Wilkins.2006; 161-191.
- 79-Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144:485–495
- 80-Frisoli TM, Schmieder RE, Grodzicki T, et al,. Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure. *Eur Heart J* 2011;32:3081–3087.
- 81-Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Cook JV. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2006;24:215–233.
- 82-Groppelli A, Omboni S, Parati G, et al,. Blood pressure and heart rate response to repeated smoking before and after beta-blockade and selective alpha 1 inhibition. *J Hypertens* 1990;8(Suppl 5):S35–40.
- 83-Mann SJ, James GD, Wang RS, et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. *JAMA* 1991;265:2226–2228
- 84-The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effect of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high-normal levels results of the trials of hypertension prevention phase I. *JAMA* 1992;267:1213-20.
- 85-Papademetriou V, Kokkinos PF. The role of exercise in the control of hypertension and cardiovascular risk. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:459-62.
- 86-Stamler J, Elliot P, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Commentary: Sodium and blood pressure in the Intersalt study and other studies-in reply to the Salt Institute. *BMJ* 1996;312:1285-7.
- 87-Cutler CA, Follman D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: An overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65:643-51.

- 88-Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: Subgroup analysis of the DASH Sodium Trial. *Ann Intern Med* 2001;135:1019-28.
- 89-He J, Bazzano LA. Effects of lifestyle modification on treatment and prevention of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:267-71.
- 90-Primatesta P, Falaschetti E, Gupta S, et al. Association between smoking and blood pressure. *Hypertension* 2001;37:187-93.
- 91-Brischetto CS, Connor WE, Connor SL et al. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: Enhancement of hyperlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-80.
- 92-Parekh RS, Klag MJ. Alcohol: role in the development of hypertension and end-stage renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:385-90.
- 93-Libby P, Bonow RO, et al. Systemic hypertension: Therapy. *Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine*, Eighth edition, Saunders Elsevier. 2008; 1049-1066
- 94-Şengül C, Özveren O. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 May;13(3):261-5. Doi: 10.5152/akd.2013.075. Epub 2013 Feb 6.
- 95-Silver M and Silver M (2001) Examination of the heart and of cardiovascular specimens in surgical pathology. In *Cardiovascular Pathology*, edn 3, 1–29 (Ed Schoen F). Philadelphia: Churchill Livingstone
- 96-Iacobellis, G. et al. (2005) Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2, 536–543.
- 97-Ho E, Shimada Y. Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 1978;66:579- 85
- 98-Smith H.L., Willius F.A Adiposity of the heart: A clinical study of one hundred and thirty six obese patients. *Ann Intern Med* 1993;52:911-931
- 99-Taguchi R., Takasu J., Itani I., et al. Pericardial fat accumulation in men as a risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2001; 157: 203-209.

100-Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, fetal development and biochemical properties. *CompBiochemPhysiol B* 94: 225-232.

101-Corradi D et al. (2004). The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 13:313–316.

102-Olivetti G et al. (1995) Gender differences and aging: effects on the human heart. *J Am Coll Cardiol* 26:1068–1079.

103-Iacobellis G et al. (2003) Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction *Obes Res* 11: 304–310.

104-Iacobellis G et al. (2003) Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk *J Clin Endocrinol Metab* 88:5163–5168.

105-Iacobellis G et al. (2003) Images in cardiology: massive epicardial adipose tissue indicating severe visceral obesity *Clin Cardiol* 26: 237.

106-Sironi AM et al. (2004) Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and β -cell function. *Hypertension* 44: 127–133.

107-Schejbal V (1989) Epicardial fatty tissue of the right ventricle morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 43: 490–499.

108-Reiner L et al. (1955). Statistical analysis of the epicardial fat weight in human hearts. *AMA Arch. Pathol* 60: 369–373.

109-Reiner LMA et al. (1964). The weight of the human heart. III. Ischemic heart disease. *Arch Pathol* 77:205–217.

110-Shirani J et al. (1995). Quantitative measurement of normal and excessive (cor-adiposum) subepicardial adipose tissue, its clinical significance, and its effect on electrocardiographic

QRS voltage. *Am J Cardiol* 76: 414–418.

111-Tansey DK et al.(2005) Fat in the right ventricle of the normal heart. *Histopathology* 46: 98–104.

112-Iacobellis G et al. (2004). Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 94: 1084–1087.

113-Schejbal V. Epicardial fat on the right ventricle-morphology, morphometry and functional significance. *Pneumologie* 1989;43:490 -9.

114-J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22(12):1311-9; quiz 1417-8 (ISSN: 1097-6795) Iacobellis G; Willens HJ Department of Medicine, Division of Endocrinology, McMaster University, Ontario, Canada

115-Malavazos AE, Ermetici F, Coman C, et al. Influence of epicardial adipose tissue and adipocytokine levels on cardiac abnormalities in visceral obesity. *Int J Cardiol* 2006 [in press].

116-Pezeshkian, M. et al. (2009) Fatty acid composition of epicardial and subcutaneous human adipose tissue. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 7,125–131

117-Iacobellis, G. et al. Epicardial fat: From the biomolecular aspects to the clinical practice *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 43 (2011) 1651–1654

118-Sacks, H.S. and Fain, J.N. (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. *Am. Heart J.* 153, 907–917.

119-Rabkin, R.W. (2007) Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes. Rev.* 8, 253–261.

120-Marchington JM et al. (1989) Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comp Biochem Physiol B* 94: 225–232.

121-Mattacks CA and Pond CM (1987) Site-specific and sex differences in the rates of fatty acid/triacylglycerol substrate cycling in adipose tissue and muscle of sedentary and exercised dwarf hamsters. *Int J Obes* 12: 585–597.

122-Caffier G and Krunes RM (1984) Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin, 1982, 279–280* (Eds Will-Shahab L et al.) Berlin: Akademie-Verlag.

123-Paolisso G et al. (1997) Association of fasting plasma free fatty acid concentration and frequency of ventricular premature complexes in nonischemic noninsulin-dependent diabetic patients. *Am J Cardiol* 80: 932–937.

124-Caffier G and Krunes RM (1984) Action of free fatty acids on contractility and action potential of the heart. In *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart: Proceedings of the Symposium held in Berlin, 1982, 279–280* (Eds Will-Shahab L et al.) Berlin: Akademie-Verlag

125-Marchington J.M., Pond C.M. Site-specific properties of pericardial and epicardial adipose tissue: the effects of insulin and high-fat feeding on lipogenesis and the incorporation of fatty acids *in vitro*. *Int J Obes* 1990;14: 1013–1022.

126-Gollasch M., Dubrovskaja G. Paracrine role for periadventitial adipose tissue in the regulation of arterial tone. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25: 647–653.

127-Mazurek T et al. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators. *Circulation* 2003;108: 2460–2466.

128-Iacobellis G et al. (2005) Adiponectin expression in human epicardial adipose tissue *in vivo* is lower in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 29:251–255.

129-Lauer MN et al. (2000) AGT, PAI and resistin gene expression in human epicardial fat. 38th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Budapest, Hungary, OP017.

130-Heymes C et al. (2003) Increased myocardial NADPH oxidase activity in human heart failure. *J Am Coll Cardiol* 41: 2164–2171.

131-Kalra DK et al. (2002) Increased myocardial gene expression of tumor necrosis factor- α and nitric oxide synthase-2: a potential mechanism for depressed myocardial function in

hibernating myocardium in human. *Circulation* 105: 1537–1540.

132-Laine P et al. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999;99: 361–369.

133-LiFeng Z et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003;108: 472–478.

134-Eroğlu S, Sade LE, Yıldırım A, et al. Association of epicardial adipose tissue thickness by echocardiography and hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:115-22.

135-Dicker D, Atar E, Kornowski R, et al. Increased epicardial adipose tissue thickness as a predictor for hypertension: a cross-sectional observational study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:893-8.

136-Turak O, Özcan F, Canpolat U, Mendi MA, Öksüz F, Özeke Ö ve ark. Relation between epicardial adipose tissue thickness and blood pressure levels in prehypertension. [Article in Turkish] *Turk Kardiyol Dern Ars* 2014;42:358-64.

137-Natale F, Tedesco MA, Mocerino R, de Simone V, Di Marco GM, Aronne L, et al. Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:549-55.

138-Sironi AM, Pingitore A, Ghione S, De Marchi D, Scattini B, Positano V, et al. Early hypertension is associated with reduced regional cardiac function, insulin resistance, epicardial, and visceral fat. *Hypertension* 2008;51:282-8.

139-Sengul C, Cevik C, Ozveren O, Duman D, Eroglu E, Oduncu V, et al. Epicardial fat thickness is associated with non-dipper blood pressure pattern in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012;34:165-70.

140-Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *Am Heart J* 2007;153:907-17.

141-Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, et al. Relation between epicardial adipose tissue and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 2004;94:1084-7.

- 142-Corradi D, Maestri R, Callegari S, Pastori P, Goldoni M, Luong TV, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc Pathol* 2004;13:313-6.
- 143-Womack HC. The relationship between human body weight, subcutaneous fat, heart weight, and epicardial fat. *Hum Biol* 1983;55:667-76.
- 144-Paolisso G, Manzella D, Rizzo MR, Ragno E, Barbieri M, Varricchio G, et al. Elevated plasma fatty acid concentrations stimulate the cardiac autonomic nervous system in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2000;72:723-30.
- 145-Aydin H, Toprak A, Deyneli O, Yazici D, Tarçin O, Sancak S, et al. Epicardial fat tissue thickness correlates with endothelial dysfunction and other cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;8:229-34
- 146-Teijeira-Fernandez E, Eiras S, Grigorian-Shamagian L, Fernandez A, Adrio B, Gonzalez-Juanatey JR. Epicardial adipose tissue expression of adiponectin is lower in patients with hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22:856-63.
- 147-Iacobellis G, Barbaro G. The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ. *Horm Metab Res* 2008;40:442-5.
- 148-Iacobellis G, Gao YJ, Sharma AM. Do cardiac and perivascular adipose tissue play a role in atherosclerosis? *Curr Diab Rep* 2008;8:20-4.
- 149-Sacks HS, Fain JN. Human epicardial fat: what is new and what is missing? *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:879-87.
- 150-Park JB, Touyz RM, Chen X, et al. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens*. 2002; 15:78–84.
- 151-Inada Y, Wada T, Ojima M, et al. Protective effects of candesartan cilexetil (TCV-116) against stroke, kidney dysfunction and cardiac hypertrophy in strokeprone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 1997; 19:1079–1099.

- 152-Gillum RF, Mussolino ME. White blood cell count and hypertension incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol*. 1994;47:911–919.
- 153-Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:500–508.
- 154-Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J*. 2010;123:3438–3443.
- 155-Pauletto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for a link. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:850–853.
- 156-Chae CU, Lee RT, Rifai N, et al. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension*. 2001;38:399–403.
- 157-Yamada S, Gotoh T, Nakashima Y, et al. Distribution of serum C-reactive protein and its association with atherosclerotic risk factors in a Japanese population: Jichi Medical School Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2001;153:1183–1190.
- 158-Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, et al. Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA Study. *Am J Hypertens*. 2004;17:568–573.
- 159-Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1869–1874.
- 160-Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, et al. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. *Hypertens Res*. 2008;31:1391–1397.
- 161-Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.

162-Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:621-7.

163-Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglu M, Celik T, Gunebakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol* 2012 Dec 5. (In press)

164-Shetty P, Kumanyika S, Ko GT. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a World Health Organization expert consultation, Geneva, 8-11 December, 2008. Webpage: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44583/1/9789241501491_eng.pdf

165-Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendation of quantitation of the left ventricle by two dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, Subcommittee on Two-Dimensional Echocardiogram. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.

166-Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:1311-1319.

167-Nabati M, Saffar N, Yazdani J, et al. Relationship between epicardial fat measured by echocardiography and coronary atherosclerosis: a single-blind historical cohort study. *Echocardiography* 2013;30:505-511.

168-Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: The JNC/report. *JAMA*; 2003, 289: 2560-72

169-Victor RG. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Braunwald's Heart Disease Textbook of Cardiovascular Medicine, Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DP, editors. ninth edition, Saunders Elsevier, Philadelphia, USA, 2015,934-52.

- 170-Zhang YY, Tong XZ, Xia WH, et al. Increased plasma neopterin levels are associated with reduced endothelial function and arterial elasticity in hypertension. *J Hum Hypertens.* 2016;30(7):436-41.
- 171-Puato M, Boschetti G, Rattazzi M, et al. Intima-media thickness remodelling in hypertensive subjects with long-term well-controlled blood pressure levels. *Blood Press.* 2016:1-6.
- 172-Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54.
- 173-Hanis CL, Redline S, Cade BE, et al. Beyond type 2 diabetes, obesity and hypertension: an axis including sleep apnea, left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and aortic stiffness among Mexican Americans in Starr County, Texas. *Cardiovasc Diabetol.* 2016;15(1):86.
- 174-Soullier C, Niamkey JT, Ricci JE, Messner-Pellenc P, Brunet X, Schuster I. Hypertensive patients with left ventricular hypertrophy have global left atrial dysfunction and impaired atrio-ventricular coupling. *J Hypertens.* 2016 May 23. [Epub ahead of print]
- 175-Salazar J, Luzardo E, Mejías JC, et al. Epicardial Fat: Physiological, Pathological, and Therapeutic Implications. *Cardiol Res Pract.* 2016;2016:1291537 doi: 10.1155/2016/1291537.
- 176-Barbaro G, Piedimonte A, Podagrosi M, et al. Epicardial adipose tissue and signs of metabolic syndrome in children. *Eat Weight Disord.* 2016;21(2):269-76.
- 177-Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(2):270-7.
- 178-Husain K, Hernandez W, Ansari RA, Ferder L. Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World J Biol Chem.* 2015;6(3):209-17.
- 179-Aksan G, İnci S, Nar G, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clin Invest Med.* 2015;38(2):E53-62.

- 180-Talman AH, Psaltis PJ, Cameron JD, Meredith IT, Seneviratne SK, Wong DT. Epicardial adipose tissue: far more than a fat depot. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2014;4(6):416-29.
- 181-Zhou L, Deng Y, Gong J, Chen X, Zhang Q, Wang J. Epicardial adipose tissue volume a diagnostic study for independent predicting disorder of circadian rhythm of blood pressure in patients with essential hypertension. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2016;62(6):1-7.
- 182-Gaddam K, Corros C, Pimenta E, et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study. *Hypertension.* 2010;55(5):1137-42.
- 183-Wu AH, Gladden JD, Ahmed M, et al. Relation of serum uric acid to cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2016;213:4-7.
- 184-Shirakura T, Nomura J, Matsui C, Kobayashi T, Tamura M, Masuzaki H. Febuxostat, a novel xanthine oxidoreductase inhibitor, improves hypertension and endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2016 May 20. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27198514.
- 185-Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7.
- 186-Oleksiak A, Kruk M, Lenarczyk E, et al. Biomarkers for risk stratification in secondary cardiovascular prevention. A role of red blood cell distribution width and calcium score. *Atherosclerosis.* 2016;246:57-62.
- 187-Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, et al. Red cell distribution width and end-organ damage in patients with systo-diastolic hypertension. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):319-25.
- 188-Yaylak B, Ede H, Baysal E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with right ventricular dysfunction in patients with acute inferior ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol J.* 2016;23(1):100-6.
- 189-Kim SC, Sun KH, Choi DH, et al. Prediction of Long-Term Mortality Based on Neutrophil-Lymphocyte Ratio After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Med Sci.* 2016;351(5):467-72.

- 190-Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Arch Med Sci.* 2016;12(1):95-100.
- 191-Uygun F, Tanriverdi H, Aktop Z, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart Lung.* 2016;45(2):121-5.
- 192-Dentali F, Conte G, Guasti L. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: a new prognostic factor even in patients with heart failure. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(3):116-7.
- 193-Kılıçaslan B, Dursun H, Kaymak S, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and blood pressure variability in hypertensive and normotensive subjects. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015;43(1):18-24.
- 194-Cem Ö, Yılmaz S, Korkmaz A, Fahrettin T, Sahin I, Demir V. Evaluation of the neutrophil-lymphocyte ratio in newly diagnosed nondiabetic hypertensive patients with ascending aortic dilatation. *Blood Press Monit.* 2016 Mar 21. DOI: 10.1097/MBP.0000000000000187.