



T.C.
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

BİLİNEN KORONER KALP HASTALIĞI OLMAYAN HİPERTANSİF
HASTALARDA; "DİPPER" VE "NONDİPPER" HİPERTANSİYON TİPİ İLE ,
AORTİK GERİLİM, ESNEKLİK VE SERTLİK, KAROTİS İNTİMA MEDIYA
KALINLIĞI VE
DİYASTOLİK FONKSİYON BOZUKLUĞU PARAMETRELERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Saide AYTEKİN

Dr.Emrah ÖZDEMİR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

İSTANBUL – 2011

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR	4
2. ÖZET	6
3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER	10
3.1 Hipertansiyon Sınıflaması.....	10
3.2 "Nondipper" ve "Dipper" Hipertansiyon.....	12
3.3 Hipertansiyon Tiplerinin Kardiyak Komplikasyonlara Etkisi.....	14
3.4 Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu.....	15
3.5 Aortik Elastikiyet, Aortik Gerilim ve Aortik Sertlik	16
3.5.a Arteriyal Sertliğin Oluşum Mekanizmaları.....	18
3.6 Karotis İntima Mediya Kalınlığının Değerlendirilmesi.....	18
4. AMAÇ	21
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
5.1 Hasta Seçimi.....	22
5.2 Çalışma Protokolü.....	23
5.3 Biyokimyasal İncelemeler.....	24
5.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi.....	24
5.5 Ekokardiyografik İncelemeler.....	24
5.6 Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi.....	25
5.7 Aortun Elastisite Belirteçlerinin Hesaplanması.....	26
5.8 Karotis İntima Mediya Kalınlığının Değerlendirilmesi.....	28
5.9 İstatiksel analiz.....	29
6. BULGULAR	29
6.1 Demografik Veriler.....	29
6.2 Ekokardiyografik Veriler.....	33
6.3 Korelasyon Analizleri.....	37
7. TARTIŞMA	40
8. SINIRLAMALAR	48
9. SONUÇ	49
10. KAYNAKLAR	51

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimimi en iyi koşullarda tamamlamamı sağlayan, başta Türk Kardiyoloji Vakfı ve Florence Nightingale Hastaneleri kurucusu merhum Sayın Prof. Dr. Cem'i Demiroğlu'na, Türk Kardiyoloji Vakfı ve İstanbul Bilim Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Sayın Prof. Dr. İ.C. Cemşid Demiroğlu'na, Mütevelli Heyeti 1. Başkan Yardımcısı Sayın Prof.Dr: Nuran Yazıcıoğlu'na, İstanbul Bilim Üniversitesi Kurucu Rektörü Sayın Prof. Dr. Canan Efendigil Karatay'a, Üniversitemiz Rektörü Sayın Prof. Dr. Hakan Berkkan'a ve Tıp Fakültesi Dekanı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Çavlan Çiftçi'ye,

Kardiyoloji Anabilim Dalı eski Başkanı değerli hocam, tüm uzmanlık eğitimim ve invaziv kardiyoloji rotasyonu boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım Sayın Prof. Dr. Vedat Aytekin'e ve eğitim sürecime katkılarından dolayı değerli hocam merhum Sayın Prof. Dr. Remzi Özcan'a, uzmanlık eğitimim ve ekokardiyografi rotasyonum boyunca tecrübesi ve bilgisinden faydalandığım, desteğini her zaman yanımda hissettiğim, tezimin her aşamasında bilgisi, tecrübesi ve yakın ilgisi ile beni yönlendiren, yetiştiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Saide Aytekin'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyeleri değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Murat Gülbaran ve Sayın Doç. Dr. Nurcan Arat'a, tez çalışmalarımın tüm aşamalarında bana yardımcı olan değerli uzmanım ve arkadaşım Uz. Dr. Özlem Yıldırım Türk'e, eğitim boyunca desteklerini benden esirgemeyen başta Uz. Dr. Hayri Parlar olmak üzere tüm uzmanlarıma, Dr. C. Zeynep Çolakoğlu Gevher, Dr. A. İlker Tekkeşin, Dr. Murat Civan, Dr. Fatih Rifat Ulusoy , Dr. Şükran Erdem ve de daha önce merkezimizde çalışmış ve halen çalışmakta olan tüm doktor arkadaşlarıma, birlikte mutlu bir şekilde çalıştığım Florence Nightingale Hastaneleri; hemşire , personel ve diğer tüm çalışanlarına,

Yaşamımda bu günlere gelmemi sağlayan, zorlu ve uzun tıp eğitimimde destekleri ile her an yanımda olan, babaannem Fatma Özdemir, dedem Mustafa Özdemir, annem, babam ve kardeşim başta olmak üzere ailemin tüm fertlerine ve tüm değerli dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

1. KISALTMALAR

ACEİ: "Anjiotensinojen converting" enzim inhibitörü

AKD: Avrupa kardiyoloji derneği

AKBT: Ambulatuvar kan basıncı takibi

AKB: Ambulatuvar kan basıncı

AKS: Akut koroner sendrom

AoS: Sistolik aort çapı

AoD: Diyastolik aort çapı

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

AUV: Akımla uyarılan vazodilatasyon

BB: Beta bloker

BKİ: Beden kitle indeksi

CW: "Continuous Wave"

DDG: Doku Doppler görüntüleme

DFB: Diyasyolik fonksiyon bozukluğu

DHT: "Dipper" hipertansiyon

DKB: Diyastolik kan basıncı

DKHT: Düz kas hücre tonusu

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EHT: Esansiyel hipertansiyon

EKG: Elektrokardiyografi

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

İMK: İntima mediya kalınlığı

İVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı

İVSDK: İnterventriküler septum duvar kalınlığı

İVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı

KAH: Koroner arter hastalığı

KB: Kan basıncı

KİMK: Karotis intima mediya kalınlığı
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KKB: Kalsiyum kanal blokeri
KVH: Kardiyovasküler hastalık
KY: Kalp yetmezliği
MI: Myokard enfarktüsü
MK: Mitral kapak
MMP: Matriks metalloproteinazlar
NB: Nabız basıncı
NDHT: "Nondipper" hipertansiyon
Ort: Ortalama
PDK: Posterior duvar kalınlığı
PW: "Pulse wave"
PV: Pulmoner ven
SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
SA: Sol atriyum
SAÇ: Sağ atriyum çapı
SaVÇ: Sağ ventrikül çapı
SoAVİ: Sol atriyum volüm indeksi
SoAÇ: Sol atriyum çapı
SKB: Sistolik kan basıncı
SS: Standart sapma
SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVDSV: Sol ventrikül diyastol sonu volümü
SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
SVSSV: Sol ventrikül sistol sonu volümü
SV: Sol ventrikül
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi
TTE: Transtorasik ekokardiyografi

2. ÖZET

Giriş: Hipertansiyonun diüurnal ritmi ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki, birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda, noktüurnal kan basıncı düşüklüğü olmayan "nondipper" hipertansiyonlu hastalarda; gece kardiyak indeks ve atım indeksi ile, sempatik aktivitede yetersiz derecede azalma saptanmıştır. Bu nedenle kardiyovasküler sistem, gece daha fazla basınca maruz kalmakta ve vücutta bu basınca uyum amaçlı yapılan yapısal ve fonksiyonel değişiklikler, tüm vasküler sistemlerde geri dönüşümsüz hasar yaratmaktadır.

Amaç: Bilinen koroner kalp hastalığı olmayan hipertansif hastalarda, "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon tipi ile; aortik gerilim, esneklik ve sertlik, karotis intima mediya kalınlığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğu parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza bilinen koroner kalp hastalığı olmayan ve hipertansiyon tanısı olan, 30 ve 70 yaş arası 35'i (% 68.6) erkek, 19'u (% 31.4) kadın 54 adet hasta dahil edildi. Tüm hastalar ambulatuvar kan basıncı takibi sonrası "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon olarak ayrıldı. Hastalara transtorasik ekokardiyografi yapılarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Asendan aorta çapları ölçülerek ilgili formüllerden aortun elastisite parametreleri hesaplandı ve karotis intima mediya kalınlıkları ultrason altında ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve ekokardiyografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Çalışmamızda, "nondipper" hipertansiyon grubunda "dipper" hipertansiyon grubuna göre anlamlı olarak aortik sertlik artmış , aortik gerilim ve aortik elastikiyetse azalmış saptandı. Karotis intima mediya kalınlığı; "nondipper" hipertansiyon grubunda "dipper" hipertansiyon

grubuna göre anlamlı olarak artmış bulundu. Ayrıca hastaların karotis intima mediya kalınlığı ile ortalama kan basıncı arasında anlamlı derecede korelasyon bulundu. Her iki grup arasında sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda; "nondipper" hipertansiyonlu hastalarda, aortun elastisite parametrelerinde bozulmanın ve hedef organ hasarının bir göstergesi olan karotis intima mediya kalınlığındaki artışın daha fazla olduğunu gösterdik.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between cardiovascular diseases and the diurnal rhythm of hypertension was researched in many studies. In these studies "non-dipper" hypertensive patients without nocturnal blood pressure decline had also inadequate nocturnal reduction in cardiac index, pulse index and sympathetic activity. Thus, cardiovascular system is exposed to higher blood pressure in the night time and compensatory structural and functional changes of the body to overcome cause irreversible detriment in the whole vascular system.

Objective: In hypertensive patients without known coronary heart disease ,evaluation of the relationship between parameters such as aortic stiffness, elasticity and rigidity, carotid intima media thickness and diastolic dysfunction in terms of "dipper" and "non-dipper" hypertension subtypes was intended.

Material and Method: A total of 54 patients ,whose ages were ranging between 30 and 70 years and which consisted of 35 male (68.6%) and 19 female (31.4%) hypertensive patients without known coronary heart disease were recruited to our study. All patients were classified as "dipper" or "non-dipper" after ambulatory blood pressure follow-up. Patients' left ventricular systolic and diastolic functions were assessed with transthoracic echocardiography. Their ascending aorta diameters and carotid intima media thickness were measured ultrasonographically and the elasticity parameters of aorta were calculated by using relevant formula.

Results: No statistically significant difference was detected between demographic and echocardiographic data of recruited patients. In the non-dipper hypertension group aortic rigidity was found increased and ,aortic tension and elasticity were found decreased significantly compared to those of dipper hypertension group. Carotid

intima media thickness was also found significantly elevated in the non-dipper group compared to that of dipper group. In addition, a significant correlation was noted between carotid intima media thickness and mean blood pressure. No significant difference was detected between two groups in terms of left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction.

Conclusion: In our study we showed that impairment of aortic elasticity parameters and increase in carotid intima media thickness as a predictor of end organ damage were more often in the non-dipper hypertensive patients.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER :

Hipertansiyon (HT) , bugün en önemli toplum sağlığı problemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Tüm dünyadaki ölümlerin, birincil nedeni olarak görülen kardiyovasküler hastalıkların (KVH) önemli sebeplerinden birisidir. Hipertansiyonun etkisi; önümüzdeki yıllarda, gelişmekte olan ülkelerin sağlık önlemlerinde iyileşmelerin olması ve dünya nüfusunun yaş ortalaması yükselmesi ile artacaktır¹. Hipertansiyon; çoklu genetik faktörlerin, patofizyolojik süreçlerin ve çevresel etkilerin geniş bir dizi hedef organ hasarı oluşturmak üzere etkileşime girdiği karmaşık bir hastalıktır. Özellikle erişkin popülasyonu etkilemektedir². Epidemiyolojik çalışmalar otuzlu yaşlarda %20-25 olan HT sıklığının yaşla birlikte belirgin artış göstererek, 60 yaş ve üzerinde %50'lere çıktığını göstermektedir³. Çeşitli çalışmalarda, ülkemizde HT sıklığının erişkin erkeklerde %36.3, erişkin kadınlarda %49.1 olduğu bulunmuştur⁴. Hem erkeklerde hem de kadınlarda HT; hafif derecede bile olsa, KVH ve kardiyovasküler mortalite insidansında artışa yol açmaktadır.

3.1 Hipertansiyon Tanısı ve Sınıflandırması

Hipertansiyon temel olarak; esansiyel (primer, idiyopatik) ve sekonder HT (renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, aort koarktasyonu, feokromasitoma ve aldosteronizm gibi nedenlere bağlı olarak gelişen) olarak iki grupta incelenir. Esansiyel hipertansiyon (EHT) tüm HT nedenlerinin %95'inden sorumludur⁵. Erişkin sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ile kardiyovasküler risk arasında güçlü bir ilişki vardır. En son olarak 2009 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği (AKD) hipertansiyon ile ilgili son sınıflamasını sunmuştur⁶. **(Tablo 1)** Bu sınıflama sayesinde HT daha iyi sınıflandırılmış ve böylece tedavi seçenekleri, tedaviye ne

zaman başlanacağı ve antihipertansif ilaçların ne zaman kullanılacağı gibi konular daha iyi anlaşılmıştır.

Tablo 1 : Avrupa Kardiyoloji Derneği 2009 Hipertansiyon Sınıflaması

Kan basıncı sınıflandırması	Sistolik kan basıncı (mmHg)		Diastolik kan basıncı (mmHg)
Normal	120-129	Ve	80-84
Yüksek Normal	130-139	Veya	85-89
Evre-1 Hipertansiyon	140-159	Veya	90-99
Evre-2 Hipertansiyon	160-179	Veya	100-109
Evre-3 Hipertansiyon	≥180	Veya	≥110

Hipertansiyonun tanısının konması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Bunun için hasta bir sandalyede ayakları yere basarken en az 5 dakika istirahat etmeli , kolu kalp hizasında desteklenmeli ve ölçüm en az 10 dakika ara ile 2 kez yapılmalıdır. Tansiyon değerinin her ölçümde 140/90 mmHg ve üzerinde olması ile HT tanısı konulur⁴. Ancak, ne kadar doğru ölçülürse ölçülsün; hipertansiyon tanısını koymak için hastane veya ofiste yapılan ölçümler bazen yeterli olmamaktadır. Hastanın heyecanlanması (beyaz önlük HT'u) yanlış yüksek sonuçlara neden olabileceği gibi, sonucun normal çıkması da tanıyı ekarte ettirmez.

1960' larda hastaların tipik günlük yaşam aktiviteleri sırasında kan basıncı (KB) değişikliklerinin takibinde intraarteriyel takip kullanılmaktaydı. Sessiz, taşınabilir ve hafif KB takip cihazlarının geliştirilmesiyle ambulatuvar kan basıncı takibi (AKBT)

yapılmaya başlandı. Ambulatuvar ölçümle elde edilen KB değerlerinin, klinikte konvansiyonel yöntemle elde edilen KB değerleri ile karşılaştırıldığında HT komplikasyonlarını ve kardiyovasküler morbiditeyi ön görmede çok daha değerli olduğu bilinmektedir⁷. Ambulatuvar kan basıncı takibinin en sık kullanıldığı ve faydalı olduğu birçok durum vardır (**Tablo 2**) ve bu takip cihazlarının kullanıma girmesi ile , yeni bir HT tanımlamasını ortaya konulmuştur. Bu kavram "dipper" hipertansiyon (DHT) ve "nondipper" hipertansiyondur.(NDHT)

Tablo 2: Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi'nin Faydalı Olduğu Durumlar

<p>Beyaz önlük hipertansiyonu İlaç direnci Tedavi altında hipotansif semptomlar Sınırdaki hipertansiyon Epizodik hipertansiyon (noktürnal HT gibi) Otonomik fonksiyon bozukluğu "Dipper" – "Non-dipper" HT tanımlaması Yaşlılarda HT Gebelikte HT</p>
--

3.2 "Dipper" ve "Nondipper" Hipertansiyon

Normal popülasyon çalışmaları, erişkinlerde KB'nın noktürnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece KB'da meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Bunun hipertansif kişilerde de aynı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Hipertansif hastalarda, gece düşüşü olan kişilere "dipper hipertansiyon", düşüşün <%10 olduğu kişilere ise "nondipper hipertansiyon "

denilmektedir. Diğer yandan, gece KB gündüzden daha yüksek olan bir grup mevcuttur, bu hastalar "reverse dipper hipertansiyon", eğer gece KB düşüşü $\geq 20\%$ ise bu grupta "ekstrem dipper hipertansiyon" olarak isimlendirilmektedir. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği, iki grup arasında kardiyovasküler (KV) morbiditenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır⁸. Prospektif klinik ve popülasyon tabanlı araştırmalar, AKBT'nin; HT tedavi ve takibinde daha faydalı olduğunu göstermiştir. Bu alandaki ilk araştırmayı Perloff ve ark.¹⁰ yapmışlardır. Bu araştırmacılar, daha yüksek ambulatuvar kan basıncına (AKB) sahip hastalarda, kardiyovasküler olay sıklığının, muayenehanede ölçülen KB'dan bağımsız olarak, daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Kan basıncı, kalp hızı ve koroner tonus gibi kardiyovasküler parametrelerin, gün içerisinde sirkadiyen ritm ile değiştiği saptanmıştır⁹. Sirkadiyen ritmin major belirleyicisinin, sempatovagal tonus olduğu ve bunun uyku uyanıklık aktivitesi ile düzenlendiği gösterilmiştir. Normal kişilerden elde edilen AKBT verilerine göre; KB, en yüksek değerlerine sabah ulaşmakta, gün içerisinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değeri almaktadır. Bu durumu açıklayan iki mekanizma bulunmaktadır: İlkinde; KB ritminin istirahat ve aktivite ile düzenlendiği öne sürülmektedir. Diğer mekanizmayla; KB'nın serum kortizol düzeyi ya da vücut sıcaklığı gibi faktörlerle değişmesidir¹⁰. Yapılan çalışmalarda; NDHT'lu hastalarda , gece kardiyak indeks ve atım indeksi ile, sempatik aktivitede yetersiz düzeyde azalma saptanmıştır. Bu nedenle NDHT'lu hastalarda gece KB'da yeterli oranda azalma olmamaktadır¹³. Bu hastalarda; 55 yaş üstünde, dolaşımda serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu saptanmıştır. Bu ilişki; postmenopozal kadınlarda ve yaşlılarda daha fazladır ve NDHT bu gruptaki insanlarda daha fazla görülür^{11,12,13}.

3.3 Hipertansiyon Tiplerinin Kardiyak Komplikasyonlara Etkisi

Hipertansiyonun ana klinik sonuçları, sadece KB yükselmesinden değil, aynı zamanda HT'a karşı patofizyolojik, fonksiyonel ve yapısal yanıtlardan da kaynaklanır. Çünkü kan basıncı yüksekliğiyle başlayan patolojik süreçler, (ateroskleroz, hipertrofi gibi) kan basıncının normal olduğu zamanlarda bile devam edip diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisiyle beraber ilerleyebilir. Kardiyak hemodinamide en erken değişiklikler büyük ölçüde kompanse edilmesine rağmen , tedavi edilmemiş veya kontrol edilmemiş hipertansif hastalarda, kardiyak yapı ve fonksiyonlarda bazı bozukluklar oluşmaktadır. Sistolik KB ve diyastolik KB yükseldikçe, özellikle NDHT'lu hastalarda, KVH'ın nisbi riski sürekli olarak artmaktadır¹⁴. Yapılan çalışmalarda NDHT'lu grupta; DHT'lulara göre kardiyovasküler hastalıkların yanında, inmenin ve son dönem böbrek yetmezliğinin de daha fazla görüldüğü bildirilmiştir^{15,16}. Hipertansiyon, ateroskleroza zemin hazırlayarak KAH, akut koroner sendrom (AKS), miyokard enfarktüsü (Mİ) ve kalp yetmezliğine (KY) neden olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, NDHT'lu hasta grubunda bu komplikasyonların daha fazla olduğu bildirilmiştir¹⁰.

Hipertansiyonun en sık kardiyak sonuçlarından biri de sol ventrikül hipertrofisidir (SVH). İlk olarak Verdecchia ve ark.¹⁷ yaptığı çalışmada; NDHT'lu olan grupta SVH sıklığının ,DHT grubuna göre anlamlı ölçüde arttığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan birçok çalışmada da, NDHT olan grupta SVH, diyastolik fonksiyon bozukluğu (DFB), aritmi ve buna bağlı ölüm sıklığı, arteriyal sertlik ve karotis intima mediya kalınlığının (KİMK) arttığı gösterilmiştir^{18,19,20}.

3.4 Diyastolik Fonksiyon Bozukluğu

Bilindiği gibi DFB'nun en önemli sebebi HT'dur. Çoğu zaman SVH ile birlikte bulunur. Ancak, hipertrofisi olmayan ve ambulatuvar KB>135/85 mmHg olan yetişkinlerde asemptomatik sol ventrikül DFB % 33 oranında görülebilir²¹. Ijiri ve ark.²² yaptığı bir çalışmada, DFB için diğer risk faktörleri açısından (genetik, obezite, ileri yaş, iskemi...) fark olmayan DHT ve NDHT'lu hasta gruplarını karşılaştırmış ve NDHT'lu olan grupta, DFB ve SVH'nin daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Kalp yetersizliği kliniği ile başvuran hastaların 1/3'ünden fazlasında sistolik fonksiyonlar normaldir ve klinik semptomlar DFB'na bağlanmaktadır. Diyastolik fonksiyon bozukluğunda kalp yetersizliği semptomlarının ortaya çıkışı, patolojik miyokard relaksasyonunun ve/veya artmış duvar sertliğinin, sol ventrikül diyastolik doluşuna direncini artırarak, sol atriyal basıncını ve dolayısıyla pulmoner arter kama basıncını yükseltmesiyle aıklanmaktadır^{23,24,25}. Hipertansif hastalarda sol ventrikül DFB bazı fonksiyonel ve morfolojik safhalardan geçerek yavaş yavaş ilerler. Bu safhalar sırasıyla:

- Konsantrik yeniden şekillenme ile birlikte sol ventrikül DFB ,
- Konsantrik SVH ile birlikte asemptomatik sistolik fonksiyon bozukluğu ,
- Eksantrik SVH ile birlikte asemptomatik SV dilatasyonu,
- Eksantrik SVH ile birlikte daha fazla dilatasyonla birlikte semptomatik SV sistolik fonksiyon bozukluğudur.

3.5 Aortik Elastikiyet, Aortik Gerilim ve Aortik Sertlik

Biyofizikte elastisite teorisi; bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilidir. Birim alana düşen kuvvete 'stress' denir. Meydana gelen

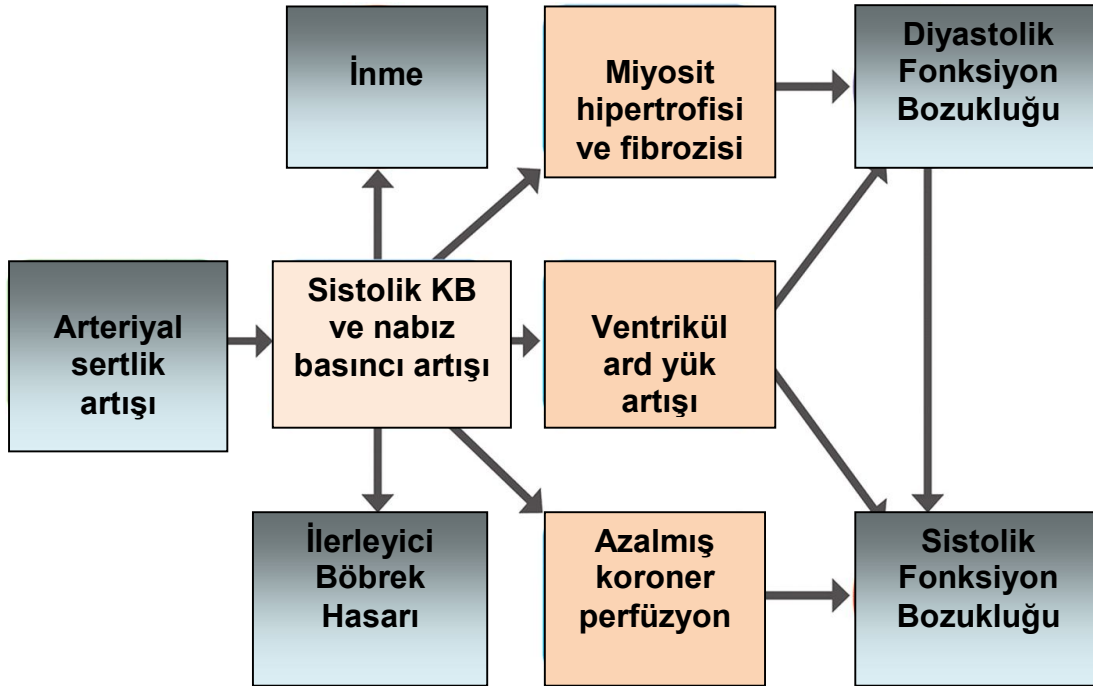
deformasyonun orijinal haline oranına ise 'strain' (gerilim) adı verilir. Arteriyal damarların biyolojisinde mekanik stres 'basınç' olarak, 'strain' ise çapta meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir^{26,27,28}. Arteriyal sertlik (stiffness) , damar duvarının viskoelastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir. Arteriyal sertlik; obezite, sigara içimi, hiperlipidemi (HL), Diabetes Mellitus (DM) , HT gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir²⁹. Artmış arteriyal sertlik, azalmış arteriyal elastikiyet (distensibility) ve gerilim, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir. Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda; HT ve aortik sertliğin birbiriyle direkt ilişkili olduğu ve NDHT grubunda, DHT grubuna daha fazla oranda görüldüğü gösterilmiştir^{30,31}. Büyük arter sertliği, koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir. Koronerlerdeki ve aortadaki ateroskleroz paralel olarak gelişebilir ve büyük arter sertliği her iki bölgedeki ateroskleroz için basit bir ölçüm olarak ele alınabilir³².

Arteriyal sertliğin değerlendirilmesinde en çok kullanılan metod, ekokardiyografidir. Noninvazif olarak asendan aortanın, aort kapak kapalıyken 3 cm distalinden alınan çapları ve o andaki tansiyon değeri kullanılarak; aortun elastisite parametreleri hesaplanabilir. Ancak yapılan çalışmalarda, invazif olarak alınan ölçümlerle yapılan hesaplamaların daha doğru olduğu görülmüştür ve bu şekilde yapılan çalışmalar daha değerli bulunmuştur^{33,34,35}. Yinede kullanım kolaylığı ve noninvazif olması nedeniyle ekokardiyografi de çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır.

Büyük arter sertliğinin kalıtsal olabileceği gösterilmiş³⁶ ve arter yapısını düzenleyen bir takım genlerle arter sertliği ilişkilendirilmiştir³⁷. Sert büyük arterlere sahip olan bireylerin artmış nabız basıncına (NB) sahip olduğu ve bunun da aterosklerozu arttıracak hemodinamik profile sebep olabileceği beklenir. Büyük arter sertliğine bağlı olarak artmış NB; koroner damarları, artmış sistolik basınç ve art yük

üzerinden de etkilemektedir³⁸. Kronik art yük artışı, SVH'ne ve azalmış kapiller/miyosit oranına sebep olmaktadır^{39,40,41}. Arteriyal sertliğin HT ile sık birlikteliği, SVH, DFB, artmış koroner olaylar gibi ortak sonuçlara neden olması ve de çalışmalarda arteriyal sertliğin NDHT'da daha sık olduğunun gösterilmesi düşündürücüdür^{21,42}. (Şekil 1)

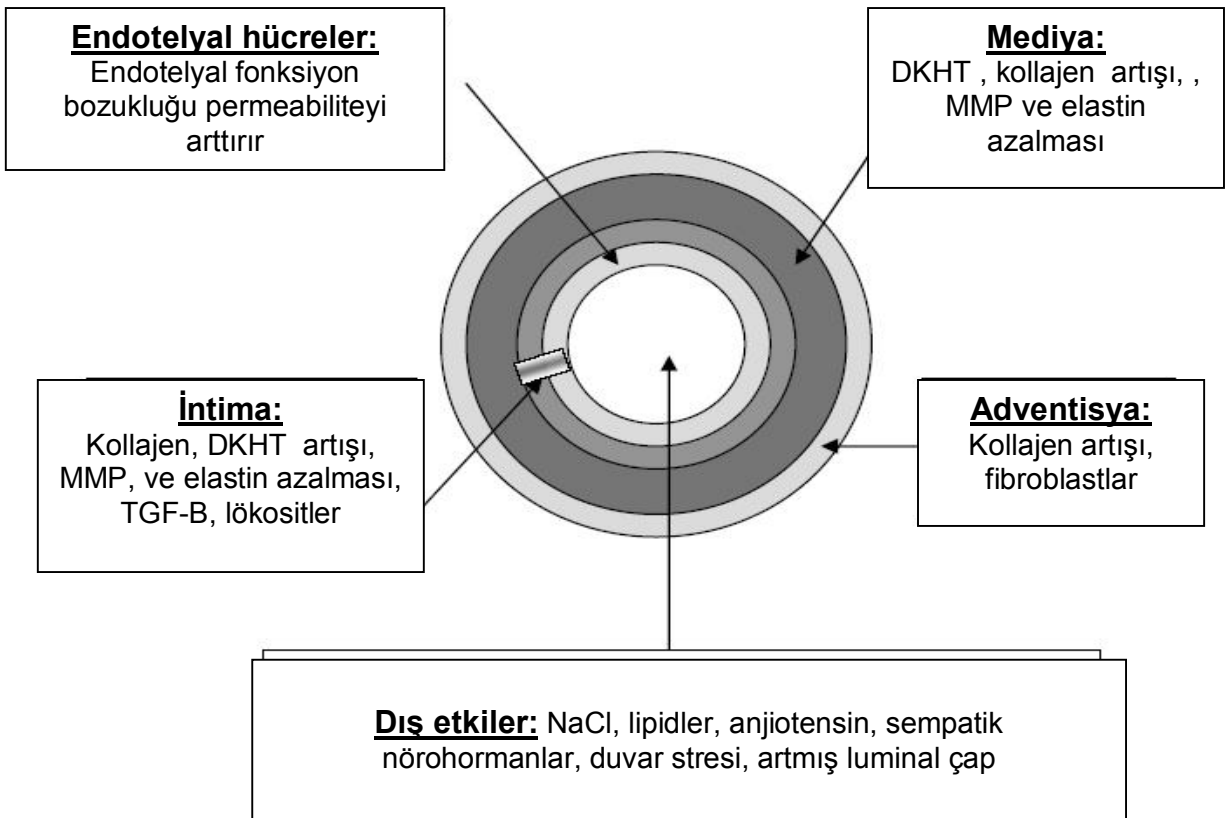
Şekil 1: Arteriyal sertlik artışının hasar mekanizması



3.5.a Arteriyal Sertliğin Oluşum Mekanizmaları

Arteriyal sertlik; damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (**Şekil 2**). Bu damarsal değişiklikler; glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi dış faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler⁴³. Arteriyal sertlik, damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir^{44,45}.

Şekil 2- Arteriyal sertliğin oluşum mekanizmaları



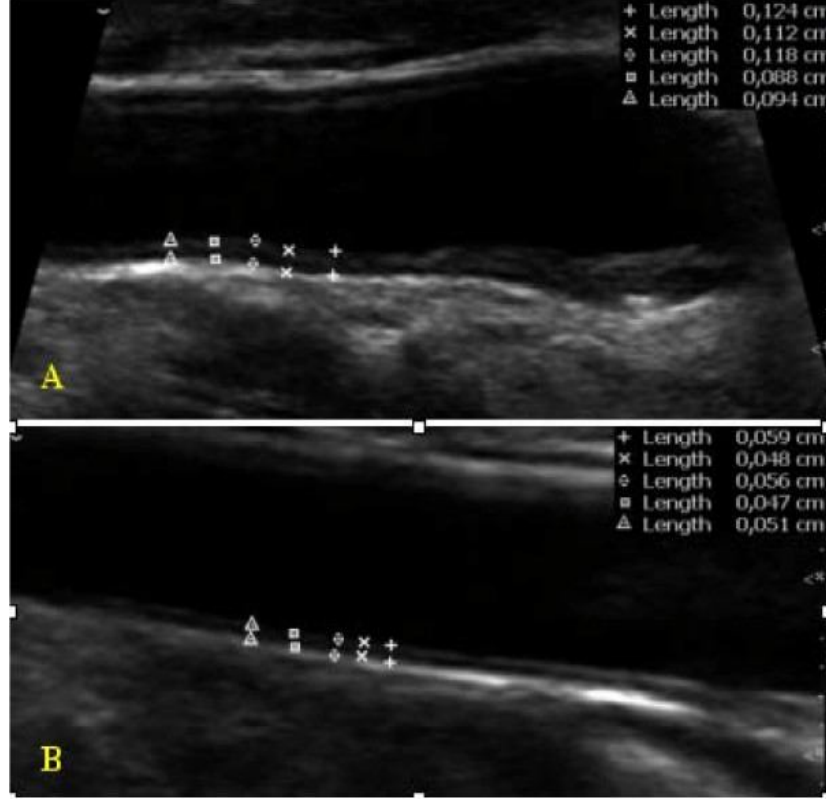
DKHT: Düz kas hücre tonusu, MMP: Matris metalloproteinazlar, TGF-B: Transforming Growth Factor beta, NaCl: Sodyum klorür

3.6. Karotis İntima Mediya Kalınlığı

İntima mediya kalınlığı (İMK); endotel hücrelerini, bağ dokuyu, düz kas hücrelerini ve aterosklerotik plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir⁴⁶. İlk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B- mod ultrason kullanılarak ölçülmüştür⁴⁷. Yüzeysel yerleşimleri, büyük ve hareketsiz olmaları ve görüntülenmelerinin kolaylığı nedeniyle, son yıllarda İMK ölçümünde karotis arterler kullanılmaya başlanmıştır. B-mod ultrason ile yapılan ölçümlerde intima ve mediya tabakaları birbirinden ayırt edilemez. İntima mediya kalınlığı artışı, hem intima hem de mediya tabakasının kalınlaşması sonucunda oluşur⁴⁸. İntimanın kalınlaşmasından endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle HT'a ikincil gelişen düz kas hipertrofisi sorumludur.

Günümüzde KİMK'nın yüksek rezolüsyonlu B-mod ultrasonografi ile ölçümü, anatomik ateroskleroz yayılımının ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan, girişimsel olmayan tekniklerden birisidir⁴⁹. Karotis intima mediya kalınlığının histopatolojik ölçümlerle iyi uyum göstermesi, kolay ve sık tekrarlanabilmesi nedeniyle son dönemlerde bilimsel çalışmalarda bu teknik sıkça kullanılmaktadır.(Şekil 3)

Şekil 3: Karotis intima mediya kalınlığı ölçümü (A: Kalınlaşmış intima mediya tabakası B: Normal intima mediya tabakası)



KİMK ölçümü, diyastol sırasında lümen çapının en dar, İMK'nın en fazla olduğu yerden yapılır⁵⁰. Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada; ortalama KİMK erkeklerde 0.556 mm, kadınlarda ise 0.573 mm olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, KİMK'nın yıllık artış hızının ise erkeklerde 0.034 mm ve kadınlarda 0.018 mm olduğu belirlenmiştir⁵¹. Popülasyon tabanlı yapılan başka bir çalışmada ise; KİMK' da yıllık 0.04 mm artış olduğu saptanmıştır⁵². KİMK için henüz yaşa göre düzeltilmiş standart referans değerler belirlenmemiş olmakla beraber, gençlerde KİMK'nın 0.75 mm den daha kalın olması veya ilgili popülasyonun ortalama KİMK' dan 1-2 standart sapma üzerinde olması, anormallik ölçütü olarak kullanılmaktadır⁵³. Bu nedenle yaşlılarda normal kabul edilen

1,0 mm sınırı, gençlerde normal kabul edilmez. Bugün için yaşa göre ayarlanmış bir skala bulunmasa da bazı bilim adamlarına göre gençlerde 0,75 mm üzeri anormal kabul edilmelidir. Diğer çalışmalarda ise, anormal diyebilmek için ölçülen değerlerin mevcut toplumun ortalama KİMK'nın üzerinde olması gerektiğini savunulmaktadır⁵⁴.

Karotis arterlerde meydana gelen aterosklerotik değişimlerin, tüm vücuttaki aterosklerozun bir göstergesi olup, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin habercisi olduğu kabul edilmektedir⁹⁰. Yapılan birçok çalışmada; HT ve KİMK artışının birlikteliği gösterilmiştir. Sante ve ark.⁵⁵ yaptığı bir çalışmada ise NDHT olan grupta, DHT'lulara göre KİMK anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca, Mary ve ark.²¹ yaptığı diğer bir çalışmada; demografik özellikleri benzeyen DHT ve NDHT gruplarında, sol ventrikül kitle indeksi, arteriyal gerilimde ve karotis arter çapında farklılık gözlenmezken; karotis arterde plak bulunması (%41'e %27, $p=0.053$) ve KİMK artışı ($p<0.05$); NDHT grubunda daha fazla bulunmuştur. Araştırmacılar, bunun NDHT grubunda yeterli düzeyde görülmeyen gece kan basıncı düşüklüğüne karşı gelişen, değişmiş baroreseptör fonksiyonunun, karotis arterlerde yaptığı yeniden şekillenme nedeniyle olabileceğini savunmuşlardır. Alioğlu ve ark.⁵⁶ yaptıkları bir diğer çalışmada ise; DHT ve NDHT'a sahip hasta gruplarında CD40 ligand düzeyi, hsCRP, endotel fonksiyonları açısından brakial arterde akımla uyarılan vasodilatasyon (AUV) ve KİMK' nı araştırmışlardır. Gruplar arasında hsCRP açısından fark saptanmazken, DHT grubunda AUV anlamlı bir şekilde daha fazla saptanmıştır. ($p<0.0001$) CD40 ligand düzeyi ve KİMK ise; NDHT grubunda, DHT grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. ($p=0.036$, $p<0.0001$) Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak; NDHT'un endotel fonksiyonlarını daha fazla bozduğunu ve CD40 lidand düzeyini arttırarak vasküler hasara daha fazla katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir.

4. AMAÇ

Bütün bu veriler ışığında biz de çalışmamızda; kliniğimiz kardiyoloji polikliniğine hipertansiyon ön tanısı ile başvuran, ve ambulatuvar kan basıncı takibi ile "dipper" ve "nondipper" hipertansiyon saptanan ve bilinen koroner kalp hastalığı olmayan hastalarda; aortik gerilim, esneklik ve sertlik, karotis intima mediya kalınlığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğu parametreleri arasındaki farklılıkları ortaya koymayı amaçladık.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

5.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda 01.11.2010 ile 02.01.2011 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji polikliniğine hipertansiyon öntanısıyla başvuran, yapılan efor testinde iskemi düşündürülen değişiklikler saptanmayan, sol ventrikül fonksiyonları normal olan 60 hasta alındı. Yaşları ortalama 54.2 ± 8.7 olan hastaların 37'si (%61.7) erkek, 23'ü (%38.3) kadındı.

Dışlanma Kriterleri :

1. Normal sinüs ritmi dışında ritmi olan,
2. Diabetes mellitüsü olan hastalar,
3. Koroner arter hastalığı olan hastalar,

4. Yapılan ekokardiyografide hafif derecenin üzerinde mitral yetersizlik/darlık veya aort yetersizlik/darlık saptananlar,
5. Başka kardiyak hastalığı olanlar (kardiyomyopati, kalp yetmezliği hikayesi vb. olanlar),
6. Yapılan treadmill testinde iskemiye ait bulgu saptanan hastalar,
7. Protez kalp kapağı olanlar,
8. Üre, kreatinin yüksekliği ya da böbrek yetmezliği olan hastalar,
9. Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar,
10. Aortu tutan sistemik hastalığı (Marfan, Ehler-Dahnlos gibi) olanlar,
11. Aort anevrizması olan hastalar,
12. Elektrokardiyografik olarak dal bloğu olan hastalar,
13. 30 yaş altı ve 70 yaş üzerinde ki hastalar çalışma dışı bırakıldı.

5.2 Çalışma Protokolü

Çalışma yerel etik komite tarafından onaylandı. Tüm hastalar çalışma konusunda bilgilendirildi ve açıklanmış onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, beden-kitle indeksi (BKİ), kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve mevcut tedavileri kaydedildi. Hastalardan biyokimyasal inceleme amacıyla kan alındı. Tüm hastalara Bruce protokolü ile efor testi yapıldı ve iskemik değişiklik olup olmadığı incelendi. Tüm hastaların rutin transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesi yapıldı. Sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilerek çalışmaya alınıp alınmayacakları belirlendi.

5.3 Biyokimyasal İncelemeler

Çalışmaya alınan tüm hastalardan 12 saatlik açlığı takiben açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, BUN, kreatinin ölçümü için minimal turnike uygulaması ile brakiyal venden antikoagülsüz tüplere toplam 10 ml kan örneği alındı. Erkekler için : $[(140\text{-yaş}) \times \text{ağırlık(kg)}] / 72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}$ şeklinde ifade edilen Mayo Klinik "Cockfault-Gault" formülü ile glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplandı. Kadınlarda GFR hesaplamak için bu formülle bulunan değer 0.85 ile çarpıldı.

5.4 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Hastaların kan basıncı monitörizasyonunun ; "Schiller Br-102 plus" tansiyon holter cihazı ile yapılması planlandı. Hipertansif hastaların 24 saatlik tansiyon holter kaydı ile; gece, gündüz ve tüm gün olmak üzere, ortalama sistolik KB, DKB ve ortalama arteriyel basınçları (OAB) hesaplandı. Gece OAB'ları, gündüz OAB'larına göre < %10 düşenler "nondipper hipertansiyon", %10-20 arasında düşenler "dipper hipertansiyon" olarak sınıflandırıldı.

5.5 Ekokardiyografik İncelemeler

Tüm hastalara, doktor tarafından istirahat halinde, 45° sol yan dekübitus pozisyonunda ekokardiyografik inceleme yapıldı. M-mode, iki boyutlu ve renkli akım Doppler kayıtları, "General Electric Vivid 3" ekokardiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. 2.5-3.5 MHz'lik transdüserler, gerektiğinde harmonik görüntüleme kullanıldı. Parasternal kısa ve uzun aks görüntüleri ile, apikal dört boşluk ve iki boşluk pozisyonunda, iki boyutlu görüntüleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme sırasında eş

zamanlı elektrokardiyografi (EKG) ve kalp hızı takibi yapıldı. Tüm ölçümler en az üç kez tekrar edilip ortalamaları alındı.

Standart M-mode ölçümleri, Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre yapıldı ve interventriküler septum ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı ölçüldü⁵⁷. Sol ventrikül bölgesel duvar hareketleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerilerine göre 17 segment modeline göre dikkatle incelendi. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik volümleri ile, ejeksiyon fraksiyonu (EF), iki planlı apikal (2 ve 4 boşluk) görüntülerde, "modifiye Simpson" metodu kullanılarak hesaplandı⁶⁷. Normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu, normal sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu çapları olması, majör bölgesel kasılma kusurunun olmaması ve EF'nun > % 50 olması olarak tanımlandı. Apikal dört boşluk görüntüsünde, renkli Doppler Ekokardiyografi de kullanılarak mitral kapak, aort ve triküspit kapak yapı ve fonksiyonları değerlendirildi. "Continuous wave" (CW) Doppler tekniği kullanılarak, pik triküspit yetersizlik akım hızı elde edildi ve "modifiye Bernoulli" denklemi yardımıyla sağ ventrikül-sağ atriyum arasındaki pik basınç gradiyenti hesaplandı. Bu değere sağ atrium basıncı eklenerek sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB) elde edildi⁵⁸. Sağ atrium basıncı, subkostal pencereden inferiyor vena kavanın maksimum çapı ve inspiyumdaki kollaps derecesine göre hesaplandı⁵⁹. Pulmoner hipertansiyon SPAB \geq 40 mm Hg olması olarak tanımlandı⁶⁰.

5.6 Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Tüm hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Bu amaçla hastaların mitral akım hızlarını değerlendirmek için apikal dört boşluk görüntülemeye "PW Doppler" örnek volümü diyastolde mitral yaprakçıkların ucuna gelecek şekilde yerleştirildi ve akım hız profilleri kaydedildi. Bu kayıttan erken diyastolik dolun hızı

(E), geç diyastolik dolum hızı (A), geç diyastolik dolum hızının süresi , izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ) (60-88 ms, 60 yaş üstünde 73-101 ms), deselerasyon hızı (143-219 ms, 60 yaş üstünde 142-258 ms) ve E/A (0.78-1.78, 60 yaş üstünde 0.6-1.32) hesaplandı⁶¹.

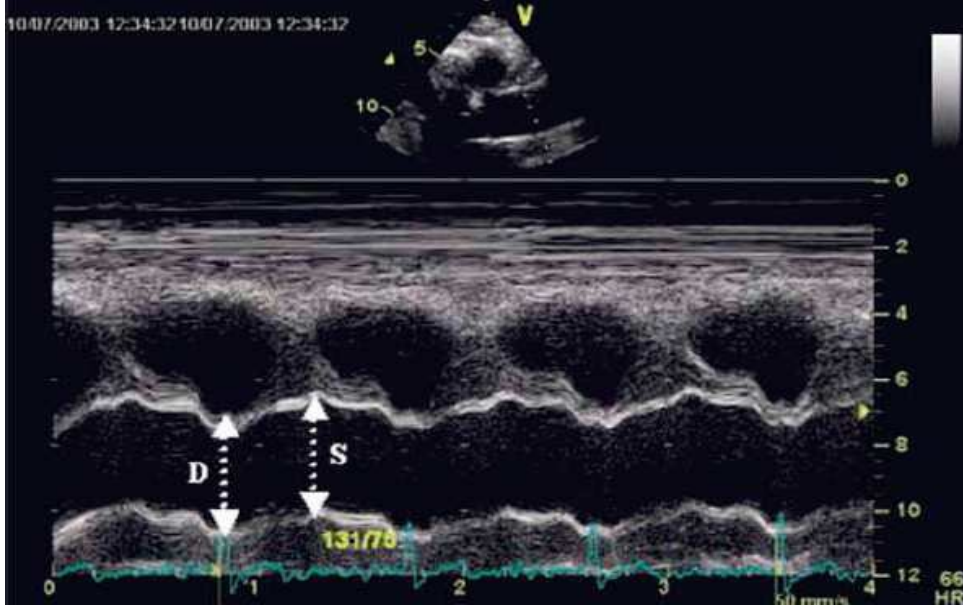
Tüm hastaların pulmoner venöz akım örnekleri apikal 4 boşluk görüntüde "Pulse Wave Doppler" örnek volümü sol süperior pulmoner ven akımının 0,5 mm içine yerleştirilerek alındı. Hastaların pulmoner sistolik dalga hızı (pS), diyastolik dalga hızı(pD), atriyal geri akım hızı(pA) ve atriyal geri akım süresi hesaplandı.(82-142 ms, 60 yaş üstünde 50-173 ms)⁵⁸. Pulmoner pS/pD >1 normal kabul edildi.

Tüm hastalarda 'PW doku Doppler görüntüleme' apikal 4 boşluk görüntüleme mitral anüler akım hızları ölçülerek yapıldı. Örnek volümü sol ventrikülün lateral ve septal duvarında mitral anulus bileşkesinin 0,5-1 cm üzerine konularak sistolik ve diyastolik akım örneği alındı^{62,63}. Erken diastolik (e') ve geç diyastolik (a') hızları ölçüldü⁶⁴.

5.7 Aortun Elastisite Belirteçlerinin Hesaplanması

Her hastanın aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) çapları ölçüldü. Bu ölçümlerde M mod ekokardiyografi kullanıldı. Asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (**Şekil 4**). Aortun sistolik çapı , sistol sonunda aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise ; diyastol sonunda, EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.Bu indeksler kullanılarak aortun elastisite parametreleri hesaplandı.

Şekil-4: Aortun sistol ve diyastol sırasında çaplarının ölçümü.



Aortik sertlik, gerilim ve elastikiyet parametreleri ise; ekokardiyografi ile aortun sistolik ve diyastolik çapları, nabız basıncı (NB), işlem esnasında ölçülen SKB ve DKB kullanılarak ilgili formüllerden hesaplandı. (**Şekil 5**)

Şekil 5: Aortun elastisite belirteçlerinin hesaplanmasında kullanılan formüller

$$\text{Aortik Gerilim (strain) (\%)} = 100 \times (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$$

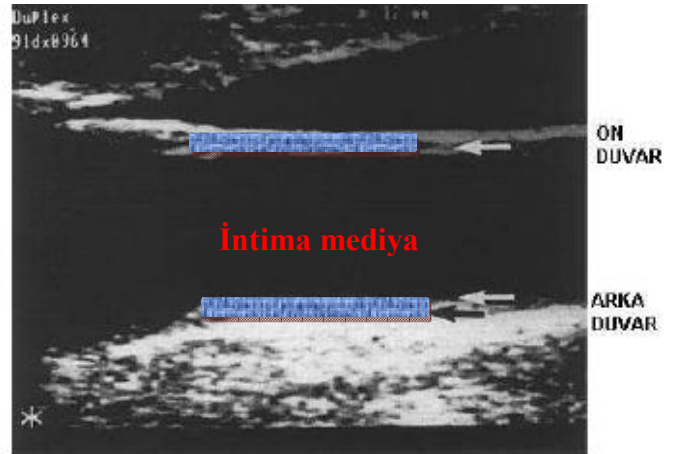
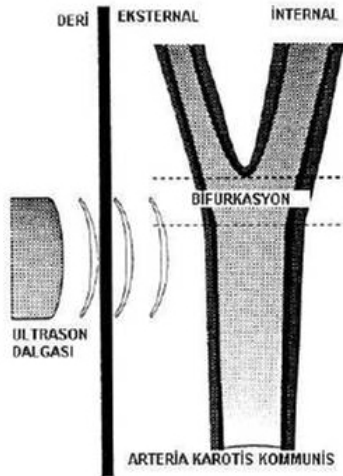
$$\text{Aortik Sertlik (stiffness)} = \log(\text{SKB}/\text{DKB}) / \text{Aortik Gerilimi}$$

$$\text{Aortik Elastikiyet (distensibility) (cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}) = 2 \times \text{Aortik Gerilimi} / \text{Nabız Basıncı}$$

5.8 Karotis İntima Mediya Kalınlığının Değerlendirilmesi

Hasta sırt üstü yatırılıp, başı yastık vasıtası ile hafif ekstansiyona getirilerek ilk olarak ana karotis arterden KİMK ölçümü yapıldı. Sol ana karotis arter distal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden üç kez KİMK ölçümü yapıldı. Ardından sol ana karotis arterin bifurkasyon öncesindeki proksimal bölgesinden alınan görüntülerde damar arka duvarının plak saptanmayan bir bölgesinin değişik yerlerinden üç kez KİMK ölçümü yapıldı ve kaydedildi. Aynı ölçümler sağ ana karotis arter için de uygulandı. İstatistiksel analizde her bir karotis arter için ölçülen toplam 6 KİMK değerinin aritmetik ortalamasının kullanılması planlandı. (Şekil 6)

Şekil 6. Karotis intima mediya kalınlığı ölçümünün şematik ve ultrasonografik görünümü



Şekil 9. ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü

5.9 İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 17" programı kullanıldı ve tamamlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında 'Oneway Anova' testi ve 'Student's t' testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde 'Pearson' korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde 'Spearman's rho' korelasyon testi kullanıldı. 'Pearson' korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı (0 ile 0.25) arasında olanlar çok zayıf derecede, (0.25 ile 0.50) arasında olanlar zayıf derecede, (0.50 ile 0.69) arasında olanlar orta derecede, (0.70 ile 0.89) arasında olanlar yüksek derecede ve (0.90 ile 1.0) arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı.

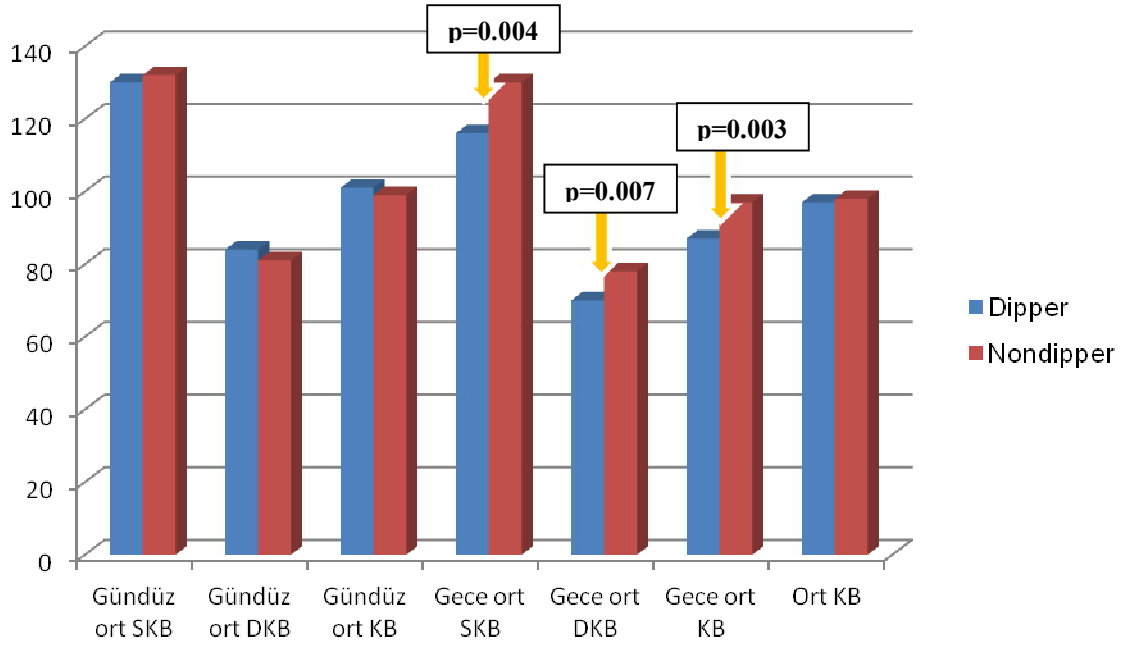
6. BULGULAR

6.1 Demografik Veriler

Çalışmaya 60 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların 37 (%61.7)'si erkek, 23 (%38.3)'ü kadındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması 54.2 ± 8.7 idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 55.6 ± 7.3 , kadın hastaların yaş ortalaması 52.0 ± 10.3 idi ve aralarında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya alınan hastaların; AKBT sonuçlarına göre 28 (%46.7)'inde DHT tespit edilirken, 26 (%43.3)'sında NDHT, 2 (%3.3)'sinde "ekstrem dipper" HT ve 4(%6.7)'sinde "reverse dipper" HT saptandı. "Ekstrem dipper"

ve "reverse dipper" HT tespit edilen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya alınan hastaların kan basıncı takip verileri **şekil 7**'de gösterilmiştir.

Şekil 7 : Hastaların kan basıncı düzeyleri



Hastaların kan basıncı düzeylerine bakıldığında: Gece ortalama SKB; DHT grubunda 116.3 ± 13.9 , NDHT grubunda 130.3 ± 19.9 ($p=0.004$), gece ortalama DKB; DHT grubunda 70.2 ± 8.6 , NDHT grubunda 78.3 ± 12.3 ($p=0.007$) ve gece OKB; DHT 87.6 ± 8.7 , NDHT grubunda 97.1 ± 13.4 ($p=0.003$) saptandı. Bu tansiyon değerleri NDHT grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların klinikte ölçülen kan basınçları da benzerdi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hastaların demografik özellikleri

	Dipper HT (Ort.± SS)	Nondipper HT (Ort.± SS)	P değeri
Yaş	54.3 ± 9.3	53.8 ± 8.9	0.85
Erkek	18 (%51.4)	17 (%48.6)	0.58
Kadın	10 (%52.6)	9 (%47.4)	
Boy (cm)	164.3 ± 9.6	163.6 ± 9.8	0.78
Kilo (kg)	75.4 ± 13.8	78.7 ± 17.6	0.44
BKİ (kg/m²)	27.4 ± 4.8	29.3 ± 5.1	0.17
Sistolik KB (mmHg)	138.5 ± 16.4	138.1 ± 16.2	0.98
Diastolik KB (mmHg)	86.4 ± 10.1	84.6 ± 10.9	0.53
Ort KB (mmHg)	103.6 ± 11.4	102.4 ± 11.2	0.70
Nabız basıncı (mmHg)	52.1 ± 12.5	54.0 ± 14.9	0.61
Kalp hızı (vuru/dak)	71.8 ± 9.9	73.2 ± 9.2	0.59

KB: kan basıncı, BKİ: vücut kitle indeksi, Ort: ortalama, SS: standart sapma

"Dipper" ve "nondipper" HT tespit edilen hastalar kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirildi (**Tablo-4**). Her iki hasta grubunda kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo-4: "Dipper" ve "nondipper" HT olan hastaların kardiyovasküler risk faktörleri

	Dipper HT grubu (n=28)	Nondipper HT grubu (n=26)	p değeri
Hiperlipidemi	24 (%85.7)	17 (%65.4)	0.07
Sigara	12 (%42.9)	10 (%38.5)	0.78
Obezite	7 (%25)	11 (%42.3)	0.14
Aile öyküsü	10 (%35.7)	7 (%26.9)	0.46

Her iki hasta grubu biyokimyasal veriler açısından karşılaştırıldı. Hastaların kolesterol düzeyleri, açlık plazma glukoz düzeyleri ve renal fonksiyonları açısından aralarında anlamlı fark tespit edilmedi (**Tablo-5**).

Tablo-5: Hasta gruplarında biyokimyasal veriler

	Dipper HT (Ort.± SS)	Nondipper HT(Ort.± SS)	P değeri
Total kolesterol (mg/dl)	222.5 ± 49.6	218.3 ± 53.7	0.77
LDL kolesterol (mg/dl)	143.9 ± 45.8	137.3 ± 47.2	0.60
HDL kolesterol (mg/dl)	47.4 ± 3.10	51.2 ± 14.0	0.26
Trigliserid (mg/dl)	150.8 ± 30.5	155.0 ± 64.3	0.75
Açlık plazma glukozu (mg/dl)	98.6 ± 8.0	98.6 ± 6.1	0.9
BUN (mg/dl)	14.7 ± 3.1	15.3 ± 3.6	0.49
Kreatinin (mg/dl)	0.75 ± 0.19	0.74 ± 0.17	0.93
GFR (ml/dak)	107.8 ± 43.1	112.4 ± 43.0	0.69

BUN: kan üre azotu, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein

Tüm hastalar değerlendirildiğinde; sadece 4 hastanın tedavi altında olmadığı gözlemlendi. Hastaların 26 (%46.7)'si tek antihipertansif tedavi kullanmaktaydı. Gruplara göre değerlendirildiğinde; kullanılan antihipertansif tedavi ve kullanılan ilaç sayısı açısından anlamlı fark tespit edilmedi (**Tablo-6**).

Tablo-6: Hastaların kullandığı antihipertansif tedaviler

	Dipper HT	Nondipper HT	P değeri
ACEİ	11 (%39.3)	7 (%26.9)	0.25
BB	9 (%32.1)	7 (%26.9)	0.45
ARB	7 (%25)	9 (34.9)	0.31
Alfa bloker	2 (%7.1)	3 (%11.5)	0.46
KKB	8 (%28.6)	7 (%26.9)	0.56
Diüretik	7 (%25)	7 (%26.9)	0.55
Antihipertansif sayısı	1.57 ± 0.87	1.54 ± 0.85	0.89

ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri, BB: beta bloker, KKB: kalsiyum kanal blokeri

6.2 Ekokardiyografik Veriler

"Dipper" ve NDHT'ü olan hasta grupları arasında SV parametreleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. Her iki grupta sol atriyum, sağ atriyum ve sağ ventrikül çapları da benzer olarak bulundu (**Tablo-7**)

Tablo-7: Hasta gruplarının ekokardiyografik verileri

	Dipper HT (Ort.± SS)	Nondipper HT (Ort.± SS)	P değeri
SVDSÇ (cm)	4.77 ± 0.34	4.75 ± 0.33	0.88
SVSSÇ (cm)	3.0 ± 0.41	2.92 ± 0.40	0.45
SVDSV (ml)	89.7 ± 38.1	84.8 ± 29.3	0.59
SVSSV (ml)	35.0 ± 19.4	32.4 ± 15.7	0.60
SVEF (%)	64.5 ± 5.5	65.5 ± 3.61	0.69
IVSDK (cm)	1.06 ± 0.13	1.12 ± 0.15	0.16
PDK (cm)	1.03 ± 0.12	1.06 ± 0.14	0.39
SV kitle indeksi (gr)	98.5 ± 22.1	102.5 ± 21.8	0.50
SoAÇ (cm)	3.68 ± 0.34	3.65 ± 0.34	0.74
SoAVİ	29.7 ± 9.6	29.7 ± 6.6	0.99
SAÇ (cm)	3.30 ± 0.26	3.22 ± 0.28	0.34
SaVÇ (cm)	2.25 ± 0.28	2.19 ± 0.21	0.44
Kardiyak debi (L/dak)	3.95 ± 1.61	3.85 ± 1.50	0.82
Atım volümü (ml/vuru)	54.7 ± 20.3	52.3 ± 17.5	0.64
Kardiyak indeks (L/dak/m²)	2.13 ± 0.83	2.05 ± 0.71	0.69

IVSDK: interventriküler septum duvar kalınlığı, SV: sol ventrikül, SVDSÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SVDSV: sol ventrikül diyastol sonu volümü, SVSSÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı, SVSSV: sol ventrikül sistol sonu volümü, PDK: arka duvar kalınlığı, SoAVİ: sol atriyum volüm indeksi, SoAÇ: sol atriyum çapı, SAÇ: sağ atriyum çapı, SaVÇ: sağ ventrikül çapı,

Hastaların mitral akım, pulmoner ven ve mitral anulus lateral ve septal tarafından elde edilen akım paternleri karşılaştırıldı. Her iki grupta diyastolik fonksiyon verilerinin benzer olduğu bulundu (**Tablo-8**)

Tablo-8: "Dipper" ve "nondipper" hipertansiyonlu hastalarda diyastolik fonksiyon verileri

	Dipper HT (Ort.± SS)	Nondipper HT(Ort.± SS)	P değeri
MK E dalga hızı (m/sn)	0.69 ± 0.16	0.65 ± 0.14	0.25
MK A dalga hızı (m/sn)	0.73 ± 0.16	0.74 ± 0.16	0.91
MK E/A oranı	1.00 ± 0.36	0.92 ± 0.32	0.38
Deselerasyon zamanı (msn)	204.9 ± 49.3	202.3 ± 64.7	0.86
IVGZ (msn)	108.0 ± 19.2	108.1 ± 17.1	0.98
PV S dalga hızı (m/sn)	0.61 ± 0.10	0.60 ± 0.09	0.81
PV D dalga hızı (m/sn)	0.56 ± 0.13	0.54 ± 0.14	0.63
PV S/D oranı	1.13 ± 0.19	1.17 ± 0.27	0.46
PV A dalga hızı (m/sn)	0.24 ± 0.05	0.22 ± 0.04	0.260
e' dalga hızı (m/sn)	0.21 ± 0.06	0.22 ± 0.16	0.73
a' dalga hızı (m/sn)	0.11 ± 0.02	0.10 ± 0.20	0.72
E/e' oranı	3.42 ± 0.75	3.31 ± 0.78	0.59

A: geç atriyal diyastolik akım, D: diyastolik akım, E: erken diyastolik akım, e': mitral annulus doku Doppler erken diyastolik hızı, a' dalga hızı: mitral annulus doku Doppler geç diyastolik hızı, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, MK: mitral kapak, PV: pulmoner ven, S: sistolik akım

"Dipper" ve "nondipper " hipertansiyonlu hasta grupları arasında diyastolik fonksiyon bozukluğu görülmesi açısından anlamlı fark gözlenmedi.(p=0.60)

Hastaların sadece 21 (%38.9)'inde SVH tespit edildi. Gruplar arasında SVH açısından anlamlı fark gözlenmedi. (p=0.41) (**Tablo-9**)

Tablo-9: "Dipper" ve "nondipper" hipertansiyonu olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi varlığı

	Dipper HT	Nondipper HT	P değeri
SVH (+)	10 (%47.6)	11 (%52.3)	0.41
SVH (-)	18 (%54.5)	15 (%45.5)	

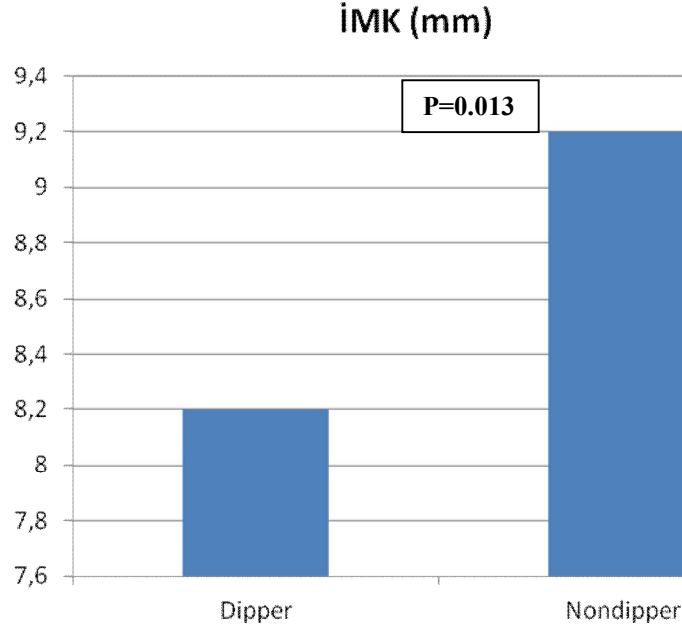
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

Ekokardiyografik olarak değerlendirilen aortik gerilim, esneklik ve sertlik açısından gruplar karşılaştırıldı. "Dipper" HT'ü olan hastalarda aortun gerilimi ve elastikiyeti, NDHT'ü olan hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. "Nondipper" HT'ü olan hasta grubunda aortun sertliği istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı. (**Tablo-10**).

Tablo-10: Hastaların aortik gerilim, sertlik ve elasikiyet verileri

	Dipper HT (Ort.± SS)	Nondipper HT (Ort.± SS)	P değeri
Aortik gerilim (%)	7.52 ± 5.08	4.18 ± 2.37	0.005
Aortik elastikiyet	3.10 ± 2.62	1.73 ± 1.12	0.024
Aortik sertlik	4.04 ± 2.80	7.47 ± 5.09	0.005

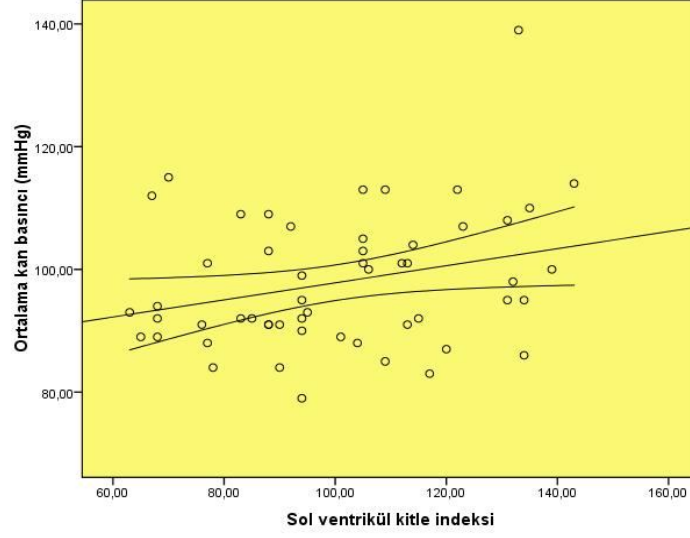
Hastaların KİMK'ları değerlendirildi. Karotis intima mediya kalınlığı, NDHT'lu hastalarda anlamlı derecede artmış olarak tespit edildi ($p=0.013$) (**Şekil-8**).



Şekil-8: "Dipper" ve "nondipper" hasta gruplarının karotis intima mediya kalınlığı

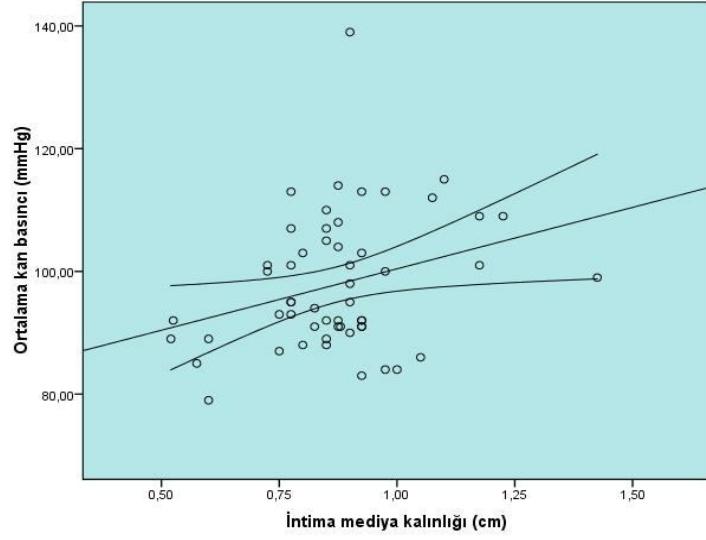
6.3 Korelasyon Analizleri

Hastaların ortalama kan basınçları ile ekokardiyografik verileri arasındaki ilişki değerlendirildi. Sol ventrikül kitle indeksinin OKB ile pozitif yönde ilişkili olduğu belirlendi ($r=0.279$, $p=0.04$) (**Şekil-9**).



Şekil- 9: Ortalama kan basıncı ile sol ventrikül kitle indeksi arasındaki ilişki

Diğer ekokardiyografik verilerle, OKB arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Hastaların OKB'ları ile aortik elastikiyet, gerilim ve sertlik arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Ancak, hastaların KİMK ile OKB arasında anlamlı korelasyon bulundu .
($r=0.301$, $p=0.02$) (**Şekil-10**)



Şekil- 10: Karotis intima mediya kalınlığı ile ortalama kan basıncı arasındaki korelasyon

Çalışmaya dahil edilen hastaların kullandıkları antihipertansif ilaçların sayısı ve sınıfı ile KİMK arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. Benzer şekilde; aortun elastisite parametreleri ve antihipertansif ilaç sınıf ve sayısı arasında da anlamlı korelasyon gözlenmedi.

7. TARTIŞMA

Dejeneratif kardiyovasküler hastalığın bilinen en güçlü risk faktörlerinden olan HT; gerek toplumdaki görülme sıklığı, gerekse birçok organda oluşturduğu ölümcül olabilen hasarlar nedeniyle, üzerinde durulması gereken ciddi bir sağlık problemidir. Toplumda giderek sıklığı artan HT ile ilgili araştırmalar; etiyoloji, sınıflandırma ve tedaviye yönelik soruları yanıtlasa da, aynı KB'na sahip farklı kişilerin; diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız farklılıklar, henüz tam açıklanamamıştır^{65,66,67}. İlk defa 1960'ların sonlarında AKBT'nin klinik kullanıma girmesi ve O'Brien ve ark. DHT ve NDHT' u tanımlamalarıyla; HT ve risk faktörleri arasındaki ilişki, kişisel farklılıklar daha iyi anlaşılmış ve HT sınıflamasında ,takip ve tedavisinde yeni stratejiler şekillenmeye başlamıştır^{68,69,70,71}. Yıllar boyu yapılan çalışmalar sonucunda AKBT'nin önemi ve kullanılması gerekliliği vurgulanmış ve AKBT'nin kullanımı JNC 7⁶ ve AKD⁷² kılavuzlarında da yer almıştır.

Gece KB'da meydana gelen fizyolojik düşüş yaşla birlikte azalmaktadır. Bu durumun olası nedenlerinin; yaşlanma ve ateroskleroza bağlı büyük damar elastikiyetlerindeki azalma ve otonomik sinir sisteminde bozulmanın sonucu, sempatik sistemle ilişkili vazokonstriksiyonun parasempatik sistemle ilişkili vazodilatasyon üzerinde üstünlük kurmasının olabileceği düşünülmektedir⁷³. Normal sirkadiyen ritimde gece KB düşmesinin, kardiyak parametrelerde azalma, kortizol, epinefrin ve norepinefrin düzeylerinin kanda azalması gibi çeşitli nedenleri vardır. Nitekim, NDHT' lu grupta DHT'lulara göre bu azalma daha düşük düzeydedir. Ayrıca NDHT'lu grupta; artmış α_1 adrenerjik reseptör cevabı ve azalmış parasempatik aktivite saptanmıştır⁷⁶. Gece KB'nın yeterli düzeyde azalmamasının , artmış kardiyovasküler morbidite ile birlikte olduğu bilinmektedir. Gece KB düşüşü yeterli düzeyde olmayan hastaların, daha

fazla kardiyovasküler risk faktörleri (kalp hızı değişkenliğinde azalma, plazma kreatinin düzeyinde artış, yüksek yoğunluklu lipoprotein düzeyinde azalma) taşıdığı saptanmıştır⁷⁴. Otonomik fonksiyon bozukluğu ile KB'nın diüurnal ritmi arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada ise, KAH olanlara holter monitörizasyonu uygulanmış ve NDHT grubunda, DHT grubuna kıyasla gece boyunca daha sık sessiz iskemi atakları gözlenmiştir⁷⁵.

Bizim çalışmamızda NDHT oranı %43.3, DHT oranı % 46.6, "reverse dipper" HT oranı %6.6, "ekstrem dipper" HT oranı %3.3 saptandı. Yapılan çalışmalarda NDHT oranı %10-40 civarlarında bulunmuştur.^{76,77} "Nondipper" HT oranındaki bu fazlalığın alınan hasta popülasyonundan kaynaklanabileceğini düşünülebilir.

Bizim çalışmamızda da her iki grubun yaş ortalaması benzerdi ve aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Çalışmalarda NDHT ve DHT' li hastaların yaş ortalamalarına bakıldığında da benzer olduğunu görmekteyiz^{78,79}. Çalışmamızda; NDHT'lu erkek hasta sayısı, kadın hasta sayısından fazlaydı. Ancak aralarında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. O'Brien ve ark. yaptığı ve daha sonra başka çalışmalarla da desteklenen çalışmada; NDHT ve DHT olanlar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır^{80,81}. Bizim çalışmamızda ; DHT ile NDHT grupları arasında HL açısından anlamlı fark tespit etmedik. Tsioufis ve ark.⁸² NDHT grubunda , HL sıklığını DHT grubuna göre artmış bulmuşlardır. Pierdomenico ve ark.⁸³ yaptığı çalışmada ise ; HL açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda ; DHT ve NDHT grubunda, aile hikayesi açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı Pierdomenico ve ark.⁷⁶ yaptığı çalışmada; HT için aile hikayesinin, NDHT grubunda DHT grubuna göre artmış olduğunu gösterilmiştir. Pavlyukova ve ark.⁷⁸ yaptığı bir diğer çalışmada ise, aile hikayesi açısından her iki grupta anlamlı fark bulunmamıştır.

Bilindiği gibi sigara KVH için önemli risk faktörlerinden biridir ve sigara içilmesi KB' da 15-20 mmhg yükselme meydana getirebilir⁸⁴. Çalışmamızda her iki grup arasında sigara içimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda NDHT ile DHT arasında sigara içme sıklığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır^{85,86,87,86}.

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında BKİ açısından anlamlı fark saptanmadı. Mansoor ve ark.⁸⁷ ; NDHT grubundaki hastalarda, beden kitle indeksinin DHT'a göre daha fazla olduğunu gösterdiler. Daha sonra yapılan çalışmalarda her iki grup arasında BKİ açısından anlamlı fark tespit edilmedi^{76,81,82,83}. Bizim çalışmamızda biyokimyasal parametreler açısından her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Çeşitli çalışmalarda; NDHT'lu hastalarla DHT'lu hastaların, kolesterol, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum seviyeleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.^{81,82}

Bilindiği gibi AKBT'nin KV mortalite ve morbiditeyi daha iyi öngördüğü, NDHT' da da KV mortalite ve morbiditenin daha fazla saptandığı birçok çalışma vardır^{8,15,17}. Benzer şekilde Verdecchia ve ark.⁸⁸ yaptığı bir çalışmada; hastaların bir kısmı muayenehanede ölçülen kan basınçlarıyla, bir kısmı da AKBT yaparak takip edilmiş

(ort. 3.8 yıl) ve AKBT yapılanlar DHT ve NDHT olarak ayrılmıştır. Ambulatuvar yüksek ortalama nabız basıncına ve NDHT'na sahip hastalarda KV son noktalar (ölüm, hastaneye yatış gibi) anlamlı olarak fazla bulunmuştur. ($p<0.05$) Ayrıca NDHT kolunda, DHT grubuna göre artmış arteriyel sertlik tespit edilmiştir. ($p<0.05$) Araştırmacılar ambulatuvar yöntemin , muayenehanede ölçülen KB'na göre KV mortalite ve morbititeyi öngörmeye daha iyi olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde John Dernellis'in⁸⁹ yaptığı bir çalışmada; benzer demografik özellikleri ve medikal tedavileri olan miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar; AKBT yaparak DHT ve NDHT olarak gruplanmış ve takip edilmiş. NDHT grubunda artmış arteriyel sertlik ($p=0.001$), daha yüksek pik serum kreatin kinaz ve azalmış EF tespit edilmiştir. ($p<0.001$) Buna bağlı olarak NDHT'nun kardiyovasküler morbidite ve mortalitede, DHT'a göre daha fazla artışa yol açabileceği öne sürülmüştür.

Bilindiği gibi HT, kalpte hipertansif kalp hastalığı olarak bilinen; genetik ve hemodinamik etkilerin karmaşık etkileşimi sonrası, yapısal ve fonksiyonel uyum sağlama gayreti neticesinde gelişen ve artmış SV kitlesi, DFB, konjestif kalp yetersizliği (KKY), aritmi ve mikrovasküler hastalık nedeniyle kan akım bozuklukları şeklinde kendini gösteren patolojik durumu yaratır⁹⁰. Bunlar içinde en sık gözükten kardiyak komplikasyonlardan biri SVH'dir. Erişkin nüfustaki oranı %2.5-5 arasında iken, hipertansiflerde bu oran %15-20' lere çıkar⁹¹. Bizim çalışmamızda; her iki gruptaki SVH oranı, toplumdaki genel popülasyon ve hipertansif popülasyondaki SVH oranından biraz fazlaydı. Ancak iki grup arasında SVH görülmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Kan basıncının diüurnal seyriyle, SVH arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda; gece ölçülen KB değerlerinin SVH ile daha fazla ilişkili olduğu

saptanmıştır^{83,84,87,92} . Tersine Grandi ve ark.⁸² yaptığı çalışmada ise SV morfolojisi ile gece KB yükselmesi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

HT'un en erken kardiyak etkilerinden biri sol ventrikül DFB'dur⁹³. HT'da DFB genellikle SVH ile birlikte olur ve bozulmuş SV fonksiyonunun göstergesidir⁹⁴. Yapılan araştırmalarda; gece KB değerlerinin, gündüz KB değerlerine göre DFB oluşumunda daha önemli olduğunu göstermiştir⁹⁵. Bizim çalışmamızda DFB açısından her iki grup incelendiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, çalışmamızda OKB ile SV kitle indeksi arasında pozitif korelasyon bulundu. Ferrara ve ark.⁸⁴ yaptığı çalışmada ; DHT ve NDHT hasta gruplarının her ikisinde de , E dalga amplitüdünün, E/A oranının azaldığı, yalnızca NDHT grubunda A dalga amplitüdünün anlamlı derecede arttığını saptamışlardır. Ayrıca Pavlyukova ve ark.⁸⁹ yaptığı bir çalışmada; DDG ile segmenter sol ventrikül DFB değerlendirildiğinde, SVH olan NDHT'lu hastalarda DFB olan segment sayısının DHT grubundakilere göre daha fazla olduğunu saptadılar. Ancak Cerasola ve ark⁹⁵. ve daha sonra Schulte ve ark⁹⁶. yaptığı çalışmalarda DFB açısından NDHT ve DHT grubunda anlamlı fark bulunamamıştır. Çoğu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda SVH ve DFB'nun NDHT grubunda fazla görülmemesinin nedeninin ; hasta populasyonu, veya hastaların çoğunun medikal tedavi altında olup, tansiyonlarının normotansif veya normotansiyona yakın değerlerde seyretmesi nedeniyle olabileceği düşünülebilir. (Hastaların % 92.5'i medikal tedavi altındaydı.)

Bilindiği gibi arteriyal sertlik; damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir⁴². Normotansiflerle

karşılaştırıldığında hipertansiflerde artmış arteriyel sertlik bildirilmiştir. Ancak bu sonuçlar arteriyel segmentte, KB'na ve yaş ayarlamalarına göre değişiklik göstermektedir. Arteriyel anormalliklerin HT'un erken döneminde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bunlar yalnız başına artmış KB'nın gerilme etkisine bağlanamaz, aynı zamanda arteriyel basınçtaki artışa karşı uyum değişiklikleri veya damar duvarındaki birincil anormallikleri de yansıtmaktadır⁹⁷. Kan basıncının diüurnal ritmi ve arteriyel sertlik ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Biz çalışmamızda ; NDHT grubunda, DHT grubuna göre aortik sertlik anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Daha önce yapılan çalışmalara benzer şekilde aortik elastikiyet ve aortik gerilim , NDHT grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştı. Doğan ve ark.⁹⁸ yaptığı bir çalışmada; demografik özellikleri benzer olan DHT ve NDHT grupları karşılaştırılmış ve çalışmada; NDHT grubunda aortik sertlik DHT grubuna göre artmış ve aortik elastikiyetse azalmış olarak bulunmuş fakat sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Ancak diğer birçok çalışmada ; gece kan basıncında yeteri kadar düşme olmayan hipertansif hastalarda; arteriyel sertliğin, düşüş olanlara göre daha fazla olduğu ve arteriyel elastikiyetin de azaldığı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde saptanmıştır^{40,41,59,99,100}. Triantafyllidi ve ark.¹⁰¹ da yaptıkları çalışmada; NDHT olan hastalarda DHT olanlara göre artmış arteriyel sertlik ve azalmış arteriyel elastikiyet saptamışlardır .

Gece KB düşüşünün normalden az olması ile arteriyel sertlik birçok kardiyovasküler risk faktöründen etkilendiği için, iki belirleyici arasında tek yönlü neden-sonuç ilişkisi kurmak doğru olmayabilir. Çünkü artmış arteriyel sertlik, gece boyunca büyük damarların parasempatik uyarıya verdiği yanıtı azaltarak noktürnal KB düşüşüne engel olabileceği gibi, aynı zamanda azalan noktürnal KB düşüşü, gece boyunca

arteriyal sistemin daha yüksek KB'na maruz kalmasına sebebiyet vererek ateroskleroz proçesini hızlandırıp arteriyal sertliğin artmasına neden olabilir.

Yaygın aterosklerozun bir belirtici olan KİMK' nın B-mod ultrasonografi ile ölçülmesi; kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılan, noninvaziv tekniklerden birisidir¹⁰². Karotis intima mediya kalınlığı, hem intimal aterosklerotik süreç hakkında hem de mediyal hipertrofiyi de içine alan karotis arterlerdeki morfolojik değişimler hakkında bilgi verir¹⁰³. Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin son yayınlanan kılavuzunda ise, KİMK' nın 0.9 mm den büyük olması hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından risk faktörü olarak kabul edilmiştir¹⁰⁴. Karotis intima mediya kalınlığının klinik olarak KAH' ı olmayan ancak aterosklerotik risk faktörleri taşıyan kişilerde de arttığı saptanmıştır¹⁰⁵. Bizim çalışmamızda ; NDHT grubunda DHT grubuna göre KİMK'nın anlamlı bir şekilde artmış olduğu saptandı. Ayrıca, hastaların KİMK ile ortalama OKB arasında anlamlı korelasyon bulundu. Son yıllarda KB'nın diüurnal ritmi ve KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da , NDHT ile KİMK artışının sık birlikteliğini göstermiştir^{21,52,53}. Pierdomanico ve ark.¹⁰⁶ yaptığı bir çalışmada; NDHT ve DHT grupları karşılaştırmış, NDHT grubunda karotis arterlerde plak fazla saptanmıştır. (%40'a 26, p=0.18). Ayrıca , NDHT grubunda KİMK istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. (p<0.02). Pellegrino¹⁰⁷ yaptığı bir çalışmada; hipertansif hastalarla normal insanlar arasındaki KİMK açısından farklılıkları incelemiştir. Araştırmacı; HT'u olan hastaları, DHT ve NDHT olarak da gruplandırmıştır. Çalışmada HT'u olan hastalarda KİMK, normal hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hipertansif grup kendi içinde incelendiğinde ise, NDHT grubunda; DHT grubuna göre KİMK daha fazla bulunmuştur. Ayrıca OKB

ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada da; NDHT grubunda KİMK, DHT grubuna göre daha fazla saptanmıştır^{21,108}.

8.SINIRLAMALAR

Literatürde DHT ve NDHT'da ; aortik sertlik, elastikiyet ve gerilim, karotis intima mediya kalınlığı ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilişkisinin değerlendirilmesi ile ilgili çalışmaların büyük çoğunluğu kısıtlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Bizim çalışmamıza da 54 hasta dahil edilmiştir. Yapılan çalışmalarda; invazif olarak aortadan ölçülen basınçların ve bunlarla hesaplanan arteriyel elastisite belirteçlerinin daha doğru olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda tansiyon arteriyalin noninvasif olarak ölçülmesi ve ekokardiyografi ile aortik ölçümlerin yapılması çalışmanın diğer bir sınırlılığıdır. Çalışmamızda; diğer çalışmaların bazılarında farklı olarak, diyastolik fonksiyonlarda iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak daha geniş hasta gruplarında değerlendirme yapılmasının, çalışmanın özgünlüğünü arttırabileceğini düşünmekteyiz.

9. SONUÇ

Bizim çalışmamızda; "nondipper" hipertansiyonun; artmış aortik sertlik ve karotis intima mediya kalınlığı, azalmış aortik elastikiyet ve aortik gerilimle olan birlikteliği gösterilmiştir. Bu sonuç; hipertansif hastalarda noktürnal kan basıncı takibinin önemli olduğunu ve noktürnal tansiyon düşüşü olmayan hastaların; kardiyovasküler hastalıklar ve hedef organ hasarı yönünden daha dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

10. KAYNAKLAR

1. Wiklund I, Halling K, Ryden B Et al. Does lowering the blood pressure improve the mood? Quality-of-life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. Blood Press. 1997 Nov;6(6):357-64.
2. Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, 2006:11-16.
3. Chobanian AV,Bakris GL,Black HR et al ;The National Heart,Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention,Detection,Evaluation and Treatment of High Blood Pressure;National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee.The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention,Detection,evaluation and Treatment of High Blood Pressure ;The JNC-7 Report . JAMA 2003;289;2560-71.
4. Onat A,Sansoy V,Soydan İ et al.TEKHARF,on yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı.İstanbul Türkiye. TKD arşivi .2001;29:8-19.

-
5. Thom TJ, Kannel B, Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Hurst's The Heart, 9th ed, New York 1998;1:3.
 6. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2009 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2009;32:1031-1071.
 7. Perloff D , Sokolow M, Cowan R et al. The prognostic value of ambulatory blood pressure. JAMA. 1983;249:2793-2798.
 8. Benetos A, Safar M, Rudnichi A et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. Hypertension 30: 1410 – 1415; 1997.
 9. Milliar Craig MW, Bishop CN, Raftey EB. et al. Circadian variation of blood pressure. Lancet 1978; 1:795-7.

-
10. Seo WS, Oh HS, The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002 Jun; 43; 320-8.

 11. Sherwood A, Thurston R, Steffen P et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. *Am J Hypertens*. 2001;14:749-754.

 12. Di Iorio A, Marini E, Lupinetti M, et al. Blood pressure rhythm and prevalence of vascular events in hypertensive subjects. *Age Aging* 1999;28:23-28.

 13. Harshfield GA, Hwang C, Grim CE et al. Circadian variation of blood pressure in blacks; influence of age, gender and activity, *J Hum Hypertens*. 1990;4:43-47.

 14. Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Nagelkerke NJD, et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000;342: 1-8.

 15. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. End stage renal disease in African, American and white man. 16- year MRFIT findings. *JAMA* 1997;277:1293-8.

-
16. Rogers A, Macmahon S, Gamble G et al. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. *BMJ* 1996;313:417.
 17. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F et al. Risk stratification of left ventricular hypertrophy in systemic hypertension using noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Cardiol* 1990; 66:583-590.
 18. Yıldırım A, Batur M.K, Oto A et al. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace* 2002; 4:175-182.
 19. Ijiri H, Kohno I, Yin D et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension *Jpn Circ J* 2000 Jul ; 64:499-504.
 20. Mary J, Thomas G, Joseph E, et al. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *Journal of Hypertension*: September 1997 - Volume 15 - Issue 9 - p 969-978.
 21. Phillips RA, Goldman ME, Ardeljan M, et al. Determinants of abnormal left ventricular filling in early hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:979-985

-
22. Ijiri H, Takusagawa M, Lida T, et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 2000 Jul; 64:499-504.
23. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh H et al. Non-invasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. *Hypertension* 1995;26:503-508.
24. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Commiteon Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
25. Oparil S, Zaman A, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139:761-776.
26. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC et al. *The Mechanics of the Circulation*. New York, Oxford University Press, 1978, pp243-349.
27. Nichols WW, O'Rourke M. *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed 4. London, Arnold, 1998, pp54-401.

-
28. Safar ME, Levy B, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
29. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304.
30. Athanase B, Chris A, Jeanne-Marie B et al. Determinants of Accelerated Progression of Arterial Stiffness in Normotensive Subjects and in Treated Hypertensive Subjects Over a 6-Year Period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207.
31. Rachel P, Wildman G, Rachel H. et al. Measures of Obesity Are Associated With Vascular Stiffness in Young and Older Adults. *Hypertension*. 2003;42:468-473.50.
32. Vihert AM: Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries in coronary heart disease. *Bull World Health Organ* 1976;53:585-596.
33. Harold S, Suman V, Amos G, et al. Forearm arterial distensibility in systolic hypertension. *JACC*.1984;3:387-393.

-
34. Michel S, Harold S. Coronary ischemic disease arterial stiffness and pulse pressure. *American Journal of Hypertension* 2004;17:724-726.
35. Harold S, Danish S, Raymond J et al. Clinical Utility of Aortic Pulses and Pressures Calculated From Applanated Radial-Artery Pulses. *Hypertension* 2003;42:150-155
36. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, et al: Heritability and a genomewide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005;112:194-199.
37. Benetos A, Gautier S, et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996;94:698-703.
38. Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J et al. Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* 1998;16:577-583.

-
39. Rajkumar C, Cameron JD, Christophidis N, et al. Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:803-808.
40. Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004;27:47-52.
41. Lekakis JP. Arterial Stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension:relation to 24-hour blood pressure profile. *Int J Cardiol* 2005;102:391-395.
42. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation*. 1990;81:700-702.
43. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566 –2572; 2000.
44. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497.

-
45. Rojas A, Romay S, Gonzalez D et al . Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 86: E50–E54; 2000.
46. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87(suppl II): 56-65.
47. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399-1406.
48. Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268:877.
49. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004 Feb; 9(1): 46- 54.

-
50. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, cardiovascular risk factors , and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
51. Depairon M, Tutta P, van Melle G, et al. Thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2000;93:721-726.
52. Mackinon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M et al. Rates and determinants of site specific progression of carotid artery intima media thickness: The carotid artery atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;35:2150-2154.
53. Glass CK, Witzum JL. Atherosc: the road ahead. *Cell* 2001;104:503–16.
54. Hennerici M, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima-Media Thickness, Drugs and Stroke*. 1 st edition. 2002. p. 83-89.
55. Sante D.P. , Domenico L, Maria D et al. Arterial Disease in Dipper and Nondipper Hypertensive Patients *Am J Hypertens* (1997) 10, 511–518.

-
56. Alioglu E, Uğur O, Fırat B et al. Vascular endothelial functions, carotid intima-media thickness, and soluble CD40 ligand levels in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Clinical Research in Cardiology* Volume 97, Number 7, 457-462.
57. Sahn D.J, Maris, A , Kisslo J. et al. For the committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography Recommendation regarding quantitation in M-mode echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
58. Yock, P.G., Popp, R.L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-662.
59. Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB, et al. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol.* 199;66:493-496.
60. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797–802.

-
61. Sherif F , Christopher P,Thierry C. Et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography European Journal of Echocardiography (2009) 10, 165–193.
62. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. Circulation 1996;94:2138-2145
63. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Segmental isovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging: a new index of regional diastolic function and normal pattern description. Eur Heart J 1996;17(suppl):30-50.
64. Nagueh FS, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Eur J Echocard. 2009;10:165-193.
65. William F, Graettinger MD, FACC. Systemic Hypertension. Current Diagnosis and Treatment In Cardiology. Appleton and Lange USA 1995. p. 163-171.

-
66. Kaplan N: Classification by cause. Clinical Hypertension Williams and Wilkins, USA 7th ed. 1998.p. 19-39, 181-248.
67. Marso SP, Griffin BP, Topol EJ. et al. USA. Cardiovascular Medicine. 2000.p. 463-471.
68. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA. Et al. Nighttime blood pressure dipping. The role of the sympathetic system. Am J hypertens 2002; 15:111-118.
69. Guidelines Subcommittee of the World Health organization: World Health Organization International Society of Hypertension, Guidelines for the Management of hypertension. J Hypertens 1999;17: 151-83.
70. O'Brien E, Weaber B, Parati G,et al. Blood pressure measuring devices: Recommendations of the European Society Hypertension. BMJ 322:531-536, 2001.
71. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines fort the management of arterial hypertension. J Hypertens 21:1011-1053,2003.

-
72. Kobrin I, Oigman W, Kumar A et al Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1984;2:896-899.
73. Cobo MF, Gil EB, Maldonado MA et al. Nocturnal arterial pressure and cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension. *Med Clin (Barc).* 2000;114(3):85-8.
74. Kurpesa L. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and nondippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *International Journal of Cardiology.* 2002;83(2):133-142.
75. Redon J, Campos C, Schillaci G, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: A prospective study. *Hypertension* 31:712-718.
76. Verdeccia P, Schillaci G, Porcellati C. et al Dippers versus nondippers. *Am. J. Hypertens.* 1991;9(suppl 8): s42-44.
77. Grandi AM, Broggi R, Jesula A, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 1193-6.

-
78. Verdecchia P, Schillaci G et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536.
79. Ferrera AL, Pasanisi F, Crivaro M. et al. Cardiovascular abnormalities in never treated hypertensives according to nondipper status. *Am. J. Hypertens* 1998 Nov; 11:1352-7.
80. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers versus nondippers. *J. Hypertens* 1991; 9 (suppl 8) : p42-4.
81. Tsioufis C, Stefanidis C, Tzioumis K et al. Relationships between new risk factors and circadian blood pressure variation in untreated subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2002; 15: 600-604.
82. Pierdomenico S:D, Lapenna D, Guglielmi M.D, et al. Arterial disease in dipper and nondipper hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10:511-518.
83. Crawford MH, Dimarco JP. *Cardiology*. Mosby International limited. USA. 2001.p. 3-5.
84. Pavlyukova EN, Shmyrin AV, Karpov RS. Relationship of regional diastolic dysfunction with blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2000, 13:4 (suppl 1).p S40.

-
85. Akdeniz B, Güneri S; Badak Ö et al. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisinde ventriküler aritmi ve noninvazif aritmi göstergeleri ile ilişkisi Ana Kar Der 2002; 121-129.
86. Mansoor GA. Sleep actigraphy in hypertensive patients with the nondipper blood pressure profile. Am. J. Hypertens 2002 apr, 16(4): 237-42.
87. Verdecchia P, Schillaci G, Claudia B et al. Ambulatory Pulse Pressure: A Potent Predictor of Total Cardiovascular Risk in Hypertension, *Hypertension*.1998;32:983-988.
88. John D. Time course of aortic stiffness changes after acute myocardial infarction. International Journal of Angiology Volume 10, Number 2, 153-158
89. Joseph A.D, Robert A. Hipertansiyonda sol ventrikül hipertrofisi, konjestif kalp yetersizliği ve koroner akım rezerv anomalileri. Hipertansiyon (Türkçe basım) USA. 2006;24;250-271.
90. Levy D, Anderson KM, Savage D, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: Prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. An Intern Med 108:7-13, 1988.

-
91. Onkuba T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama study. *Am J Hypertens* 1997 10:1201-1207.
92. Demaria An, Blanchard D: The Hemodynamic basis of diastology. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1659-1662.
93. Fuster V, Alexander WR, O'Rourke RA et al. *Hurst's the Hearth*. Mc Graw-Hill USA. 1998. P. 1635-1673.
94. Cerasola G,D'Ignato G; Cottone S, et al. Blood pressure pattern importance in the devolopment of left ventricular hypertrophy in hypertension. *G Ital Cardiol* 21 (1991), pp; 389-394.
95. Schulte KL, Liederwald K, Meyer-Sabel-iek W et al. Relationship between ambulotory blood pressure , forearm vascular resistance and left ventricular mass in hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 1993; pp: 786-793.
96. Errnesto L. Hipertansiyonda direnç arterlerinde yeniden şekillenme . *Hipertansiyon (Türkçe basım) USA*. 2006:14;132-137.
97. Doğan E, Hakan G, Mustafa Ç et al. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in

hypertensive individuals. The International Journal of Cardiovascular Imaging (formerly Cardiac Imaging) Volume 22, Number 2, 157-165.

98. Muxfeldt A, Elizabeth S, Gil F et al. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? Journal of Hypertension: May 2008 - Volume 26 - Issue 5 - p 878-884.
99. Thomas G , Phil D, Daichi S et al. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring N Engl J Med 2006; 354:2368-2374.
100. Triantafyllidi H, Ikonomidis I , Lekakis J et al. Pulse pressure determines left atrial enlargement in non-dipper patients with never-treated essential hypertension. Research Letter Journal of Human Hypertension 2007 :21; 897-899.
101. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. Arterioscler Thromb 1991; 11:1245-1249.90- 91.
102. Liu L. Effect of plasma glucose on the vascular endothelial function and analysis of relevant factors. Am. J. Hypertens. 2006 Dec;31(6):830-3.

-
103. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-1031.
104. Campuzano R, Moya JL. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis *Rev Esp Cardiol* 2003; 56:546-554.
105. Pierdomenico S, Domenico L , Maria D. Et al. Arterial Disease in Dipper and Nondipper Hypertensive Patients *Am J Hypertens* (1997) 10, 511–518.
106. Pellegrino L. A study of carotid artery echography in hypertension *Current Therapeutic Research*, Volume 57, Issue 10, Pages 782-796.
107. Narooei S, Soroor B, Zaker F et al. Diurnal Variations in Blood Pressure and Their Relation with Carotid Artery Intima-Media Thickening *ARYA Journal*, 2006, 1(4): 266-270.