



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**İZOLE ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI İLE
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Yasemin DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2013



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

**İZOLE ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN
HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI İLE
DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Yasemin DOĞAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Uzm. Dr. Bahadır ŞARLI

KAYSERİ-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki ve hayata dair bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan, klinik içi çalışmalarda sorumluk almamızı destekleyerek bizlere mesleki özgüven kazandıran, engin hoşgörüsü ve tevazusu ile bizlerle meslektaşları ve arkadaşları olarak ilişki kuran, yanında çalışmaktan dolayı kendimi şanslı hissettiğim tez danışmanım Uz. Dr. Bahadır Şarlı'ya,

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, asistanlığım boyunca her konuda bana ışık tutan, destek olan, bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım; klinik şefimiz Doç. Dr. Hüseyin Arınç ve şef yardımcımız Uz. Dr. Hayrettin Sağlam'a,

Eğitimim boyunca yakınlık ve desteklerini gördüğüm ve klinik araştırmalarımın büyük katkısı olan Uz. Dr. Ahmet Oğuz Baktır'a,

Bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan Dahiliye Eğitim Görevlilerimiz Doç. Dr. Orhan K. Poyrazoğlu, Doç. Dr. Ali İhsan Günal ve Uz. Dr. Adile Ortaköylüoğlu'na

Berber çalışmaktan ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum uzmanlarıma ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Kardiyoloji Kliniği, Kardiyoloji Yoğun Bakım ve Koroner Angiografi Ünitesinde görev alan hemşire, teknisyen, sekreter ve personelimize,

Fedakarlıkları ve destekleri ile bugünlere gelmeme olanak sağlayan, sunmuş oldukları sonsuz sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan canım annem ve babama,

Tüm bu zor süreç boyunca beni yalnız bırakmayan sevgili eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. HİPERTANSİYON.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez	4
2.1.4. Fiziopatoloji.....	8
2.1.5. Sınıflama.....	12
2.1.6. Klinik Tanı.....	15
2.1.7. Kardiyak Komplikasyonlar	23
2.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON	25
2.2.1. Diastolik Fazlar	27
2.2.2. Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi	28
2.3. İNFLAMASYON.....	36
3. MATERYAL-METOD.....	38
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	51
KAYNAKLAR	52

İZOLE ESANSİYEL HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANI İLE DİYASTOLİK DİSFONKSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Esansiyel hipertansiyon, kardiyovasküler komplikasyonları ile yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Hipertansiyona sıklıkla eşlik eden diyastolik disfonksiyon, ejeksiyon fraksiyonunun korunduğu kalp yetmezliğine ve sistolik fonksiyonlarında bozulduğu konjestif kalp yetmezliğine ilerleyebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kronik inflamasyonla hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyonlarının gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada diyastolik disfonksiyonu bulunan ve bulunmayan hipertansif hastalarda nötrofil/lenfosit oranını ve nötrofil/lenfosit oranının diyastolik disfonksiyon gelişimi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya kardiyoloji polikliniğimize hipertansiyon tedavisi için başvuran ve diyastolik disfonksiyonu bulunan 50 hasta ile diyastolik disfonksiyonu bulunmayan 50 hasta dahil edildi. Tüm hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları ayrıntılı şekilde değerlendirildi. Hastalardan alınan kan örneklerinde Nötrofil/lenfosit oranına bakıldı.

Bulgular: Her iki grupta demografik özellikler açısından farklılık yoktu. Hipertansiyon evresi ve kullanılan antihipertansif ilaç kullanımı iki grupta benzerdi. Diyastolik disfonksiyon gelişen grupta kronik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilen beyaz küre ve N/L oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($6,1\pm 2,7$ e karşı $1,6\pm 0,7$, $p<0,001$). Hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyon varlığı ile N/L oranı arasında güçlü bir korelasyon vardı ($r=0,814$, $p<0,001$). Diğer bir inflamatuvar biobelirteç olan CRP her iki grupta referans değerleri arasında olmakla birlikte; diyastolik disfonksiyon bulunan grupta diyastolik disfonksiyon bulunmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($4,4\pm 1,6$ e karşı $3,7\pm 0,9$, $p=0,020$).

Sonuç: Hipertansiyon hastalarında diyastolik disfonksiyon sol ventrikül hipertrofisi, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonla ilişkili sistolik kalp yetmezliği ile ilişkilidir. Bu yüzden N/L oranı yüksekliği esansiyel hipertansiyonlu hastaların, kalp yetmezliğine

gidişatını belirlemede kolay ulaşılabilen ve ucuz bir inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Hipertansiyon, diyastolik disfonksiyon, nötrofil/lenfosit oranı.



**THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO
AND DIASTOLIC DYSFUNCTION WITH ISOLATED ESSENTION
HYPERTENSION**

ABSTRACT

Objective: Primary hypertension with cardiovascular complications is a disease with high morbidity and mortality. Diastolic dysfunction, frequently accompanying to hypertension, can progress to heart failure with preserved ejection fraction and congestive cardiac failure with systolic dysfunction. In recent studies, it was shown that chronic inflammation is strongly correlated with hypertension and cardiovascular complications. In the present study, we aimed to investigate neutrophil/lymphocyte (N/L) ratio and its relationship with development of diastolic dysfunction in hypertensive patients with or without diastolic dysfunction.

Patients and methods: The study included 50 patients with diastolic dysfunction and another 50 patients without diastolic dysfunction who presented to cardiology outpatient clinic for treatment of hypertension. In all patients, ventricular systolic and diastolic functions were comprehensively evaluated. N/L ratio was studied in blood samples drawn.

Findings: There was no significant difference between groups regarding demographic characteristics. Stage of hypertension and antihypertensive medications used were similar in both groups. It was found that white blood cell count and N/L ratio were significantly higher in the group with diastolic dysfunction (6.1 ± 2.7 vs. 1.6 ± 0.7 ; $p < 0.001$). There was a strong correlation between presence of diastolic dysfunction and N/L ratio ($r = 0.814$; $p < 0.001$). Although CRP, another inflammatory biomarker, was found to be within reference range in both groups, it was found to be significantly higher in group with diastolic dysfunction when compared to group without diastolic dysfunction (4.4 ± 1.6 vs. 3.7 ± 0.9 ; $p = 0.020$).

Conclusion: In patients with hypertension, diastolic dysfunction is related to left ventricular hypertrophy, coronary artery disease and hypertension-related systolic cardiac failure. Thus, elevated N/L ratio can be used to predict progression of

hypertensive patients to cardiac failure as readily available and inexpensive inflammatory marker.

Keywords: Hypertension, diastolic dysfunction, neutrophil/lymphocyte ratio.



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ANP	: Atrial natriüretik peptit
AT	: Angiotensinojen
BNP	: Brain natriüretik peptit
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C reaktif protein
CW	: Continue wave
DT	: Deselasyon zamanı
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC	: European Society of Cardiology
ESH	: European Society of Hypertension
ET	: Endotelin
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IVGZ	: İzovolumetrik gevşeme zamanı
IVK	: İzovolumetrik kontraksiyon
IVR	: İzovolumetrik relaksasyon
JNC	: The Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
K	: Potasyum
KB	: Kan basıncı
KV	: Kardiyovasküler

KY	: Kalp yetmezliği
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
MI	: Miyokard enfarktüsü
N/L	: Nötrofil/Lenfosit
Na	: Sodyum
NE	: Norepinefrin
NO	: Nitrik oksit
PVd	: Pulmoner ven diyastolik dalgası)
PVs	: Pulmoner ven sistolik dalgası)
PW	: Pulsed wave
PWDD	: Pulse wave doku doppler
RAAS	: Renin angiotensin aldosteron sistemi
RAS	: Renin anjiotensin sistemi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
TG	: Trigliserid
TK	: Total kolesterol
TNF	: Tümör nekrozis faktör

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1.	Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri.....	6
Tablo 2.	JNC 7'e göre 18 Yaş ve Üzerinde KB Sınıflandırılması.....	13
Tablo 3.	ESC 2013 kılavuzuna göre KB Sınıflaması.....	13
Tablo 4.	HT nedene yönelik sınıflandırması (ESC 2013).....	15
Tablo 5.	Muayenehane ve muayenehane dışı ölçümlerde hipertansiyon tanısı için eşik kan basıncı değerleri.....	19
Tablo 6.	Yeni tanı konulmuş HT'da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2013).....	20
Tablo 7.	Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi.....	21
Tablo 8.	Hipertansif hastada prognozu etkileyen faktörler(ESC /ESH 2013)	22
Tablo 9.	Yüksek ve Çok Yüksek Risk Faktörleri.....	23
Tablo 10.	Hipertansiyonun kardiyak komplikasyonları.....	24
Tablo 11.	Demografik, Biyokimyasal, Hematolojik özellikleri.....	42
Tablo 12.	Ekokardiyografik Parametreler	44
Tablo 13.	Mitral akım doppler parametreleri dağılımı.....	45

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Sol ventrikül doluş paterni örneği.....	30
Şekil 2.	Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması	33
Şekil 3.	Doku doppler parametreleri	36
Şekil 4.	Gruplar arası hipertansiyon evresi	41
Şekil 5.	Diyastolik disfonksiyon ile N/L oranı ilişkisi	43
Şekil 6.	Diyastolik disfonksiyon ile CRP ilişkisi	43



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), dünyada önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde en önemli risk faktörüdür. Hipertansiyon, Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyadaki her sekiz ölümden birinin sorumlusu olup en öldürücü üçüncü hastalıktır (1). İnme, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, periferik vasküler hastalık gibi kardiyovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek yetmezliği için hipertansiyon en yaygın bilinen düzeltililebilir risk faktörüdür. 2000 yılı itibariyle dünyada erişkin nüfusun % 26.4'ünün hipertansiyonu olduğu ve bu oranın 2025 yılında % 29.2'ye çıkacağı öngörülmüştür. Bir diğer deyişle, halen 972 milyon insanın hipertansiyonu vardır ve 25 yıl sonra bu rakamın 1.5 milyarı aşması beklenmektedir (2).

Kan basıncı (KB) yüksekliğinin tedavi edilmesi gerektiği, kan basıncının ölçülmeye başlamasından ve yüksek kan basıncının vücutta yaptığı hasarların saptanmasından çok sonraları kabul edilmiştir. Yirminci yüzyılın en büyük kardiyologlarından biri olarak kabul edilen Paul Dudley White, 1931'de "Hipertansiyon kontrol edilebilir olsa bile, dokunulmaması gereken önemli bir kompensasyon mekanizmasıdır" demiştir.

Günümüzde kan basıncı yüksekliği ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki artık çok net bir şekilde bilinmektedir. Hipertansiyonu tek başına değerlendirdiğimizde kan basıncı 115/75 mmHg'yı aştığında riskin artmaya başladığı görülmektedir. Bu düzeyin üzerindeki sistolik basınçta 20 mmHg, diyastolik basınçta 10 mmHg'lik her artış kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır (3). Kardiyovasküler mortalitenin değerlendirildiği birçok çalışma kan basıncı ne kadar düşürülürse kardiyovasküler risk azalmasının o kadar belirgin olacağını göstermiştir.

Hipertansif hastalarda kalpte ilk tespit edilen fonksiyon bozukluğu sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmadır. Bu durum sol ventrikül hipertrofisi (LVH) bulunan veya bulunmayan durumlarda görülebilir. Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların 2/3'ünde klinik tablo sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir kombinasyonu olarak ortaya çıkmakla beraber, geriye kalan 1/3'ünde kalp yetersizliğinin primer sebebi sadece diyastolik disfonksiyondur (4). Sistolik fonksiyonları azalmış hastalarda tanı konulduktan sonra ortalama yaşam süresi 4.3 yıl, sistolik fonksiyonları korunmuş olanlarda ise 7.1 yıl bulunmuştur. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların tümü dikkate

alındığında sistolik fonksiyonların korunmuş olmasının mortalite açısından anlamlı bir yarar sağlamadığı söylenebilir (5). Bu nedenle diyastolik disfonksiyonun saptanması klinik açıdan önemlidir. Günümüzde sistolik fonksiyonları normal olan diyastolik disfonksiyonlu hastaları hızlı bir şekilde tespit etmek için kullanılabilir bir kan testi yoktur.

Son yıllarda HT ile düşük dereceli kronik inflamasyon varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir. İnflamatuvar mediyatörler miyokardiyal kontraktilite, remodelling ve endotelial disfonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Artmış düzeyleri ile birlikte semptomlarda ve mortalitede artış gösterilmiştir (6-9).

Beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (N/L) sistemik inflamasyonun birer belirteçlerdir (10). Son yıllarda, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (11).

Biz bu çalışmamızda; izole esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda nötrofil/lenfosit oranı ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Tanım

Hipertansiyon bir kan basıncı regülasyon bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur (12).

JNC 7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) raporu hipertansiyonu sınıflandırmıştır (JNC 8 kılavuzu hazırlanma aşamasındadır). 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre sistolik kan basıncının 140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 90 mmHg'nin üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Hipertansiyon gittikçe önemi artan bir sağlık sorunudur. Prevalansı yaşla birlikte artmakta, 60-69 yaş popülasyonun yarısında, 70 yaşının üstünde ise dörtte üçünde hipertansiyon bulunmaktadır (14).

Dünya çapında yaklaşık olarak 1 milyar kişide hipertansiyon olduğu ve yılda 7,1 milyon kişinin hipertansiyona bağlı olarak öldüğü tahmin edilmektedir (15).

Hipertansiyon görülme sıklığı, toplumlar arasında farklılıklar sergilemektedir. NHANES verilerine göre de ABD'de tedavi edilmesi gereken 50 milyon hipertansif hasta bulunmaktadır (16). Avrupa, Kuzey Amerika ve Pasifik Havzasında hipertansiyon sıklıkları arasındaki farklar azdır. Bu popülasyonlarda hipertansiyon prevalans 25 yaş izleyen 5 dekad süresince %15 ile %30 arasında değişir. Afrika'nın kırsal kesimi, Hindistan ve Güney Çin dahil Asya'nın birçok bölgesinde bu prevalans % 7 -15 civarındadır. ABD zencileri, Slav halklar ve Filipinler'de de hipertansiyon prevalansı oldukça yüksektir (17). Türkler de bu yüksek prevalanslı toplumlar arasına girmektedir. Ülkemizde TEKHARF çalışmasının verilerine göre hipertansiyon prevalansı erkeklerde %36,3, kadınlarda %49,1'dir (18). Gerek zenci ırkta gerek beyaz ırkta HT prevalansının

değişkenliğinin en güçlü belirleyicileri beden kitle indeksi ve sodyum (Na) ile potasyum (K) alımıdır.

20 yaş altı bireylerde hipertansiyon daha seyrek görülür. Genç bireylerde saptanan hipertansiyon genellikle ikincil bir nedene bağlı olarak gelişen sekonder hipertansiyondur (19).

Cinsiyet, kan basıncını değişik toplumlarda farklı etkilemektedir. ABD’de her türlü etnik grupta erkekler kadınlara göre, sistolik 6-7 mm Hg, diyastolik 3-5 mm Hg daha yüksek kan basıncına sahiptir. Diyastolik HT sıklığında tüm yaşlarda, erkeklerde fazladır. Bununla birlikte, 60 yaşından itibaren kadınlarda daha sık rastlandığı bildirilmiştir (20). Kadınlarda kan basıncının menopoz sonrası yükselme eğilimi göstermesi östrojen eksilmesine, pitüiter hormonun aşırı çalışmasına, şişmanlamaya veya yaşlı kadınların tuza daha duyarlı olmasına bağlanmaktadır.

Ülkemizde, cinsiyet kan basıncını farklı etkilemektedir. 30-39 yaş grubuna kadar erkekler ile kadınların kan basınçları farklı değil iken, 40 yaşından itibaren sistolik ve diyastolik kan basıncı kadınlarda erkeklerden daha yüksek seyretmektedir. Bu yükseklik erkeklerden 4,5/1,5 mm Hg daha fazladır ancak HT prevalansı da erkeklerde daha yüksektir (21). Türk kadınında kan basıncının erkeklerdekinden ve Amerikalı kadınlardakinden daha yüksek oluşu, kadınlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin gereğinden fazla olduğunu açıklayabilecek bir durumdur (22).

Son yıllarda hipertansiyonu olduğunun farkında olan, antihipertansif tedavi gören ve kan basıncı kontrol altında olan hasta sayısı artmıştır. Fakat buna rağmen ABD’de hastaların %30’u hipertansiyonu olduğunun farkında değildir. Hipertansif hastaların %40’ından fazlası tedavi altında değildir ve tedavi altındakilerin de üçte biri kontrol altında değildir. Ayrıca koroner arter hastalığı ve inme nedeni ile ölümlerin oranındaki azalış düşmekte, kalp yetmezliği prevalansı ve kalp yetmezliğine bağlı ölümler artmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği de gelişimi de artmaktadır (14).

2.1.3. Etyopatogenez

Hipertansiyon patogenezi multifaktöriyeldir. Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki

karmaşık etkileşimle sağlanır. Hipertansif kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar farklılık gösterir ve kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir. Bu genetik yatkınlık ise, kişinin kan basıncını düzenleyen ve kan basıncı üzerinde yükseltici veya düşürücü etkileri olan birçok genin birbirine olan üstünlüğü veya çekinikliği ile belirlenir. Bu genetik altyapıya ek olarak kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir (23).

Genetik: Genetik faktörler hipertansiyon patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyonun aile içi geçişi Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (24). Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında, kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda düşük kan basıncına sahip olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (23). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir altyapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (25). Bu monojenik mutasyonların sayısı az olmakla birlikte, potansiyel olarak henüz bilinmeyen ve hipertansiyona yol açan başka mutasyonlar olabilir. Genetik çalışmalarda hipertansiyon gelişimi ile en güçlü ilişkisi olduğu bulunan genler renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) bileşenlerini ilgilendirmektedir. Bunlar anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-II tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozuklukların ortak noktası; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal bir renal disfonksiyonun varlığıdır (26).

Tablo 1. Mendel kalıtımı gösteren genetik hipertansiyon nedenleri

Kalıtsal hastalık	Patogenez
Aldosteronizm	Aldosteron artar
Adrenal hiperplazi IV	11-beta hidroksilaz eksikliği
Adrenal hiperplazi V	17-alfa hidroksilaz eksikliği
Alport sendromu	Renal yetmezlik
Amiloidoz tip VIII	Nefropati
Barter sendromu	Hiperaldosteronizm
Fabry hastalığı	Renal arterioller stenoz
Liddle sendromu	Epiteliyal sodyum kanalı bozukluğu
Ailesel feokromasitoma	Katekolamin artışı
Polikistik böbrek hastalığı	Renin artış, renal yetmezlik
Psödohipoaldosteronizm	Aldosteron reseptör eksikliği
Paragangliyoma	Katekolamin artışı
Arteriyel fibromusküler displazi	Renal arter stenozu, renin artışı

Çevresel Faktörler: Obezite, artmış tuz alımı, alkol kullanımı, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler hipertansiyon gelişiminde rol oynamaktadır. Bu gibi etkiler hipertansiyona yatkın bireylerde kan basıncı yükselmesine neden olmaktadır (27).

Obezite: Bütün yaş gruplarında obezite ve hipertansiyon arasında bir ilişki ortaya koyulmuştur. Hipertansif hastaların en az 1/3-2/3'ü obezdir. Obezlerde ise hipertansiyon gözlenme olasılığı 3 kat fazladır (28). Vücut ağırlığında çocukluktan genç erişkinlik dönemine kadar olan artış; erişkin dönemi hipertansiyonunun major bir göstergesidir (29). Prospektif çalışmalarda, vücut kitle indeksi (BMI), nisbi ağırlık, deri kıvrımı kalınlığı veya bel kalça oranı (BKO) olarak ifade edilen obezite, hipertansiyonun önemli bir göstergesi olarak ortaya çıkmıştır. Çok sayıda insan ve hayvan çalışması obezitede hipertansiyonun sıvı retansiyonu ile ilgili olduğunu göstermektedir (30). Sıvı retansiyonunun, insülin direnci, böbrekte yapısal değişiklikler, vasküler fonksiyondaki değişimler, sempatik sinir sistemi, renin angiotensin sistem (RAS) aktivasyonu ve

hipotalamo-hipofizer-adrenal (HHA) aksındaki değişimlerle ilgili olduğu belirtilmiştir (30).

Alkol: Alkol tüketimi ve kan basıncı arasında, yaş, obezite, sigara tüketimi, sosyal sınıf ve sodyum atılımından bağımsız olan sabit pozitif bir ilişki gözlenmiştir (31). Yoğun alkol alımı (>4 kadeh/gün) hipertansiyon ile ilişkili bulunmakla beraber, orta derecede (30g/gün) kullanımda kesin bir doz yanıtı saptanamamıştır (32). Alkolün kan basıncı üzerinde potansiyel etkileri belirsiz olmakla beraber muhtemel etkileri şunlardır:

- Alkolün direkt prekürsör etkisi
- Direnç damarlarının prekürsör maddelere karşı duyarlaşması
- Sempatik sinir sisteminin uyarılması
- Adrenokortikoid hormonlarının üretiminde artış

Fiziksel Aktivite: Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda, fiziksel aktivitenin, kalp krizi ve inme riskini azalttığını gösteren bariz bulgular vardır. Durağan yaşam sürenlerde hipertansiyon gelişme riski %20-50 oranında artar. Artmış fiziksel aktivite ile insülin duyarlılığı artar. Dislipidemi düzelir. Kan basıncı -5.7/-5.7 mmHg düşer. 6 ay sonra ise -13.5/-11.8 mmHg düşer. Aerobik egzersizle kan basıncı 4-10 mmHg azalır. Arter vasodilatasyonu artar. Arter kompliansı iyileşir (33).

Tuz Alımı: Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışı ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (34). Batı tipi diyetlerde erişkinler günlük sodyum gereksiniminin birkaç misli; hipertansiyonu indükleyebilecek eşik değerin (60-120 mEq/gün) ok üstünde sodyum tüketmektedir. Bu yüksek dozda sodyum tüketenlerin hepsinde hipertansiyon gelişmemekte, ancak eşzamanlı olarak renal sodyum atılımında bir bozukluk olanlarda zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Yani sodyum alımının artması, hipertansiyon gelişiminde gerekli fakat tek başına yeterli olmayan bir faktördür.

Burada önemli olan bir ayrıntı, sodyumun klorlu tuzunun hipertansiyona neden olduğu, sodyum bikarbonat veya askorbatın ise böyle bir etkisinin olmadığıdır (35). Batı tipi diyetin fazla sodyum içeriğine ek olarak düşük potasyum içeriği, sodyum fazlalığından gelen zararlı etkiyi artırmaktadır (36). Fazla sodyumun kan basıncı artırıcı etkisinden

öte, başka zararlı etkileri üzerinde durulmaktadır. Bunlar kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak inme riskini artırması ve sol ventrikül hipertrofisine yol açması, hiperfiltrasyona bağlı renal fonksiyonların bozulmasıdır (37,38).

Psikososyal Faktörler: Psikososyal faktörlerin, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu faktörlerin diğer diyet ve çevre faktörlerine göre önemi belli değildir. Araştırmalar, psikososyal stresin kan basıncı üzerindeki muhtemel direkt etkileri üzerinde odaklanmış olmasına rağmen, fakirlik, işsizlik, ve eğitimsizlik gibi "stresör"lerin, hipertansiyonla bağlantılı olan aşırı yeme, yüksek düzeyde tuz içerikli diyet ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı özellikleri üzerindeki etkileri de göz önünde tutulmalıdır (27).

2.1.4. Fizyopatoloji

Kan basıncı; kalp debisi ile periferik arter direncinin ürünüdür. Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olduğuna göre, hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Yeni teşhis edilmiş özellikle genç hipertansiflerde kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu debi artışı iki farklı mekanizmayla gerçekleşebilir; intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Fakat her ne kadar hastaların bazılarında hipertansiyonun başlangıç evrelerinde kalp debisi yüksek bulunsada hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusu, artmış periferik vasküler dirence eşlik eden normal kalp debisidir (39). Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin artmış üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, insülin direnci ve diyabet, entotel hücre büyümesinde etkili faktörlerin artmış üretimi sayılabilir.

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu: Sempatik sinir sistemindeki aktivite artışı, hem hipertansiflerde ve hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini artırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin salınımı ve kan

basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca damar düz kas hücresinde hipertrofi ve buna bağlı sertlik (kompliyans azalması) gelişmesine yol açar. SSS aktivasyonu ile renal efferent sempatik lifler de uyarılır, böylece renal kan akımında düşme ve renal vasküler dirençte artmayla sonuçlanan vazokonstriksiyona neden olur (40). Renal sempatik uyarılma doğrudan sodyum reabsorpsiyonu ve jukstaglomerüler aparatın renin salınımını uyarır. Bununla birlikte SSS'nin kan basıncının geçici ve kısa süreli kontrolünde önemli olduğu belirtilmiştir (41). Ancak zamanla SSS aktivasyonu giderek azalmakta ve hipertansiyonun uzun süreli varlığındaki rolü zayıflamaktadır. Postganglionik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter norepinefrindir (NE) ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir (42). Bu bulgu özellikle 40 yaşın altındaki genç hastalarda belirgindir ve yaşla birlikte NE düzeyi azalır. Bu da SSS'deki aktivite artışının, hipertansiyonun süregelen olmasında değil de özellikle ortaya çıkmasında rolü olduğu görüşünü desteklemektedir. Norepinefrin dağılımı, norepinefrin salınımını ölçen bir tekniktir. Bu tekniğin, plazmada dolaşan NE düzeylerinin ölçümüne göre sempatik aktivitenin daha duyarlı bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Tüm vücut norepinefrin dağılımı, genç hipertansif kişilerde, normotansif kontrollere göre daha yüksektir (43).

Vasküler Hipertrofi: Sodyum alımı fazlalığında ve renal sodyum tutulumuna ait bozukluklarda kan basıncı yükselmesine neden olan temel mekanizma, kalp debisindeki artıştır. Diğer birçok faktör ise temel olarak rezistans damarlarında vazokonstriksiyon ve hipertrofiye yol açarak periferik damar dirençteki artma yoluyla kan basıncı yükselmesine neden olur. Stres artışına bağlı SSS aktivitesinde artış, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi birçok faktör, damar düz kas hücresinde tonüs artışına ve vazokonstriksiyona yol açabilir (44). Periferik direnç, düz kas hücresi kontraktilesi, damar duvarının esnekliği ve geometrik şekli ve dışı doğru basınç arasındaki karmaşık etkileşimle belirlenir (45).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron sistemi (RAAS) hem hipertansif ve hem de normotansiflerde dolaşan kan hacmini ve kan basıncını düzenleyen en önemli mekanizmalardan biridir. Böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanan renin, pre-prorenin olarak oluşmakta ve golgi cisimciği içinde proreninden inaktif renin oluşarak hücre dışına salgılanmaktadır (46). Aktif renin olarak

salgılanan kısım toplam reninin yaklaşık dördte biridir. Renin, anjiyotensinojeni anjiyotensin I'e döndürür. Dolaşımda, özellikle de akciğer dolaşımında, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile anjiyotensin II oluşur. Bir çinkometalloproteaz olan ACE'nin yüksek moleküler ağırlıklı (170 kDa) ve düşük molekül ağırlıklı (90 kDa) olmak üzere iki formu vardır. ACE, dolaşımda olmasının dışında damarlar, kalp, böbrek, beyin ve sürrenal bezler gibi birçok dokuda da bulunmaktadır. Serbest plazma ACE'yi bu oranın ancak %10'unu oluşturur. Anjiyotensin II'nin dört tip reseptörü vardır. Ama temel olarak iki reseptör üzerinden etkisini gösterir. AT3 ve AT4'ün görevleri kesin olarak bilinmemektedir. Anjiyotensin II'nin çoğu etkileri yüksek afiniteli plazma membranı ve G-protein ilişkili reseptör olan AT1 aracılığıyla düzenlenir. Kardiyovasküler hipertrofi, hiperplazi ve ateroskleroz gibi patolojik gelişmelere ve remodelling'e AT1 reseptörleri aracılı uyarı sebep olur. Uyarılmaları halinde anjiyotensin II, aldosteron ve vazopressin salgılatıcı etkisi dolayısıyla vazokonstriksiyon ve sıvı retansiyonu yapar (47). AT2 reseptörleri ise AT1'in etkilerini dengeler. AT2 reseptörlerinin, apoptozis, osmoregülasyon, serebral kan akımının otoregülasyonu, anjiyogenez ve vazokonstriksiyonu inhibe edici birçok özelliği bilinse de aydınlatılmamış yönleri de mevcuttur. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geri besleme yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerde plazma renin düzeyleri homojen olmayıp kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir. Hipertansif hastalarda plazma renin düzeylerinin uygunsuz bir şekilde normal veya yüksek olmasını açıklayacak başlıca iki mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan birincisi, nefron heterojenitesidir (48). İskemik nefronlardan salınan renin plazma düzeyini farklı seviyelerde artırarak normal ya da yüksek plazma renin düzeylerine neden olur. İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek A-II oluşumuna yol açar.

Sonuçta hiperfiltrasyon yapan nefronlarda aşırı vazokonstriksiyon ve sodyum tutulumu gerçekleşerek kan basıncı yükselmesi ortaya çıkar. Plazma renin düzeyinin hipertansiflerde normal olmasının diğer bir nedeni, bu esansiyel hipertansifler arasında önemli bir oranda non-modülatör kişiler olmasıdır (49). Yani bu kişilerde sodyum kısıtlamasına yanıt olarak aldosteron salgılanması uyarılmaz. Ayrıca rezistans

damarların A-II'ye olan duyarlılığında artış meydana geldiği ve renin ve A-II'nin düşük serum düzeylerinde bile kan basıncının yükselebileceği öne sürülmüştür.

Renal Sodyum Tutulumu: Böbreklerden sodyumun geri alınımının artmasına yol açan birkaç patojenik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital (konjenital oligonefropati gibi) veya edinsel hastalıklar (diyabet gibi) sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalmaya bağlı olarak renal filtrasyon yüzeyinin azalmasıdır (51). Benzer olarak glomerüler kapiller membranı yüzey alanı azalmasıyla belirlenen filtrasyon yüzeyinin azalması da nefron sayısı normal olmasına rağmen hipertansiyona eğilim yaratabilir. Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç natriürez ilişkisinin bozulmasıdır. Normal kişilerde kan basıncı yükseldiğinde, böbreklerden sodyum ve su atılımı artarak intravasküler hacim küçültülür ve böylece kan basıncı normale döner. Bu fenomene basınç natriürezi denir. Hipertansiflerde ise kan basıncı ile sodyum atılımı arasındaki bu ilişki bozulur, kan basıncının bu yolla regülasyonu gerçekleşemez (52). Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizmada nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstriksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (53). İskemik nefronlardan tonik olarak salınan renin, normal nefronların adaptif sodyum ekskresyonunu engelleyerek sodyum retansiyonu ve kan basıncı yükselmesine neden olur. Böylece diyetle alınan sodyum miktarı arttığında, yukarıdaki mekanizmalar yoluyla sodyum atılımının belirgin derecede azalması ve buna bağlı intravasküler hacim artışı ve kan basıncı yükselmesi gerçekleşir.

Endotel Disfonksiyonu: Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazoaaktif dilatasyon ve konstriksiyon yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogenezinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir.

Nitrik Oksit: NO kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup güçlü vazodilatör, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri vardır (53). Kan basıncı değişiklikleri, damar duvarındaki gerilim ve akıma bağlı mekanik değişiklikler (sheer stress) gibi bir çok uyarana yanıt olarak endotel hücrelerinden salgılanır. Böylece

bölgesel ve sistemik kan akımı ve kan basıncı regülasyonunda rol alır. Vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar (54). NO, kan basıncını organların perfüzyonunu, onlara zarar vermeden sınırdan tutarak sağlayan dengeleyici bir maddedir. NO, insülin direnci olan kişilerde hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Kan basıncı farmakolojik olarak yükseltildiğinde, NO salgılanması uyarılır ve kan basıncındaki düşme ise NO salgılanmasını baskılar. NO'nun kan basıncını düzenleyici rolünü destekler biçimde, hayvanlara NO sentezini inhibe eden ilaçlar verildiğinde, hipertansiyonun ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu da kardiyovasküler sistemin kan akımı ve kan basıncı regülasyonunun sürekli NO bağımlı vazodilatör etkiyle çalıştığını düşündürmektedir. Hipertansif hastaların hipertansiyonun orijininin bağımsız olarak NO salgılanmasını uyaran birçok faktöre karşı azalmış vazodilatör yanıt gösterdiği saptanmıştır. NO'ya bağımlı vazodilatör yanıtta azalma, anormal vasküler yeniden şekillenmeye ve kalıcı hasara yol açabilir (53).

Endotelin: Endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine ETA üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptiddir (55). Endotelin-1 seviyeleri hipertansiflerde genellikle normaldir. Ancak tuz- duyarlı (salt-sensitif) HT'da, şiddetli hipertansif hastalarda ve hipertansif siyahlarda endotelin plazma seviyesi yüksektir (56). Orta ve ağır hipertansif hastalarda küçük arter endotelinde preproET-1 mRNA sekresyonu belirgin olarak artmıştır (57). Bu durum hipertansiyonda küçük arterlerdeki hipertrofik yeniden yapılanmada ve dolayısıyla kan basıncı yüksekliğinde ET-1'in rol oynadığını göstermektedir. Bir çalışmada tuz duyarlı hipertansiflerde genellikle plazma renin aktivitesinin daha düşük olduğu ve bunlara Na yüklemesi yapıldığında plazma katekolamin seviyesi ile birlikte abartılı endotelin artışı cevabı alındığı görülmüştür (58). Bu durumda sempatik sistem, sodyum sensitivitesi, endotelin cevabı ve kan basıncı yüksekliği arasında bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Özet olarak şiddetli hipertansiyonda ve tuz duyarlı hipertansiyonda endotelin sistem aktivasyonu önemlidir (59).

2.1.5. Sınıflama

Hipertansiyon ve hipertansiyonun getirdiği sorunlar tüm dünyada yaklaşık bir milyardan fazla kişiyi ilgilendirmektedir. Kan basıncı, kardiyovasküler (KV) hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür. KB arttıkça miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, inme ve

böbrek yetmezliği olasılığı artar. Erişkinlerde KB sınıflandırılması JNC 7 (the Joint National Committee on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) ve ESC (the European Society of Cardiology)'e göre tablolarda verilmiştir.

Tablo 2. JNC 7'e göre 18 Yaş ve Üzerinde KB Sınıflandırılması

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB (mmHg)	DİYASTOLİK KB (mmHg)
Normal	<120	ve < 80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre I Hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre II Hipertansiyon	>160	veya >100

Tablo 3. ESC 2013 kılavuzuna göre KB Sınıflaması

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	≥180	ve/veya	>110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

Tarihsel olarak diyastolik kan basıncının kardiyovasküler ve fatal sonuçlar için sistolik KB'dan daha önemli olduğu vurgulanmış ve JNC'nin önceki kılavuzlarında sistolik KB ve izole sistolik hipertansiyon dikkate alınmamıştır. Gözlemsel çalışmalar KV morbidite ve mortalitenin sistolik ve diyastolik KB ile ilişkili olduğunu göstermesine karşın bu konuda yapılan randomize çalışmalarda diastolik KB değerleri

temel olarak alınmıştır. Oysa sistolik ve diyastolik KB değerleri kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği için bağımsız risk faktörüdür. Hipertansiyon prevalansı dünyada yaygındır ve yukarıdaki nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütü tüm dünyada ölümlerin en sık nedeni olarak yüksek KB'nı listenin en üstüne koymuştur.

Hipertansiyonun nedeni, %90-95 hastada başka bir hastalığa bağlı değildir (primer hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon). Hastaların %5-10'unda ise hipertansiyon bir başka hastalığa bağlıdır (sekonder hipertansiyon). Hipertansiyona neden olan hastalıkların önemli kısmı böbrek kaynaklıdır. Endokrin nedenler bir diğer önemli grubu oluşturmaktadır. Bu hastalıkların tedavi edilebilir nitelikte olması, hastalıkların tedavisi ile de hipertansiyonun kalıcı tedavi olanağının olması nedeniyle her hipertansiyon hastası, sekonder (ikincil) hipertansiyon açısından değerlendirilmelidir.

Sekonder HT Araştırılması Gereken Durumlar

- Yaş, anamnez, fizik muayene, HT'un şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder HT'u akla getirdiği kişiler (20 yaş ↓, 50 yaş ↑, başlangıçlı HT)
- Fizik muayenede abdominal üfürüm, anamnezde ailede böbrek hastalığı öyküsü, taşikardi, terleme ve tremorla birlikte değişken KB
- Kan basıncının >180/110 mmHg olması,
- Provake edilmemiş hipokalemi,
- Serum kreatinin > 1,5 mg/dl ↑ olması
- İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar
- Kan basıncı kontrol altındayken belirgin bir sebep olmaksızın tekrar yükselmeye başlayan hastalar
- Ani başlayan HT' u olanlar.

Tablo 4. HT nedene yönelik sınıflandırması (ESC 2013)

Primer (esansiyel)HT	Sekonder HT
<ul style="list-style-type: none">•Genetik yatkınlık•Aşırı tuz tüketimi•Obezite•Sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi•Renin-anjiotensin sisteminin rolü•Tuz atılımında renal bozukluk•İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı•Düşük doğum ağırlığı•Aceleci, sabırsız, stresli kişilik yapısı <p>Artıran faktörler: Aşırı alkol alımı, Sigara, Sedanter hayat, Polisitemi, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, Düşük potasyum alımı</p>	<p>A. Renal nedenler;</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik piyelonefrit• Akut ve kronik glomerülonefrit• Polikistik böbrek hastalığı• Renol arter darlığı• Arteriolar nefroskleroz• Diyabetik nefropati• Renin salgılayan tümörler <p>B. Endokrin nedenler;</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oral kontraseptivler2. Adrenokortikal Hiperfonksiyon<ol style="list-style-type: none">a.Cushing sendromub. Primer hiperaldosteronizmc. Konjenital adrenal hiperplazi (17 α-hidroksilaz ve 11β-hidroksilaz eksikliği)3. Feokromositoma4. Miksödem5. Akromegali6. Hipotiroidi, hipertiroidi7. Hiperparatiroidi <p>C. Uyku- apne sendromu</p> <p>D. Nörolojik nedenler</p> <p>E. Aorta koarktasyonu</p>

2.1.6. Klinik Tanı

Hipertansiyonun genellikle uzun yıllar asemptomatik seyretmesi ve baş ağrısı, başdönmesi, kulaklarda uğultu gibi nonspesifik semptomlar sergilemesinden dolayı hipertansiyonun klinik tanısı, sfingomanometre kullanılarak yapılan doğru kan basıncı

ölçümüne dayanır. Ancak, bu ölçüm, şu dört soruyu yanıtlamak için planlanan dikkatli anamnez, fizik muayene ve laboratuvar değerlendirme içine dahil edilmelidir.

- 1- Kan basıncı yüksekliği kronik mi?
- 2- Hedef organ hasarı var mı, varsa hangi derecede?
- 3- Prognoz ve tedavi seçimini etkileyen diğer komorbiditeler ve/veya kardiyovasküler risk faktörleri var mı?
- 4- Hipertansiyonun tanımlanabilen sekonder nedenleri var mı?

TANIYA YÖNELİK DEĞERLENDİRME

Kan Basıncı Ölçümü; Kan basıncı hem gün içinde hem de günden güne, aydan aya ve mevsimden mevsime büyük spontan değişimlerle tanımlanır. Bu nedenle, hipertansiyon tanısı, belirli bir zaman aralığında, farklı zamanlarda yapılan birden çok kan basıncı ölçümüne dayanmalıdır. Kan basıncı yalnızca hafifçe yükselmişse, hastanın “olağan” kan basıncını olabildiğince doğru tanımlayabilmek için ölçümlerin birkaç ay boyunca tekrarlanması gerekir (60). Öte yandan, hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, hipertansiyonla bağlantılı organ hasarı kanıtı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ya da çok yüksekse, kısa aralıklarla (haftalar veya günler) ölçümlerin tekrarlanması gerekir. Genellikle, hipertansiyon tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanmalıdır. Ancak, şiddetli vakalarda tanı tek ziyarette elde edilen ölçüm sonuçları esas alınarak konabilir. Kan basıncı hekim veya hemşire tarafından muayenehanede veya klinikte, hasta veya bir yakını tarafından evde yada otomatik olarak 24 saat boyunca ölçülebilir.

Muayenehanede veya klinikte ölçülen kan basıncı

Kan basıncı civalı sfingomanometre ile ölçülebilir. Sfingomanometrenin çeşitli parçaları (kauçuk borular, valfler, cıva miktarı, vs.) gerektiği şekilde çalışır durumda olmalıdır. Diğer invazif olmayan cihazlar da (oskültatuvar veya osilometrik yarı otomatik cihazlar) kullanılabilir ve bunlar, cıvanın tıbbi kullanımına giderek daha fazla sınırlama getirilmesi nedeniyle gerçekten daha fazla önem kazanacaktır. Bununla birlikte, bu

cihazlar standartlaştırılması protokollere göre onaylanmalı ve doğrulukları belirli aralıklarla civalı sfingomanometreyle karşılaştırılarak kontrol edilmelidir.

Ambulatur kan basıncı ölçümü

Otomatik kan basıncı ölçümü için mevcut çeşitli cihazlar (çoğunlukla osilometrik) hastaların normale yakın bir yaşam sürmesini sağlamaktadır. Bu aygıtlar, 24 saatlik ortalama kan basıncı ve daha kısıtlı dönemlerdeki (örn. gündüz, gece veya sabah) ortalama değerler hakkında bilgi vermektedir. Bu bilgi klasik kan basıncı ölçümleriyle elde edilen bilginin yerini almamalıdır. Bununla birlikte kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar muayenehanedeki kan basıncı ölçümlerinin 24 saatlik kan basıncıyla ve dolayısıyla günlük yaşamda karşılaşılanla sınırlı bir bağlantısı olduğunu göstermiş olduğundan, bu bilginin ek klinik değerinin önemli olduğu kabul edilebilir (61). Bu çalışmalar yine göstermiştir ki, ambulatuvar kan basıncı hipertansiyonla ilişkili organ hasarıyla ve bunda tedaviyle meydana gelen değişikliklerle, muayenehanede ölçülen kan basıncından daha fazla bağlantılıdır (62). Kardiyovasküler olaylarla, klinik kan basıncı için gözlemlenenden daha dikey bir ilişki içindedir ve KV riski, topluluklarda ve tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinin öngördüğünden daha yüksek düzeyde öngörür (63-65). Kan basıncında tedaviye bağlı düşüşü, klinikteki kan basıncından daha doğru ölçer çünkü zaman içindeki tekrarlanabilirliği daha fazladır ve “beyaz gömlek” ve plasebo etkisi yoktur ya da ihmal edilebilir düzeydedir (66). Yukarıdaki avantajlardan bazıları muayenehanedeki kan basıncı ölçümlerinin sayısı artırılarak elde edilebilirse de, saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, tanı zamanında ve tedavi sırasında çeşitli aralıklarda yararlı olabilir. Hem gündüz hem de gece kan basıncı profilleri, gündüz-gece kan basıncı farkı, sabah kan basıncı artışı ve kan basıncındaki değişkenlik hakkında bilgi edinmek üzere ambulatuvar kan basıncının 24 saat izlenmesi için çaba harcanmalıdır. Gündüz ve gece kan basıncı değerleri ve tedaviye göre değişiklikler birbiriyle ilişkilidir (67). Ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, kan basıncında gece düşüşünün keskinliğini yitirdiği bireylerde (iniş görülmeyen) organ hasarı prevalansının daha yüksek ve

sonlanımın daha olumsuz olduğu bildirilmiştir; ancak bazı çalışmalarda, çok değişkenli analize 24 saatlik ortalama kan basıncı dahil edildiğinde, bu fenomenin prognostik değeri kaybolmuştur (68).

Ayrıca kardiyak ve serebrovasküler olayların prevalansının sabahları doruk düzeye eriştiğine ilişkin kanıtlar mevcuttur; bu durum, olasılıkla sabahları uykudan uyanırken meydana gelen keskin KB artışlarıyla ve artmış trombosit agregasyon yetisi, azalmış fibrinolitik aktivite ve sempatik aktivasyonla ilişkilidir (69). Organ hasarındaki kötüleşme ve olay insidansı, ortalama değerlerden uzaklaşan kan basıncındaki değişkenlikle ilişkilendirilmiştir (70). Kan basıncı değişkenliğinin oynadığı bağımsız rol, yakın zamanda uzunlamasına bir gözlemsel çalışmayla doğrulanmıştır (71).

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Yararlı Olduğu Durumlar;

- Aynı veya farklı muayene vizitlerinde ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması.
- Ofis veya beyaz önlük HT'dan kuşkulanan durumlar
- İlaç tedavisine dirençli HT
- Epizodik HT
- Özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda, hipotansif ataklardan kuşkulandırılması.
- Antihipertansif ilaçlarla bağlı olduğu düşünölen ısrarlı hipotansiyon semptomları
- Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı
- Antihipertansif ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi
- Gebelerde hipertansiyon tanı ve takipte

Evde ölçölen kan basıncı

Evde kendi kendine kan basıncı ölçümü, günlük yaşamdaki kan basıncı değerleriyle ilgili ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun sağladığı yoğun bilgiyi sağlayamaz. Bununla birlikte, günlük yaşama yakın bir ortamda, farklı günlere ait değerler sağlayabilir. Birkaç günlük bir dönem için ortalaması alındığında, bu değerler ambulatuvar kan basıncının avantajlarından bazılarını sahiptir; yani anlamlı beyaz önlük etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir ve organ hasarının varlığını ve ilerlemesini ve kardiyovasküler olayların riskini muayenehane değerlerinden daha iyi öngörür (72).

Tablo 5. Muayenehane ve muayenehane dışı ölçümlerde hipertansiyon tanısı için eşik kan basıncı değerleri

Kategori	Sistolik KB (mmHg)	ve/veya	Diastolik KB (mmHg)
Muayenehane KB	≥140		≥90
Ambulatuvar KB			
Günlük KB	≥135		≥85
Gece KB	≥120		≥70
24 saatlik KB	≥130		≥80
Evde KB	≥135		≥85

Aile Öyküsü ve Klinik Öykü; Kapsamlı bir aile öyküsü alınırken hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, erken ortaya çıkan koroner kalp hastalığı, inme, periferik arter veya böbrek hastalığına ilişkin bilgilere özel önem verilmelidir.

Klinik öyküde;

- Yüksek kan basıncının süresi ve önceki düzeyleri
- İkincil hipertansiyon nedenlerini düşündüren semptomlar ve kan basıncını yükseltebilecek ilaç veya maddelerin alımı (örn. meyan kökü, burun damlaları, kokain, amfetaminler, oral kontraseptifler, steroidler, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar, eritropoietin ve siklosporin)
- Yaşam tarzı faktörleri, örneğin diyetle yağ alımı (özellikle hayvansal yağ), tuz ve alkol, sigara ve fiziksel aktivite miktarı, erken erişkin yaşamda başlayan kilo alımı
- Koroner hastalık, kalp yetersizliği, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalık, böbrek hastalığı, diabetes mellitus, gut, dislipidemi, astım veya herhangi bir diğer anlamlı hastalığa ilişkin öykü veya halen mevcut semptomlar ve bu hastalıkları tedavi için kullanılan ilaçlar
- Önceki antihipertansif tedavi, sonuçları ve istenmeyen etkiler;
- Kan basıncı, kardiyovasküler risk ve tedavi sürecini ve sonlanımını etkileyebilecek bireysel, ailesel ve çevresel faktörler. Yine, hekimler hasta ve/veya partnerini, uyku

apne sendromunun ve artmış kardiyovasküler riskin bir bulgusu olabilecek horlama, hakkında sorgulamalıdır.

Fizik muayene;

Kan basıncına ek olarak, kalp hızı dikkatli bir şekilde ölçülmelidir (aritmi bildirilmişse, nabız en az 30 saniye veya daha uzun süre sayılmalıdır) çünkü normalin üzerindeki değerlerin tekrar tekrar saptanması daha yüksek riskin, artmış sempatik veya azalmış parasempatik aktivitenin veya kalp yetersizliğinin göstergesi olabilir (73). Fizik muayenede ek risk faktörlerine ilişkin kanıtlar, ikincil hipertansiyonu düşündüren bulgular ve organ hasarına dair kanıtlar aranmalıdır. Bel çevresi hasta ayaktayken ölçülmelidir ve standart bir formül yardımıyla vücut kitle indeksini hesaplamak için vücut ağırlığı ve boy ölçümü yapılmalıdır.

Tablo 6. Yeni tanı konulmuş HT’da laboratuvar incelemeleri (ESC / ESH 2013)

Rutin testler	Önerilen Testler
<ul style="list-style-type: none">• Açık plazma glukozu• Serum total kolesterol• Serum LDL-kolesterol• Serum HDL-kolesterol• Açlık serum trigliseridleri• Serum potasyum• Serum ürik asit• Serum kreatinin• Tahmini kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü) veya glomerüler filtrasyon hızı (MDRD formülü)• Hemoglobin ve hematokrit• İdrar incelemesi (çubuk testi ve mikroskopik muayeneyle mikroalbuminüri incelemesiyle tamamlanan)• Elektrokardiyogram	<ul style="list-style-type: none">• Ekokardiyogram• Karotis ultrasonografisi• Kantitatif proteinüri (çubuk testi pozitifse)• Ayak bileği - brakiyal kan basıncı indeksi• Periferik ve abdominal ultrasonografi• Fundoskopi• HbA1C (açlık glukozu >5.6 mmol/L [100 mg/dl] ise)• Evde ve 24 saatlik ambulator kan basıncı izlemesi• Nabız dalgası hızı ölçümü (mevcutsa)

HİPERTANSİYONDA KARDİYOVASKÜLER RİSK DEĞERLENDİRİLMESİ

Framingham çalışması, kadında ve erkekte değişik kan basıncı seviyelerinde ek olarak diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı ne kadar fazla ise ise, gelecek 10 yıl zarfında kardiyovasküler olayların o nispette fazla olacağını göstermiştir. Bu nedenle hipertansiyonlu bir hastanın ilk değerlendirmesinde, bireysel tedavi ve prognoz tayini için hastanın kardiyovasküler risk durumunun tayininin önemi büyüktür. Tüm hipertansiyon kılavuzlarında yalnız kan basıncı düzeyine bakarak değil, onunla birlikte major kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarı ve birlikte bulunan hastalıklar dikkate alınarak bireysel bir yaklaşım tavsiye edilmektedir.

Toplam riskin düşük, orta derecede, yüksek ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar ve bu nedenle tavsiye edilebilir. Ek risk terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Framingham verilerine göre 10 yıllık koroner 21 hastalık riski düşük ek risk için <%15, orta derecede ek risk için %15-20, yüksek ek risk için %20-30, çok yüksek risk için > %30'dur. SCORE modelinde ise Avrupa halkı için 10 yıl içinde kardiyovasküler hastalık riski tahmin edilmektedir. Düşük ek risk için <%4, orta ek risk için %4-5, yüksek ek risk için %5-8, çok yüksek ek risk için >%8 alınmıştır (74).

Tablo 7. Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin belirlenmesi

Kan Basıncı (mmHg)					
Diğer Risk Faktörleri, Organ hasarı veya hastalık	Normal SKB 120–129 veya DKB 80–84	Yüksek normal SKB 130–139 veya 85–89	1. Derece HT SKB 140–159 veya DKB 100–109	2. Derece HT 160–179 veya DKB 100–109	3. derece HT SKB ≥180 veya ≥ 110
Başka risk faktörü yok	Ortalama Risk	Ortalama Risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1–2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, metabolik hastalık tablosu, organ hasarı veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş kardiyovasküler veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Tablo 8. Hipertansif hastada progonozu etkileyen faktörler(ESC /ESH 2013)

Risk Faktörleri	Subklinik Organ Hasarı
<ul style="list-style-type: none">• Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri• Nabız basıncı düzeyleri (yaşlılarda)• Yaş (E>55 yaş,K>65 yaş)• Sigara kullanma alışkanlığı• Dislipidemi-TK>190 mg/dL ya da-HDL E<40 mg/dL, K<46 mg/dL yada-TG>150 mg/dL• Açlık plazma glukoz düzeyi 102-125 mg/dL• Bozulmuş glukoz tolerans testi• Abdominal obezite (bel çevresi E>102 cm, K>88 cm)• Prematür KAH öyküsü (E<55 yaş, K<65yaş)	<ul style="list-style-type: none">• EKG’de LVH bulguları (Socolow-Lyon >38 mm, Cornell >2440 mm veya• EKG’de LVH (LVKİ E≥125, K≥110 g/m²)• Karotis duvarında kalınlaşma (IMK ≥0.9 mm) ya da plak• Karotis-femoral nabız dalga hızı >12 m/sn• Bilek/brakiyal KB indeksi <0.9• Serum kreatinin düzeyinde hafif artış-E:1.3-1.5 mg/dL-K: 1.2-1.4 mg/dL• GFH 60 mL/dk/1.73 m² veya <60 mL/dk• Mikroalbuminüri 30-300 mg/24 saat yada albumin/kreatinin oranı E≥22, K≥31mg/g kreatinin olması
Diyabetes Mellitus	KV ve Böbrek Hastalığının Olması
<ul style="list-style-type: none">• Tekrarlanan ölçümlerde AKŞ 126 mg/Dl ya da• Yükleme sonu plazma glukoz düzeyi >198 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak• Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği• Böbrek hastalığı: Diyabetik nefropati,proteinüri (>300 mg/24 saat)• Periferik arter hastalığı• İlerlemiş retinopati: kanamalı ya da eksüdalar, papilla ödemi

Tablo 9. Yüksek ve Çok Yüksek Risk Faktörleri

- KB sistolik ≥ 180 mmHg ve/veya diyastolik ≥ 110 mmHg
- Sistolik KB ≥ 160 mmHg ile diyastolik KB < 70 mmHg
- Diyabet
- Metabolik sendrom
- ≥ 3 KV risk faktör
- Subklinik organ hasarını takiben 1 ya da fazlası
 - EKG'de sol ventrikül hipertrofisi bulguları
 - Karotid arter ultrasonunda duvar kalınlığı ve plak oluşumu
 - Artmış arteriyal sertleşme
 - Serum kreatinin düzeylerinde orta derecede artış
 - Glomerüler filtrasyon hızı ya da kreatinin klirensi azalması
 - Mikroalbüminüri ya da proteinüri
- KV ya da böbrek hastalığının varlığı

2.1.7. Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyonun major klinik sonuçları, sadece kan basıncı yükselmesinden değil aynı zamanda hipertansiyona karşı gelişen patofizyolojik, fonksiyonel ve yapısal yanıtlarıdan kaynaklanır. Kardiyak hemodinamikte en erken değişiklikler büyük ölçüde kompensatuar olmasına rağmen, tedavi edilmemiş veya kontrol edilmemiş hipertansiyon hemen her zaman kardiyak yapı ve fonksiyonda bozukluğa da yol açarlar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı yükseldikçe, özellikle koroner hastalık olmak üzere, kardiyovasküler hastalığın nisbi riski sürekli olarak artmaktadır (75).

Tablo 10. Hipertansiyonun kardiyak komplikasyonları

Sol ventrikül hipertrofisi Odacık Dilatasyonu	Sol atriyal bozukluklar
Kalp yetmezliği	Diyastolik disfonksiyon(Grade I,II,III) Asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu Asemptomatik sol ventrikül dilatasyonu Semptomatik kalp yetmezliği
Koroner kalp hastalığı	Anjina pektoris Akut koroner sendromlar
Aritmiler ve ani ölüm	Atriyal aritmiler Ventriküler aritmiler Ani kardiyak ölüm

Sol Ventrikül Hipertrofisi;

Sol ventrikül hipertrofisinin serebrovasküler olaylar, akut koroner sendromlar, kalp yetmezliği ve ani ölüm riskinde artışla ilişkisi, birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Yaş haricinde hipertansiyonu olan hastalarda, sol ventrikül kütlelerinde artış kardiyak komplikasyonların, diğer risk faktörlerine göre daha iyi bir prediktörüdür (76).

Framingham çalışmasında hem elektrokardiyografik hem de ekokardiyografik olarak LVH saptanan hastalarda miyokard infarktüsü ve diğer kardiyovasküler morbidite 7 kat, her çeşit aritmi riski 4-10 kat ve ani ölüm riski 2-4 kat arttığı göstermiştir (77). İnsan ve hayvan modellerinde basınç yüküne bağlı olan hipertrofi, konsantrik remodeling ile başlangıçta olumlu bir kompensasyonla seyrederek. İntakt kalp ve izole kas preparatlarında, yüklenme ile oluşan sistolik duvar stresi ve bazal kontraktıl fonksiyon parametreleri hipertrofi sonunda normalleşir. Biyolojik olaylarda tüm adaptasyonların bir bedeli vardır. Sol ventrikül hipertrofisi de bu bedeli ani ölüm ya da kalp yetersizliği gibi ağır bir sonuçla öder (78).

Sol ventrikül hipertrofisi sol ventrikül kütlelerinde bir artıştır. Hipertansiflerde LVH beş - on kat daha siktir. Yukarıda bahsedilen ciddi sonuçları dolayısıyla LVH'ni erken ve

doğru olarak tanımak, nedenlerini hızla düzeltmek gerekir. LVH tanısında EKG kolay bir tarama testi olarak kullanılır. EKG’de QRS voltajındaki artma, duvar kalınlığı ve iyon hareketleri ile doğrudan ilgilidir. Özgöl olsa da duyarlı değildir. Ayrıca repolarizasyon anormallikleri, sol atriyum büyüklüğü, sol aks sapması, QRS süresi EKG’deki LVH tanısında yardımcı olur. Özellikle voltaj kriterlerine yüklenme (strain) örneği eklenirse duyarlılık daha da artar. Sol dal blokunun varlığında ise EKG’nin tanı değeri çok azalır (79). Ekokardiyografi sol ventrikül serbest duvarı ile interventriküler septumun kalınlığını, M-mode yöntemi ile doğru bir şekilde ölçerek LVH’ni ortaya çıkarır (80). İki boyutlu (2 - D) eko kılavuzluğunda M-mode eko ile duyarlı ve özgöl bir şekilde LVH tanısı konulabilir.

Epidemiyolojik araştırmalarda kan basıncı, yaş ve vücut kitle indeksinin LVH için en önemli üç belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır. Hipertansif hastalarda RAS sisteminin ve katekolaminlerin LVH için en önemli uyarı olduğu gözlenmiştir (81). Hipertansiyondaki LVH basit bir adaptasyon değildir. Kardiyovasküler hastalıklar için çok önemli bağımsız bir mortalite - morbidite nedenidir (82). Her iki sekste de konjestif kalp yetersizliği ve ani ölüm LVH olanlarda sık görünür (78).

2.2. DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Yakın zamana kadar diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinin iyi anlaşılamamış ve genelde göz ardı edilen sebeplerinden biriydi. Öte yandan son 10 yıl içerisinde geliştirilen invazif ve noninvazif metodlar diyastolik fonksiyonda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Konjestif kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan sistolik disfonksiyon ayrıntılı olarak araştırılmış olup sistemik hipoperfüzyonla sonuçlanan uygunsuz sistol sonu basıncı şeklinde tanımlanmıştır. Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon ise normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu vardır.

Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi diyastolik disfonksiyonun sık sebeplerinden biridir. Çoğunlukla amiloidoz gibi infiltratif hastalıkların seyri ve infarktüs sonrası gelişen remodelling döneminde gözükür.

Diyastolik kalp yetmezliği tanısı için konjestif kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların yanında, normal ya da normale yakın sol ventrikül sistolik fonksiyonu, anormal sol ventrikül relaksasyonu gereklidir (82). Tanı genellikle Eko-doppler ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri, ve dolum paterni gibi parametrelerin incelenmesi ile konur.

Kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının mevcut olduğu hastalarda, ister sistolik fonksiyonları korunmuş olsun veya sistolik fonksiyonları bozulmuş ve eleksiyon fraksiyonu azalmış olsun, patofizyolojik mekanizmalar benzerdir (83). Her iki grupta da egzersiz kapasitesi azalmış, nöroendokrin aktivite artmış, yaşam kalitesi bozulmuştur. Klinik semptom ve bulgular benzer özellikler içerir ve bu nedenle de ayırıcı tanıda yarar sağlamaz. Bu nedenle, yeni teşhis edilmiş kalp yetersizliğinde sistolik fonksiyonların korunmuş olup olmadığının ayırıcı tanısı için kardiyak görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur (84).

Hastalardaki ilk şikayet genellikle eforla nefes darlığıdır. Gece gelen öksürük, paroksizmal noktürnal dispne veya ortopne de görülebilir. Bazen akut akciğer ödemi gibi daha ağır bir tablo ile de ortaya çıkabilir (85).

Korunmuş sistolik fonksiyonlu kalp yetersizliğinde klinik tablo “akut dekompanse” veya “kronik” olabilir. Kronik kalp yetersizliği tablosu genellikle reversibl olmayan kronik kalp yetersizliği semptomları ile seyrederek (86). Akut dekompanse kalp yetersizliğine sebep olan faktörler ise genellikle kontrolsüz hipertansiyon, diet ve medikal tedaviye uyumsuzluk, atriyal aritmiler, tabloya eklenen iskemi ve infeksiyonlardır (83).

Diyastolik kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre prevalans yaşla artış göstermekte olup ortalama 50 yaş civarında %15 dolaylarındadır. Prognoz altta yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişmekle birlikte yıllık mortalitenin %8 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bu konuda yapılmış olan

çalışmaların tümü dikkate alındığında sistolik fonksiyonların korunmuş olmasının mortalite açısından anlamlı bir yarar sağlamadığı söylenebilir. Prognoz ve mortalite birlikte değerlendirildiğinde ise diyastolik disfonksiyonun derecesi arttıkça, yaş, cins ve ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak mortalite artar (87).

2.2.1. Diastolik Fazlar

İzvolümik gevşeme fazı: Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır.

Hızlı Doluş Fazı: Erken diastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu dolum birkaç atriyovenriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyovenriküler kan akımının hızı; atriyovenriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir. Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncında kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyovenriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır.

Diyastazis: Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Bu faz, diastolik doluş periyodu nisbi olarak uzun ise görülür ve özellikle egzersizde olduğu gibi yüksek kalp hızlarında ortadan kalkar.

Geç Dolum Fazı: Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarısı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral yaprakçıkları tekrar açarak, geç diyastolde kanın atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.

2.2.2. Sol Ventriküler Diyastolik Fonksiyonlarının Ekokardiyografik Olarak Değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir (88).

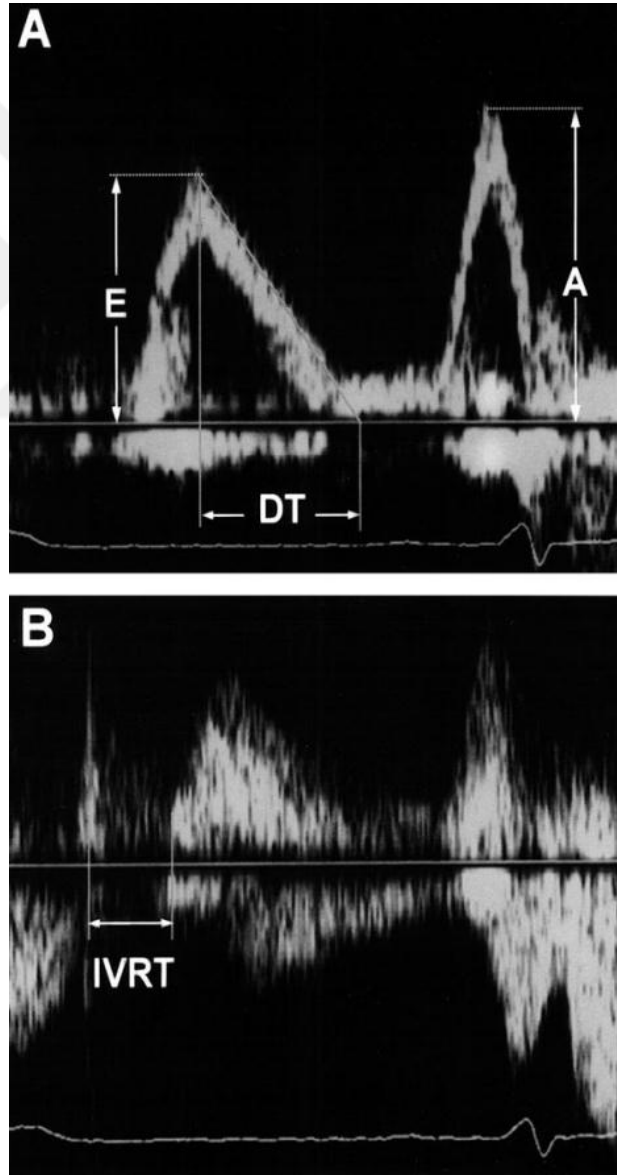
Halen sol ventrikül diyastolik fonksiyonu değerlendirmede en sık kullanılan yöntem transmitral akımın doppler ekokardiyografi ile incelenmesidir (89). Ancak global diyastolik fonksiyonu yansıtan mitral akımın PWD trasesi henüz normal iken, doku doppler ekokardiyografi ile saptanan bölgesel diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşabilmektedir (90). Ayrıca transmitral akımla diyastolik disfonksiyonun psödonormal alt grubunu normalden ayırmak için pulmoner ven akım verileri gibi ek ekokardiyografik verilere ve klinik bilgilere gereksinim duyulmaktadır. Doku doppler inceleme miyokardiyumun ve mitral anulusun sistolik ve diyastolik hızlarını ölçmemize yarayan yöntemdir. Mitral anulusun doku doppler incelemesi miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir (91).

Sol Ventrikül Doluş Gradyentlerinin Pulsed –Wave Doppler ile İncelenmesi

Doluş basınçlarının ölçülmesinde en doğru sonuçların alındığı standart yöntem kalp kateterizasyonudur. Bu yöntemin girişimsel olması ve her hastaya uygulanamaması, zor ve pahalı bir işlem oluşu takip amacıyla tekrarının mümkün olmayışı gibi nedenlerle pratikte kullanım alanı kısıtlı kalmıştır. Ekokardiografi ise kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, güvenilir ve zararsız oluşu ile gerek tanı gerekse takipte kullanılabilir. Pulsed wave (PW) doppler kullanılarak transmitral akım hızlarının kaydı ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi ilk kez 1982 de Kitabake ve ark. tarafından uygulanmıştır (92). Ventriküler doluş esnasında intraventriküler gradyentler ve doppler velosite değişiklikleri arasındaki ilişki invazif olarak sol ventrikül basınç ölçümleri ile aynı anda doppler ölçümleri yapılarak gösterilmiştir (93).

İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) esnasında, miyokardiyumun depolarizasyonundan önce dış miyokard duvarının aktif relaksasyonuna ve hızlı sol ventrikül basınç değişiminin başlamasına yol açar. IVGZ ölçümü sample volümü mitral yaprakçıkların uçlarına yerleştirip sol ventrikül çıkış yoluna doğru, aort kapağın kapanması tespit edilene kadar kaydırmakla yapılabilir. Ayrıca continious wave (CW) doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. Aort ileri akımının bittiği nokta ile mitral diastolik akımının (E) başladığı nokta arasındadır. IVGZ genellikle deselerasyon zamanıyla (DT) paralellik gösterir. Aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması üzerine etkili bütün faktörlerden etkilenir (94). Düşük aort diastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi etkileyerek kısaltır. IVGZ uzaması sol atriyal doluş basıncı artmadan, 65-90 ms, 50 yaş üstünde 70-110 ms gibi değerler normal kabul edilir. Ventriküler kan kütlesi sabit olurken sol ventrikül diyastolik volümünde artma kavite basıncında ani ve mutlak bir azalmaya neden olur. Miyokardiyal duvar relaksasyonu ve intraventriküler basınç düşmesi devamlılık gösterdiğinden sol ventrikül basıncının sol atriyal basınçtan daha düşük hale gelmesini sağlar ve böylece IVGZ biterek mitral kapak açılır. Sol atriyum-sol ventrikül basınç gradyenti ve IVGZ' yi takiben emme etkisi erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar. Erken diyastolde E velositesinin azalma hızı (DT) ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DT mitral kapak açıldığında sol atriyum –sol ventrikül basınç

gradienti, sol atriyum kompliyansı, sol ventrikül kompliyansı, gevşeme hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardial sınırlama - gerilme ve sol –sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir (95). Basınçlar mid-diyastolde eşitlendiği anda içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal-sol ventrikül gradiyentine yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur. (A dalgası). Sol atriyum kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle pik velosite ve süre sol ventrikül boşluk kompliyansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktiliteye bağlıdır. Mitral inflow, PW doppler örnek volümünün mitral yaprakçıklarının uçları arasına yerleştirilerek kayıt edilir.



Şekil 1. Sol ventrikül doluş paterni örneği

Uzamiş Relaksasyon (grade 1):

Uzamiş gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokard iskemisi. Uzamiş gevşeme örneğinde İVGZ ve DT uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur. A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamiş gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamiş gevşeme örneğinde pvd (pulmoner ven diyastolik dalgası), E hızı ile benzerdir ve azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) artar pvs/pvd oranı artar. Pva dalga hızı ve süresi

genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamiş gevşeme örneği grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğunda izlenir.

Psödonormal Patern (grade 2):

Uzamiş gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave doppler analizinde, normal diastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır. E/A oranı 1 ile 1,5 arasındadır ve DT (deselerasyon zamanı) normaldir (160- 200 msn). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın, gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte sol ventrikül doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg nın üstü olarak belirlenmiştir (96).

Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılardan biri pulmoner ven akımı PW doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pvs dalga hızı azalır, pvd dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pva dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda LV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi sağlayabilir. İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testler geliştirilmiştir.

Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysaki gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

Geri dönüşümlü restriktif patern (Grade 3):

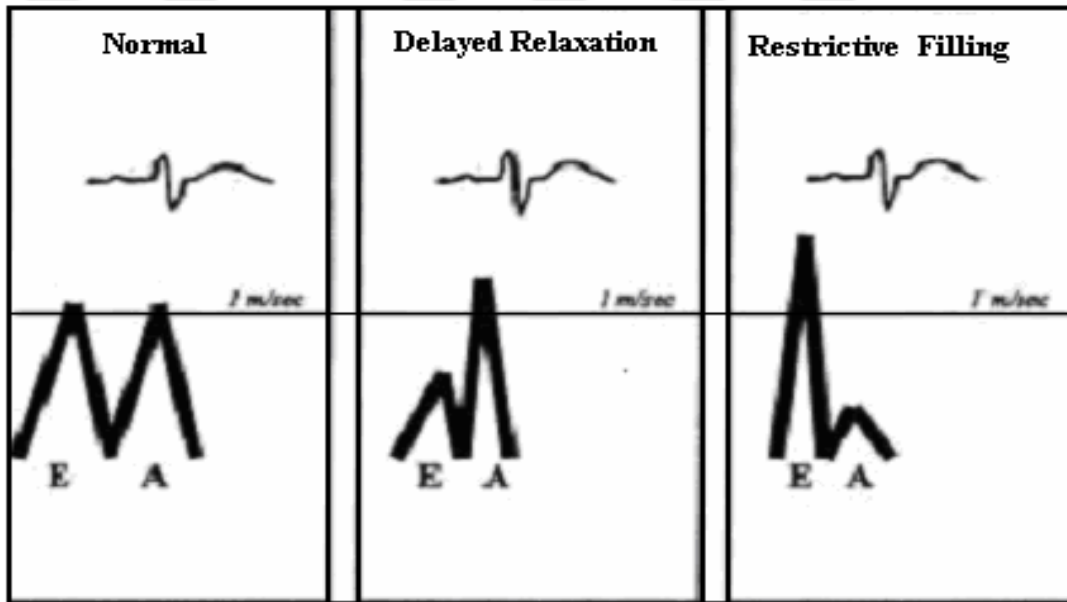
Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopatiden ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnek sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVGZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DT 'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn), azalmış A hızı ($A < E$) ve kısalmış DT (< 160 msn) ve İVGZ (< 70 msn) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı > 2 dir ve bazen 5 den büyük olabilir. Bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir.

Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern (grade 4):

Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi, sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir.

Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli çalışmalarda 25 mmHg'nın üzerinde tespit edilmiştir. Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pva ters akım kaybolması da izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik

yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basınçlı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.



Şekil 2. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması

Doku dopler kullanımı

Pulsed wave doku doppler (PWDD) tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Pulsed wave doku doppler tekniği de konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PWDD ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi

değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriör septum ve posteriyör duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PWDD ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir.

Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (97). Pulsed wave doku doppler ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1-izovolümik kontraksiyon (IVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (98). İzovolümik kontraksiyon PWDD ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “Bölgesel IVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (S') semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PWDD ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (IVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PWDD ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “Bölgesel IVR” olarak isimlendirilir.

Bölgesel IVR zamanı (IVRZ), mitral akımdan ölçülen global IVRZ'den daha kısadır (99). Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik relaksasyonu takiben, sol ventrikül

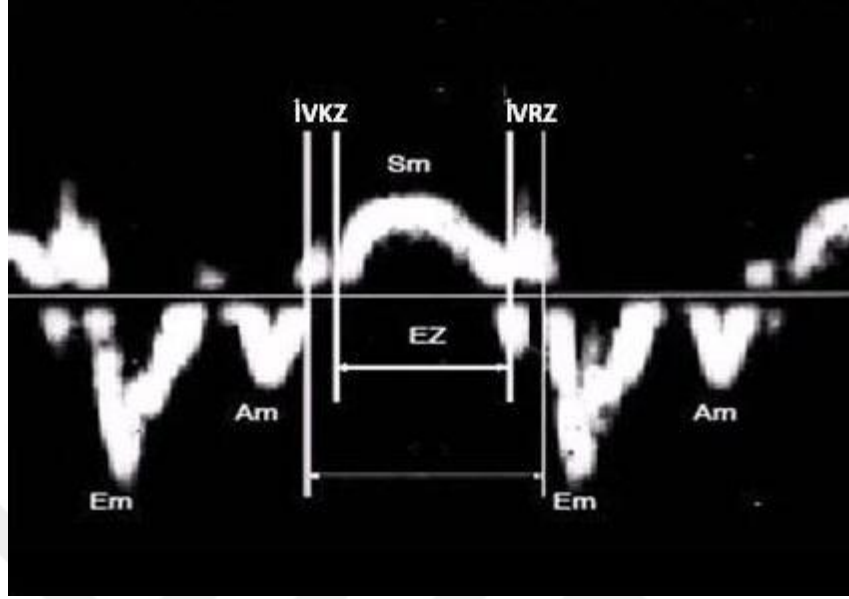
doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel IVRZ global IVRZ'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel IVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (99).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (E') apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. E' dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan E' dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (100). Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PWDD ile kaydedilen E' dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (A') oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (97). A' dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen A' dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen S' hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak S' değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. E' hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. A' hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile

septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (101).



Şekil 3. Doku doppler parametreleri

2.3. İNFLAMASYON

Aterosklerotik olayın başlangıcından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar olan her evrede inflamasyonun rolü saptanmıştır (102). Günümüzde ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Deneysel hayvan ve klinik çalışmalar, stabil angina pectoris, unstabil angina ve akut MU geçiren hastalarda yükselmiş inflamatuvar belirteçlerin varlığı ile gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler olayları öngörmedeki değerini de göstermiştir (103).

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisidir ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin arttırmaktadır. Bu durumun en önemli sebebi aterosklerotik koroner arter hastalığı ve fatal akut koroner sendrom sıklığındaki artıştır (104). Son yıllarda HT ile düşük dereceli kronik inflamasyon varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir. (105). Endotelin, anjiotensin II ve NO gibi vasküler homeostazı regüle eden maddeler üreterek vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon arasındaki dengenin sürdürülmesini sağlar. Endotel aynı zamanda pıhtılaşma faktörlerini dengeleyerek normal kan viskozitesinin sürdürülmesine yardım eder (106). Endotel

disfonksiyonu, vazomotor yanıtta bozulma (vazodilatasyonda azalma ve endotel bağımlı kontraksiyonda artma), hücre proliferasyonu, platelet adezyonu ve agregasyonu, vasküler geçirgenlik ve vasküler inflamasyonu içermektedir (107). Nitrik oksid intakt endotel tarafından üretilen vazodilatör bir ajandır. İnflamasyon sırasında üretilen reaktif oksijen radikalleri, NO 'i azaltarak ve vasküler kontraksiyonu arttırarak vasküler relaksasyonu bozarlar. Hipertansiyon; endotel disfonksiyonu, damar duvarındaki inflamasyon, düz kas hücre proliferasyonu, ekstraselüler matriks depozisyonu, hücre adezyonu ve trombüs formasyonuna katkıda bulunurlar. Yani hipertansiyon inflamatuvar bir reaksiyonda başlatıcı rol oynayabilir. Ancak inflamasyonla devam eden endotel disfonksiyonunda kan basıncını ve vasküler rezistansı arttırır. Yani inflamasyon hipertansiyonda hem neden hemde sonuç olarak etki göstermektedir (108).

Kalp yetersizliği renin-anjiyotensin-aldosteron, adrenerjik, inflamatuvar sistem gibi birçok sistemin aktive olduğu bir durum olduğundan çok çeşitli biyokimyasal değerlerde değişme meydana getirir. Plazma norepinefrin, renin, arjinin vazopressin, aldosteron, atrial ve beyin natriüretik peptid (ANP ve BNP), endotellin-1, tümör nekroz faktör (TNF), C reaktif protein(CRP), sedimentasyon hızı başlıca kötü prognostik biyobelirteçlerdir.

Oksidatif stresin göstergesi olan okside LDL ve serum ürik asit düzeyleri kötüleşen klinik durumun ve daha kısa yaşam beklentisinin habercileridir.

Düşük kolesterol, anemi, artmış ürik asit düzeyleri, insülin direnci ve kaşeksi gibi birçok durumun altındaki temel olayın subklinik inflamasyon olduğu düşünülmektedir (109).

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamızda izole hipertansiyon hastalarında diyastolik disfonksiyonun nötrofil/lenfosit oranına etkisini araştırdık.

Çalışma; Haziran 2013- Eylül 2013 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, izole esansiyel hipertansiyon tanısı ile başvuranlar arasından seçilen (50 diyastolik disfonksiyonu olan, 50 diyastolik disfonksiyonu olmayan) hastada yapıldı.

Hastalar kardiyoloji polikliniklerine başvuran kişiler arasından seçildi. Çalışma grubu seçiminde aşağıdaki kriterler uygulandı:

A-Çalışmaya alınma kriterleri:

- Hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaç alan hastalar
- 30 -70 yaş arası erkek veya kadın hastalar
- Elektrokardiyogramları normal olan hastalar
- Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder hipertansiyonu düşündüren bulgu olmayan hastalar

B- Çalışmaya alınmama kriterleri:

- Tip II diyabetes mellitüsü olan hastalar
- Koroner arter hastalığı olanlar
- Başka kardiyak hastalığı olanlar (kalp kapak hastalığı,kardiyomyopati, kalp yetmezliği, vd...)
- Üre, kreatinin yüksekliği yada böbrek yetmezliği olan hastalar
- Yakın zamanda geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olanlar
- ACEI ve ARB dışında antihipertansif tedavi alanlar
- Sigara kullanım hikayesi olanlar

Çalışma tarihleri arasında kardiyoloji polikliniklerine başvuran ve alınma kriterlerine uygun tüm kişiler değerlendirmeye alındı. Hastalara ekokardiyografi yapılarak diyastolik disfonksiyon açısından gruplandırıldılar.

Fizik muayene, poliklinik kan basıncı ölçümü, ayrıntılı özgeçmiş ve alışkanlık sorgulaması, 12 derivasyonlu EKG tüm hastalara uygulandı.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan kişilerin 10 dakika sonra tekrar kan basınçları ölçüldü.

Biyokimyasal ölçümler, en az 12-14 saatlik açlık sonrası alınan kan örneklerinde incelendi. Bütün hastaların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü.

LDL Kolesterol: Total Kol. – [(TG / 5) + HDL] formülüyle hesaplandı. BUN için 6-20 mg / dl, kreatinin için 0,6 – 1,3 mg / dl, Na için 135-153 mmol / L, K için 3,6 – 5,1 mmol / L, TG için 35 – 160 mg / dl, Total kolesterol için 120-200 mg / dl, HDL kolesterol için 30-70 mg / dl, LDL kolesterol için 60-170 mg / dl referans aralığı olarak alındı.

Hastalardan tam kan sayımı yapıldı. Otomatik kan sayımı için EDTA içeren vakumlu tüplere (%15 K3 EDTA 0.054 ml / 4.5 ml kan) antekubital venden örnek alındı ve alınan örnekler 1 saat içinde çalışıldı. Tam kan ölçümleri otomatik tam kan sayım cihazında (Mindray BC 6800) yapıldı.

Ekokardiyografi:

Tüm ekokardiyografiler Philips HD 11 xe Eko cihazı ile transtorasik olarak yapıldı. Hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda olacak şekilde, parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M Mode, C-Doppler ve doku doppleri kullanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerileri doğrultusunda; tüm ekolar aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik fonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı.

Kesintili doppler örneği apikal dört boşluk görüntüde mitral kapak uçlarına akıma paralel olarak (<20°) yerleştirilip, mitral akım trasesi elde edilerek erken mitral tepe akım hızı (E), geç mitral akım hızı (A), E/A oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı

(DT) elde edildi. Deselerasyon zamanını ölçmek için E akım hızının en yüksek noktası ile azalarak bazal çizgiye indiği nokta arasındaki süre ölçüldü.

Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. İVGZ ölçümü için örnek volümü mitral kapakçık uçlarına denk gelecek şekilde yerleştirdikten sonra transdüser sol ventrikül çıkış yoluna doğru yönlendirildi. Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek İVGZ bulundu.

Apikal dört boşluk görüntüde 5 mm'lik doku Doppler örnek hacmi mitral anulusun septal ve lateral kenarlarına yerleştirilerek ölçümler yapıldı. Sırasıyla septal, lateral ve sağ ventrikül lateral duvarların anulus hizasında erken diyastolik tepe (Em), geç diyastolik tepe (Am) ve sistolik akım tepe (Sm) hızları ölçüldü.

İSTATİKSEL ANALİZ

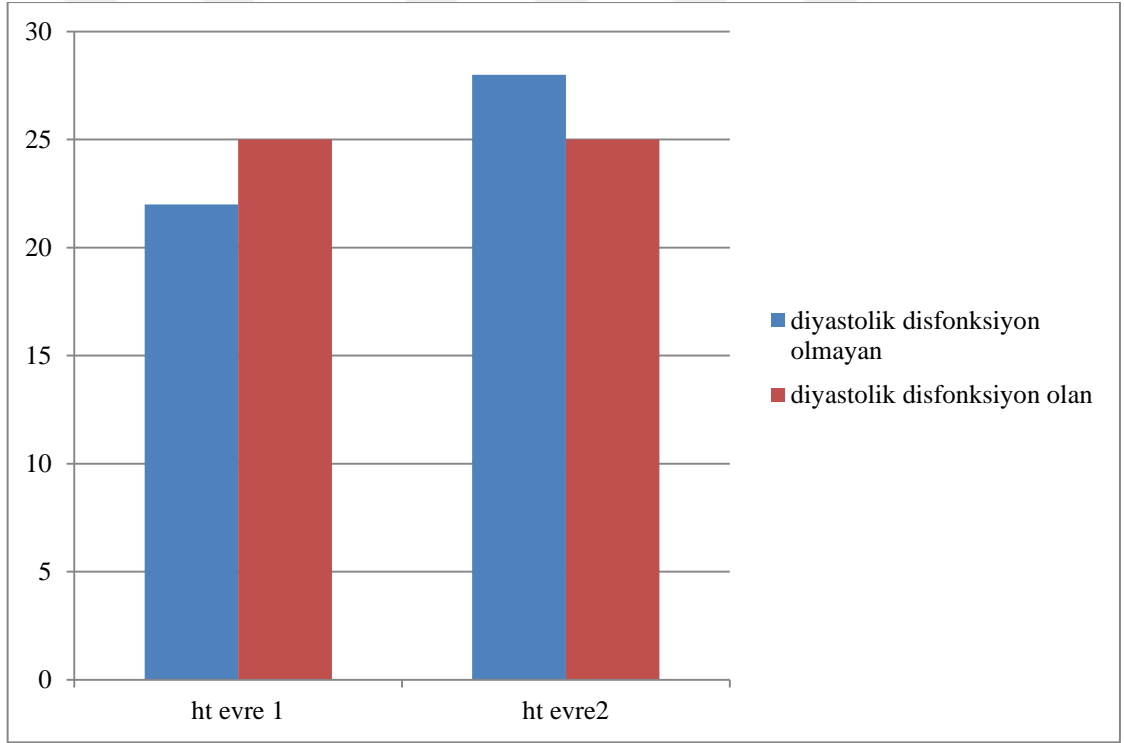
Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 16.0'a kaydedildi. Kolmogorov Simirnov testi değişkenlerin dağılımlarının normal olduğunu belirlemek için kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılımları ortalama değerleri ve standart sapmaları olarak sunulmaktadır. İki grup arasında parametrik değişkenlerin istatistiksel analizi Student t testi kullanılarak yapıldı. Parametrik olmayanlar için Mann Whitney U testi kullanıldı. Nitel değişkenler yüzdeler olarak gösterildi ve değişkenlerin korelasyonu Ki-Kare testi ile yapıldı. Değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi ayrıca Pearson ve spearsman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Olasılık katsayısı $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma, izole hipertansiyonu olup; ekokardiyografi yöntemi ile grade I sol ventrikül diyastolik disfonksiyon saptanan 50 hasta ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olmayan 50 hasta (ortalama yaş 52,6, %56 erkek) ile yapıldı.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-11).

Çalışmaya alınan 100 hastadan 47'sinde evre I hipertansiyon, 53'ünde evre II hipertansiyonu mevcuttu. Gruplar arasında hipertansiyon evresi dağılımı açısından farklılık bulunmamaktaydı (Şekil-4).



Şekil 4. Gruplar arası hipertansiyon evresi

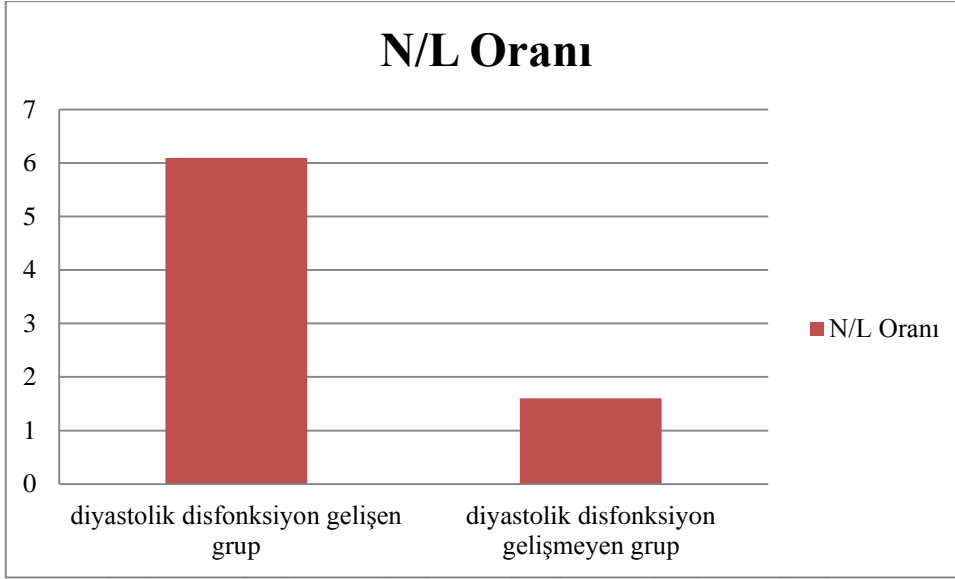
Tablo 11. Demografik, Biyokimyasal, Hematolojik özellikleri

	Diyastolik disfonksiyon olan grup n=50	Diyastolik disfonksiyonu olmayan grup n=50	P
Yaş (yıl)	54,5± 7,7	52,6± 8,2	0,228
Cinsiyet (Erkek)	19	22	0,456
Glukoz (mg/dL)	98,9± 15,3	97,3± 12,9	0,570
BUN(mg/dL)	15,4±4,1	14,4±4,3	0,241
Kreatinin(mg/dL)	0,7±0,2	0,7±0,1	0,956
LDL kolesterol(mg/dL)	113,3±32,2	104,2±29,	0,145
Total kolesterol(mg/dL)	190,6±39,1	186,3±35,8	0,566
Trigliserid(mg/dL)	157±56,1	159±55,2	0,862
HDL kolesterol(mg/dL)	45,6±13,1	47,5±10,2	0,418
Beyaz küre değeri (10³/mm³)	8,8±1,6	7,6±1,7	<0.001
N/L oranı	6,1±2,7	1,6±0,7	<0.001
CRP	4,4±1,6	3,7±0,9	0,020

(BUN:kan üre azotu, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, N/L: nötrofil/lenfosit, CRP: C reaktif protein)

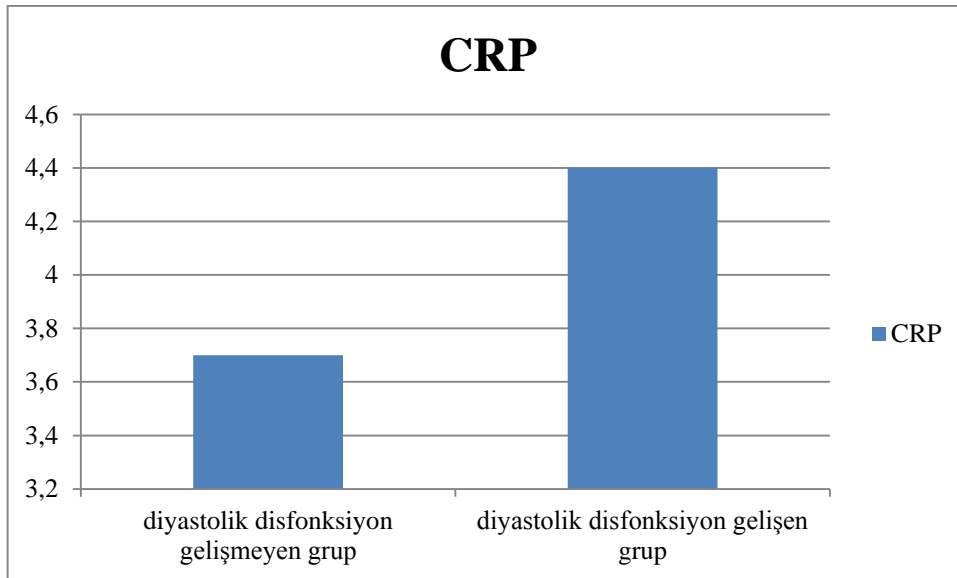
İki grup arasında açlık kan glukozu, kan üre azotu, kreatinin, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid değerleri normal referans aralığında olup; gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (Tablo-11).

Şekil 5. Diyastolik disfonksiyon ile N/L oranı ilişkisi



Diyastolik disfonksiyon gelişen grupta kronik inflamasyonun belirteci olarak kabul edilen beyaz küre ve N/L oranı oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($6,1\pm 2,7$ e karşı $1,6\pm 0,7$, $p<0,001$).

Hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyon varlığı ile N/L oranı arasında güçlü bir korelasyon vardır ($r=0,814$, $p<0,001$).



Şekil 6. Diyastolik disfonksiyon ile CRP ilişkisi

Diğer bir inflamatuvar biobelirteç olan CRP her iki grupta referans değerleri arasında olmakla birlikte; diyastolik disfonksiyon bulunan grupta diyastolik disfonksiyon bulunmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($4,4\pm 1,6$ 'e karşı $3,7\pm 0,9$, $p=0,020$)

Çalışmaya alınan hastalardan diyastolik disfonksiyon bulunan grupta 25 hasta ACEI, 25 hasta ARB kullanmaktaydı. Diyastolik disfonksiyon gelişmeyen grupta 27 hasta ACEI, 23 hasta ARB kullanmaktaydı. Gruplar arasında antihipertansif ilaç kullanımı açısından farklılık yoktu.

Ekokardiyografik incelemelerde her iki hasta grubunda LV sistolik çap, LV diyastolik çap, ejeksiyon fraksiyonu, posterior duvar kalınlığı, septum kalınlığı, sol atrium ve aort kökü çapları ölçümlerinde anlamlı farklılık yoktu. Her iki grubun ölçümleri normal değer aralığındaydı (tablo-12).

Tablo 12. Ekokardiyografik Parametreler

	Diyastolik disfonksiyon olan grup (n=50)	Diyastolik disfonksiyon olmayan grup (n=50)	P
LV sistolik çap (cm)	3,0±0,4	2,9±0,3	0,370
LV diyastolik çap (cm)	4,5±0,5	4,6±0,3	0,693
LV Septum kalınlığı (cm)	0,9±0,09	0,9±0,1	0,217
LV posterior duvar kalınlığı (cm)	0,9±0,09	0,9±0,08	0,193
Ejeksiyon farksiyonu(%)	62,9± 3,1	65,8± 4,7	0,121
Sol atrium çapı (cm)	3,4±0,4	3,5±0,3	0,490
Aort kökü çapı (cm)	2,9±0,3	2,9±0,3	0,227

Tablo 13. Mitral akım doppler parametreleri dağılımı

	Diyastolik disfonksiyon olan grup (n=50)	Diyastolik disfonksiyon olmayan grup (n=50)	P
E dalgası (m/s)	69,5±18,5	94,6±16,8	<0.001
A dalgası (m/s)	96,9±20,6	71,1±12	<0.001
E/A	0,7±0,1	1,1±0,1	<0.001
DT (msn)	305,3±55,2	185,3±29	<0.001
IVGZ	122±18,1	72,5±7,7	<0.001

(DT: deselerasyon zamanı, IVGZ: izovolumetrik gevşeme zamanı)

Diyastolik disfonksiyonu olan grubun pulsed wave doppler mitral akım parametreleri evre I diyastolik disfonksiyon ile uyumluydu. E/A oranı, DT, IVGZ değerleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu (tablo-13).

Mitral kapak doku doppler parametreleri diyastolik disfonksiyon gelişen grupta evre I diyastolik disfonksiyon ile uyumluydu. Diyastolik disfonksiyon olmayan grubun değerleri normal aralıktaydı.

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biri olup, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi belirgin artırmaktadır. Kan basıncının uzun süre yüksek seyretmesi, kalpte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin en önemli nedenidir. Sol ventrikül diastolik kompliyans bozukluğu ilk ortaya çıkan fonksiyonel bozukluktur (75).

Diastolik kalp yetersizliğinin en sık sebebi hipertansiyondur. Diastolik kalp yetmezliği olan hastalarda yavaş gevşeyen ve katılaşmış sol ventrikül ya uygun şekilde distansiyona gelememektedir ya da ancak yükselmiş dolum basınçlarında gereken distansiyon düzeyine ulaşabilmektedir. Bu durum atrial aritmiler veya daha hızlı kalp atım hızlarında sol ventrikül atım hacminin artırılmamasına ve buna bağlı olarak azalmış egzersiz kapasitesiyle ortaya çıkan semptomlar ile sonuçlanmaktadır (110).

Diastolik kalp yetmezliği olan hastaların tanınması, bu hastaların neredeyse sistolik kalp yetmezliği olan hastalar kadar kötü prognoza sahip olmaları ve diastolik disfonksiyona sahip asemptomatik hastaların bile istenmeyen kardiyovasküler olaylar yönünden artmış risk altında bulunmaları nedeni ile önemlidir (110).

Son yıllarda HT ile düşük dereceli kronik inflamasyon varlığı arasında bir ilişki gösterilmiştir (111). İnflamasyonun, HT'nin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Ancak, şu iyi bilinmektedir ki, belli endotelial fonksiyon anormallikleri HT'e yol açabilir ve HT'nin kendisi de endotelial fonksiyonları negatif yönde değiştirebilir (112,113). Daha önceleri yumuşak fiziksel bir bariyer olarak bilinen adventisyanın, artık HT'in patofizyolojisine önemli role sahip serbest oksijen radikalleri için önemli bir kaynak olduğu bilinmektedir.

Hipertansif farelerin adventisyalılarında artmış sayıda inflamasyon hücreleri belirlenmiştir. Aynı zamanda hipertansif fare modellerinde kandaki lenfosit ve monosit sayılarının arttığı, artmış ve aktive olmuş bu monosit ve lenfositlerin endotelial hücrelere yapıştığı kanıtlanmıştır (114).

Dorfells ve arkadaşları (ark) hipertansif hastalarda, hipertansif olmayanlara oranla periferik kan monositlerinden IL-1 ve TNF- α 'nın salınımının attığını ispatlamışlardır

(112,115). Bununla birlikte HT'nin, TNF- α aktivasyonuna öncülük ettiği ve TNF- α 'nin de IL-6, MCP-1, VCAM-1 ve ICAM-1 moleküllerini kodlayan genlerin transkripsiyonuna yol açtığı gösterilmiştir (116,117).

Esansiyel HT'li hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla inflamatuvar bir belirteç olan CRP'nin yüksek olduğu gösterilmiştir (118). Ayrıca yakın geçmişte yayımlanan birçok çalışmada, pre-HT evresindeki hastalarda, normotansif deneklerle karşılaştırıldığında, daha yüksek hs-CRP seviyelerinin varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar inflamasyon/HT ilişkisinde daha fazla destek sağlamıştır (119-121). HT ve artan TNF- α arasındaki potansiyel ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bunların çoğunda HT varlığı ile TNF- α düzeyleri arasında korelasyon olduğu belirtilmiştir (122,123). ATTICA çalışmasında diğer tüm etken faktörlerden (yaş, vücut kitle indeksi, kan lipidleri, glukoz) bağımsız olarak yükselmiş TNF- α seviyeleri ve pre-HT arasındaki pozitif ilişki gösterilmiştir (124).

İnflamasyon ile endotel disfonksiyonu arasında da ilişki olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Endotel hücreler, makrofajlar ve T-hücrelerince üretilen IL-6 inflamatuvar yanıtta yer alan bir sitokindir. IL-6 salınımı periferik vasküler direnç artışı, endotel disfonksiyonu ve artmış HT riski ile birlikte (125). Birkaç tane olumsuz sonuca rağmen, genel fikir, IL-6 ve HT arasında pozitif bir ilişki olduğu şeklindedir. Ancak bu birliktelik HT ve CRP arasındaki kadar güçlü değildir (126). Monosit, makrofaj ve lenfositler tarafından salgılanan IL-10 güçlü bir antiinflamatuvar sitokindir. Pinderski LJ ve arkadaşları, özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası verilen antiinflamatuvar tedavi sonrası Th1'in Th2'ye dönüşümü, köpük hücresinde monosit/makrofaj fonksiyon değişikliği, IL-10 artışı ve İNF- γ azalması sonucunda aterosklerotik sürecin yavaşladığı hatta gerilediğini göstermişlerdir.

İmtiaz ve ark. yaptığı çalışmada; N/L oranı diyabetik ve hipertansif hastalarda anlamlı yüksek bulunmaktadır. Buda inflamasyonun; endotelden salınan nitrik oksit ve prostasiklinin vazodilatasyon, antitrombosit ve antiaterojenik fonksiyonlarını engellemesine bağlı gelişen; endotel disfonksiyonuna bağlanmıştır (127). Demir M.'nin dipper ve non-dipper HT olan hastalarda inflamatuvar belirteç olarak N/L oranını karşılaştırdığı bir çalışmada; non-dipper HT olan hastalarda N/L oranının dipper HT

olanlara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. N/L oranı ile kan basıncı yüksekliği arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (128).

Çalışmamızda izole esansiyel hipertansiyonu bulunan hastalarda bir inflamatuvar biyobelirteç olarak kullanılmakta olan nötrofil/lenfosit oranı ile diyastolik disfonksiyon gelişimi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Epidemiyolojik olarak benzer iki gruptan; diyastolik disfonksiyon olan hastalarda N/L oranı diyastolik disfonksiyonu olmayan gruba göre anlamlı yüksekti. Ayrıca, N/L oranı ile diyastolik disfonksiyon varlığı arasında güçlü pozitif bir korelasyon bulunmaktaydı.

Daha önce yapılmış birçok çalışmada N/L oranı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir (129). Buna paralel olarak kalp yetmezliğinde, stabil angina pektoriste, akut koroner sendromlarda prognozun bağımsız bir belirteci olduğu ortaya konmuştur (130-132).

İnflamatuvar sürece bağlı; intersitisyel alanda kollajen depolanması, kardiyak fibrozise neden olmaktadır. Kardiyak fibroziste miyokardiyal stiffness (sertlik) ve diyastolik disfonksiyon ile sonuçlanmaktadır (133-135). Bazı çalışmalarda düşük dereceli sistemik inflamasyon ile yüksek arteriyal stiffness ve ilerleyen süreçte ventriküler stiffness ile diyastolik yetmezlik arasında ilişki bulunmuştur (136-140).

Vasan ve ark. yaptığı çalışmada; kardiyak remodelingde inflamatuvar yolağın çok güçlü bir etken olduğu, CRP, IL-6, TNF- α gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerin güçlü bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Yine aynı çalışmalarında gelecekte gelişebilecek kalp yetmezliği açısından prediktör birer belirteç oldukları gösterilmiştir(141).

Masiha ve ark. yaptığı bir çalışmada; inflamatuvar belirteçler ile hipertansif hastalarda LV hipertrofisi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. High sensitif CRP, E-selektin gibi inflamatuvar mediyatörler; hipertansif olup diyastolik disfonksiyon olanlarda, hipertansif olup diyastolik disfonksiyon olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur (142)

Renin-anjiyotensin –aldosteron sistemi LV diyastolik disfonksiyonu gelişmesi ve bunun kalp yetmezliğine ilerlemesi sürecinde önemli rol oynamaktadır. Parakrin ve otokrin sinyallerle aktiflenen RAA sisteminin etkisiyle LVH ve miyokardiyal fibrozis

gelişmektedir (143,144). Son çalışmalarda RAA sisteminin; miyokardiyal ve vasküler inflamasyona neden olan sitokinlerin ve kemokinlerin salınım ve aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Bu doku inflamasyonu, miyokardiyal fibrozise sebep olmakta; LV yapı ve geometrisini değiştirmekte, diyastolik disfonksiyon gelişmesine sebep olabilmektedir.

Nötrofil/lenfosit (N/L) oranının 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 (146,147). ST yükselmeli miyokart enfarktüsülü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde de N/L oranının uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir (148). Sönmez O. ve ark.'nın SYNTAX skorlaması kullanarak yaptıkları çalışmada; stabil angina pektoris olan hastalarda N/L oranı ile koroner arter lezyon yaygınlığı ve kompleks lezyonlar açısından karşılaştırdılar. Yüksek SYNTAX skoru olan hastalarda N/L oranı yüksek olarak buldular (149).

Primer koroner girişim yapılmış hastalarda da artmış N/L oranı hastane içi istenmeyen olayların artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (147). Tamhane U. ve ark.'nın ST yükselmeli MI ve non-ST yükselmeli MI olan hastalarda N/L oranı ile hastane içi ve 6. Ayda mortaliteyi araştırdıkları çalışmada; N/L oranı yüksek olanlarda hem hastane içi hem de 6. Ay sonunda daha yüksek mortalite bulunmuştur. Bu artışın inflamatuvar stressin neden olduğu bir sonuç olduğu düşünülebilir. Bunun yanında diğer çalışmalarda yine primer girişim yapılmış hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilişki tespit edilmiştir (150). Şarlı ve ark.'ları Kawasaki, takayasu ve Behçet hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi olan koroner arter ektazinin N/L oranına etkisini araştırdıkları çalışmalarında; normal koroner artere sahip olanlara göre N/L oranını koroner arter ektazisi olan grupta anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (151). Demirkol S ve ark.'nın sendrom X'li hastalarda korotis-intima media kalınlığı ve N/L oranını karşılaştırdıkları çalışmada N/L oranı ile korotis-intima media kalınlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu ilişki sendrom X etyopatogenezinde endotel disfonksiyonu olabileceğini düşündürmektedir (152). Endotel disfonksiyonu KAH göstergesidir. Yapılan birçok çalışmada endotel disfonksiyonu ile KAH'ın ciddiyeti arasında ilişki

olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığı da diyastolik disfonksiyonun önemli bir nedenidir. Yüksek N/L oranın sahip hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişiminin nedenlerinden biri de altta yatan subklinik KAH varlığı olabilir.

Daha önce Masiha ve ark. yapmış oldukları çalışmada da sonuçlarımız ile uyumlu şekilde diyastolik disfonksiyonu olan hipertansiflerde diyastolik disfonksiyonu olmayanlara göre CRP, E-selektin gibi inflamatuvar biyobelirteçler daha yüksek bulunmuştu (142). Bizim çalışmamızda da diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda N/L oranının yüksek olması kronik inflamasyonun diyastolik disfonksiyon gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Bu ilişkiyi açıklayabilecek muhtemel patofizyolojik mekanizmalar şunlardır:

1) Hipertansiyonun hem nedeni hemde sonucu olarak kabul edilen inflamasyon kardiyak fibroze sebep olarak; sol ventrikül kompliyansın bozabilir ve diyastolik disfonksiyon gelişimine neden olabilir.

2) N/L oranı artmış hastalarda gece kan basıncında yeterli düşüşün olmaması bu hastalarda diyastolik disfonksiyon gelişimine yol açabilir.

3) Hipertansiyon gelişiminde önemli rolü olan RAA sistemi, miyokardiyal ve vasküler inflamasyona neden olan sitokinlerin ve kemokinlerin salınımını tetikleyerek aynı zamanda diyastolik disfonksiyon gelişimine yol açabilir.

4) İnflamatuvar ortam klinik/subklinik KAH gelişimine katkı sağlayarak diyastolik disfonksiyon gelişimine yol açabilir.

Sonuç olarak; N/L kolay ulaşılabilir bir inflamasyon belirteçi olarak hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonu varlığını tahmin etmede kullanılabilir.

6. SONUÇLAR

Ekokardiyografi yöntemi ile Grade I sol ventrikül diyastolik disfonksiyon saptanan izole esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kanda N/L oranı düzeyine bakılması ile ilgili çalışmanın sonuçları;

1. İzole esansiyel hipertansiyon hastalarında N/L oranı ile diyastolik disfonksiyon gelişimi arasında güçlü bir ilişkili olduğu bulunmuştur.
2. Kardiyovasküler hastalık açısından yüksek riskli hasta gruplarının saptanmasında önemi çok iyi bilinen bir inflamatuvar belirteç olan yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri ile de diyastolik disfonksiyon arasında anlamlı ilişkili olduğu saptanmıştır.
3. Diyastolik disfonksiyon sol ventrikül hipertrofisi gelişmesinden, aterosklerotik hastalıktan ve hipertansiyonla ilişkili sistolik kalp yetmezliğinden önce olabilir. Bu yüzden N/L oranı yüksekliği esansiyel hipertansiyonlu hastaların, kalp yetmezliğine gidişatını belirlemede biyokimyasal bir belirteç olabilir.

KAYNAKLAR

1. Macedo ME, Lima MJ, Silva AO, Alcantara P, Ramal-hinho V, Carmona J. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in portugal: the PAP study. *Journal of Hypertension* 2005;23:1661-1666.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-1442.
3. Öngen Z. Çözümü Zor Bir Toplumsal Sorun: Hipertansiyon. *Klinik Gelişim* 2005;18:4-7.
4. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1564-74.
5. Vasan RS., Levy D.: Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction; prevalence and mortality in a population-based cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33: 1948-1955
6. Anker SD, von Haehling S (2004) Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 90: 464–470.
7. Mann DL (2002) Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 91: 988–998
8. Aukrust P, Ueland T, Muller F, Andreassen AK, Nordoy I, et al. (1998) Elevated circulating levels of C-C chemokines in patients with congestive heart failure. *Circulation* 97: 1136–1143.
9. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, et al. (2001) Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 103: 2055–2059.
10. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.

11. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91
12. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000;101:329-35
13. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Gren LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Rochella EJ. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-52.
14. Guilbert JJ. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16:230
15. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25:305-13.
16. Cooper RS: Geographic patterns of hypertension: a global perspective. Izzojl, Black HR (eds): *Hypertension Primer: The Essentials of high blood pressure* (2nd ed). Am Heart Assn, Dallas TX, 1999 p 224-5
17. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. *İstanbul Türkiye*.2003;12-4.
18. Kumar KV, Das UN. Are free radicals involved in the pathobiology of human essential hypertension? *Free Radic Res Commun* 1993;19:59-66
19. Galhoun DA, Oparil S: Gender and blood pressure. Izzo JL, Black HR (eds): *Hypertension Primer; The essentials of high blood pressure* (2 nd ed).AM Heard Assn, Dallas TX, 1999p 229-32
20. Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark: Erişkinlerde kan basıncı; 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastaları ile bazı etkenlerle ilişkisi: *Türk Kardiyoloji Derneği: Ar*. 1999; 27: 136-43
21. Onat A, Dursunolu D, Sansoy V: Relatively high coronary death and event rates in Turkish women; Relation to three major risk factors in five-year, 69-77 follow-up of cohort. *Int J. Cardiol* 1997; 61

22. Gorlin R. Hypertension and ischemic heart disease: the challenge of the 1990s. *Am Heart J* 1991; 121: 658-663
23. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4
24. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JJ, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
25. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545.
26. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995;60:48-51.
27. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th edition. McGraw Hill. New York. 2001;vol 2,1414-1430
28. Corry DB, Tuck ML. Endocrine aspects of hypertension. In Becker KL, ed. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001: 791-805.
29. Gillman MW, Ellison RC. Childhood prevention of essential hypertension. *Pediatr Clin North Am*. 1993;40:179-94
30. Rocchini AP. Obesity Hypertension. *AJH* 15: 50S-52S, 2002.
31. Marmot MG, Elliot P, Shipley MJ, et al. Alcohol and blood pressure: the INTERSALT study. *BMJ* 1994; 308:1263-7.
32. Camargo CA, Rimm EB: Epidemiologic research on moderate alcohol consumption and blood pressure. *Alcohol and cardiovascular system, research monograph 31*. Bethesda, MD: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism 1996; 25-62
33. Kaya A. Hipertansiyonda nonfarmakolojik tedavi. *Hipertansiyon Kurs Kitabı* Konya 2000; 99-112.
34. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.

35. Schorr U, Distler A, Sharma AM. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate rich mineral water on blood pressure and metabolic parameters in elderly normotensive individuals: a randomized double blind crossover trial. *J Hypertens* 1996;14:131-5.
36. Geleijnse JM, Witteman JCM, den Breeijen JH, et al. Dietary electrolyte intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam study. *J Hypertens* 1996;14:737-41.
37. Sasaki S, Zhang X-H, Kestelott H. Dietary sodium, potassium, saturated fat, alcohol and stroke mortality. *Stroke* 1995;26:783-9.
38. Mac Gregor GA, Sever PS. Salt-overwhelming evidence but still no action: can a consensus be reached with the food industry. *Br Med J* 1996;312:1287-9.
39. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992;72:231-300
40. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
41. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, et al. Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys. *Am J Med* 1972;52:584-94.
42. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
43. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1989; 11: 75-89.
44. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, et al. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993;87:705-19.
45. Folkow B. "Structural factor" in primary and secondary hypertension. *Hypertension* 1990;16:89-101.
46. Oğuz A. Renin anjiyotensin sistemi. In: Oğuz A, editör. Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde, önlenmesinde ve tedavisinde doku renin anjiyotensin sistemi. İstanbul: Mas Matbaacılık; 2002.
47. Berry C, Touyz R, Dominiczak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2337-65.

48. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
49. Williams GH, Fisher NDL, Hunt SC, et al. Effects of gender and genotype on the phenotypic expression of nonmodulating essential hypertension. *Kidney Int* 2000;57:1404.
50. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oigonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5
51. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
52. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79.
53. Nava E, Luscher TF. Endothelium-derived vaso-active factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J Hypertens* 1995;13 (suppl 2):S39-48.
54. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J HypLevin ER. Endothelins. N Engl J Med* 1995;333:356-63. *ertens* 1999;12 (part1):8-15.
55. Schneider M; Hilgers KF, Arnfried U, et al. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13:579-585.
56. Rossi GP, Colonna S, Pavan E, et al. Endothelin-1 and its mRNA in the wall layers of human arteries at vivo. *Circulation* 1999;99:1147-1155
57. Deedwania PC. Endotelium: A new target for cardiovascular therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:67-70
58. Scheider MP, Hilgers KF, Klingbeil AU, John S, Veelken R, Schneider RE. Plasma endothelin is increased in early essential hypertension. *Am J Hypertension* 2000;13:579-585.
59. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983;53:96–104.
60. 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. OS.

61. Mancia G, Omboni S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, Hoogma RP. Twenty-four hour ambulatory blood pressure in the *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* study. *J Hypertens* 2001;**19**: 1755–1763
62. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2001;**19**:1981–1989
63. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005;**45**:499–504.
64. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005;**45**:240–245.
65. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006;**354**:2368–2374.
66. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992;**10**:385–391.
67. Mancia G, Omboni S, Ravogli A, Parati G, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure monitoring in the evaluation of antihypertensive treatment: additional information from a large data base. *Blood Press* 1995;**4**: 148–156.
68. 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. *Hypertension* 2005;**46**:156–161.
69. El-Tamimi H, Mansour M, Pepine CJ, Wargovich TJ, Chen H. Circadian variation in coronary tone in patients with stable angina. Protective role of the endothelium. *Circulation* 1995;**92**:3201–3205.
70. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens* 1993;**11**:1133–1137.

71. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Quarti- Trevano F, Grassi G, Sega R. Long term prognostic value of blood pressure variability in the general population: result of the PAMELA study. *Hypertension* 2007
72. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of outof-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004;**22**:1663–1666.
73. 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. 46
74. Conroy RM, Menotti A, Graham IM, et al. Estimation of ten year risk of total cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 987-1003.
75. 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. 46
76. Liao Y Cooper RS, McGee DL, Mensah G, Ghali JK. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults *JAMA* 1995; 273:1529-7
77. Messerli FH, Grodzicki T. Hypertension, left ventricular hypertrophy, ventricular arrhythmias and sudden death. *Eur Heart J* 1992; 13 Suppl D: 66-9.
78. Lorell BH: Transition from hypertrophy to failure. *Circulation* 1997, 96: 3824 -7
79. Al-Khadra, A: Hypertensive left ventricular hypertrophy: A review. *J Saudi Heart Ass* 1998,10:132- 8
80. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998, 19: 990 – 1003
81. Brooks WW, Bing OHL, Robinson KG, et al: Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on myocardial fibrosis and function in hypertrophied and failing
82. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003,21: 1011-53.

83. Redfield M. Heart Failure with Normal Ejection Fraction. In Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E; eds. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Eighth Edition. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008:641-664
84. Paulus WJ., Tschöpe C., Sanderson JE, et al: How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. European Heart Journal 2007;28: 2539-2550
85. Borlaug BA., Paulus WJ.: Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and treatment. European Heart Journal 2011: 32: 670-679
86. Jessup, Abraham WT., Chin MH, et al: 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation Circulation 2009; 119: 1977-2016
87. Redfield MM., Jacobsen SJ., Burnett JC Jr, et al.: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202
88. Mandinovic L, Eberil FR, Seiler C, Hess OM: Diastolic heart failure cardiovascular 2000; 45:813-25
89. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H ve ark: Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasında ki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımla değerlendirilmesi. Türk Kardiyoloji Dern Araş 2001;29:173-80
90. Rossvoll O, Hatle LK: Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation of left ventricular diastolic pressures. J Am Coll Cardiol 1993;21:1687-96

91. Sohn D-W, Chin I-H, Lee D-J, et al: Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80
92. Uematsu M, Miyatake K, Tanaka N, et al. Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction; detection by two dimensional tissue doppler imaging technique *J Am Coll Card.* 1995;26:217-23
93. Brun P, Triboilloy C, Duval AM, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation; a color M mode doppler analysis *J Am. Coll. of cardiology* 1992;20:420-32
94. Kitabake A; Inoue M, Asao M, Tanouchi J, Masuyama T, Abe H, Morita H, Seanda S, Transmitral blood flow reflecting diastolic behaviour of the Left ventricle in the health and disease study by pulsed doppler technique. *Jpn. Circ. J:* 1982;46:92
95. Little WC, Ohno M, Kitzman DW, et al. Determination of left ventricular chamber stiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling, *Circ.* 1995;92:1933-9
96. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am. Heart Jour.* 1994; 128:293
97. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.
98. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.
99. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49G-57G.

100. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
101. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52
102. Frohlich ED. Potential mechanisms explaining the risk of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987;59(2):91-7.
103. Novo S, Abringnani MG, Corda M, Strano A. Cardiovascular structural changes in hypertension: possible regression during long-term antihypertensive treatment. *Eur Heart J* 1991;12(Suppl G):47-52.
104. Farkas K, Kolossvary E, Jarai Z, Nemcsik J, Farsang C. Noninvasive assessment of microvascular endothelial function by laser doppler flowmetry in patients with essential hypertension. *Atherosclerosis* 2004;173(1):97-102.
105. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):317-23.
106. Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in Hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15:152-158
107. Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci.* 2007;112:375-384
108. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 2001;104:365-372
109. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2301-2309
110. Christopher PA. Diastolic heart function. In: Murphy JG, Lloyd MA (eds), *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook* (third ed.) Mayo Clinic Scientific Pres. 2008: 1087-8.

111. Lekakis JP, Papathanassiou S, Papaioannou TG, et al. Oral L-arginine improves endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2002;86(2-3):317-23.
112. Burnett JC Jr. Coronary endothelial dysfunction in the hypertensive patient: from myocardial ischemia to heart failure. *J Hum Hypertens* 1997;11(1):45-9.
113. Pagano PJ, Clark JK, Cifuentes-Pagano ME, Clark SM, Callis GM, Quinn MT. Localization of a constitutively active phagocyte-like NADPH oxidase in rabbit aortic adventitia: enhancement by angiotensin II. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(26):14483-8.
114. Mervaala EM, Müller DN, Park JK, et al. Monocyte infiltration and adhesion molecules in a rat model of high human renin hypertension. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2):389-95.
115. Dörffel Y, Lätsch C, Stuhlmüller B, et al. Preactivated peripheral blood monocytes in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999;34(1):113-7.
116. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000;55(4):221-32.
117. Lemarie CA, Esposito B, Tedgui A, Lehoux S. Pressure induced vascular activation of nuclear factor-kappa B: role in cell survival. *Circ Res* 2003;93(3):207-12.
118. Renaudin C, Bataillard A, Sassard J. Partial transfer of genetic hypertension by lymphoid cells in Lyon rats. *J Hypertens* 1995;13(12 Pt 2):1589-92.
119. Chung NA, Beevers DG, Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension. *Blood Pres* 2004;13(3):183-9.
120. Mc Eniery CM, Wilkinson IB. Large artery stiffness and inflammation. *J Hum Hypertens* 2005;19(7):507-9.
121. Mc Carron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):2491-7.

122. Okamura T, Moriyama Y, Kadowaki T, Kanda H, Ueshima H. Non-invasive measurement of brachial-ankle pulse wave velocity is associated with serum C-reactive protein but not with alphatocopherol in Japanese middle-aged male workers. *Hypertens Res* 2004;27(3):173-80.
123. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20(12):2407-14.
124. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Oshima T, Chayama K. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(25):1954-62.
125. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1994;8(3):533-87.
126. Mc Carron RM, Wang L, Siren AL, Spatz M, Hallenbeck JM. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994;267(6 Pt 2):2491-7.
127. Fauzia Imtiaz. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med*. 2012; 5: 2.
128. Demir M. The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Non-dipper Hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2013;6:4
129. Chang JA, Froelicher VF. Clinical and exercise test markers of prognosis in patients with stable coronary artery disease. *Curr Probl Cardiol* 1994;8(3):533-87.
130. Horne BD, Anderson JL, John JM et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1638 –1643.
131. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102(6):653– 657.

132. Uthamalingam S, Patvardhan EA., Subramanian S et al. Utility of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Outcomes in Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol* 2011;107(3):433-8.
133. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27–31.
134. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med.* 2004;55:373–94.
135. Nicoletti A, Michel JB. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc Res.* 1999;41:532–43.
136. Siwik DA, Colucci WS. Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium. *Heart Fail Rev.* 2004;9:43–51.
137. Yambe M, Tomiyama H, Hirayama Y, et al. Arterial stiffening as a possible risk factor for both atherosclerosis and diastolic heart failure. *Hypertens Res.* 2004;27:625–31.
138. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation.* 2003;107:714–20.
139. Pirro M, Schillaci G, Savarese G, et al. Low-grade systemic inflammation impairs arterial stiffness in newly diagnosed hyper-cholesterolaemia. *Eur J Clin Invest.* 2004;34:335–41.
140. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension.* 2005;46:185–93.
141. Vasan RS; et al for the Framingham Heart Study. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction; The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486-91

142. Masiha S, Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women. *J Hum Hypertens* 2013 JAN;27(11):13-17
143. Chinnaiyan, K. M., Alexander, D. and McCullough, P. A. (2005) Role of angiotensin II in the evolution of diastolic heart failure. *J. Clin. Hypertens.* 7, 740–747
144. Dzau, V. J. (1993) Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern. Med.* 153, 937–942
145. Kai, H., Kuwahara, F., Tokuda, K. and Imaizumi, T. (2005) Diastolic dysfunction in hypertensive hearts: roles of perivascular inflammation and reactive myocardial fibrosis. *Hypertens. Res.* 28, 483–490
146. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7.
147. 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.
148. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglues 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
149. Sönmez O, Relation of neutrophil -to- lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013 Jul: 31
150. Sahin DY, Elbasan Z, Gür M, Yildiz A, Akpınar O, İcen YK, Türkoglu C, Tekin K, Kuloglu O, Cayli M. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Angiology.* 2012 Jul

151. Sarli B, Baktir AO, Akpek M Reply to Letter to the Editor Entitled "Assessment of Association Between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Coronary Artery Ectasia" by Dr Yalcinkaya. *Angiology*. 2013 Jul 26.
152. Demirkol S, Balta S, Unlu M, Arslan Z, Cakar M, Kucuk U. Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients With Cardiac Syndrome X and Its Association With Carotid Intima-Media Thickness. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012 Nov 26.

