

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**PRİMER HİPERTANSİYONDA OTONOM NÖROPATİNİN
HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

S.Ahmet AY

Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

ANKARA 2012

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI

**PRİMER HİPERTANSİYONDA OTONOM NÖROPATİNİN
HİPERTANSİYON KOMPLİKASYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

S.Ahmet AY

Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

TEZ DANIŞMANI

Fatih BULUCU
Doç. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA

2012

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürlüğüne;

“Primer Hipertansiyonda Otonom Nöropatinin Hipertansiyon Komplikasyonları
Üzerine Etkisinin araştırılması” konulu bu çalışma jürimiz tarafından İç
Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih BULUCU
Asil Üye(Başkan) : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM
Asil Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Cihan TOP
Asil Üye : Doç. Dz. Tbp. Kd. Alb. Fatih BULUCU
Yedek Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Bayram KOÇ

ONAY:

Hv.Tbp.Kd.Ütğm. S.Ahmet AY’ın 25.06.2012 tarihinde savunduğu bu tez
Akademi Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş
ve kabul edilmiştir.

Sadettin ÇETİNER
Prof. Hv. Tbp. Tümgeneral
Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı
ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

“Primer Hipertansiyonda Otonom Nöropatinin Hipertansiyon Komplikasyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması” konulu uzmanlık tezi Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı’nın 27 Ocak 2010 tarih ve 3700-56-10/1601 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Konunun belirlenmesi ve çalışmanın yürütülmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen tez yöneticim Doç.Dz.Tbp.Kd.Alb. Fatih BULUCU’ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman hekim olarak yetişmem için değerli katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM olmak üzere, Prof.Tbp.Tuğg. Fikret ARPACI’ya, Prof.Tbp.Tuğg. Sait BAĞCI’ya, Prof.Tbp Kd.Alb. Bayram KOÇ’a, Doç. Dz. Kd. Alb. Fatih BULUCU’ya, Doç. Tbp. Yb. İlker TAŞÇI’ya, Doç. Dz Tbp. Yb. Gökhan ERDEM’e, Yrd. Doç.Tbp. Bnb. Erol ARSLAN’a, Yrd. Doç.Tbp. Bnb. Nuri KARADURMUŞ’a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, asistanları, hemşireleri ve klinik çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamın gerçekleşmesinde büyük destek ve yardımlarından dolayı Doç. Tbp. Alb. Turgay ÇELİK’e, Tbp. Kd. Ütğm. Murat KARAMAN’a, Hv. Tbp. Kd. Ütğm. Şevket BALTA’ya ve Tbp. Kd. Ütğm. Ümit YOLCU’ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca sabır ve hoşgörüsü ile hayatımı güzelleştiren ve sevgisi ile bana güç veren sevgili eşim Nurgül AY’a, kızım Yağmur AY’a ve oğlum Levent AY’a sonsuz şükranlarımı sunarım.

S.Ahmet AY

Hv.Tbp.Kd.Ütğm.

Ankara, 2012

ÖZET

Hv. Tbp. Kd. Ütğm. S.Ahmet Ay “Primer Hipertansiyonda Otonom Nöropatinin Hipertansiyon Komplikasyonları Üzerine Etkisinin Araştırılması” Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2012.

Giriş ve Amaç: Kalbin otonom fonksiyon bozukluğu (KOFB) hipertansiyon (HT) etyopatogenezinde suçlanan önemli faktörlerden biridir. KOFB’yi belirlemede, günümüzde en yararlı ve kullanışlı yöntemlerden biri kalp hızı değişkenliği (KHD) ölçümüdür. Biz bu çalışmada, KHD’yi hipertansif hastalarda tespit ederek; bunun hipertansiyona bağlı organ hasarı bulguları, risk faktörleri ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya polikliniğe başvuran esansiyel HT tanısı olan 90 hasta ve 28 sağlıklı kontrol olgu dahil edildi. Tüm hastalar HT kılavuzu önerileri doğrultusunda araştırıldı. 24 saatlik holter EKG moniterizasyonu ile olguların ortalama kalp hızları ile KHD ölçümleri (SDNN: 24 saatlik EKG kaydındaki tüm RR aralıklarının standart sapması; SDANN: 24 saatlik EKG kaydında 5 dakikalık segmentlerin normal RR aralıklarının ortalamasının standart sapması; SDNN indeksi: Beş dakikalık EKG kayıtlarında bütün normal-normal aralıklarının standart sapmalarının ortalaması; RMSSD: 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü; pNN 50: 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki 50 ms’n’den büyük farkların oranı; NN 50 sayısı: 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki 50 ms’n’den büyük farkların sayısı) elde edildi. Olguların hedef organ hasarına yönelik retinopati, mikroalbuminüri ve sol ventrikül hipertrofi bulguları araştırıldı.

Bulgular: Primer hipertansif hastalar ile kontrol grubu arasında kan basıncı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (144 ± 14 / 89 ± 10 mmHg, 106 ± 10 / 65 ± 8 mmHg)($p < 0.001$). Hipertansif hastalar içinde yeni tanı konmuş

(n=45) ve daha önceden hipertansiyon tanısı olanlar (n=45) kan basınçları yönünden karşılaştırıldığında; yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı (149 ± 14 sistolik kan basıncı (KB), 93 ± 9 mmHg diyastolik KB yeni tanı hastalarda & 138 ± 13 sistolik KB, 86 ± 10 mmHg diyastolik KB daha önceden hipertansiyon tanısı olanlar; $p < 0.001$ sistolik KB için ve $p = 0.001$ diyastolik KB). Minimum kalp hızı hipertansiflerde (46 ± 10 atım/dakika) kontrol grubuna (40 ± 13 atım/dakika) göre anlamlı şekilde yüksek iken ($p=0.017$); hipertansiflerde KHD parametrelerinden bazıları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulundu (kontrol / hipertansif sırasıyla, pNN50 (yüzde): $14,6 \pm 9,4 / 9,0 \pm 7,3$; $p=0,002$, SDNN (msn): $157 \pm 30 / 143 \pm 31$; $p=0,046$, SDNN indeks (msn): $69 \pm 18 / 60 \pm 19$; $p=0,003$, NN50 sayısı: $14760 \pm 9563 / 8514 \pm 6728$; $p=0,001$). Hipertansif alt grupların kan basıncı ölçümleri dışında, klinik ve demografik özellikleri, laboratuvar değerleri ile KHD ölçümleri yönünden karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. KHD parametreleri ile sol ventrikül hipertrofisi, mikroalbuminüri, retinopati ve kalp-damar risk faktörleri yönünden anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tartışma: Sonuç olarak, Hipertansif bireylerin kontrol grubuna göre KHD ölçümlerinin azalması, bu hastalarda daha önceden var olan KOFB'ye işaret etmektedir. Aynı durum tedavi ile kontrol altında olan eski hipertansiyon tanılı hastalar ile henüz tedavi almamış yeni tanı hipertansifler arasında karşılaştırıldığında ise, hiçbir KHD parametresinde farklılık görülmemektedir. Dolayısıyla, bu durum bize daha önceden var olan KOFB'nin antihipertansif tedavi ile çok fazla etkilenmediğini düşündürmekte ve bu bozukluğun erken tespit edilmesinin HT tanısını öngörmeye önemli olacağını çağırıştırılmaktadır. Ayrıca, çalışmamızda hipertansif hastalarda KHD ile organ hasarı bulguları arasında anlamlı ilişkiye rastlanmamış olması, bu yöntemin hipertansiyona bağlı komplikasyonları öngörmeye kullanışlı bir test olamayacağını düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: esansiyel hipertansiyon, kalbin otonomik disfonksiyonu, kalp hızı değişkenliği

SUMMARY

Introduction: Cardiac autonomic dysfunction is one of the important factors implicated in the pathogenesis of primary hypertension (HT). Heart rate variability (HRV) measurement has been used widely to determine the COD. In the present study, it was aimed to establish the HRV in primary hypertensive patients. It was also investigated its relationships with end organ damages due to HT and cardiovascular risk factors.

Material and Method: Ninety adult patients with primary HT and 28 healthy controls were included into the study on outpatient clinic basis. In the all subjects were investigated according to the recommendations of HT guidelines. Heart rates and HRV parameters (rMSSD: square root of the mean squared differences between successive normal-to-normal (NN) intervals; SDNN: Standard deviation of all NN intervals; SDNN index: mean of the standard deviations of all 5-min NN intervals of the entire recording; SDANN: standard deviation of the averages of NN intervals in all 5-min periods of the entire recording; Percentage of differences between successive RR intervals that are greater than 50 msec) were measured by monitoring with 24 hour holter electrocardiographic records in both the patients and the controls. Retinopathy, microalbuminuria and left ventricle hypertrophy were established in the patients.

Results: Primary hypertensive patients (144 ± 14 / 89 ± 10 mmHg) had statistically significant blood pressure (BP) values than those of the controls (106 ± 10 / 65 ± 8 mmHg)($p < 0.001$). When the patients were divided into the two subgroups as being newly diagnosed ($n=45$) and previously diagnosed ($n=45$), the subgroups were significantly different from each other for their BP levels (149 ± 14 mmHg systolic BP, 93 ± 9 mmHg diastolic BP in newly diagnosed patients vs 138 ± 13 mmHg systolic BP, 86 ± 10 mmHg diastolic BP in previously diagnosed patients, $p < 0.001$ for systolic BP and $p = 0.001$ for diastolic BP). Minimum heart rates of the all patients (46 ± 10 per minute) were significantly

higher than those of the controls (40 ± 13 per minute) ($p= 0.017$), while HRV parameters showed significantly lower values in the primary hypertensive patients compared those of the controls. The hypertensive subgroups showed no difference from each other with respect to their demographic, clinic features and studied laboratory results including HRV parameters except the BP. The HRV parameters showed no significant correlations with retinopathy, left ventricle hypertrophy, microalbuminuria and cardiovascular risk factors.

Discussion: In conclusion, the fact that the lower HRV parameters in the primary hypertensive patients than those of the controls suggests the presence of a COD in these patients. However, such a difference was not observed between the newly and previously diagnosed patients indicating that the HRV seems not to be influenced by antihypertensive treatment. The early detection of this dysfunction is important as predictor in diagnosis of primary HT. Finally, since there is no relationships between the hypertensive end organ damages and HRV, this method is not useful that predicts the complications due to HT.

Key words: essential HT, cardiac autonomic dysfunction, heart rate variability

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONAY SAYFASI.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Hipertansiyon.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırması ve Fizyopatolojisi.....	5
2.1.3. Hipertansif Hastanın Değerlendirilmesi ve Organ Hasarı.....	7
2.2. Kalp Hizi Değişkenliği.....	9
2.2.1. Zaman Bağımlı Ölçüm Yöntemi.....	10
2.2.2. Frekans Bağımlı Ölçüm Yöntemi.....	12
2.2.3. KHD'nin Klinik Kullanım Alanları ve Hipertansiyon.....	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16

3.1. Araştırma Türü, Yasal Prosedür, Ortam ve Süreç.....	16
3.2. Katılımcı Seçimi	16
3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri.....	16
3.2.2. Araştırmaya almama kriterleri.....	16
3.3. Prosedür.....	17
3.3.1. Göz Dibi İncelemesi.....	17
3.3.2. Mikroalbuminüri incelemesi.....	17
3.3.3. Sol Ventrikül Hipertrofi Değerlendirmesi.....	17
3.3.4. Holter EKG Moniterizasyonu.....	18
3.4. İstatistiksel Yöntemler.....	18
4. BULGULAR	19
4.1. Demografik Özellikler ve Laboratuar Verileri.....	19
4.2. Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Değerlerinin Karşılaştırması.....	19
4.3. Kalp Hızı Değişkenliği ve Son Organ Hasarının Değerlendirmesi.....	23
4.4. Kalp Hızı Değişkenliği ve Risk faktörlerinin Değerlendirmesi.....	24
5. TARTIşMA.....	26
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31

KISALTMALAR

ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
ADE	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AT II	:Anjiyotensin II
EKG	:Elektrokardiyografi
ESH-ESC	:European Society of Hypertension – European Society of Cardiology
ESC/NASPE	:European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology
GATA	:Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HF	:High Frequency
HT	:Hipertansiyon
JNC	:Joint National Committee
LF	:Low Frequency
KB	:Kan Basıncı
KHD	:Kalp Hızı Değişkenliği
MI	:Myokard İnfarküsü
MPIP	:Multicentre Post-Infarction Program
NN	:Normal-Normal R Aralığı
NO	:Nitrik Oksit
OSS	:Otonom Sinir Sistemi
RAS	:Renin-Anjiyotensin Sistemi
SSS	:Sempatik Sinir Sistemi

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. ESH-ESC 2007 Kılavuzu erişkin populasyon KB evrelendirmesi.....	3
Tablo 2. JNC-7'ye göre erişkin populasyon KB evrelendirmesi.....	4
Tablo 3. ESH-ESC 2007 kılavuzu hipertansif hastanın rutin laboratuvar değerlendirme önerisi.....	8
Tablo 4. Zaman bağımlı KHD parametreleri.....	11
Tablo 5. Zaman bağımlı KHD ölçümleri; ESC/NASPE önerisi.....	12
Tablo 6. Frekans bağımlı KHD ölçümleri; ESC/NASPE önerisi.....	13
Tablo 7. Frekans Bağımlı KHD parametreleri.....	13
Tablo 8. Kontrol ve Hipertansif grupların demografik, laboratuvar ve KB ölçümlerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 9. Eski ve Yeni tanı hipertansif grupların demografik, laboratuvar ve KB ölçümlerinin karşılaştırılması.....	21
Tablo 10. Kontrol ve Hipertansif grupların kalp hızı ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 11. Hipertansif alt grupların kalp hızı ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo 12. Hipertansif grupta kalp hızı ve KHD'nin korelasyonu.....	23
Tablo 13. Hipertansiflerde kan basıncı ve kalp hızı arasındaki korelasyon.....	23

Tablo 14.	Hipertansif grupta cinsiyete göre kalp hızlarının karşılaştırılması.....	25
------------------	--	----

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanı, dolaşım yatağına doğru hareket ettirmek için gereken basıncı yani kan basıncını, kalbin pompalama eylemi (kalp debisi) ve arter tonusu (periferik direnç) sağlar (1). Hipertansiyon (HT) ise arteriyel sistolik ve/veya diyastolik kan basıncı değerlerinin sağlıklı topluma kıyasla daha yüksek seyretmesidir.

20. yüzyılın ikinci yarısından itibaren dünyadaki ölüm nedenlerine bakıldığında, kalp-damar hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. HT ise, dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada bulunmaktadır (2). Bu patolojinin sıklığı ve yaygınlığı yaşla artan, önemli bir halk sağlığı problemidir (3).

HT, genetik, çevresel ve endojen etkenlerin rol oynadığı, fizyopatolojisi karmaşık olan heterojen bir hastalıktır. Patogeneze bakıldığında, endotel disfonksiyonu, otonom sinir sistemindeki (OSS) değişiklikler, renin-anjiyotensin sistemi (RAS) aktivasyonu sorumlu tutulan mekanizmalar arasındadır (4).

Genç, sınırdaki hipertansif ve dolaşımı hiperkinetik olan kişilerde kalp debisinin artmış olduğu bulunmuştur. Hipertansiyondan sorumlu, kalp debisindeki artış ise mantıksal olarak iki yoldan ortaya çıkabilir: ya sıvı hacmindeki (ön yük) bir artışla ya da kalbin sinirsel uyarılmasının bir sonucu olan kontraktilitesindeki bir artışla söz konusu olabilir (5). Kalbin sinirsel uyarılması OSS kontrolü altındadır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi sayesinde, kalbin sinirsel iletimi, kalp hızı ve kalp hızındaki değişiklikler bir denge halinde devam ettirilir. Artan sempatik aktivasyon, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur. Sempatik sinir sistemi aktivasyonunun artması, hem kan basıncı normal olan hem de hipertansiyonu olan kişilerde, kalp, böbrek ve periferik damar yatağının uyarılması ile, sırasıyla kalp debisinde, sıvı tutulumunda ve damar direncinde artışa yol açarak kan basıncını yükseltir (6). Vagal aktivitenin azalması da kan basıncının yükselmesine katkıda bulunur. Otonomik dengede oluşabilecek bozuklukların derecesi ile hastalığın ciddiyeti arasında ilişki varlığı düşünülmektedir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma artmış kalp hızının

hipertansiyonun gelişmesine yönelik bağımsız bir tahmin etmeni olduğunu göstermiştir (7). Ayrıca hem artmış kalp hızı hem de kalp hızında değişkenliğin azalması, en azından kısmen diğer kalp-damar risk faktörleriyle ilişkili olduklarından (8) kalp-damar ölüm oranı için tahmin etmenleridir (9).

Kalbin otonomik fonksiyonlarını belirlemede kullanılan en yaygın ve yararlı testlerden biri “Kalp Hızı Değişkenliğidir (KHD)”. KHD, zaman içerisindeki sinüs hızındaki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanabilir. Diğer bir ifade ile ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli EKG kayıtları üzerinden, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer metodlar kullanılarak yapılabilmektedir (10).

KHD ölçümlerinden, otonom tonüs ve kalbin uyarılması hakkında önemli veriler elde edilebildiği gibi; diyabet, koroner kalp hastalığı (KKH), miyokard infarktüsü (MI) gibi çeşitli hastalık durumlarının prognozu ve ani ölüm, kalple ilgili ve genel ölüm riski konusunda da anlamlı bilgiler sağlanabilir (11). Hipertansiyonlu bireylerde de kan basıncının düşürülmesi ile KHD parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmesine rağmen (12); bunun sonlanımı öngörmedeki değeri tam olarak gösterilememiştir (13).

Bu çalışmanın amacı, hipertansif bireylerdeki kalp-damar sistemindeki otonom nöropatiyi belirleyerek, kalbe ait risk faktörlerinin ve organ hasarı bulgularının KHD ile olan ilişkisini incelemek; bununla beraber, KHD’nin hipertansiyon komplikasyonları yönünden öngörücülüğünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

Kan basıncı, insan hayatının devamı için en önemli vital parametrelerden biridir. Bununla beraber, kan basıncının belli sınırların üzerinde seyretmesinin morbidite ve ölüm oranı yönünden önemli sorunlar doğurduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla yüksek kan basıncı olarak bilinen hipertansiyon kavramı ortaya çıkmıştır. Hipertansiyon, sağlıklı popülasyona göre sistolik ve/veya diyastolik kan basınçlarının daha yüksek seyretmesi olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde en sık olarak, Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti - Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2007 (European Society of Hypertension – European Society of Cardiology / ESH - ESC 2007) ve Amerika Birleşik Ulusal Komitenin 2003 (Joint National Committee / JNC-7) raporlarında belirtilen yüksek kan basıncı sınıflandırmaları kabul edilmektedir (14,15) (Tablo 1-2).

Tablo 1. ESH-ESC 2007 Kılavuzu erişkinlerde KB* evrelendirmesi

	Sistolik KB(mmHg)		Diyastolik KB(mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT	≥180	veya	≥110
İzole Sistolik HT	≥140	ve	<90

*Kan basıncı

Tablo 2. JNC-7'ye göre erişkin populasyon KB* evrelendirmesi

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

*Kan basıncı

2.1.1 Epidemiyoloji

Dünyada ölüm nedenleri arasında kalp-damar hastalıkları ilk sırada yer almaktadır. Kalp-damar hastalıkları yönünden etyolojik nedenlere bakıldığında ise, hipertansiyon ve diyabet en önemli hastalıklar olarak dikkati çekmektedir. Hipertansiyon, dünyada önlenabilir ölüm nedenleri arasında birinci sırada bulunmaktadır (2). %80'i az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde görülen hipertansiyon, dünyada her yıl 7.6 milyon kişinin ölümüne, 90 milyon kişinin maluliyet haline yol açmaktadır (16). Ülkemizde ise hipertansiyon, her dört ölümden birinin nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (17). Geniş ölçekli çalışmalarda optimal kabul edilen sistolik ve diyastolik kan basınçlarında, sırasıyla 20/10 mmHg'lık artışların kalp-damar ölüm riskini iki kat artırdığı gösterilmiştir (18).

Sağlık başvuruları arasında en sık nedenlerden biri olan bu hastalık Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 50 milyon, tüm dünyada ise 1 milyar kişiyi etkilemektedir. Dünyada 2012 yılına kadar hipertansiyon ile ilgili “elliler” kuralı geçerliydi. Toplumda hipertansiyondan etkilenenlerin %50'si hastalığın farkındayken, bunların %50 si tedavi almakta; tedavi alanların ise %50'sinin kan basıncı kontrol altında tutulabilmekteydi. Bu durum hipertansiyonla ilgili sağlık politikalarında iyileştirmelerle daha da iyi bir hale gelmiştir. Son

dönemdeki ABD verilerine bakıldığında, hipertansiyon farkındalığı %70'lere çıkarken, tedavi oranının %60, tedavi başarısının ise %35'lere kadar yükseldiği görülmektedir (19). Yapılan çalışmalarda Türkiye verileri ile dünya verileri arasında benzerlik olduğu gösterilmiştir. 2003 yılında yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasında toplumu temsil eden yaklaşık 5000 kişi taranmış ve Türkiye'de yaklaşık üç kişiden birinin hipertansiyon hastası olduğu ve kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada yaş arttıkça hipertansiyon sıklığının arttığı ve 50 yaş üstündeki erkek bireylerin yaklaşık %50'sinin, kadınların ise %70'inin hipertansiyondan etkilendiği görülmektedir. Türk toplumunun farkındalığına bakıldığında ise bu oran %40 civarındayken; tedavi başarısı ise yaklaşık %8 olarak dikkati çekmektedir (20). 2008 yılında yapılan Türk Hipertansiyon İnsidans Çalışmasında ise aynı örneklem üzerinde yaklaşık 4000 kişiye ulaşılmış ve hastalıkla ilgili yeni veriler değerlendirilmiştir. Çalışmada Türk toplumunda hipertansiyon insidans hızının yaklaşık %21.3 olduğu ve tedavi başarısı ile farkındalık durumunda kısmen iyileşme gösterilmiştir (21). Bu çalışmalar ışığında, hastalığın Türkiye'de görülme oranı ABD ile benzerlik gösterirken; farkındalık ve tedavi başarısı açısından ise daha kötü durumda olduğumuz izlenmektedir. Epidemi düzeyinde görülen, morbidite ve ölüm açısından önemli bir halk sağlığı sorunu olan hipertansiyon, çok iyi bildiğimiz ve iyi tedavi edeceğimizi düşündüğümüz bir hastalık olmasına rağmen, toplum tabanlı veriler bizi doğrulamamaktadır. Dolayısıyla, bu kadar ciddi bir konuda sadece hekimlerin değil, toplumun da çok iyi bilgilendirilip, hipertansiyonun önemli bir halk sağlığı sorunu olduğuna inandırılması ve buna yönelik tedbirlerin anlatılması bir sağlık politikası haline getirilmelidir.

2.1.2. Hipertansiyon Sınıflandırması ve Fizyopatolojisi

Sistemik hipertansiyon pek çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu heterojen bir hastalıktır. Birden çok mekanizmanın sorumlu tutulduğu kan basıncı yüksekliği primer (birincil, esansiyel) hipertansiyon olarak adlandırılmaktadır. Primer hipertansiyon yaklaşık %95 oranında görülürken; nedeni bilinen kan

basıncı yüksekliği olarak tanımlanan sekonder (ikincil) hipertansiyon ise %5 oranında izlenmektedir. Sekonder hipertansiyon nedenlerine bakıldığında böbrek-damar ve böbrek parankimal hastalıklar, endokrin hastalıklar ve aort koarktasyonu örnek olarak verilebilir (4).

Primer hipertansiyondan sorumlu çevresel ve genetik etkenler vardır. Ailede hipertansiyon varlığı primer hipertansiyon yatkınlığını artırmaktadır. Çevresel etkenlere bakıldığında, aşırı sodyum alımı, düşük potasyum tüketimi, şişmanlık, alkol alımı, sigara ve sedanter yaşam başlıca faktörler arasında yer alır (4).

Hipertansiyon sinsi ve kademe kademe ilerleyen bir hastalıktır. Kan basıncı yükseldiğinde, tabloyu başlatan sebepler çeşitli kompensatuvar mekanizmalarla normal hale çevrilmeye çalışılır. Tedavi olmamış genç hipertansiflerde başlangıç kalp debisi normal veya hafif yüksek, periferik damar direnci normaldir. Ancak, ilerleyen yıllarda kalp debisi düşerken, periferik damar direnci giderek yükselir. Buna bağılı olarak, gençlerde kalp hızı artışının, muhtemelen artmış kalbin debisi ile birlikte hipertansiyon tahmini için önemli bir predikör olduğu görülmüştür (22). Hipertansiyonu başlatan sebep ne olursa olsun, sıvı hacmi ve kalp debisi modeli hipertansiyon çalışmalarında kan basıncı yüksekliğini devam ettiren esas etkenin periferik damar direnci olduğu gösterilmiştir.

Kan basıncı dengesini bir teraziye benzetecek olursak, bir tarafta vazokonstriktör faktörlerin diğeri tarafta ise vazodilatatör faktörlerin etkileri söz konusudur. Hipertansiyondaki vazokonstriktör sistem aktivasyonundan başlıca sempatik sinir sistemi (SSS) ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) sorumlu tutulur. SSS, kan basıncının iki önemli bileşeni olan kalp debisini ve periferik damar direncini etkiler. Hipertansif genç bireylerde dolaşımdaki katekolamin düzeyi ve kalp hızı genellikle daha yüksek olup, alfa adrenerejik agonistlere karşı damarsal cevap artmıştır. Bunun sonucunda, katekolaminlerin renin salınmasını uyarması,

arteriolar ve venöz vazokonstriksiyon ile kalp debisinin artması gibi nedenlerle kan basıncı yükselir. Sempatik aktiviteye bağlı kalbin uyarılmasının yanında, baroreseptörlere vagal baskılayıcı yanıt da kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur.

Böbreklerdeki juxtaglomerular hücrelerden renin salınması ile başlayan RAS'i ise anjiyotensin II (AT II) oluşumu ile sonlanır. AT II özellikle AT I reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon, sempatik tonusta artış, aldosteron artışı, kalp ve damar yapısında hipertrofik etki ile kan basıncı yüksekliğini sağlar.

Daha önce bahsedildiği üzere vazodilatör sistemlerdeki inaktivasyon da kan basıncının yükselmesine neden olur. Bu faktörler arasında kallikrein - kinin sistemi, prostaglandinler ve endotel fonksiyonu ile ilgili değişiklikler sorumlu tutulmaktadır. Kallikrein - kinin sisteminin son ürünü güçlü bir vazodilatör olan bradikininidir. Renin-anjiyotensin yolağında görev alan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), bradikininini yıkarak inaktif hale getirir ve kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur. Siklooksijenaz yolunda oluşan prostaglandinlerin kan basıncı üzerine farklı etkileri vardır. Özellikle PGI_2 ve PGE_2 doğrudan vazodilatör özelliklerine ek olarak AT II ve norepinefrin etkilerini azaltıcı rolleri vardır. Bunlardan başka tromboksan A_2 ve PGF_2 ise vasokonstriktör etkiye sahiptir. Endotel hücrelerinden salgılanan nitrik oksit (NO) çok güçlü vazodilatör özelliğe sahiptir. Dolayısıyla endotel disfonksiyonu da NO üzerinden kan basıncı yükselmesine neden olan faktörlerden biridir.

Sonuç olarak primer hipertansiyon, etyolojisinde çevresel, genetik ve bir çok fizyopatolojik mekanizmaların sorumlu tutulduğu anlaşılması güç bir hastalıktır.

2.1.3. Hipertansif Hastanın Değerlendirilmesi ve Organ Hasarı

Hipertansiyonun sonlanım noktaları göz önünde bulundurulduğunda hastaların ilk değerlendirilmeleri önemlidir. İlk değerlendirmede amaç, risk

faktörlerini gözden geçirmek, hedef organ hasarını belirlemek ve sekonder hipertansiyon şüphesi varsa ek tetkikler yapmak şeklinde olmalıdır. Hastalara ESH - ESC 2007 kılavuzunun önerileri dahilinde belirtilen rutin tetkikler yapılmalıdır (Tablo 3). Organ hasarının, vasküler hastalık sürekliliğinde ara evre olarak ve toplam kalp-damar riskinin belirleyicisi olarak önemi nedeniyle, organ tutulumu bulguları uygun tetkikler kullanılarak dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır (15).

Tablo 3. ESH-ESC 2007 kılavuzu hipertansif hastanın rutin laboratuvar değerlendirme önerisi

• Açlık plazma glukozu	• Serum ürik asit
• Serum total kolesterol	• Serum kreatinin
• Serum LDL-kolesterol	• Tahmini kreatinin klirensi
• Serum HDL-kolesterol	• Hemoglobin ve hematokrit
• Serum trigliseridleri	• İdrar incelemesi (çubuk testi)
• Serum potasyum	• Elektrokardiyografi
• Serum sodyum	

Hipertansif böbrek hasarının belirlenmesinde serum kreatinin düzeyi, glomeruler filtrasyon hızı, tam idrar analizi ve mikroalbuminüri teknikleri kullanılmalıdır. Mikroalbuminürinin yalnızca diyabette değil, hipertansif bireylerde de artmış kalp-damar riskle ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (23,24). 30-300 mg mikroalbuminüri varlığı erken ve geri döndürülebilir böbrek hasarını gösterir. 300 mg üzerinde mikroalbuminüri atılımında, artık aşikar proteinüri başlamıştır. Bu aşamadan sonra hastalar proteinüri yönünden sıkı takip edilmeli ve böbrek koruyucu tedaviler daha da yoğunlaştırılmalıdır.

Sürekli yüksek kan basıncına bağlı kalpte oluşan sol ventrikül hipertrofisi yönünden hastaların değerlendirmesi de prognostik bir öneme sahiptir (25). Bu nedenle en sık başvuru teknikleri elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografidir. EKG daha kolay ulaşılabilen ve kalple ilgili fazlaca fikir veren bir tetkik olmasına rağmen, sol ventrikül hipertrofisi yönünden duyarlılığı ekokardiyografiye göre oldukça düşüktür (26,27). Ekokardiyografi ile sol ventrikül arka duvar kalınlığı, interventriküler septum ve diyastol sonu çapının ölçülmesiyle birlikte sol ventrikül kitlesinin güncel formüle göre hesaplanması yapılır.

Yıllar içinde hipertansiyon farkındalığının ve tedavi seçeneklerinin yaygınlaşmasıyla birlikte, hipertansif retinopati sıklığı ve şiddeti azalmıştır. Özellikle evre 1 ve 2 retinopatinin prognoz yönünden önemi sorgulanırken (28); evre 3-4 retinopati sonuçları ile kalp-damar olayları arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir (29).

2.2. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Sağlıklı kişilerde normal sinüs ritmi esnasında oluşan ve beklenen bir durum olarak kabul edilen, kalp atımları arasındaki aralıkların sürekli değişimine “Kalp Hızı Değişkenliği (KHD)” denir (30). Kalp hızının devamı otonomik kontrol altında sağlanır. Sinüs nodu hem sempatik hem de parasempatik etki altında yoğun bir şekilde uyarı almaktadır. Parasempatik uyarı asetilkolin salınımı ile kalp hızını yavaşlatır. Sempatik uyarılma ise sinaptik noradrenalin deşarjı sayesinde olur. Bunun sonucunda, kalp hızı ile ileti sistemi hızı artışı ve her iki etkinin bileşiminden oluşan kalbin kasılabilirliğinin artışı meydana gelir.

KHD olarak tanımlanan elektrokardiyografik RR intervalleri arasındaki sıklık değişiklikleri çeşitli faktörlerin etkisiyle meydana gelmektedir. RR intervalleri, solunum, barorefleksler ve otonom sistem etkisi altında olan genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenir. Ayrıca, kalp hızındaki sıklık değişimleri psikolojik ve fiziksel stresler ile egzesiz de etkilemektedir. Dolayısıyla, bir çok hastalıktan etkilenebilen ve ölümcül disritmilere neden olan azalmış KHD, otonom sistemdeki

sempatik ve parasempatik uyarı arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır.

Kalbin otonomik fonksiyonlarını belirlemede bir çok test kullanılmaktadır. Solunum, ortostatik değişim ve valsalva manevrasına kan basıncı yanıtı, el sıkma, mental aritmetik ve soğuk-basınç testine kan basıncı cevabı gibi testler bu amaçla kullanılanlardandır (31). Otonom fonksiyonları belirlemede bu testler yetersiz kalmaktadır (32). KHD'nin tespiti ise, kullanıma yeni giren bir otonomik testtir. KHD ölçümü, 5 dakikalık kısa ya da 24 saatlik uzun süreli holter EKG kayıtları üzerinden yapılabilmektedir. Temel olarak, zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer yöntemler olarak sınıflandırılmaktadır. KHD ölçümünde ilk basamak, yüzey EKG'sinde ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal uyarıyı esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen, EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan R dalgaları KHD analizinde kullanılmaktadır. RR aralıklarını belirlemede birçok yöntem geliştirilmiştir. Bununla birlikte R dalgaları kullanıldığından anormal vuruların (erken vuru vb) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85 ve fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (10).

KHD, zaman bağımlı ölçüm ve frekans bağımlı ölçüm olmak üzere iki ana yöntemle yapılır.

2.2.1. Zaman Bağımlı Ölçüm Yöntemi:

EKG kayıtlarındaki normal atımlar arasındaki zaman aralıklarının analizi esasına dayanır. Bu yöntemde, RR intervallerinin kısa ve uzun dönem değişiklikleri hakkında bilgi sahibi olunabilir (Tablo 4).

Kısa dönem değişimleri gösteren indeksler (pNN50, NN50, RMSSD), kalp hızındaki yüksek frekanslı değişimleri yansıtır ve normal-normal (NN) intervaller arasındaki farklardan hesaplanır. Bu indeksler, kalp hızındaki diüurnal ve diğer

etkilerden bağımsız olup vagal yoldan düzenlenen otonom tonustaki değişiklikleri gösterirler (33).

Uzun dönem değişimler hakkında bilgi veren parametreler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi) ise, NN intervalinden doğrudan hesaplanabilen değişkenlerdir. Bu ölçümlerde diüurnal etkileşim söz konusu olup; kalp hızında solunuma bağlı meydana gelen kısa süreli değişikliklerin katkısı azdır (30). Ayrıca uzun dönem değişimleri gösteren ve geometrik ölçümlerle hesaplanan diğer önemli parametre ise triangular indekstir.

Tablo 4. Zaman bağımlı KHD parametreleri

Değişken	Birim	Tanım
Ortalama NN	msn*	İki normal kalp vurusu arasındaki ortalama çevrim uzunluğu
SDNN	msn	İnceleme boyunca bütün NN aralıklarının farkı
SDNN indeksi	msn	Beş dakikalık kayıtlarda bütün NN aralıklarının standart sapmalarının ortalaması
SDANN	msn	Çalışma süresi boyunca 5 dakikalık kayıtlarda ortalama NN aralıklarının standart sapması
RMSSD	msn	Yirmi dört saatlik kayıta ardışık NN aralıkları farklarının karelerinin toplamının karekökü
NN50 sayısı		Tüm kayıt boyunca aralarında 50 ms'den fazla fark olan komşu NN aralığı sayısı
pNN50	%	NN 50 sayısının toplam tüm NN sayısına bölümü
Triangular indeks	msn	Tüm NN interval sayısının mod uzunluğundaki NN aralığı sayısına bölümü

*msn: milisaniye

Zaman bağımlı bu ölçümler arasında sıkı bir korelasyon olup; en önemli parametrelerin normal değerleri için ESC/NASPE'nin (10) önerdiği değerler tabloda görülmektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Zaman bağımlı KHD ölçümleri; ESC/NASPE önerisi

Değişken	Normal değerler
SDNN (msn*)	141±39
SDANN (msn)	127±35
RMSSD (msn)	27±12
Triangular indeks (msn)	37±15

*msn: milisaniye

2.2.2. Frekans Bağımlı Ölçüm Yöntemi:

Zaman bağımlı ölçüme göre daha zor ve en sık kullanılan yöntemdir. Kalp hızı sinyalleri frekans ve yoğunluklarına göre ayrılır. Dolayısıyla tüm kalp hızı değişkenleri hakkında bilgi edinilebilir. R-R değişkenliğinin power spektral analizi için “Hızlı Fourier transformasyonu veya otoregresif model” olmak üzere iki farklı matematiksel yöntem kullanılabilir.

Frekans bağımlı ölçümler, 5 dakikalık kısa kayıtlardan ya da 24 saatlik kayıtların 5'er dakikalık bölümlerinden elde edilir. Bilgisayara aktarılan EKG kayıtları, bir otoregresif algoritma ile R-R değişkenliğinin spektrumunu hesaplayarak, her bir spektrum bileşeninin sayı, frekans ve gücünün kantitatif tespitini sağlamaktadır. Frekanslar temel olarak, 0.03 ile 0.15 Hz arasında düşük frekans (low frequency, LF) ve 0.18 ile 0.40 Hz arasında yüksek frekans (high frequency, HF) şeklinde ayrılmaktadır. HF bileşeni parasempatik aktiviteyi gösterirken; LF ise sempatik aktivite belirticidir. Bunların dışında, sempatovagal aktiviteyi birlikte değerlendirmek amacıyla sıklıkla “LF/HF” oranı kullanılır (31). Bu ölçümlerin normal değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 6). Bu parametrelerin dışında klinik kullanımı daha kısıtlı olan diğer frekanslar tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

Tablo 6. Frekans bağımlı KHD ölçümleri; ESC/NASPE önerisi

Değişken	Normal değerler
Toplam güç (msn ²)	3466±1018
LF (msn ²)	1170±416
HF (msn ²)	975±203
LF / HF	1.5-2.0

Tablo 7. Frekans Bağımlı KHD parametreleri

Değişken	Frekans Bandı	Frekans (Hertz)	Özellikleri	Kayıt süresi
HF	Yüksek FB	0.20-0.35	Parasempatik aktivasyonla ilgilidir. Solunumdan etkilenir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
LF	Düşük FB	0.02-0.05	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk) ve uzun
MF	Orta FB	0.05-0.20	Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Baroreseptör aktivite ile ilgilidir.	Kısa (1-5 dk)
VLF	Çok düşük FB	0.0333-0.04	Bilinmiyor	Kısa (15 dk) ve uzun
ULF	Ultra düşük FB	<0.0033	Bilinmiyor	Uzun (>24 saat)

HF: Yüksek frekans, LF: Düşük frekans, MF: Orta frekans, VLF: Çok düşük frekans, ULF: Ultra düşük frekans, FB: Frekans bandı

2.2.3. KHD'nin Klinik Kullanım Alanları ve Hipertansiyon

Günümüzde, KHD'nin birçok klinik durumla ilişkisi araştırılmaktadır. Bunlar arasında, koroner kalp hastalığı (KKH) (34), myokard infarktüsü (MI) (35), ani ölüm (36), hipertansiyon (37), kronik obstruktif akciğer hastalığı (38), böbrek yetmezliği (39), kalp yetmezliği (40), diyabet (41), inme (42), Alzheimer hastalığı

(43), lösemi (44), obstruktif uyku apnesi (45), epilepsi (46), baş ağrısı (47) örnek olarak verilebilir.

Otonom sinir sisteminin fizyolojik şekilde devamının göstergesi olan KHD'nin, hem sağlıklı hem de hasta bireylerde bozulması, yaşanabilecek malign aritmi ve ani ölüm gibi kötü olaylar açısından güçlü bir öngörücü olduğu kabul edilmektedir (48).

"Multicentre Post-Infarction Program" (MPIP), KHD'nin önemini gösteren en ciddi çalışmalardan biridir. Burada, akut MI sonrası hayatta kalan 808 hastanın SDNN parametreleri değerlendirilmiştir. Çalışmada, SDNN < 50 ms olan hastalarda ani kalbe ait ölüm riski, SDNN>100 ms olanlara göre 5 kattan yüksek bulunmuştur (49).

Kalbin otonom disfonksiyonu diyabetin önemli komplikasyonlarından biridir. Dolayısıyla, kalbe ait otonom disfonksiyon göstergesi olan KHD analizinin diyabetli hastalarda yaygın kullanımı ile, diyabete bağlı kalple ilgili olaylar ve ani ölüm yönünden yararlı bir öngörücü olduğu gösterilmiştir (50,51).

Esansiyel HT'un patogenezinde otonom sinir sisteminin katkısının olduğundan daha önce bahsedilmişti. Bunun sonucunda, HT'de KHD'nin baskılanması beklenen bir durum olarak kabul edilebilir. Daha önce diyabet, KKH gibi durumlarda KHD ölçümlerinin klinik kullanımı ile morbidite ve ölüm oranı yönünden anlamlı sonuçlar vermesi; HT için de KHD analizini popüler hale getirmiştir. Menezes ve ark. hipertansif hastalarda KHD indekslerinin (SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, LF/HF) normotansiflere göre daha fazla azaldığını göstermişlerdir (12). 2008 yılında yapılan başka bir çalışmaya, ailede HT öyküsü olmayan normotansifler, ailede HT öyküsü olan normotansifler, prehipertansif ve hipertansif olan 1436 kişi dahil edilmiştir. Bu hastalarda zaman ve frekans bağımlı KHD ölçümleri incelenmiştir. Sonuç olarak, ailede HT öyküsü olmayan normotansiflerde diğer gruplara göre KHD'nin daha fazla korunduğu görülmüştür.

Ayrıca bu çalışmada, prehipertansif ve hipertansif bireylerde ise KHD'nin belirgin bir şekilde baskılandığı gösterilmiştir (52).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırma Türü, Yasal Prosedür, Ortam ve Süreç

Tek merkezli, kesitsel ve gözlemsel nitelikteki bu araştırma 13 Ekim 2010 tarihli Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Yerel Etik Kurul Toplantısında görüşüldü ve projenin amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere uygun olduğu onaylandı.

Çalışma GATA İç Hastalıkları Bilim Dalında, Kasım 2010 - Nisan 2012 tarihleri arasında yürütüldü.

3.2. Katılımcı Seçimi

Araştırmaya GATA İç Hastalıkları Polikliniğine başvuran primer hipertansiyon tanısı olan hastalar ve kontrol amaçlı polikliniğe gelen sağlıklı bireyler dahil edildi.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri

1. 18-65 yaş arası olmak
2. Primer hipertansiyon tanılı veya sağlıklı olmak
3. Beden kitle indeksi 30 kg/m² altında olmak
4. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamış olmak

3.2.2. Araştırmaya almama kriterleri

1. Sekonder hipertansiyon nedenlerine sahip olmak
2. Hipertansiyon dışı kalp-damar hastalığı olmak
3. Diyabet tanılı olmak
4. Tiroid fonksiyon bozukluğuna sahip olmak
5. Böbrek ve karaciğer yetmezliğine sahip olmak
6. Malignite ve diğer sistemik hastalıkları olmak.
7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamasına engel teşkil edecek herhangi bir durumu olmak.

3.3. Prosedür

Çalışmaya dahil edilen olguların ayrıntılı klinik öyküleri alındıktan sonra sistemik muayeneleri yapıldı. Olguların ESH - ESC klavuzunda yapılması önerilen rutin laboratuvar incelemeleri (Tablo 3) ile beraber, organ hasarına yönelik göz dibi değerlendirmesi, mikroalbuminüri, sol ventrikül hipertrofi bulguları araştırıldı. Kalbin otonomik fonksiyon durumunun belirlenmesi amacıyla, kalp hızı değişkenliği analizi için 24 saatlik holter EKG kayıtları alındı.

3.3.1. Göz Dibi İncelemesi

Tüm hastaların hipertansiyona bağlı retinopati yönünden değerlendirmeleri Göz Hastalıkları Polikliniğinde görevli aynı doktor tarafından yapıldı. Göz dibi evrelemesi Keith-Wagener sınıflandırmasına göre yapıldı (53).

3.3.2. Mikroalbuminüri incelemesi

Hipertansiyona bağlı böbrek fonksiyonlarında etkilenmeyi değerlendirme amaçlı, rutinde bakılan üre ve kreatinin dışında 24 saatlik idrarda mikroalbumin seviyeleri ölçüldü. Ölçülen mikroalbumin düzeyi 30 mg/gün altındaysa mikroalbuminüri negatif; 30-300 mg/gün aralığındaysa mikroalbuminüri pozitif; 300 mg/gün üzerindeyse aşikar proteinüri pozitif olarak kabul edildi (54).

3.3.3. Sol Ventrikül Hipertrofi Değerlendirmesi

Tüm olguların hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofi değerlendirmeleri Kardiyoloji Ana Bilim Dalında görevli aynı kardiyolog tarafından, GE Vivid7 ekokardiyografi cihazı ile 3 MHz frekanslı prob kullanılarak yapıldı. Standart 2 boyutlu, M mode ve renkli doppler teknikleri kullanılarak kalp odacıkları boyutları, sol ventrikül duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu, fraksiyone kısalma, kapak yapı ve fonksiyonları, mitral kapak seviyesinde pulse dalga doppler ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirildi. Hastaların sol ventrikül kitlesi, sol ventrikül kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığı güncel formüle göre hesaplandı (55). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu, kardiyomiyopati, orta-ciddi seviyeli kalp kapak hastalığı tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.3.4. Holter EKG Moniterizasyonu

Olgular, EKG Holter sistemi (LifeCard CF dijital kaydedici, Reynolds Medical Ltd, Hertford, England) ile 24 saat süreyle monitörize edildi. Kayıtlar bilgisayar ortamına aktarılarak holter programı ile analiz edildi (Pathfinder Holter Sistemi, V8.602 Del Mar Reynolds Medical Ltd, England). Görsel olarak incelenen kayıtların parazitli bölgeleri analiz dışı bırakıldı. Sonrasında 24 saatlik holter EKG kayıtları üzerinden zaman bağımlı KHD ölçümleri (pNN 50, SDNN, SDNN indeksi, SDANN, RMSSD, NN50 sayısı) otomatik olarak hesaplandı. Ayrıca, olguların maksimum, minimum ve ortalama kalp hızları not edildi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Olguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences ver. 15.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler, ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında: değişkenler normal dağılım göstermediğinden Kruskal-Wallis H ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler Chi-square testi ile karşılaştırıldı. Değişkenler arası ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 20 - 65 yaş arası 118 olgu dahil edildi. Olgular, 28 sağlıklı kontrol (kadın:21, erkek:7) ve 90 hipertansif (kadın:53, erkek:37) birey olarak dağılım göstermekteydi. Hipertansif olgular, tedavi alan eski HT tanılı hastalar ve ilk kez tanı konan yeni hipertansif hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki alt grubun dağılımı, 45 eski HT tanılı (kadın:25, erkek:20) ve 45 yeni HT tanılı (kadın:28, erkek:17) hastalar şeklindeydi. Kontrol grubu ile hipertansif grubun demografik, laboratuvar ve kan basıncı değerleri arasında bazı parametreler farklılık gösterirken (Tablo 8); hipertansif alt grup değerlendirmesinde ise, kan basıncı ölçüm değerleri dışında diğer özellikler yönünden eski ve yeni HT tanılı olgular benzer özellikler taşımaktaydı (Tablo 9).

4.2. Kalp Hızı Değişkenliği ve Kalp Hızı Değerlerinin Karşılaştırması

Kontrol grubu ve tüm hipertansifler kalp hızı ve KHD parametreleri yönünden karşılaştırıldığında, SDNN, SDNN indeks, pNN 50, NN50 değerlerinde hipertansif grup yönünde istatistiksel anlamlı düşüş izlenirken; minimum kalp hızında ise hipertansif grup yönünde istatistiksel anlamlı artış görüldü (Tablo 10). Hipertansiyonlu hastaların, kalp hızı ve KHD parametreleri yönünden alt grup karşılaştırmasında ise hiç bir değerde istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmedi (Tablo 11).

Hipertansif grupta kontrol grubuna göre azalmış KHD ölçümleri göz önünde bulundurulduğunda, kalp hızı ve KHD parametreleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Minimum kalp hızı ve ortalama kalp hızı ile KHD arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon görülürken maksimum kalp hızı ile anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 12).

Hipertansif hastalarda kan basıncı yüksekliği ile kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Sistolik kan basıncı ile Maksimum kalp hızı ($r:0,272$ ve $p:0,009$) ve ortalama kalp hızı ($r:0,303$ ve $p:0,004$) arasında pozitif korelasyon görülürken; KHD parametreleri yönünden

anlamlılık bulunmadı. Diyastolik kan basıncı ile kalp hızı ve KHD arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Tablo 8. Kontrol ve Hipertansif grupların demografik, laboratuvar ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=28)	Hipertansiyon (n=90)	p
Yaş (yıl)	39±10	46±12	0.004
Cinsiyet (n, K/E)	21/7	53/37	AD
BKİ (kg/m ²)	23,54±2,59	27,30±2,65	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	106±10	144±14	<0.001
Diyastolik KB (mmHg)	65±8	89±10	<0.001
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	90±8	93±9	AD
Üre (mg/dl)	25±6	28±8	0,042
Kreatinin (mg/dl)	0,83±0,13	0,88±0,12	AD
Ürik Asit (mg/dl)	4,2±1,3	5,0±1,2	0,007
Total kolesterol (mg/dl)	102±57	138±52	AD
HDL (mg/dl)	55±11	49±12	0,015
LDL (mg/dl)	113±25	126±22	0,017
Trigliserit (mg/dl)	102±57	138±52	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	13,8±1,3	14,4±1,4	AD
Hemotokrit (yüzde)	41,7±3,5	41,6±3,9	AD
Trombosit (10 ³ /mm ³)	257±48	255±60	AD
Beyaz Küre (/mm ³)	6018±1468	6853±1568	0,030
Mikroalbumin (mg/gün)	6,1±2,7	22,4±26,4	<0.001
SVK (gr)	158,7±48,1	198,6±52,0	0,001
SVKİ (gr/m ²)	92,0±24,4	107,7±30,5	0,013
RDK	0,44±0,06	0,45±0,06	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

AD: anlamlı değil, BKİ: beden kitle indexi, HDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, SVK: sol ventrikül kitlesi, SVKİ: sol ventrikül kitle indexi, RDK: rölatif duvar kalınlığı

Tablo 9. Eski ve Yeni tanı hipertansif grupların demografik, laboratuvar ve kan basıncı ölçümlerinin karşılaştırılması

	Yeni Tanı (n=45)	Eski Tanı (n=45)	p
Yaş (yıl)	45±11	47±12	AD
Cinsiyet (n, K/E)	28/17	25/20	AD
BKİ (kg/m ²)	27,37±2,78	27,23±2,56	AD
Sistolik KB (mmHg)	149±14	138±13	<0.001
Diastolik KB (mmHg)	93±9	86±10	0.001
Açlık Kan Glukozu (mg/dl)	93±9	93±9	AD
Üre (mg/dl)	28±8	27±7	AD
Kreatinin (mg/dl)	0,88±0,11	0,89±0,13	AD
Ürik Asit (mg/dl)	4,9±1,1	5,1±1,4	AD
Total kolesterol (mg/dl)	208±29	198±29	AD
HDL (mg/dl)	51±12	48±12	AD
LDL (mg/dl)	129±21	122±24	AD
Trigliserit (mg/dl)	136±55	139±50	AD
Hemoglobin (g/dl)	14,4±1,3	14,3±1,5	AD
Hemotokrit (yüzde)	41,7±3,5	41,6±4,3	AD
Trombosit (10 ³ /mm ³)	247±62	264±58	AD
Beyaz Küre (/mm ³)	6962±1422	7262±1600	AD
Mikroalbumin (mg/gün)	22,7±19,2	22,0±32,6	AD
SVK (gr)	198,0±49,8	199,2±54,6	AD
SVKİ (gr/m ²)	107,3±26,7	108,1±34,1	AD
RDK	0,44±0,06	0,45±0,05	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

AD: anlamlı değil, BKİ: beden kitle indexi, HDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, LDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, SVK: sol ventrikül kitlesi, SVKİ: sol ventrikül kitle indexi, RDK: rölatif duvar kalınlığı

Tablo 10. Kontrol ve Hipertansif grupların kalp hızı ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=28)	Hipertansiyon (n=90)	p
pNN 50 (yüzde)	14,6±9,4	9,0±7,3	0,002
SDNN (msn)	157±30	143±31	0,046
SDNN indeksi (msn)	69±18	60±19	0,003
SDANN (msn)	30±10	29±13	AD
RMSSD (msn)	50±23	46±28	AD
NN50 sayısı	14760±9563	8514±6728	0,001
Maksimum Kalp hızı (a/dk)	150±19	147±24	AD
Minumum Kalp hızı (a/dk)	40±13	46±10	0,017
Ortalama Kalp hızı (a/dk)	79±7	79±10	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

AD: anlamlı değil, a/dk: atım sayısı/dakika

Tablo 11. Hipertansif alt grupların kalp hızı ve KHD parametrelerinin karşılaştırılması

	Yeni Tanı (n=45)	Eski Tanı (n=45)	p
pNN 50 (yüzde)	8,5±7,7	9,5±6,9	AD
SDNN (msn)	143±34	143±28	AD
SDNN indeksi (msn)	58±19	62±19	AD
SDANN (msn)	28±12	30±13	AD
RMSSD (msn)	41±22	51±33	AD
NN50 sayısı	8234±7562	8795±5852	AD
Maksimum Kalp hızı (a/dk)	150±23	145±24	AD
Minumum Kalp hızı (a/dk)	47±10	45±9	AD
Ortalama Kalp hızı (a/dk)	80±8	78±9	AD

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

AD: anlamlı değil, a/dk: atım sayısı/dakika

Tablo 12. Hipertansif grupta KH* ve KHD arasındaki korelasyon ilişkisi

	Ortalama KH*		Minimum KH		Maksimum KH	
	r	p	r	p	r	p
pNN 50	-0,321	AD**	-0,445	<0,001	0,135	AD
SDNN	-0,350	0,001	-0,574	<0,001	-0,48	AD
SDNN indeksi	-0,226	0,032	-0,553	<0,001	0,046	AD
SDANN	-0,080	AD	-0,496	<0,001	0,143	AD
RMSSD	-0,097	AD	-0,447	<0,001	0,07	AD
NN50 sayısı	-0,050	AD	-0,378	<0,001	0,45	AD

r: Pearson korelasyon katsayısı, *KH: Kalp hızı, **AD: anlamlı değil,

Tablo 13. Hipertansiflerde KB* ve KH arasındaki korelasyon ilişkisi**

	Ortalama KH**		Minimum KH		Maksimum KH	
	r	p	r	p	r	p
Sistolik KB*	0,303	0,004	0,126	0,236	0,272	0,009
Diastolik KB	0,074	0,487	0,193	0,068	0,164	0,123

r: Pearson korelasyon katsayısı, *KB: Kan basıncı, **KH: Kalp hızı

4.3 Kalp Hızı Değişkenliği, Kalp Hızı ve Son Organ Hasarının Değerlendirilmesi

Hipertansif grupta, hipertansiyona bağlı son organ hasarı ile kalp hızı ve KHD parametreleri arasındaki ilişki incelendi. Retinopati ile hem kalp hızı hem de KHD ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tüm hipertansif olgularda, mikroalbuminüri ile kalp hızı ve KHD parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde, sadece SDNN (r:0,243

ve $p:0,027$) ile pozitif korelasyon bulundu. Eski tanı hipertansif hastalarda, mikroalbuminüri ile kalp hızı ve KHD parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde ise SDNN ($r:0,344$ ve $p:0,03$) ve NN50 ($r:0,345$ ve $p:0,029$) ile pozitif korelasyon bulundu. Yeni tanı hipertansiyon grubunda ise mikroalbuminüri ile hem kalp hızı hem de KHD ölçümleri arasında anlamlı korelasyon varlığı izlenmedi.

Hipertansif olgular, hem tüm hipertansif grup hem de eski ve yeni tanı hipertansif alt gruplar olarak, sol ventrikül hipertrofisi ile kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki yönünden incelendiğinde, hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi.

4.4 Kalp Hızı Değişkenliği, Kalp Hızı ve Risk faktörlerinin Değerlendirmesi

Kontrol grubunda cinsiyet yönünden kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kadınlarda maksimum kalp hızları istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulundu (erkek-max kalp hızı: 137 ± 20 a/dk, kadın-max kalp hızı: 155 ± 17 a/dk; $p=0,027$). Hipertansif grupta da cinsiyet yönünden kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kadınlarda maksimum kalp hızı (erkek-max kalp hızı: 142 ± 25 a/dk, kadın-max kalp hızı: 151 ± 23 a/dk; $p:0,016$) ve minimum kalp hızı (erkek-min kalp hızı: 43 ± 10 a/dk, kadın-min kalp hızı: 48 ± 9 a/dk; $p:0,032$) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu.

Kontrol grubunda birinci derece akrabalarında geçirilmiş kalp-damar ve beyin-damar olayarı yönünden kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; aile öyküsü olanların maksimum kalp hızı (aile öyküsü pozitif-max kalp hızı: 141 a/dk, aile öyküsü negatif-max kalp hızı: 158 a/dk, $p=0,026$) ve ortalama kalp hızları (aile öyküsü pozitif-ort. kalp hızı: 76 a/dk, aile öyküsü negatif-ort. kalp hızı: 80 a/dk, $p=0,044$) olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Hipertansiflerde aile risk faktörü öyküsü ile

kalp hızı ve KHD ölçümleri karşılaştırıldığında, hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Tablo 14. Hipertansif grupta cinsiyete göre kalp hızlarının karşılaştırılması

	Kadın	Erkek	p değeri
Ortalama KH*	79±8	78±10	AD**
Maksimum KH	151±23	142±25	0,016
Minimum KH	48±9	43±10	0,032

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

*KH: Kalp hızı (atım sayısı/dakika), **AD: anlamlı değil

Hipertansif hastalarda düzenli alkol kullanımı ile kalp hızı ve KHD ölçümleri arasındaki ilişki incelendiğinde; alkol kullanan hipertansif olgularda KHD parametrelerinden sadece RMSSD'nin alkol kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (alkol kullanan-RMSSD:54 msn, alkol kullanmayan-RMSSD: 44 msn; p=0,04).

Hipertansiflerde, sigara kullananlar ile kullanmayanlar ve düzenli egzersiz yapanlar ve yapmayanlar kalp hızı ve KHD ölçümleri açısından karşılaştırıldığında, KHD ile ilişkili hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.

5. TARTIŞMA

Diyabet ve MI sonrası takip edilen hastalara benzer şekilde, hipertansif bireylerdeki ölüm nedenlerinin başında da kalp-damar olayları gelmektedir. Diyabet ve MI sonrası hastaların morbidite ve ölüm oranları ile kalpte otonom nöropati varlığı arasında sıkı bir ilişki olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (49-51). Bu nedenle, kalbin otonom nöropatisini en iyi gösteren KHD ölçüm yöntemleri bu hastalık gruplarında sıklıkla ve yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu bilgiler ışığında, benzer bir durumun varlığı hipertansiyon patogenezinde söz konusu olmasına rağmen, KHD ölçüm yöntemleri o kadar sık kullanılmamakta ve hipertansiyona bağlı morbidite ve ölümü değerlendirmek amaçlı yeri tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada KHD ile hipertansiyon arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlandı.

Huikuri ve ark.nın yaptıkları çalışmada, hipertansiyonu olan olgular normotansiflerle karşılaştırıldığında; hipertansiflerde KHD ölçümlerinin -özellikle de SDNN parametresinin- daha azalmış olduğu gösterilmiştir (56). Yine Guzzetti ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada hipertansif bireylerde kan basıncı yüksekliği ile özellikle KHD parametrelerinden SDNN arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda da hipertansif hastaların KHD ölçümleri -SDNN parametresi de dahil olacak şekilde- kontrol grubuna göre daha düşük bulunurken; minumum kalp hızı ise hipertansif bireylerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10). Dolayısıyla bu durum, daha önce yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer şekilde, hipertansif bireylerde kalbe ait otonom nöropati varlığını düşündürmektedir.

Normotansif, prehipertansif ve hipertansif bireylerden oluşan 1436 olgunun dahil edildiği epidemiyolojik bir çalışma sonuçlarına göre, hem hipertansif hem de prehipertansif bireylerin KHD ölçümlerinin normotansiflere göre azaldığı; ayrıca hipertansiflerin de prehipertansiflerle karşılaştırıldığında yine KHD ölçümlerinin benzer şekilde düştüğü gösterilmiştir (52). Çalışmamızda, hipertansif bireylerin alt

grup analizinde, daha önceden tedavi başlanıp takipte olan hastalar ile ilk kez hipertansiyon tanısı alan hastalar klinik, demografik ve laboratuvar verileri yönünden karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık gözlenmezken; iki grup arasında tedavi alanlar lehine kan basınçları yönünden anlamlı şekilde daha düşük olduğu izlendi. Bu kapsamda yapılan, hipertansif alt grupların kalp hızı ve KHD ölçümleri karşılaştırmasında ise anlamlı farklılık bulunmadı.

Daha önce yapılan hipertansif, prehipertansif, normotansif hastaların kıyaslandığı çalışmalar da göz önünde bulundurulduğunda; yeni ve eski tanıli hipertansif hasta gruplarının KHD ölçümleri yönünden karşılaştırmasına ulaşamadığından, çalışmamızın bu açıdan bir ilki temsil ettiğini düşünmekteyiz.

Hipertansiyonu olan bireylerde kan basıncının düşürülmesi ile KHD parametrelerinde düzelme olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (12). Özellikle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve beta-bloker tedavilerinin KHD'yi olumlu yönde etkilediği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (58,59).

Çalışmamızda ise, iki grup arasında kan basınçları arasında anlamlı farklılık olmasına rağmen, kalp hızı ve KHD parametreleri arasında farklılık görülmemiştir. Çalışmamızdaki bu sonuç, tedavinin ve kan basıncı kontrolünün KHD parametreleri üzerine anlamlı derecede olumlu etkileri olmadığını düşündürmekte ve daha önce yapılan çalışmalardan bu yönüyle ayrılmaktadır. Bu durum, esansiyel hipertansiyonun etyopatogenezinde daha önceden kalpte otonom disfonksiyon varlığını düşündürmekte ve bu bozukluğun tedavi ile de düzeltilemeyeceğine işaret etmektedir. Dolayısıyla, diyabet ve MI sonrası bir sonuç olarak ortaya çıkan kalbin otonom nöropatisinden farklı olarak; kalbe ait otonomik fonksiyon bozukluğunun, hipertansiyonun bir nedeni veya tetikleyicisi olarak karşımıza çıktığını bize düşündürmektedir. Bu konuda, hipertansif alt gruplarımızın kan basınçları dışında oldukça homojen dağılım göstermesi karşılaştırma açısından avantaj iken; yeterli hasta sayısının elde edilememesi ve tedavilere göre gruplandırma yapılamamış olması bir eksiklik gibi görünmektedir.

Daha önce diyabet ve MI geçiren hastalarda kalbe ait otonom nöropati ile morbidite ve ölüm arasında anlamlı ilişkinin gösterilmesi, hipertansiyonlu olgularda da araştırmacıları aynı konu üzerinde çalışmaya sevk etmiştir. Nakano ve ark.ları yaptığı çalışmada (60), non-dipper hipertansiflerde KHD ölçümlerinin dipper hipertansiflere göre daha fazla azaldığını ve ayrıca son organ hasarı bulgularının -daha önceki çalışmaları destekler şekilde- non-dipper olgularda daha kötü seyirli olduğunu göstermişlerdi. Bu sonuçlar ışığında, gece kan basıncının beklenen derecede azalmamasını, KHD ölçümlerindeki azalmayla açıklamışlar ve dolaylı olarak non-dipper olgulardaki daha kötü olan son organ hasarı bulgularının da KHD'nin bozulması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdi. Başka bir çalışmada hipertansiyona bağlı organ hasarı ve KHD arasındaki ilişkiye bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlılık görülmemiştir (61). Bizim çalışmamızda ise, hipertansif hastalarda son organ hasarı bulgularından retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi ile KHD ölçümleri arasında anlamlı ilişki gözlenmezken; tüm hipertansiflerde mikroalbuminüri ve KHD arasında yapılan korelasyon analizinde, sadece SDNN parametresinde pozitif yönde anlamlılık görüldü. Mikroalbuminüri ile ilgili bu durum daha önce yapılan çalışmalardan farklı olması ve tek bir KHD parametresinde görülmesi nedeniyle, rastlantısal olarak değerlendirilmiştir. Yine bu bulgular da, daha önce bahsedilen, hipertansiyondaki kalbin otonom nöropatisinin kan basıncı yüksekliğinin bir sonucu değil, bir nedeni veya tetikleyicisi olduğuna ve tedavi ile de bunun çok fazla düzeltilemeyeceğine işaret etmektedir.

Çalışmamızda, kalp hızı ve KHD'nin, ailede kalp-damar olay öyküsü varlığı, cinsiyet, alkol kullanımı, düzenli egzersiz yapma gibi kalbe ait risk faktörleri ile olan ilişkisi ayrı ayrı değerlendirildi. Hipertansif grupta kadınların minimum ve maksimum kalp hızlarının, erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu izlendi. Daha önce yapılan çalışmalar da bizim çalışmamızı destekler özellikte, kadınların ortalama kalp hızlarının daha yüksek olduğu şeklindeydi (62). Bununla beraber, çalışmamızdaki hastaların kalp hızları

ile KHD parametreleri arasındaki korelasyona bakıldığında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 12). Hastaların risk faktörleri ile KHD parametreleri arasında anlamlı bir ilişki olmasa bile, risk faktörleri açısından kalp hızları arasındaki anlamlı farklılık görülmesi; dolaylı olarak bu durumun da, kalbin otonom fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Wu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada KHD değerlendirilen olgular aile risk faktörü olan ve olmayan normotansifler, prehipertansif ve hipertansif olmak üzere gruplara ayrıldı. Tüm gruplar arasında risk faktörü olmayan normotansiflerden hipertansiflere doğru gidildikçe, KHD ölçümlerinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü (52). Bizim çalışmamızdaki hipertansif hastalarda ise, aile risk faktörünün KHD parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı etkilemediği gözlemlendi. Çalışmamızda, daha önce yapılan çalışmadan farklı olarak böyle bir sonucun çıkması, hasta sayısının yeterli olmamasına bağlanabilir.

Alkol kullanımı ile KHD ilişkisine baktığımızda ise, alkol kullanımının RMSSD parametresini anlamlı olarak artırdığı görüldü. Bu durum alkol kullanımının hipertansif hastalarda olumsuz etkilerine ters görülmekle birlikte; tek bir KHD parametresinde böyle bir anlamlılığın izlenmesi raslantısal olarak kabul edildi ve daha geniş hasta gruplarında bu durumun incelenmesi gerektiği düşünüldü.

Düzenli egzersiz yapmanın ve sigara kullanımının hipertansif bireylerde kan basıncını düşürücü ve kalbi koruyucu etkisi Framingham Kalp Çalışması gibi geniş ölçekli çalışmalarda açık bir şekilde gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise her iki durumun KHD parametrelerini etkilemediği gözlemlenmiştir.

6. SONUÇ

- A. Hipertansif bireylerde diyabet ve MI sonrası takip edilen hastalarda olduğu gibi, KHD'nin bozulduğu, yani kalbe ait otonom nöropati varlığı görüldü.
- B. Kalbin otonom disfonksiyonunun, tedavi ile kontrol altında olan eski hipertansiflerle, yeni tanı almış hipertansiyon hastaları arasında farklı olmadığı dikkati çekmekteydi. Bu durum, antihipertansif tedavinin kalbin otonom disfonksiyonunu olumlu yönde etkilemediğini düşündürmekteydi.
- C. Diyabet ve MI sonrası hastalarda görülen ilişkiden farklı olarak, KHD ile hipertansiyona bağlı son organ hasarı bulguları arasında bir bağlantı gözlenmedi. Bu sonuç, KHD'nin hipertansiyona bağlı komplikasyonları öngörmede kullanışlı bir yöntem olmadığını düşündürmekteydi.
- D. KHD'nin kalp-damar risk faktörlerinden etkilendiğini gösteren bir bulgu saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Kaplan NM, Klinik Hipertansiyon Kitabı, 7.baskı; hipertansiyon patogenezi bölümü, s: 44
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A ve ark. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. Lancet. 2002;360:1347-1360.
3. Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D. Blood pressure and isolated systolic hypertension and the risk of coronary heart disease and mortality in elderly men (the Zutphen Elderly Study). J Hypertens 1996; 14: 1159–1166.
4. Erol Ç, Klinik Kardiyoloji Kitabı; Hipertansiyon fizyopatoloji, klinik ve tanı bölümü; s:115-131.
5. Grassi G, Vailati S, Bertinieri G ve ark. J Hypertens. 1998 Nov;16(11):1635-9.
6. Mancia G, Grassi G, Giannattasio C ve ark. Sympathetic activation in the pathogenesis of hypertension and progression of organ damage. Hypertension 1999; 34:724–728.
7. Palatini P, Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension. Curr Hypertens Rep. 1999 Jun;1(3):219-24.
8. Morcet JF, Safar M, Thomas F ve ark. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. J Hypertens. 1999;17:1671-6.
9. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T ve ark. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. Hypertension. 2000 Nov;36: 901-6.
10. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Circulation 93:1043–1065.
11. Malik M: Heart rate variability. Curr Opin Cardiology 1998; 13: 36-44
12. Menezes Ada S Jr, Moreira HG, Daher MT. Analysis of heart rate variability in hypertensive patients before and after treatment with angiotensin II-converting enzyme inhibitors. Arq Bras Cardiol 2004; 83:169–172
13. Kayıkçioğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 238–245.

14. Phillips B. The JNC 7 hypertension guidelines. JAMA. 2003; 290: 1314; author reply 1314-5.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A ve ark. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2007 Jun;28(12):1462-536.
16. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet. 2008 May 3;371(9623):1513-8.
17. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye'nin Hastalık Yüğü Çalışması, 2004.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR ve ark. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA. 2003 May 21;289(19):2560-72.
19. Mcphee SJ, Papadakis MA, Rabow MW. CURRENT Medical Diagnosis and Treatment 2012. McGraw-Hill: 2011.
20. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G ve ark. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens. 2005; 23(10): 1817-23.
21. Arici M, Turgan C, Altun B ve ark. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. J Hypertens. 2010 Feb;28(2):240-4.
22. Kaplan NM, systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. Heart disease. Ed: braunwald E, Zipes DP, Lib by P, 6.baskı, WB Saunders, Pennsylvania, 2001, s: 941
23. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S ve ark. Arterial Hypertension microalbuminuria risk of ischemic heart disease. Hypertension 2000;35:898–903.
24. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D ve ark. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. J Hypertens 1998;16:1325–1333.
25. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB ve ark. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation 1994;90:1786–1793.

26. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63: 1391–1398.
27. Levy D, Garrison RJ, Savage DD ve ark. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–1566.
28. Cuspidi C, Macca G, Salerno M ve ark. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative fundusoscopic examination? *Ital Heart J* 2001;2:702–706.
29. Wong TY, Klein R, Sharrett AR ve ark. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–1159
30. Alicandri C, Boni E, Fariello R ve ark. Baroreceptor sensitivity in hypertension and vagal activity. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 90–91.
31. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1982; 258:916–918.
32. Gunderson HJH, Neubauer B. Long term diabetic autonomic nerve abnormality. *Diabetologica* 1977; 13:137–140.
33. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS ve ark. Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 1992; 10:487–498.
34. Carney RM, Freedland KE, Stein PK ve ark. Heart rate variability and markers of inflammation and coagulation in depressed patients with coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):463-7.
35. Larosa C, Sgueglia GA, Sestito A ve ark. Predictors of impaired heart rate variability and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2008;9(1):76-80
36. Kudaiberdieva G, Görennek B, Timuralp B. Heart rate variability as a predictor of sudden cardiac death. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007;7(supl 1):68-70.
37. Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM ve ark. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter.* 2004;8(3):207-13.

38. Pantoni CBF, Reis MS, Martins LEB ve ark. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Rev Bras Fisioter* 2007;11(1): 35-41.
39. Furuland H, Linde T, Englund A ve ark. Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*. 2008;21(1):45-52
40. Silva VJD, Januário EM. Variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial na insuficiência cardíaca congestiva. *Rev Bras Hipertens*. 2005;12(1):21-6.
41. Javorka M, Trunkvalterova Z, Tonhajzerova I ve ark. Short-term heart rate complexity is reduced in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(5):1071-81.
42. Lakusic N, Mahovic D, Babic T. Gradual recovery of impaired cardiac autonomic balance within first six months after ischemic cerebral stroke. *Acta Neurol Belg*. 2005;105(1):39-42.
43. Zulli R, Nicosia F, Borroni B. QT dispersion and heart rate variability abnormalities in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2135-9.
44. Nevruz O, Yokusoglu M, Uzun M ve ark. Cardiac autonomic functions are altered in patients with acute leukemia, assessed by heart rate variability. *Tohoku J Exp Med*. 2007;211(2):121-6.
45. Park DH, Shin CJ, Hong SC ve ark. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sci*. 2008; 23(2): 226-31.
46. El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY ve ark. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(6):377-84.
47. Mosek A, Novak V, Opfer-Gehrking TL ve ark. Autonomic dysfunction in migraineurs. *Headache*. 1999;39(2):108-17.
48. Pumpila J, Howorka K, Groves D ve ark. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84: 1-14.

49. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr ve ark. Decreased Heart Rate Variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256–262
50. Weston PJ, James MA, Panerai RB ve ark. Evidence of defective cardiovascular regulation in insulin dependent diabetic patients without clinical autonomic dysfunction. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1998; 42:141–148.
51. Bravenboer B, Hendriksen P-H, Oey LP ve ark. Is the corrected QT interval a reliable indicator of the severity of diabetic autonomic neuropathy? *Diabetes Care* 1993; 16: 1249–1253.
52. Wu JS, Lu FH, Yang YC ve ark. Epidemiological study on the effect of pre-hypertension and family history of hypertension on cardiac autonomic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008 May 13 ; 51 (19) : 1896-901.
53. Keith NH, Wagener HP, Barker MW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197: 332–343.
54. Mogensen CE. *Diabetes care*. 1995;18:572-581
55. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57: 450–458
56. Huikuri HV, Ylitalo A, Pikkujamsa SM ve ark. Heart rate variability in systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77:1073–1077
57. Guzzetti S, Dassi S, Pecis M ve ark. Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension. *J Hypertens* 1991;9:831-838
58. Praskurnichii EA, Shevchenko OP, Makarova SV, Zhukova VA. Antihypertensive activity and effect on parameters of heart rate variability of beta-blockers carvedilol and metoprolol. *Kardiologiya* 2005; 45:17–23.
59. Karas M, Lacourciere Y, LeBlanc AR ve ark. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005; 23:1251–1260.
60. Nakano Y, Oshima T, Ozono R ve ark. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci*. 2001 May 14;88(3):181-6.

61.Dr. Murat ERDEN, Uzmanlık Tezi, 2008. Gece kan basıncındaki düşme, kalp hızı değişkenliği ve inflamatuvar göstergeler arasındaki ilişkisi.