



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**YÜKSEK NORMAL KAN BASINCINA SAHİP  
OLGULARDA OTONOM DİSFONKSİYON İLE  
İNFLAMASYONUN ROLÜ VE ARALARINDAKİ  
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ERDEM ÖZEL**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. ÖZGÜR ASLAN**

**İZMİR-2009**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Sema GÜNERİ, Prof.Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof.Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Doç.Dr. Özer BADAĞ, Doç.Dr. Özgür ASLAN, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ve Doç.Dr. Nezih BARIŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, Kardiyoloji Anabilim Dalı Sekreteri Nesrin Eren'e, koroner yoğun bakım sorumlusu Aylin Çandarlı'ya, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Doç.Dr.Özgür ASLAN'a, biyokimyasal analizlerin yapılmasını sağlayan biyokimya ünitesi çalışanlarına ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

**Dr. ERDEM ÖZEL**

**İZMİR - 2009**

# İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
1. GENEL BİLGİLER.....	4
A. HİPERTANSİYON VE YÜKSEK – NORMAL KAN BASINCI.....	4
A.1. Kan Basıncı Sınıflaması.....	4
A.2. Hipertansiyon ve Yüksek-normal Kan Basıncı Sıklığı.....	4
A.3. Yüksek – normal Kan Basıncının Getirdiği Riskler.....	6
A.4. Yüksek – normal Kan Basıncında Hipertansiyon Gelişme Oranı...	9
A.5. Hipertansiyon Fiziopatolojisi.....	10
B. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	14
B.1. Genel Bilgiler.....	14
B.2. Zaman Bağımlı Kalp Hızı Değişkenlik Ölçümleri.....	16
a. İstatistiksel Yöntemler	
b. Geometrik Ölçümler	
B.3. Frekans Bağımlı Kalp Hızı Değişkenlik Ölçümleri.....	20
B.4. Kalp Hızı Değişkenliğinin Klinik Kullanımları.....	21
B.5. Kalp Hızı Değişkenlik Analizlerinin Kısıtlılıkları.....	24
C. HİPERTANSİYON VE YÜKSEK – NORMAL KAN BASINCINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	24
D. YÜKSEK – NORMAL KAN BASINCI VE İNFLAMASYON.....	26
E. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE İNFLAMASYON.....	28
2. AMAÇ.....	29
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	31
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	47
7. ÖZET.....	48
8. SUMMARY.....	50
9. KAYNAKLAR.....	52

## **GİRİŞ:**

### **1 - GENEL BİLGİLER:**

#### **A- HİPERTANSİYON VE YÜKSEK – NORMAL KAN BASINCI**

##### **A.1 - Kan Basıncı Sınıflaması:**

2003 yılında yayımlanan 7. ulusal birleşik komite raporunda (JNC-7) 6.ulusal birleşik komite raporundan (JNC-6) farklı olarak 140/90 mmHg ‘nın altındaki tansiyon değerlerine yeni tanımlamalar getirilmiştir (1). Optimal ölçümler neticesinde bulunan kan basıncı değerleri ile hipertansif olmayan hastalar için JNC-7 nin önerisi şu şekildedir;

Normal kan basıncı: Sistolik : < 120 mmHg Diastolik: < 80 mmHg

Pre-hipertansiyon: Sistolik: 120-139 mmHg Diastolik: 80-89 mmHg

JNC-6 ile benzer özellikler gösteren 2007 yılındaki Avrupa hipertansiyon kılavuzu sınıflaması ise şu şekildedir;

Optimal kan basıncı: Sistolik : < 120 mmHg Diastolik:< 80 mmHg

Normal kan basıncı: Sistolik: 120-129 mmHg Diastolik:80-84 mmHg

Yüksek-normal kan basıncı: Sistolik:130-139 mmHg Diastolik:85-89 mmHg

Görüldüğü gibi 2007 yılında güncellenen Avrupa Hipertansiyon kılavuzunda JNC-7 den farklı olarak pre-hipertansiyon teriminin yerini yüksek-normal kan basıncı terimi almış ve sistolik kan basıncı 130-139 mmHg, diastolik kan basıncı 85-89 mmHg arasında olanlar yüksek-normal kan basıncına sahip bireyler olarak sınıflandırılmışlardır (2). Yeni Avrupa hipertansiyon kılavuzunda eskiden olduğu gibi izole sistolik hipertansiyon ayrı bir sınıf olarak ele alınmıştır ve kendi içerisinde evrelere göre tekrar sınıflandırılmıştır. Farklı olarak, yüksek sistolik kan basıncına düşük diyastolik kan basıncının eşlik etmesi ilave bir risk olarak kabul edilmektedir.

Avrupa hipertansiyon kılavuzunda pre-hipertansiyon teriminin ortadan kaldırılıp bunun yerine yüksek-normal kan basıncı teriminin kullanılmasının nedeni geniş bir kesimin daha hasta sınıfı içine çekilme riski ve bunun neden olacağı anksiyete ve bu durumun gereksiz doktor vizitleri ve gereksiz ilaç kullanımına yol açabileceği endişesidir.

##### **A.2 - Hipertansiyon ve yüksek-normal kan basıncı sıklığı :**

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması’ na göre Türkiye’ de hipertansiyon prevalansı % 31.8’dir. Hipertansiyon prevalansı kadınlarda (% 36.1), erkeklerden (% 27.5)

daha yüksek bulunmuştur. Türk toplumunda tüm bireylerin % 14.7'sinin, < 140/90 mmHg tansiyona sahip ve normotansif kabul edilen bireylerin ise yaklaşık % 21'inin yüksek-normal kan basıncı grubunda olduğu görülmektedir. (3) (Tablo-1)

<b>Kategori</b>	<b>Kan Basıncı Değeri</b>	<b>Yüzde</b>
Optimal	Sistolik KB < 120 mmHg Diyastolik KB < 80 mmHg	26.1
Normal	Sistolik KB: 120-129 mmHg Diyastolik KB: 80-84 mmHg	29.9
Yüksek-normal	Sistolik KB: 130-139 mmHg Diyastolik KB: 85-89 mmHg	14.7
Evre 1 hipertansiyon	Sistolik KB: 140-159 mmHg Diyastolik KB: 90-99 mmHg	17.3
Evre 2 hipertansiyon	Sistolik KB: 160-179 mmHg Diyastolik KB: 100-109 mmHg	7.5
Evre 3 hipertansiyon	Sistolik KB $\geq$ 180 mmHg Diyastolik KB $\geq$ 110 mmHg	4.5

Tablo-1: Türk Hipertansiyon Prevalans Araştırmasına göre Türkiye'de kan basıncı dağılımı

Amerika Birleşik Devletlerindeki (ABD) hipertansiyon prevalansı % 29 iken, pre-hipertansiyon prevalansı % 31'dir (4). Pre-hipertansiyon prevalansı erkeklerde % 39 iken kadınlarda % 23.1'dir. Yaşla birlikte pre-hipertansiyon ve hipertansiyon prevalansı artmaktadır. 18-39 yaş arası pre-hipertansif ve hipertansif bireylerin oranı % 40 iken 60 yaşın üzerinde bu oran % 88'e ulaşmaktadır. Eğitim düzeyi de hipertansiyon sıklığını etkilemektedir. Yüksek okul mezunlarında pre-hipertansiyon ve hipertansiyon prevalansı % 54 iken, yüksek okul mezunu olmayanlarda bu oran % 65'dir. Obezite de çok önemli bir risk faktörüdür. Fazla kilolu hastalarda pre-hipertansif yada hipertansif olma oranı % 60 iken, obez hastaların % 75'i pre-hipertansif yada hipertansiftir. Obez olmayan bireylerde ise bu oran sadece % 47'dir. ABD'de 75 yaşına kadar yaşayabilen bir bireyde hipertansiyon gelişme riski % 90'dır (5, 6). Ayrıca hipertansif bireylerin % 31'i hastalıklarından habersiz olarak yaşamaktadır. Sadece % 66'sına yaşam tarzı değişiklikleri yada ilaç önerileri verilmiştir ve sadece %31'nin tansiyon değerleri kontrol altındadır. Pre-hipertansif bireyler hipertansif bireylerden daha fazladır ve ilerleyen yaş ile birlikte hipertansiyon gelişme riski ve hipertansif bireylerin ciddi bir bölümünün tansiyonlarının halen kontrol altına

alınamaması gözönüne alındığında pre-hipertansif durum önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Yüksek normal kan basıncına sahip bireylerin tanınmasının ve tedavilerinin düzenlenmek zorunda olunmasının iki önemli nedeni vardır. Birincisi bu bireylerde yaş ile birlikte hipertansiyon gelişme riski yüksektir. İkincisi yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerin gelecekte hipertansif olmasalar bile kardiyovasküler riski artmıştır.

### **A.3 - Yüksek-normal kan basıncının getirdiği riskler**

Birçok epidemiyolojik araştırma pre-hipertansif yada yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

- Framingham Kalp Araştırması başlangıçta yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerin 10 yıllık kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini incelemiştir (7). Optimal kan basıncına sahip bireyler ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler olay riskinin yüksek-normal kan basıncına sahip erkeklerde 1.6 kat, bayanlarda 2.5 kat arttığı görülmüştür. Buna ek olarak normal kan basıncına sahip bireylerde de optimal kan basıncına sahip bireylere oranla riskte artış saptanmıştır.
- Framingham Kalp Araştırması'na bağlı başka bir analizde yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde optimal kan basıncına sahip bireylere göre miyokard infarktüsü riskinin 3.5 kat, koroner arter hastalığı riskinin 1.7 kat arttığı görülmüştür (8).
- ARIC araştırmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu Araştırmada 8960 orta yaşlı erişkin incelemeye alınmıştır. Normotansif ve yüksek-normal kan basıncına sahip hastalar incelenmiştir. Sonlanım noktaları; fatal ve non-fatal koroner kalp hastalıkları, kardiyak girişimler, sessiz miyokard infarktüsü ve iskemik inmedir. Siyahlar, diyabetikler, 55-64 yaş arasında olanlar, böbrek yetmezliği olanlar, kolesterol değerleri ve vücut kitle indeksine göre subgrup değerlendirmeleri yapılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre yüksek-normal kan basıncına sahip bireyler, normotansif bireylerle karşılaştırıldığında eğer diyabetik iseler kardiyovasküler risk; 4.1 kat; 55-64 yaş arasında iseler 2.4 kat; böbrek yetmezlikleri var ise 1.9 kat ; vücut kitle indeksleri 30'un üzerindeyse 3.5 kat; LDL değerleri 160'ın üzerinde ise 1.8 kat artmaktadır (9)

- Yapılan başka bir araştırmada yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerin elimine edilmesi ile hastaneye yatışların % 3.4, ölümlerin % 9.1 azalacağı öngörölmüştür. (10)
- 60.785 post-menopozal bayanın ortalama 7 yıl takip edildiği başka bir araştırmada pre-hipertansif bayanların normotansif bayanlarla karşılaştırıldığında myokard infarktüsü, inme ve kardiyovasküler ölüm riskinin arttığı saptanmıştır. (11)
- Son zamanlarda yayımlanan bir başka araştırmada yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde tip-2 diyabet gelişme sıklığının da arttığı görölmüştür. (12)

Sigara, dislipidemi, diyabet gibi iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansı, normotansif bireylere göre yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde daha fazladır. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) verilerine göre yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde en az bir kardiyovasküler risk faktörünün görölme prevalansı normotansif bireylere göre yaklaşık 1.6 kat daha fazladır. (5)

Bunun yanında yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde kardiyovasküler riskin artmış olması sadece kardiyovasküler risk faktörlerinin bu hastalarda daha fazla olması ile açıklanamaz. Strong Heart Study'de (13) 12 yıllık takip sonucunda benzer kardiyovasküler risk oranlarına rağmen kardiyovasküler olaylar yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde normotansiflere göre daha fazla gözlemlenmiştir. Strong Heart Study'de 2629 hasta yaklaşık 12 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu araştırmada başlangıçta diyabetik olan hastalarda pre-hipertansiyon prevalansının non-diyabetiklere göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Diyabetiklerde pre-hipertansiyon prevalansı % 59.4 iken, non-diyabetiklerde % 48.2'dir. Kardiyovasküler riskinde diyabetik pre-hipertansif alt grupta en fazla arttığı saptanmıştır. Sadece diyabetiklerde değil bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde de pre-hipertansif durum normotansif duruma göre kardiyovasküler riski daha fazla arttırmaktadır. Bu araştırmada pre-hipertansif non-diyabetik bireylerde normotansif bireylere göre kardiyovasküler olay riski 1.8 kat artmıştır. Sadece diyabetin varlığı kardiyovasküler riski 2.9 kat arttırırken, diyabetik pre-hipertansiflerde risk 3.7 kat artmaktadır ki bu da 1000 hasta yılında 19 kardiyovasküler olay artışına denk gelmektedir. JNC-7 ye göre pre-hipertansif kabul edilen grup içerisinden yeni

tanımlamaya göre yüksek normal kan basıncı değerlerine sahip olan bireyler (SKB:130-139 ;DKB:85-89 mmHg) incelendiğinde riskin bu bireylerde daha fazla arttığı görülmektedir.

Günümüzde yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde non – farmakolojik ve farmakolojik tedavi yaklaşımları uygulanmakta ve bu tedavi yöntemleri merkezden merkeze değişkenlik gösterebilmektedir.

Non – farmakolojik tedavi yaklaşımlarını inceleyecek olursak;

DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) araştırmasında fibrilden zengin, düşük yağlı, kalsiyum ve magnezyumdan zengin gıdalar ile diyet yapılması durumunda ortalama sistolik kan basıncında 6 mmHg, ortalama diastolik kan basıncında ise 3 mmHg düşüş gözlenmiştir. (26) Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı bireylere özel olarak hazırlanmış yiyecekler verilmiş olmasıdır ve gerçek hayatta bu diyetin tam olarak uygulanabilirliği sorgulamaya açıktır.

PREMIER araştırmasında (27) yaşam tarzı değişiklikleri yapılan, yaşam tarzı değişiklikleri ve DASH diyeti uygulanan ve sadece önerilerde bulunulan 3 grup karşılaştırılmıştır. Tüm grup için başlangıçtaki hipertansiyon prevalansı % 38 iken , 6. ay sonunda sadece önerilerde bulunulan grupta % 26, yaşam tarzı değişiklikleri yapılan grupta % 17, yaşam tarzı değişiklikleri yapılan ve DASH diyeti uygulanan grupta % 12 saptanmıştır. Yaşam tarzı değişikliklerinin yapıldığı gruplarda sonuçlar sadece önerilerin yapıldığı gruba göre daha iyi iken, her iki grubun birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 18 ay takip sonucunda tüm tedavi gruplarında hipertansiyon prevalansı azalmıştır ancak sadece yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet uygulanan grupta öneri yapılan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. (% 22-% 32) (28)

Bu araştırmalar ve diğer başka araştırmalar neticesinde yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde non-farmakolojik tedavi yaklaşımları açısından en iyi sonuçların diyetle desteklenmiş yaşam tarzı değişiklikleri ile ortaya çıktığı görülmüştür.

Daha önceden de belirtildiği gibi yüksek – normal kan basıncına sahip hastalarda non – farmakolojik yaklaşımların yanısıra farmakolojik tedavi yaklaşımları da uygulanabilmektedir.

TROPHY araştırması, pre-hipertansif hastalarda farmakolojik yaklaşımın araştırıldığı ilk klinik araştırmadır. (16) TROPHY araştırması yüksek-normal kan basıncına sahip hastalarda 2 yıl boyunca günde 16 mg şeklinde uygulanan ve daha sonra 2 yıl boyunca da kesilen kandesartanın plaseboya göre hipertansiyon gelişme riski üzerindeki etkisini inceleyen randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir klinik araştırmadır. Araştırmaya alınan



809 hastaya 2 yıl boyunca plasebo ya da kandesartan verilmiş ve tedaviye her iki grupta da 2 yıl boyunca plasebo ile devam edilmiştir. Hedef organ hasarı ya da diyabet, koroner arter hastalığı ya da böbrek yetmezliği gibi eşlik eden ciddi hastalığı olanlar araştırmaya dahil edilmemiştir. Araştırmaya yüksek-normal kan basıncına sahip sağlıklı bireyler alınmaya çalışıldıysa da bireylerin sahip olduğu kardiyovasküler risk faktörleri beklenenden fazla olmuştur. İnsülin düzeyi, kalp hızı ve hematokrit seviyesi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri TROPHY araştırmasındaki hastalarda daha fazladır. NHANES verilerindeki normotansif bireylere göre daha kilolu bireyler alınmış, kolesterol, trigliserid, kan şekeri, insülin ve hematokrit değerleri daha yüksek bulunmuştur. Araştırmanın primer son noktası hipertansiyon gelişimi, hedef organ hasarı yada diyabet gelişimidir.

Kandesartan ilk iki yılda plaseboya göre hipertansiyon gelişimini rölatif olarak % 66.3, mutlak olarak % 26.8 azaltmıştır. 2 yıl daha plasebo ile tedavi neticesinde 4.yılda kandesartan grubunda hipertansiyon gelişimindeki rölatif azalma % 15.6, mutlak azalma % 9.8'dir. Bu sonuçlar birçok alt grup içinde geçerlidir. Kandesartan grubunda yan etki insidansı da düşük bulunmuştur. Kandesartan grubunda ilk iki yıl sonunda sistolik kan basıncında ortalama 10 mmHg, diastolik kan basıncında ise ortalama 5.9 mmHg düşüş olmuştur. 4 yıl sonunda bu değerler 2.0 mmHg ve 1.1 mmHg olarak saptanmıştır.

Benzer takip süresi olan ve hayat tarzı değişikliklerinin yapıldığı bir araştırmada hipertansiyon gelişimi % 8 azalırken (29) TROPHY araştırmasında mutlak azalma oranı % 26.8'dir.

#### **A.4 - Yüksek normal kan basıncına sahip bireylerde hipertansiyon gelişme oranı**

Framingham ve TOHP araştırmalarına göre yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde dört yıl içerisinde hipertansiyon gelişme oranı ortalama % 40'dır (% 37.3-% 49.5). Framingham araştırmasında yaşa bağımlı olarak bakarsak yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerde hipertansiyon gelişme oranı 35-64 yaş arası % 37, 65 yaş üstünde % 50'dir. Bunun yanında bir başka dikkat çekici nokta Framingham araştırmasında yüksek-normal kan basıncına sahip bireylerin % 15'i evre 2 ve daha ciddi hipertansif duruma ilerleme göstermektedir. (14, 15) En son yayınlanan TROPHY araştırmasında yüksek-normal kan basıncına sahip plasebo verilmiş olan hastalarda 4 yıllık hipertansiyon gelişme oranı % 63'tür. (16)

JNC-7 kılavuzuna göre pre-hipertansif bireylerde ön planda yaşam tarzı değişiklikleri önerilmekte, diyabet, böbrek yetmezliği ya da kalp yetmezliği gibi eşlik eden risk faktörleri var ise ilaç tedavisi gündeme gelmektedir. (1) Yaşam tarzı değişiklikleri olarak DASH diyeti çerçevesinde kilo verme, günlük sodyum alımının 100 mEq/L'nin altında tutulması, fiziksel aktivitenin artırılması ve alkol alımının sınırlandırılması önerilmektedir.

#### **A.5 - Hipertansiyon fizyopatolojisi:**

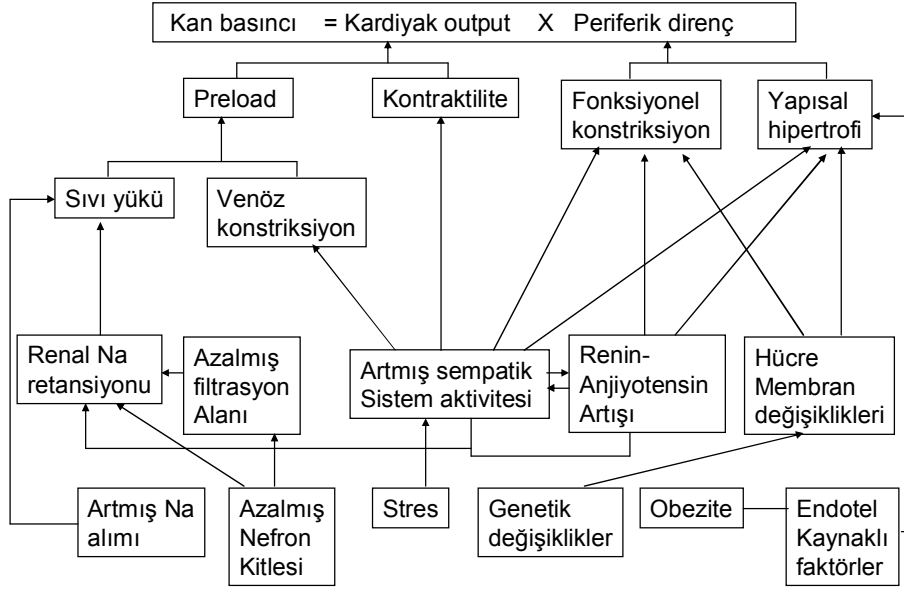
Hipertansif durumun fizyopatolojisi hakkında halen bilinmeyen birçok şey bulunmaktadır. Hastaların yaklaşık %2-5' de altta yatan renal ya da adrenal bir hastalık tesbit edilmektedir. Kalan hasta grubunda herhangi bir etiyolojik neden tanımlanamadığından bunlar esansiyel hipertansiyonlu bireyler olarak kabul edilmektedir. Normal kan basıncının idame ettirilmesinde rol alan mekanizmaların bozulması hipertansiyon gelişimine yol açabilmektedir.

Kan basıncı temel olarak sistemik arteriyel dolaşımdaki kanın, damar duvarına yaptığı basıncı ifade eder. Kan basıncı, kalbin atım hacmi, ejeksiyon hızı, arteriyel sistemin diyastol sonucundaki hacmi, arter duvarının elastikiyeti, periferik damar direnci ve kanın viskozitesi tarafından etkilenirse de esas belirleyici, kalp debisi ve periferik damar direncidir. (17) Hemodinamik açıdan;

Kan basıncı(P)= Kalp Debisi (Q) X Periferik Damar Direnci (R), olup birimi mmHg'dir

Arterdeki maksimum kan basıncını ifade eden sistolik kan basıncı (SKB) kalp atım hacmi ve aortanın distansibilitesi tarafından belirlenirken, arterdeki minimum kan basıncına karşılık gelen diyastolik kan basıncı (DKB) periferik damar direnci tarafından belirlenir.

Kan basıncı, kalp debisi ile total periferik direncin çarpımına eşit olduğuna göre hipertansiyon bu iki değişkenden birisinin artışına bağlı olabilir. Öte yandan kan basıncı, kalp debisi, periferik damar direnci arasındaki ilişki basit bir formüle indirgenemeyecek kadar karışıktır. Bu iki değişkeni etkileyen bir dizi olaylar söz konusudur. Bu olaylar şekil-1 de gösterilmiştir.



Şekil – 1 : Hipertansiyonun patogenezi

([www.fsm.ac.fj/pws/Resources/Lectures/Pathology Hypertension.ppt](http://www.fsm.ac.fj/pws/Resources/Lectures/Pathology%20Hypertension.ppt) internet sitesindeki sunumdan alınmıştır)

Görüldüğü gibi hipertansiyon gelişiminde birçok faktör etkili olmaktadır.

Hipertansiyona yol açan faktörler:

#### 1-Hemodinamik Değişiklikler

- a) Kardiyak değişiklikler (hiperkinetik dolaşım, sıvı volüm artışı, kardiyak hipertrofi )
- b) Periferik arter değişiklikleri (vazokonstriksiyon, yapısal değişiklik, damar duvarı lümen oranında artış, remodelling)

#### 2- Genetik Etkenler

#### 3- Aşırı Tuz Alımı

#### 4- Renal Sodyum Retansiyonu

- a) Basınç natriürezis ilişkisi
- b) Edinsel natriüretik hormon
- c) Renin ve nefron heterojenitesi
- d) Azalmış nefron kitlesi

#### 5- Renin-angiotensin sistem değişiklikleri

#### 6- Stress ve aşırı sempatik aktivite, otonomik disfonksiyon

7- Hücre membran değişiklikleri

- a) İyon transportundaki değişiklikler
- b) Hücre membranındaki anormallikler

8- Endotel disfonksiyonu

9- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

10-Obezite

11-Diğer olası mekanizmalar

- a) Anormal steroid metabolizması
- b) Vazoaktif peptidler
- c) Prostaglandinler
- d) Medüllipin; renomedüller vazodepresör lipid

12- Katkıda bulunan faktörler

- a) Fötal etkenler
- b) Kalsiyum-PTH metabolizması
- c) Diğer mineral değişiklikleri
- d) Sigara
- e) Alkol
- f) Fiziksel inaktivite

Bütün bu faktörlerden özellikle otonomik disfonksiyon ve sempatik aktivasyon artışı son yıllarda popüler bir araştırma konusu olmuş ve hakkında birçok araştırma yapılmıştır. Bu araştırmalar otonom sinir sisteminin gerek kardiyak output gerekse periferik direnç üzerindeki etkilerinin esansiyel hipertansiyona yol açabileceğini göstermektedir. Bu hipotezi destekleyen kanıtlar şu şekilde özetlenebilir:

- Hipertansiyonun erken evrelerinde sıklıkla hiperkinetik bir dolaşım olmakta, yükselen kalp hızı ile birlikte kardiyak output ta artmaktadır. Bu durum sempatik aktivasyonun baskın hale gelmesi ile olmaktadır. (18)
- Plazma norepinefrin düzeylerinin ölçüldüğü araştırmaları kapsayan bir meta-analizde normotansif bireylerle karşılaştırıldığında , esansiyel hipertansiyonu olan bireylerde norepinefrin düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. (19)

- Radyoaktif olarak işaretlenmiş nörepinefrin moleküllerinin intravenöz infüzyonu ile yapılan araştırmalarda ; sınırda yüksek tansiyonu olan vakalarda, kan basıncı kontrolünde kritik önemi olan kalp ve böbrek sempatik nöronlarında nörepinefrin salınımının arttığı gözlenmiştir. (20)
- I-metaiodobenzylguanidin ile yapılan kardiyak görüntüleme araştırmalarında hipertansif hastalarda radyoaktif maddenin daha düşük oranda uptake edilip daha yüksek oranda ortamdaki kaybolduğu görülmüştür ki bu durum yüksek kan basıncına sahip kişilerde adrenerjik etkinliğin arttığını gösteren bir bulgudur. (21)
- Hipertansif hastalarda hipertansiyonun evresine bağımlı olarak artan oranda sempatik post-gangliyonik sinir uçlarında nöradrenerjik salınımın belirgin olarak arttığı saptanmıştır. (22)
- Evre -1 hipertansiyonu olan düşük kardiyovasküler riske sahip hastaların incelendiği ve otonom fonksiyon göstergesi olarak kalp hızı değişkenliğinin alındığı bir araştırmada sempatik baskınlığı olan hastalarda 6 yıl takip neticesinde kalıcı hipertansif duruma ilerleme saptanmıştır. Araştırmanın alt grubu olan ve beyaz önlük hipertansiyonu olabilecek vakalarda 6 yıl sonunda daha yüksek oranda kalıcı hipertansif duruma ilerleme saptanmıştır. (23)
- Tecumseh Araştırması'nda incelenen vakaların yaklaşık % 30'u azalmış kalp hızı değişkenliği (HRV) ve sempatik baskınlığa sahipken bu hastalarda tansiyon değerleri daha yüksek bulunmuştur.(24)
- Masuo ve ark. sınırda yüksek hipertansiyonu olan vakaların incelendiği bir araştırmada plazma nörepinefrin düzeyi daha yüksek olan kişilerde hipertansif durumda daha fazla ilerleme saptamışlardır. (25)

Bütün bu kanıtlar birarada değerlendirildiğinde hipertansiyonun gelişimi ve ilerlemesinde sempatik kardiyovasküler etkilerin önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

Bireylerde kardiyovasküler otonom disfonksiyonun belirlenmesinde pekçok yöntem kullanılmaktadır. Bazı yöntemler donanımlı laboratuvar ortamları gerektirirken bazıları yatakbaşında da uygulanabilmektedir. Kardiyovasküler otonom disfonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemler istirahat kalp hızı, HRV, baroreflaks duyarlılık, QT dispersiyonu ,sinyal ortalamalı EKG kayıtları ve T dalga alternansıdır. Bu

yöntemler arasında HRV; uygulanması kolay, etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemdir.

## **B- KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ:**

### **B.1 - Genel Bilgiler:**

Kalp hızı değişkenliği zaman içerisinde sinüs hızındaki siklik değişimlerdir. Kalp hızı değişkenliğinin klinik önemi 1987 'de Kleiger ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada, kalp hızı değişkenliğinin akut miyokard infarktüsü sonrası tüm nedenlere bağlı mortalitenin güçlü bir göstergesi olduğunun anlaşılmasıyla ortaya çıkmıştır. (30)

Kardiyovasküler sistemin stabilitesi ; kan basıncı ile kalp hızının otonomik kontrolü tarafından sağlanır. Sinüs nodu her iki otonomik sistem ile yoğun bir şekilde innerve edilmiştir. Parasempatik aktivasyon kalp hızını yavaşlatır. Bu etki sinaptik asetilkolin salınımı ile olur ve çok kısa bir latent periyoda sahiptir. Bu biyolojik mekanizmanın hızlı yanıtı parasempatik sistemin kardiyak fonksiyon üzerinde vurudan vuruya kontrolünü olanaklı kılar. Sempatik aktivasyon; kalp hızı ile ileti sistemi hızı artışı ve iki etkinin bileşimi ile de kardiyak kontraktilite artışı ile sonlanır. Bu etki rölatif olarak daha yavaş geri emilen ve metabolize olan sinaptik noradrenalin salınımı ile meydana gelir. Bu nedenle sempatik sistem değişimlerine bağlı kardiyovasküler fonksiyon değişiklikleri daha uzun bir zamanda oluşur. Nörotransmitterlerin bu farklılıkları ile kalp hızında oluşan farklı frekans ve değişimler, baskın olan otonomik sinir sisteminin tanımlanması ve hesaplanmasına olanak sağlar. (31)

Elektrokardiyografik RR intervalleri siklik olarak değişkenlik göstermektedir. RR intervalleri; ventilasyon, barorefleksler ve otonom sinir sistemi tarafından düzenlenen genetik ve çevresel faktörler tarafından düzenlenmektedir. Normal insanlarda solunum ile ilgili meydana gelen siklik değişiklikler yüksek frekanslıdır ve vagal blokaj ile engellenebilir. Bu yüzden yüksek frekanslı kalp hızı değişimlerinin parasempatik sistem aracılığı ile ilgili olduğu düşünülmektedir. RR intervallerinin yüksek frekanslı siklik değişimleri RR intervallerinin solunuma bağlı vagal modülasyonunu yansıtır.(32)

Baroreseptörler aracılığı ile oluşan değişimler ise düşük frekansta meydana gelir ve sempatik blokaj ile modifiye edilir. RR intervallerinin düşük frekanslı siklik değişimleri barorefleksler ve diğer kardiyovasküler kontrol mekanizmaları ile RR intervallerinin değişimini yansıtır.(33) Kalp hızındaki düşük frekanslı değişimler ile sempatik aktivitenin

direkt ölçüm düzeyi arasında yakın bir korelasyon vardır .Son zamanlarda yapılan araştırmalarda vagal blokaj ile düşük frekanslı kalp hızı değişkenliğinde bir miktar değişim olduğu gösterilmiştir. Bu da bu siklik değişimde parasempatik komponentin varlığını düşündürür. Bu ikili modülasyon nedeniyle siklik kalp hızı değişikliklerinin düşük frekanslı ölçümü ile kantitatif olarak sempatik aktivasyon düzeyi ortaya konamaz. Ancak yüksek ve düşük frekanslı kalp hızı değişkenliğinin eş zamanlı ölçümü sempatovagal denge değişimlerinin saptanmasında kullanılabilir.

Sempatik ve parasempatik aktivite etkilerine ek olarak, çok düşük frekanslı siklik değişimler de meydana gelebilir. Çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber termoregülatuar mekanizmalar, periferik kemoreseptör aktivite değişimleri veya renin anjiyotensin ve parasempatik sistem aktivite değişimleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Siklik değişimlere ek olarak RR intervallerinde vurudan vuruya ani büyük değişimler meydana gelir. Bu vurudan vuruya değişimler postür değişimi veya kas egzersizi ile ilişkili olarak meydana gelebilir ve atropin ile engellenebilir. Parasempatik nöropati varlığında vurudan vuruya değişim azalmış yada kaybolmuştur. Bu da non-siklik olan vurudan vuruya RR interval değişimlerinin parasempatik etki ile meydana geldiğini göstermektedir.

Süpin yada tilt pozisyonu gibi kontrollü şartlar altında alınan kısa süreli elektrokardiyografik kayıtlar kardiyak otonom fonksiyon hakkında bilgi versede 24 saatlik holter kayıtlarının yardımı ile normal günlük aktivite esnasındaki otonom fonksiyonlar hakkında da bilgi edinilebilmektedir. RR intervalindeki değişimler kardiyovasküler ölüm yada aritmik olaylar hakkında bilgi vericidir. Daha önce de belirtildiği gibi kalp hızındaki yüksek frekanslı siklik değişimler temel olarak vagal değişikliklerin düzenlediği ventilasyon durumuna bağlı iken, düşük frekanslı değişimler baroreflaks cevaplar ya da termoregülasyon ile olmaktadır.(34- 36)

Kalp hızı değişkenliği iki şekilde ölçülebilmektedir. Birincisi kontrollü laboratuvar şartları altında otonom sinir sistemini etkileyecek manevralardan sonra kısa süreli kayıtlarla ölçümler yapılabilir. İkincisi günlük aktivite esnasında 24 saatlik holter EKG kayıtları alınarak analizler gerçekleştirilebilir. (37- 39)

Kalp hızı değişkenliği ölçüm metodları temel olarak zaman bağımlı, frekans bağımlı, geometrik ve non-lineer olarak sınıflandırılabilir.

## **B.2 - Zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçümleri:**

RR değişkenliğinin zaman esaslı ölçümü ile RR intervallerinin hem kısa dönem hem de uzun dönem değişiklikleri hakkında bilgi sağlanabilir. Devamlı EKG kayıtlarında herbir QRS kompleksindeki R dalgası saptanıp normal ya da anormal olarak sınıflandırılır. NN interval serisi zaman esaslı ölçüm ile hesaplanıp direkt olarak NN interval ya da anlık kalp hızı olarak gösterilir. Kalp hızı değişkenliğinin uzun dönem değerlendirilmesinde 24 saatlik holter EKG kayıtlarından yararlanır. ESC/NASPE sağlıklı bir değerlendirme için en az 18 saatlik bir kayıt üzerinde çalışılmasını tavsiye etmektedir (40). İnceleme sırasında QRS kompleksleri taranarak artefaktlar ve ektopik atımlar ayıklanır. QRS kompleksleri arasındaki siklus uzunlukları tek tek kaydedilerek ortalama değer, standart sapma değeri gibi tüm siklus uzunluklarının dağılımlarını belirten değişkenler tüm kayıt süresi ya da kaydın bir bölümü için hesaplanır. Siklusların istatistiği neticesinde çok sayıda değişken hesaplanır. (tablo - 2) Zaman esaslı ölçümde iki ölçüm metodu uygulanır.

### **a) İstatistiksel yöntemler:**

Bir dizi anlık kalp hızından, özellikle de siklik intervallerin 24 saat gibi uzun dönemli kayıtlarından birden fazla istatistiksel zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik ölçümü yapılabilir. Bu değişkenler total EKG kaydından veya kayıt içerisindeki küçük segmentler kullanılarak hesaplanabilir. Küçük segmentlerin kullanımı yapılan değişik aktiviteler (uyku, dinlenme) sırasında HRV'nin karşılaştırılmasına olanak sağlar. İstatistiksel yöntemler ile kalp hızı değişkenlik ölçümleri temel olarak iki sınıfa ayrılabilir.

### **NN intervallerinin yada anlık kalp hızının direkt ölçümleri:**

Değişkenler ( SDNN, SDANN, ASDNN) ; ortalama kalp hızı, ortalama siklus uzunluğu, bunların standart sapması, beş dakikalık kayıtlardaki ortalama kalp hızı ve standart sapması, gece-gündüz değişimi gibi siklik değişimlerden doğrudan elde edilen kayıtlardır.

SDNN en sık kullanılan zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği metodudur. SDNN'nin major komponentini gece ve gündüz arasındaki NN intervallerindeki farklılık meydana getirmektedir. SDNN'nin doğru biçimde hesaplanabilmesi için artefaktlar ve ektopik atımlar iyi analiz edilmelidir.

SDANN; 5 dakikalık NN interval ortalamalarının standart deviasyonudur ve uzun dönem kalp hızı dalgalanmaları konusunda daha iyi bilgi vermektedir. SDANN, anormal



ritimlerden daha az etkilenmektedir ve atrial fibrilasyonda risk stratifikasyonu yapılmasına olanak sağlamaktadır. (37)

ASDNN; 5 dakikalık NN intervallerinin standart sapmalarının ortalamasıdır ve gerek SDNN gerekse SDANN ile koreledir.(41)

#### **NN intervallerinin arasındaki farkların ölçümleri:**

Normal RR intervalleri arasındaki değişiklikleri hesaplarken en sık kullanılan yöntemler rMSSD, NN50 ve pNN50'dir. (41)

Bu grup değişkenler ardışık sikluslar arasındaki farkları inceler. Bunlar ardışık normal sikluslar arasındaki farkların standart sapmasını veya önceki siklus aralıklarının % 6.25'den yada 50 msn'den büyük olan farkların sayısı veya oranını değerlendirir. Bu tip parametreler uzun bir zaman döneminde ölçülen kısa dönem kalp hızı değişkenlik değerlerini yansıtmaktadır. Yani bunlar diurnal ve daha birçok değişimden pratik olarak bağımsızdır ve hemen tamamen öncelikle vagus ile yönetilen otonom tonus değişimlerini yansıtır. Oysa SDNN gibi daha geniş zaman bağımlı değişkenler kısa dönem parametreler ile daha zayıf ilişki içerisindedir. Çünkü bunlar diurnal döngüden, kısa dönem sempatik etkilerden ve vagal tonustan etkilenirler.

Değişken	Birim	Tanım
İstatistiksel ölçümler		
Gece – gündüz farkı	msn	Gece süresince (24:00-05:00) normal RR intervalleri ile gündüz süresince (07:30-21:30) normal RR intervallerinin ortalamalarının farkı
SDNN	msn	24 saatlik EKG kaydındaki tüm RR intervallerinin standart sapması (siklus uzunluk değişkenliği)
SDANN	msn	24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının ortalamasının standart sapması (her bir ortalama 5 dk içerisindeki normal RR aralıklarına göre değerlendirilir)
ASDNN	msn	24 saatlik EKG kaydında 5 dk lık segmentlerin normal RR aralıklarının standart sapmasının ortalaması
r- MSSD	msn	Ardışık farkların kareleri ortalamasının karekökü, 24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki farkların karelerinin toplamının aritmetik ortalamasının karekökü
NN50Count	msn	24 saatlik EKG kaydı boyunca ardışık RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların sayısı
pNN50	%	24 saatlik kayıt boyunca ardışık normal RR aralıkları arasındaki 50 msn den büyük farkların oranı
SDSD	msn	Birbirini takip eden normal sikluslar arasındaki ardışık farklılıkların standart sapması

Tablo – 2: Kalp hızı değişkenlik ölçüm yöntemleri

**b) Geometrik ölçümler:**

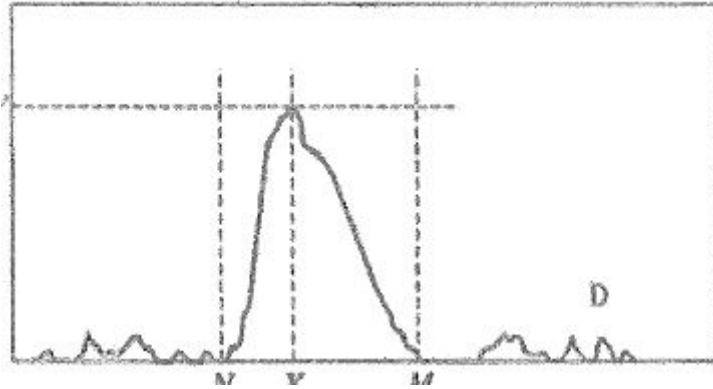
NN interval dizisinin örneğin NN interval sürelerinin veya takip eden NN intervalleri arasındaki farkların geometrik yapıya dönüştürülmesi ile yapılan ölçüm metodudur. Geometrik ölçüm uzun dönem RR değişkenliğini ölçmek için kullanılmıştır. (42) 24 saatlik

NN interval dizisi, NN intervallerinin dağılım frekansı olarak şekillendirilmiştir. HRV triangular index ve trianguler interpolation of NN intervals (TINN) 24 saatlik süredeki tüm NN intervallerinin frekans histogramlarını betimlemek için kullanılan iki ölçümdür.

HRV triangular index; tüm NN interval sayısının, geometrik yapıdaki en yüksek dansiteyi oluşturan NN interval miktarına bölümüdür.

TINN ise geometrik triangle şeklinin taban kısmının uzunluğudur.

Her iki ölçüm de 24 saatlik HRV ölçümünde ortaya konur.(Şekil - 2)



Şekil - 2 : Geometrik HRV ölçümü.

Geometrik metodun başlıca avantajı NN intervaline göreceli olarak bağlı olmamasında yatar. Başlıca dezavantajı ise geometrik yapı için makul sayıda NN interval sayısına ihtiyacı olmasıdır. Uygulamada geometrik metodun doğru sonuç verebilmesi için en az 20 dk. (tercihan 24 saat) kayıt yapılması gerekmektedir. Güncel geometrik metodlar HRV deki kısa dönem değişiklikleri değerlendirmede yetersizdir.

Kalp hızı değişkenliğinin zaman esaslı ölçümleri birbirleri ile sıkı bir korelasyon içerisinde olduğu için kalp hızı değişkenliğinde ESC/NASPE şu dördünün değerlendirilmesini önermektedir.

- 1- SDNN: HRV'yi global olarak değerlendirir.
- 2- SDANN: HRV'nin uzun dönem kompenetlerini değerlendirir.
- 3- TRIANGULAR INDEX: HRV'yi global olarak değerlendirir.
- 4- rMSSD: HRV'nin kısa dönem komponentlerini değerlendirir.

Zaman esaslı parametrelerin optimal değerleri için ESC/NASPE'nin önerdiği değerler tabloda görülmektedir. (Tablo – 3)

DEĞİŞKEN	BİRİM	DEĞER
SDNN	msn	141 ± 39
SDANN	msn	127 ± 35
RMSSD	msn	27 ± 12
TRIANGULER INDEX	msn	37 ± 15

Tablo – 3: ESC/NASPE ‘nin önerdiği normal HRV değerleri

### B.3 - Frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği ölçümleri:

Bu inceleme yönteminde kalp hızı sinyali kendi frekans bileşimi sinyallerine ayrılmakta ve bunlar göreceli yoğunlukları açısından ‘güç (power)’ adı altında sayı ile ifade edilmektedir. Elde edilen değerler kalp hızının ‘güç spektrum yoğunluk (power spectrum density- PSD) fonksiyonu’ olarak tanımlanmaktadır. PSD ölçümleri genel olarak parametrik ve non-parametrik olarak sınıflandırılır. Birçok örnekte her iki metod benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Non-parametrik ölçümün avantajları algoritmin kullanım kolaylığı ve yüksek işlem hızıdır. Parametrik ölçümün avantajları ise net seçilebilen spektral komponentlerin olması ve işlem sonrasında HF ve LF komponentlerinin erken tanımlanması ve otomatik hesaplanabilmesidir.

### Spektral bileşenler:

**Kısa dönem (short-term) kayıtlar:** 2-5 dk.lık kısa dönem kayıtlarından üç ana spektral komponent elde edilmiştir.(43)

- Very low frequency (VLF)

- Low frequency (LF)
- High frequency (HF)

LF ve HF'nin güç dağılımları ve merkez frekansları sabit olmadığı, kalp hızındaki otonomik düzenleyiciler ile ilişkili değişiklikler ile değişebileceği saptanmıştır. (44)

**Uzun dönem (long-term) kayıtlar:** Spektral analiz 24 saatlik kayıt periyodunun tümündeki NN interval sekansları kullanılarak da yapılabilir. Sonuç olarak ultra-low frekans komponent elde edilir, ek olarak VLF, LF ve HF'de hesaplanabilir.

ESC/NASPE kalp hızı değişkenliği hazırlama komitesi otonomik fizyoloji ve farmakolojiyi power spektral analiz ile değerlendirebilmek için 5 dk. lık EKG kayıtları kullanmıştır. 5 dakikalık EKG kaydındaki 0.0033 ve 0.40 Hz arasındaki frekanslar ölçülmüştür. Yatar pozisyonda alınan kayıtlarda 2 pik değer gözlenmiştir. HF power 0.15 ile 0.40 arası frekanslar, LF power ise 0.04 ile 0.15 arasındaki frekansları yansıtmaktadır.

HF power değeri ventilasyon ile eferent parasempatik (vagal) aktivitenin düzenlenmesini yansıtır (solunumsal sinüs aritmisi). LF power değeri ise eferent parasempatik aktivite ile baroreflaks aktivite tarafından aktiflenmiş eferent sempatik sistem aktivitesini yansıtır. Önemli olan bir nokta LF ve HF power değerlerinin sinüs nodunun ateşleyici düzeyinin düzenlenmesini yansımasıdır, ancak bu değerler sempatik veya parasempatik tonus düzeyi hakkında bilgi vermezler. Sağlıklı insanlarda yatar pozisyonda dinlenirken LF power HF power dan büyüktür. LF/HF oranı vagosempatik indeks olarak kullanılır. LF/HF oranı yüksek olan hastalarda sempatik sistem baskınlığı varken, düşük olan hastalarda parasempatik sistem baskınlığı bulunmaktadır.

#### **B.4 - Kalp hızı değişkenliğinin klinik kullanımları:**

Kalp hızı değişkenlik analizleri otonom fonksiyonun gösterilmesinde ve birçok kardiyak ya da non-kardiyak durumun riskinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bu durumlar arasında inme, multipl skleroz, son dönem böbrek yetmezliği, neonatal distres, diyabet, iskemik kalp hastalığı (özellikle myokard infarktüsü), kardiyomyopati, kardiyak transplantasyon bekleyen hastalar, valvuler kalp hastaları ve konjestif kalp yetmezliği sayılabilir. Pek çok araştırmada diyabetik hastalarda kalp hızı değişkenliği analizlerinin otonomik disfonksiyonu göstermede diğer testlerden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. (45,46) Kalp hızı değişkenlik analizleri aynı zamanda beta-bloker, kalsiyum kanal blokerleri,

anti-aritmikler, psikotropik ajanlar ve kardiyak glikozidler gibi ajanların otonomik etkilerini incelemek için kullanılmaktadır. (47)

Kalp hızı değişkenliğinin kardiyolojideki en yaygın kullanım alanı; post-MI risk değerlendirilmesi ve aritmik olay riskinin belirlenmesidir. İlk kez 1978'de Wolf ve ark. koroner yoğun bakım ünitesinde kalp hızı değişkenliğinin mortalite prediktörü olduğunu göstermişlerdir. (48) Akut MI geçiren 176 hastada 1 dakikalık EKG kayıtlarından 30 ardışık RR intervalini analiz etmişlerdir. RR interval değişimi 32 msn'nin altında olan hasta grubunda korunmuş sinüzal aritmisi olan hasta grubuna göre daha yüksek hastane içi mortalite saptamışlardır. Ancak azalmış HRV'nin post-MI hastalarda bağımsız bir risk prediktörü olup olmadığı bu araştırmada net olarak ortaya konamamıştır. Post-MI hastalarda HRV analizinin bağımsız ve uzun dönem bir risk prediktörü olduğunu gösteren ilk araştırma 1987 yılında MPIP (Multi-Center Post-Infarction Program) programında yayınlanmıştır. (49) Bu araştırmada post-MI 808 hastada 24 saatlik holter EKG kayıtları alınmıştır. 31 aylık takip neticesinde SDNN < 50 msn olan grupta daha fazla ölüm gözlenmiştir, SDNN < 50 msn olan grupta > 50 msn olan gruba göre mortalite 2.8 kat artmıştır ve yapılan hesaplamalarda SDNN'nin güçlü bir mortalite prediktörü olduğu saptanmıştır. MPIP araştırmaları reperfüzyon stratejilerinin yeteri kadar gelişmiş olmadığı zamanlarda yapılmış olsada yeni yapılan birçok araştırmada da kalp hızı değişkenliğinin post-MI hastalarda risk stratifikasyonu açısından önemi ortaya konmuştur. Örneğin Camm, Malik ve arkadaşlarının yaptığı ve post-MI hastalarda HRV analizlerini değerlendirdikleri araştırmalarda azalmış kalp hızı değişkenliğinin total kardiyak mortalite ve malign aritmileri; düşük ejeksiyon fraksiyonu, artmış ventriküler ektopi sıklığı ve anormal geç potansiyellerden daha iyi predikte ettiğini göstermişlerdir. (50,51)

Akut MI'da trombolitik tedavinin araştırıldığı GISSI araştırmasının bir alt grubunda da zaman bağımlı HRV analizi yapılmış ve düşük HRV grubunda mortalitenin diğer gruba göre 3 kat arttığı gözlenmiştir. (52)

DeneySEL iskemi ve myokard infarktüsü yaratılan hayvan modellerinde azalmış HRV ile spontan ventriküler fibrilasyon, ventriküler fibrilasyon eşliğinde düşme ve mortalite ile ilişki saptanmıştır. Beta-reseptör blokajı, düşük doz atropin yada skopolamin uygulanması gibi HRV'yi arttıran etkenler mortalite oranlarını azaltmış, ventriküler fibrilasyon eşliğini arttırmıştır. (53,54) İnsan araştırmalarında beta-blokerler hem sağlıklı bireylerde hem de myokard infarktüsü geçirmiş hastalarda HRV'yi arttırmıştır. (55,56) Tip-1C anti-aritmik

ajanlar HRV'yi azaltmaktadır.(57,58) Hayvan deneylerinde skopolamin ve hem hayvan hem de insan araştırmalarında beta-blokerler myokard infarktüsü sonrası sağ kalımı arttırmaktadır, tip-1C anti-aritmik ajanlar ise mortaliteyi arttırmaktadır ancak bu etkilerin kalp hızı değişkenliği ile ilişkisi anlaşılamamıştır. Azalmış HRV sempatik aktivasyona neden olduğundan bu durum malign ventriküler aritmileri arttırabilmektedir.

Günümüzde HRV analizlerinin tedaviyi yönlendirmede en etkin olarak kullanıldığı alan post-MI hastalarda anti-aritmik tedavi için risk derecelendirmesidir. EMIAT (European Myocardial Infarct Amiodarone Trial) araştırmasında ejeksiyon fraksiyonu % 40'ın altında yaşı 75'in altında olan 1486 post-MI hasta amiodarone yada plaseboya randomize edilmiştir. (59) Amiodarone ile plasebo grubu arasındaki mortalite oranları benzer saptanmış ancak amiodarone grubunda non-aritmik ölümler başlıca nedeni oluştururken plasebo grubunda aritmik ölümler başlıca nedeni oluşturmuştur. SDNN < 50 msn, HRV indeksi < 20 ünite olan düşük HRV'li amiodarone ile tedavi edilen hasta grubunda aritmik ölümlerde % 66, total mortalitede % 24 azalma mevcuttur. Bu durum post-MI hastalarda HRV'nin ICD implantasyonundan yarar görebilecek hasta popülasyonunu belirlemede faydalı olabileceğini göstermiştir.

ATRAMI (Auronomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) araştırması myokard infarktüsü sonrası 1071 hastada ejeksiyon fraksiyonu, baroreseptör duyarlılığı (BRS) ve kalp hızı değişkenliğinin prediktif değerini incelemiştir. (60) Hastaların % 63'ü reperfüzyon tedavisi almışlardır ve kalp yetmezliği ya da anjinası olan hastalar dışlandığı için düşük riskli hastalar değerlendirilmiştir. Ortalama 21 ay takip edilen hastalarda 43 kardiyak ölüm, 5 non-fatal kardiyak arrest, ve 30 ani ölüm ve/veya sürekli ventriküler taşikardi atağı izlenmiştir. EF'nin % 35'in altında olması, SDNN'nin 70 msn'den az olması, BRS'nin 3'ün altında olması kardiyak ölüm, ani ölüm ve non-fatal kardiyak arrest ile ilişkili bulunmuştur. Hem BRS, hem de SDNN, myokard infarktüsü sonrası mortalite prediktörleri olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında 65 yaşın üzerinde SDNN, mortaliteyi BRS'den daha iyi predikte etmektedir. 65 yaşın altında ise BRS biraz daha iyi bir prediktördür. Azalmış HRV ve azalmış BRS olan grupta mortalite sıklığı % 18 iken, her ikisi de normal olan grupta bu oran % 2'nin altındadır. Tüm bu bilgilerin ışığında myokard infarktüsündeki modern tedavilere rağmen HRV istatistiksel olarak güçlü bir mortalite prediktörüdür.

### **B.5 - Kalp hızı değişkenlik analizlerinin kısıtlılıkları:**

Kalp hızı değişkenlik analizleri myokard infarktüsü sonrası kardiyak mortalite ve malign aritmilerin en güçlü prediktörü olmasına ve hatta bazı araştırmalarda ejeksiyon fraksiyonundan daha değerli bulunmasına rağmen pek çok kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ölçümlerin yapılabilmesi için hastanın normal sinüs ritminde olması ve kabul edilebilir bir sinyal kalitesinin alınması gerekmektedir. Atrial fibrilasyon, sinoatrial disfonksiyon ve % 20'nin üzerinde ektopik vurunun olması HRV kullanımını kısıtlamaktadır. Uygun değerlerin elde edilebilmesi için artefaktlar azaltılmalı ve ektopik kompleksler iyi analiz edilmelidir. MI sonrası HRV ölçümü için en uygun zamanın ne olduğunda net değildir. Myokard infarktüsü sonrası 3-6 ayda kalp hızı değişkenliğinde bir miktar düzelme olmaktadır.(61,62) Çoğu araştırma MI'ın subakut fazında yapılmış olsa da infarktüsten 1 yıl sonra yapılan araştırmalarda dahi azalmış kalp hızı değişkenliğinin mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir. (63)

Kalp hızı değişkenlik analizlerinden hangisinin en iyi olduğu net değildir. Ölçüm yöntemlerinin şimdiye kadar birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bunun yanında tek başına yapılan HRV ölçümlerinin düşük duyarlılık ve pozitif prediktif değeri vardır. Ejeksiyon fraksiyonu gibi bir değişken ile birlikte değerlendirilir ise post-MI hastalarda risk değerlendirmesi ve profilaktik ICD uygulamalarına karar vermek açısından daha yararlı olabilir.

### **C- HİPERTANSİYON VE YÜKSEK – NORMAL KAN BASINCINDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ :**

Otonom sinir sistemi esansiyel arterial hipertansiyonun patogenezinde yukarıda söz edildiği gibi önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan araştırmalarda hipertansif hastalarda kardiyak otonom disfonksiyonun olduğu gösterilmiştir. Otonom sinir sisteminin süregelen dengesizliği advers kardiyak olaylar için önemli bir risk faktörüdür. Klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılsa da kalp hızı değişkenlik ölçümleri kullanılarak hipertansiyon için önemli olan bu risk faktörü hakkında kolayca bilgi edinilebilir.

Hipertansif hastaların aksine yüksek –normal kan basıncına sahip hastalarda otonom disfonksiyonun bu duruma etkisini araştıran fazla araştırma bulunmamaktadır.

- 2008 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada; 1436 hasta incelemeye alınmış ve bu hastalar ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansifler, ailede hipertansiyon öyküsü olan normotansifler, pre-hipertansifler ve hipertansifler olmak üzere 4 grupta



incelenmişlerdir. Bu hastalara zaman ve frekans bağımlı kalp hızı değişkenlik analizleri uygulanmıştır. Aile öyküsü olmayan normotansif hastalar ile karşılaştırıldığında diğer tüm gruplarda azalmış kalp hızı değişkenliği ve sempatik baskınlık bulunmuş, pre-hipertansif ve hipertansif hastalarda bu durum daha belirgin olarak izlenmiştir. (64)

- Başka bir araştırmada yüksek –normal kan basıncına sahip bireylerde otonom disfonksiyon araştırılmış ve bunun için barorefleks duyarlılık ve temporal QT değişkenlik indeksleri değerlendirilmiştir. Normotansif bireylerle karşılaştırıldığında yüksek-normal kan basıncına sahip hastalarda sempatik baskınlığın bir göstergesi olarak , artmış QT değişkenlik indeksi ve azalmış baroreseptör duyarlılığı saptanmıştır. (65)
- 163 evre-1 hipertansif hastanın incelendiği bir araştırmada kalp hızı değişkenliği azalmış olan kişilerde 6 yıllık takip neticesinde kalıcı hipertansiyon gelişme oranı ve dislipidemi gelişme oranı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bunun yanında sempatik predominansı ve azalmış kalp hızı değişkenliği olan bu grupta arterial distensibilite de azalma saptanmıştır. (66)
- Otonomik disfonksiyon ile sempatik predominansın etkili olduğu düşünülen beyaz önlük hipertansiyonunun araştırıldığı bir araştırmada hastalar hipertansiyonu olanlar, sadece beyaz önlük hipertansiyonu olanlar olarak sınıflandırılmış ve normotansif bireyler ile karşılaştırılmıştır. Araştırmada frekans bağımlı kalp hızı değişkenlik analizleri kullanılmıştır. Hem beyaz önlük hipertansiyonu olan grupta hem de normal hipertansiflerde normotansif gruba göre düşük parasempatik aktivasyonu yansıtan düşük HF ve LF değerleri saptanmıştır. Sempatik predominansı gösteren LF/HF oranı da bu iki grupta normotansiflere göre artmış olarak saptanmıştır. (67) Başka bir araştırmada ise bunun tersi bir sonuç çıkmıştır. Bu araştırmada da benzer şekilde beyaz önlük hipertansiyonu olanlar persitan hipertansif ve normotansif hastalar ile karşılaştırılmış ve LF/HF oranlarına bakılmıştır. Persitan hipertansiyonu olanlarda normotansiflerle karşılaştırıldığında LF/HF oranı artmış bulunmuş ancak beyaz önlük hipertansiyonu olanlar ile normotansifler arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır.(68)
- Otonomik imbalans ile hipertansiyon patogenezinde başlıca rolü oynayan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi arasındaki ilişki de yeterince araştırılmamıştır. Yapılan

bir araştırmada sınırda yüksek hipertansiyonu olan grupta kalp hızı değişkenliği ile plazma renin aktivitesi, anjiyotensin 2 ve aldosteron düzeyleri incelenmiş ve normotansif hastalar ile karşılaştırılmıştır. Sınırda yüksek hipertansiyonu olan grupta normotansif gruba gore LF ve HF değerleri istirahatte anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında kalp hızı, LF ve HF değerleri yüksek bulunan bu grupta plazma renin aktiviteside daha yüksek bulunmuştur. (69)

#### **D- YÜKSEK NORMAL KAN BASINCI VE İNFLAMASYON:**

Hipertansiyonun tetiklediği aterosklerozda birçok mekanizma rol oynamaktadır. Arter duvarının artmış basınca bağlı olarak gerilmesi düşük dansiteli lipoprotein geçirgenliğini arttırarak aterosklerotik süreçte onemli rol oynayan intimal LDL düzeyinde artışa neden olmaktadır .(70) Hipertansiyon aynı zamanda endotelyal disfonksiyonu tetiklemekte yada arttırmaktadır. Hipertansiyonda aterosklerozun erken bir belirtici olan monosit adezyonunda da artış izlenmektedir. (71) Ayrıca inflamasyonda rol oynayan genlerin çoğunun transkripsiyonunu tetikleyen nükleer transkripsiyon faktoru (NF-KB) nn vasküler aktivasyonu da hipertansiyonda artmıştır. (72)

zellikle son yıllarda aterosklerotik hastalık ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi ortaya koyan pekçok araştırma yapılmıştır. (73) Aterosklerotik plağın gelişimi ve zamanla komplike olma süreci hasara karşı ortaya çıkan bir inflamatuvar yanıt olarak gorlmektedir. Süregelen bu inflamatuvar sürecin gozlemlenebilmesi inflamatuvar belirteçlerin llmesi yardımı ile olmaktadır. Bu belirteçlerden başlıcaları İnterlokin – 6(IL-6), Tmr nekroz faktor – alfa (TNF-alfa), yüksek duyarlıklılı CRP (hsCRP), serum amiloid-a ve beyaz küre sayılarıdır. Aterogenez sürecini tetikleyen major risk faktorleri iyi bilinmektedir. Bunlar; sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperinsülinemi ve diyabettir. Bu faktorler aterosklerotik sürece katkıda bulunan znebilir adezyon molekülleri ve hemostatik faktorlerin sekresyonunu stimüle etmektedir. Bu risk faktorleri inflamatuvar belirteçlerin plazma konsantrasyonlarını da arttırmaktadır.

Bunların arasında hipertansiyon, diğer risk faktorlerinden bağımsız olarak dolaşımdaki birçok inflamatuvar belirteç ile ilişkilidir. (74,75)

Pre-hipertansif durumun ise inflamatuvar belirteçlerle ilişkisini inceleyen ilk büyük çaplı araştırma ATTICA araştırmasıdır. (76) Bu araştırmada herhangi bir kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 3042 hasta incelemeye alınmış ve pre-hipertansif hasta grubu ile

normotansif hasta grubu ateroskleroz ile ilişkili inflamatuvar belirteçler açısından karşılaştırılmıştır. Pre-hipertansif grupta normotansiflerle karşılaştırıldığında C-reaktif protein düzeyi % 31, TNF-alfa düzeyi %32, amiloid-a düzeyi % 9, homosistein düzeyi % 6, beyaz küre sayısı da % 10 daha yüksek bulunmuştur. Çalışılan başka bir parametre olan IL-6 seviyesi ile hipertansif durum arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu sonuçlar ışığında pre-hipertansif durumun kendi başına pro-inflamatuvar bir durum olabileceği öne sürülmüştür. ATTICA araştırmasının 5 yıllık takip sonuçlarında (77) erkeklerin % 18.7' de bayanların %24.6' sında hipertansiyon gelişmiştir. 55-65 yaş arasındaki kişilerin yaklaşık yarısında hipertansiyon gelişirken, 65 yaşın üzerinde bu oran % 60'a çıkmaktadır. Yapılan analizlerde ileri yaş, erkek cinsiyet, bel çevresi ve C reaktif protein düzeylerinin hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğu görülmüştür.

ATTICA araştırmasının bir alt grup araştırmasında (78) pre-hipertansif durumun ateroskleroz ile ilgili bir oksidatif stres belirteci olan total antioksidan kapasite ve okside LDL ile ilişkisi incelenmiştir. Total anti-oksidan kapasite; sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi ve yaş ile ters orantılı bulunmuştur. Bunun yanında okside LDL ise sistolik ve diastolik kan basıncı, yaş ve vücut kitle indeksi ile doğru orantılı bulunmuştur. Bu çalışmada normotansif hastalar ile karşılaştırıldığında pre-hipertansif hasta grubunun % 7 daha düşük total anti-oksidan kapasiteye ve % 15 daha yüksek okside LDL seviyesine sahip olduğu ortaya konmuştur ki bu tablo pre-hipertansif durumun aterosklerotik süreç ile ilişkisini göstermektedir.

Sipahi ve ark. larının yaptığı bir çalışmada CAMELOT (The Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis) araştırmasının IVUS (İntravasküler ultrason) alt grubundaki hastalar incelemeye alınmış ve IVUS sonuçlarına göre hipertansif, pre-hipertansif ve normotansif hastalarda koroner lezyon incelemeleri yapılmıştır. Araştırma sonucuna göre hipertansif grupta ateroma volümünde artma saptanırken, pre-hipertansif grupta herhangi bir değişiklik izlenmemiş, normotansif grupta ise ateroma volümünde azalma saptanmıştır. (79)

Yine başka bir çalışmada sınırda hipertansiyonu olan vakalarda karotis intima-media kalınlığında artma ve okside LDL düzeylerinde normotansif kişilere göre artma saptanmıştır. (80)

Bazı deneysel çalışmalarda da arter duvarındaki basınç değişikliklerinin lipoprotein oksidasyonu ve ateroskleroz gelişimine yol açtığı gösterilmiştir. Meyer ve ark. tavşan arteriel

duvarındaki basınç artışının arter duvarına LDL alımını arttırdığını göstermişlerdir. (81) Innoue ve ark. ise kültüre edilmiş düz kas hücrelerinde mekanik direnç oluşumunun okside LDL ve süperoksid oluşumunu arttırdığını göstermişlerdir.(82)

#### **E- KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE İNFLAMASYON:**

Kalp hızı değişkenliği ve inflamasyon ilişkisinin araştırıldığı sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Japonyada yapılan kesitsel bir araştırmada 823 sağlıklı bireyde kalp hızı değişkenlik analizleri yapılmış ve hsCRP düzeyleri ile korelasyonu incelenmiştir. İstirahat halinde 2 dakikalık kayıtlardan kalp hızı değişkenlik verileri incelenmiş ve hastalarda yüksek duyarlıklı CRP analizleri yapılmıştır. Araştırma sonucuna göre azalmış kalp hızı değişkenliği olan grupta hsCRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur ve hsCRP düzeylerinin azalmış kalp hızı değişkenliği için bağımsız bir prediktör olduğu öne sürülmüştür.(83) Başka bir araştırmada Sajadieh ve ark. ları 24 saatlik holter EKG kayıtlarında azalmış kalp hızı değişkenlik parametrelerinin sublinik inflamasyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. (84) Bu ilişkiyi inceleyen bizim bilgilerimize göre küçük çaplı bu iki araştırma dışında araştırma bulunmamaktadır.

## 2 - AMAÇ:

Ulusal ve uluslararası yapılan araştırmalarda toplumda yüksek-normal kan basıncı sıklığının en az hipertansiyon sıklığı kadar fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek normal kan basıncına sahip hastalarda yapılmış olan uzun dönem takiplerde bu kişilerin normotansif hastalara göre daha fazla hipertansiyon geliştirdikleri görölmektedir. Hipertansiyon geliştirmeseler bile sadece yüksek normal kan basıncına sahip olmak kardiyovasküler riski belli bir oranda arttırmaktadır.

Günümüzde hipertansiyonun fizyopatolojisi hakkında halen bilinmeyen pek çok nokta bulunmaktadır. Birçok ayrı faktörün hipertansif durumun gelişiminde rol alabileceği öne sürölmekle birlikte halen hastaların önemli bir kesiminde hipertansiyonun nedeni net olarak anlaşılamamaktadır. Hipertansif grup içerisinde değerlendirilmeyen yüksek-normal kan basıncına sahip hastalarda ise etiyolojiye yönelik olarak yapılmış çok daha az araştırma bulunmaktadır.

Otonom sinir sistemindeki dengesizliklerin, özellikle de sempatik sinir sisteminin baskınlığının hipertansiyon gelişiminde önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır. Ancak yüksek normal kan basıncına sahip bireylerde bu hipotezi destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yüksek normal kan basıncına sahip bireylerde yapılan klinik araştırmalar daha ziyade ileride hipertansiyon gelişim riskinin belirlenmesine yöneliktir. Oysa ki bu klinik durumun etiyolojisine yönelik yapılan araştırmalar kısıtlı sayıdadır.

Yüksek normal kan basıncına sahip hastalarda otonom sinir sistemi disfonksiyonun, özellikle de sempatik baskınlığın saptanmasıyla bu hastalardaki gerek farmakolojik gerekse yaşam tarzı değişiklikleri anlamında, non-farmakolojik tedavi yaklaşımlarında değişimler olabilir. Sempatik baskınlık durumunun saptanması bu hasta grubunda ileride hipertansiyon gelişim riskini öngördürebilecek bir belirteç olabilir.

Son yıllarda yapılan birçok araştırma neticesinde kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin direkt olarak inflamatuvar durum ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır. İyi bilinen birçok kardiyovasküler risk faktörü inflamatuvar duruma yol açarak ya da onu artırarak aterosklerotik sürece katkıda bulunmakta ve kardiyovasküler ölüm riskini arttırmaktadır. Bu risk faktörlerinin en önemlilerinden biri de hipertansiyondur. Hipertansif durum dolaşımdaki inflamatuvar belirteçleri arttırdığı gibi yüksek normal kan basıncına sahip hastalarda da bu belirteçler artış göstermektedir.

Yüksek normal kan basıncına sahip hastalarda sempatik baskınlığın olası inflamatuvar süreç ile olan ilişkisi de daha önce araştırılmamıştır. Sempatik baskınlığın inflamasyon ile olan ilişkisi kanıtlanabilirse bu durum hastaların risk profilini ve tedavi yaklaşımlarını da değiştirebilir.

Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı bulunan bireylerde otonom disfonksiyon, özellikle de sempatik baskınlık ve bunun inflamatuvar yanıt ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçladık.

### **3 - GEREÇLER VE YÖNTEM:**

**Hasta Seçimi:** Araştırmaya dahil edilen bireyler; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Eylül 2007 – Ekim 2008 tarihleri arasında başvuran kişiler arasından seçildi. Bu kişiler arasından aşağıda belirtilen dahil edilme ve hariç edilme kriterlerine uyacak şekilde, istirahat halinde 5 dk arayla yapılan 3 ayrı arteriyal kan basıncı ölçümü neticesinde yüksek normal kan basıncına sahip 40 birey ve kontrol grubu olarak da normal kan basıncına sahip 50 birey araştırmaya dahil edildi. Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı.

#### **DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ:**

- 1- 18 yaşında veya üzerinde olması
- 2-Yüksek – normal kan basıncı grubu için sistolik kan basıncının 130-139 mmHg, diastolik kan basıncının 85-89 mmHg aralığında, normotansif grup için ise sistolik kan basıncının 130 mmHg ve altı, diastolik kan basıncının 80 mmHg ve altı olması ve bunun takip eden üç ölçümde bu değerlerde bulunması.

#### **DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ:**

- 1- Koroner arter hastalığı olanlar
- 2- Sekonder hipertansiyonu olanlar
- 3- Diyabetik hastalar
- 4- Alkolik hastalar
- 5- Eşlik eden ciddi morbiditesi olan hastalar
- 6- Sempatik sinir sistemi üzerine etkili yada anti – inflamatuvar ilaç kullananlar

#### **Araştırma Planı:**

Otonom disfonksiyon belirteci olarak iyi tanımlanmış bir test olan kalp hızı değişikliği analizlerinin yapılması ve inflamatuvar yanıtın saptanmasında da yine daha önceden kullanılabilirliği kanıtlanmış olan yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs CRP) ve interlökin-6 testlerinin kullanılması planlandı. Yüksek normal kan basıncı grubundaki ve normotansif kontrol grubundaki tüm hastalara 24 saatlik EKG kaydı yapan ritim Holter cihazı takıldı ve alınan

kayıtlardan kalp hızı değişkenlik analizleri yapıldı. Yine her iki gruptaki hastalarda periferik venöz yol ile alınan kanlardan interlökin- 6 ve hsCRP ölçümleri yapıldı. Kalp hızı değişkenlik analizlerinin sonuçları her iki grup arasında karşılaştırıldı. IL-6 ve hsCRP sonuçları her iki grup arasında karşılaştırıldı. Kalp hızı değişkenlik analizi sonuçları ile IL-6, hsCRP sonuçları da her iki grup için kendi aralarında karşılaştırıldı ve istatistiksel analizleri yapıldı.

### **Holter EKG:**

Araştırmaya alınan tüm hastalara Delmar Reynolds marka ritm holter cihazları ile Holter EKG kayıtları yapıldı. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama RR süresi, 24 saat triangle index, SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD değerleri elde edildi.

### **Biyokimyasal analiz:**

İnterlökin 6 ve yüksek duyarlılıklı CRP ölçümleri DEÜTF Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı. Hastalardan periferik venöz yoldan biyokimya tüplerine 10 cc venöz kan örneği alındı. Tüm kanlara 3500 devirde 15 dk santrifüj işlemleri uygulandıktan sonra serum örneklerinden biyokimyasal ölçüm araştırmaları gerçekleştirildi. Araştırmaya alınan 40 yüksek-normal kan basıncı hastasına ve 50 normotansif hastaya yüksek duyarlılıklı CRP analizi, 30 yüksek normal kan basıncı hastasına ve 30 normotansif hastaya interlökin 6 analizi yapıldı.

### **İstatistiksel analiz:**

Bu araştırmada yüksek normal kan basıncına sahip ve normotansif bireyler yaş, VKİ ve kalp hızı değişkenlik parametreleri açısından karşılaştırılırken T-testi kullanılmıştır. Bireyler arasında inflamatuvar belirteçler karşılaştırılırken IL- 6 ve yüksek duyarlılıklı CRP değerleri normal dağılım göstermediğinden T-testinin non-parametrik eşdeğeri olan Mann-Whitney-U testi yapılmıştır. Bireyler cinsiyet ve sigara kullanım öyküsü açısından ki – kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İnflamatuvar belirteçlerin kalp hızı değişkenlik parametreleri ile karşılaştırılması Pearson korelasyon analizi kullanılarak yapılmıştır.



#### 4 - BULGULAR:

	<b>Yüksek normal KB (n=40)</b>	<b>Normotansif (n=50)</b>	<b>P*</b>
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Erkek</b>	<b>52.5%</b>	<b>50.0%</b>	<b>0.81</b>
<b>Kadın</b>	<b>47.5%</b>	<b>50.0%</b>	
<b>Sigara</b>			
<b>Evet</b>	<b>57.5%</b>	<b>48.0%</b>	<b>0.37</b>
<b>Hayir</b>	<b>42.5%</b>	<b>52.0%</b>	

- **Ki-kare analizi yapılmıştır.**

#### **Tablo 4 : Yüksek – normal kan basıncı ve normotansif hastaların cinsiyet ve sigara kullanma durumuna göre dağılımı**

Araştırmamızda yüksek-normal kan basıncı ve normotansif grupta erkeklerin oranı sırasıyla % 52.5 ve % 50.0 'dir. Her iki grup arasında cinsiyet açısından eşit dağılım gözlenmiştir.

Yüksek- normal kan basıncı ve normotansif grupta sigara içenlerin oranı sırasıyla % 57.5 ve % 48 'dir. Her iki grup arasında sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ortalama kan basıncı değerleri yüksek – normal kan basıncı grubunda 137.4/ 88.3 mmHg; normotansif grupta ise 127.6 / 81.2 mmHg olarak saptanmıştır.

	<b>Yüksek normal KB (n=40)</b>	<b>Normotansif (n=50)</b>	<b>P</b>
<b>Yaş</b>	<b>47.9±16.3</b>	<b>46.1±17.9</b>	<b>0.62</b>
<b>VKİ</b>	<b>27.5±4.3</b>	<b>25.4±4.8</b>	<b>0.03</b>

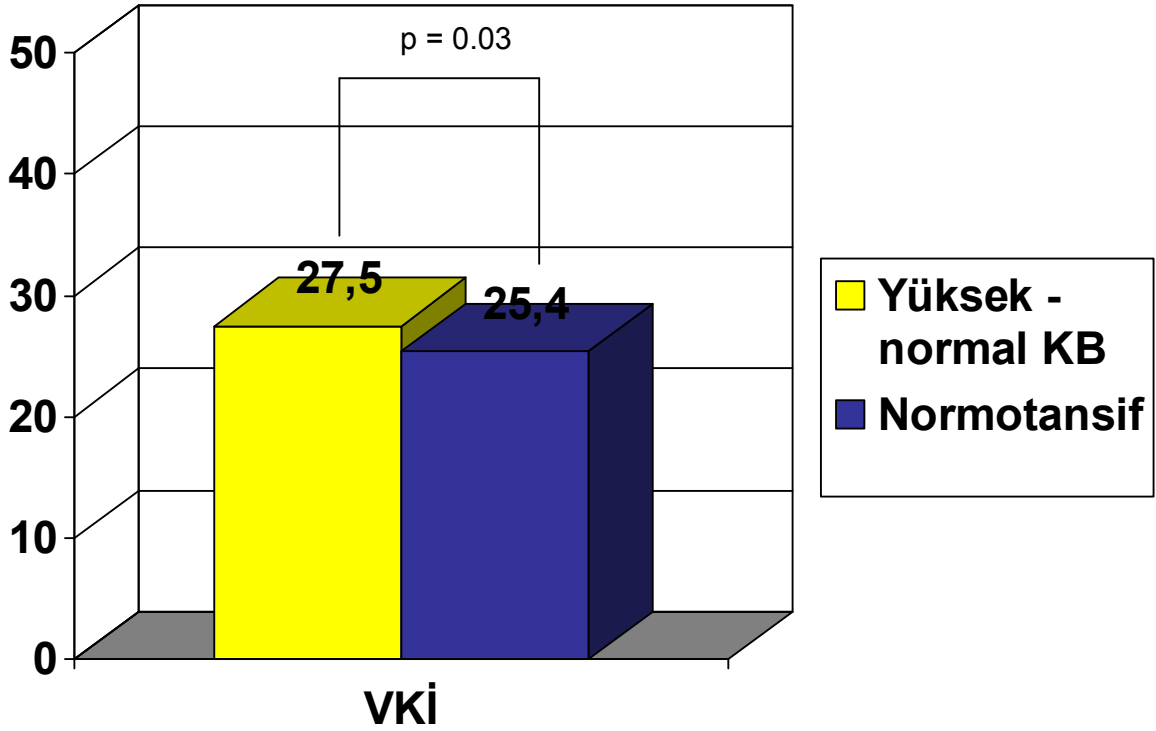
- **T-test analizi yapılmıştır.**

### **Tablo - 5 : Yüksek – normal kan basıncı ve normotansif hastaların yaş ve VKİ'ne göre dağılımı**

Araştırmamızda yüksek-normal kan basıncı grubunda ortalama yaş  $47.9 \pm 16.3$ , normotansif grupta  $46.1 \pm 17.9$  olarak saptanmıştır ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p = 0.62$ ).

Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri yüksek- normal kan basıncı grubunda ortalama  $27.5 \pm 4.3$ , normotansif grupta  $25.4 \pm 4.8$  olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak

anlamlıdır.



	Yüksek normal KB (n=40)	Normotansif (n=50)	P
Ortalama HR	74.0±10.6	73.0±9.4	0.64
24 h triangle index	37.4±12.9	37.0±10.3	0.85
Mean RR	819.7±128.0	827.7±117.0	0.75
SDNN	142.5±49.2	143.5±33.4	0.91
SDNNi	58.9±25.3	58.8±16.2	0.97
SDANN	127.0±49.3	130.0±33.3	0.74
rMSSD	42.7±28.8	39.8±18.8	0.58

- T test analizi yapılmıştır

**Tablo - 6: Yüksek – normal kan basıncı ve normotansif hastaların kalp hızı değişkenlik sonuçları**

Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı ve normotansif grup ortalama kalp hızı, 24 h triangle indeks, ortalama RR süresi ve zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik değerlerinden SDNN, SDNNi, SDANN ve RMSSD değerleri açısından karşılaştırılmıştır.

Ortalama kalp hızı yüksek – normal kan basıncı grubunda  $74 \pm 10.6$  / dk, normotansif grupta  $73 \pm 9.4$  / dk olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.64$ ).

Ortalama RR süresi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $819.7 \pm 128$  msn, normotansif grupta  $827.7 \pm 117$  msn olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.75$ ).

SDNN yüksek – normal kan basıncı grubunda  $142.5 \pm 49.2$ , normotansif grupta  $143.5 \pm 33.4$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.91$ ).

SDNN indeksi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $58.9 \pm 25.3$ , normotansif grupta  $58.8 \pm 16.2$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.97$ ).

SDANN yüksek – normal kan basıncı grubunda  $127 \pm 49.3$ , normotansif grupta  $130 \pm 33.3$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.74$ ).

RMSSD yüksek – normal kan basıncı grubunda  $42.7 \pm 28.8$ , normotansif grupta  $39.8 \pm 18.8$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.58$ ).

	<b>Yüksek normal KB (n=40)</b>	<b>Normotansif (n=50)</b>	<b>P</b>
<b>hsCRP</b>	<b>11.5±20.1</b>	<b>4.3±4.5</b>	<b>0.9</b>

- **Mann-Whitney U yapılmıştır**

### **Tablo- 7 : Yüksek – normal kan basıncı ve normotansif hastaların inflamatuvar belirteç sonuçları**

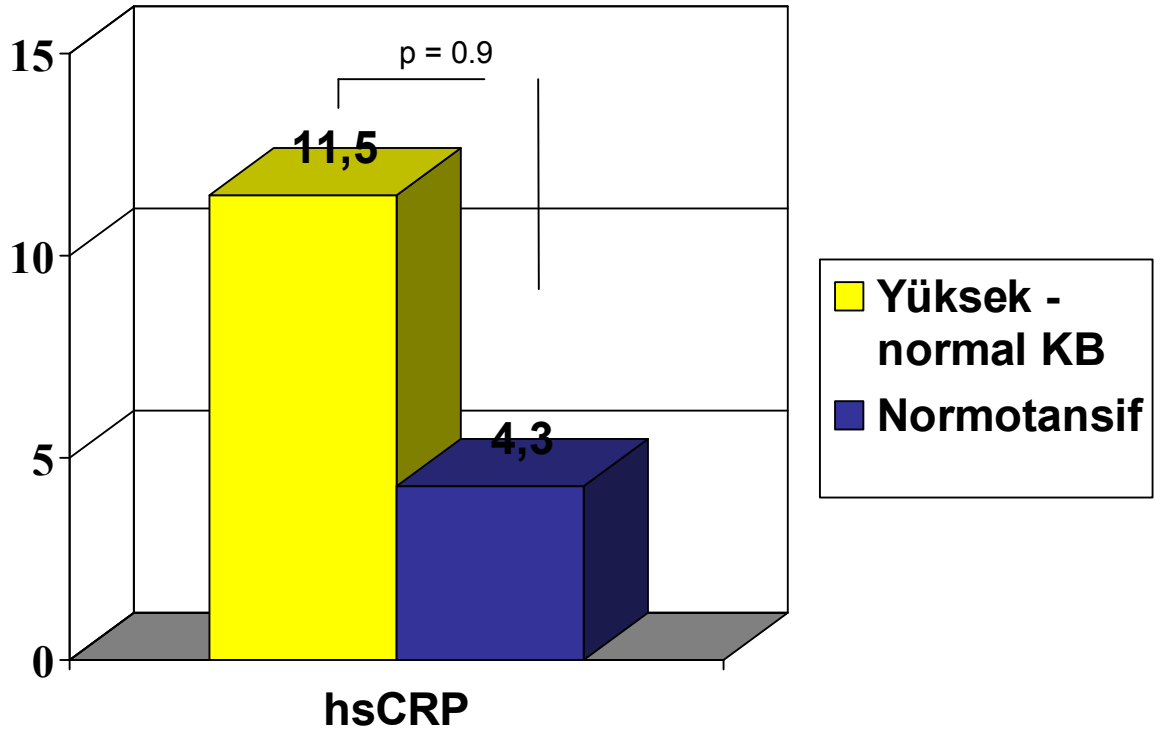
Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı grubu ve normotansif grup inflamatuvar belirteçler açısından da karşılaştırılmış ve inflamatuvar belirteç olarak İnterlökin – 6 (IL-6) ile yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs CRP) değerleri kullanılmıştır.

Araştırmamızda beklenmedik bir biçimde IL – 6 seviyeleri, normotansif grupta yüksek – normal kan basıncı grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ortalama İnterlökin – 6 düzeyi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $20.2 \pm 45.8$  ng / ml, normotansif grupta  $388.9 \pm 751.1$  ng / ml olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında

istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p = < 0.001$ ). Normotansif bazı bireylerde IL-6 değerleri çok yüksek saptandığından bu sonuçlar ortalama değeri etkilemiştir. Biz bu sonucun çıkmasında laboratuvardaki ölçüm yöntemlerinde bir problem olduğunu düşünmekteyiz. Bunun iki dayanağı olduğuna inanıyoruz. Birincisi bazı hasta değerleri birbirinin tamamıyla aynısı çıkmıştır ki ELISA gibi duyarlı bir ölçüm yönteminde değerlerin küsuratına kadar aynı çıkması pek olası gözükmemektedir. İkincisi tamamıyla aynı serum örneklerinden çalışılmasına rağmen yine bir inflamatuvar belirteç olan hsCRP değerlerindeki tutarlılık IL-6 değerlerinde saptanamamıştır. Aynı hastadan alınan aynı serum örneklerinde çalışılan iki inflamatuvar belirteç değerinin patolojik seviye olarak birbirinden bu derece farklı olması IL-6 ölçüm yönteminde bir problem olduğunu bize düşündürmektedir. Her ne kadar hastalarımızdaki inflamatuvar durum anamnez ve fizik muayene ile değerlendirilmeye çalışılsada bazı IL-6 değerleri çok yüksek saptanmıştır ve bizce bir hastada aşikar bir inflamatuvar tablo olmadan bu değerlerin saptanması olası değildir. Bütün bu faktörler gözönüne alındığında başlangıçta araştırma planımızda olan IL-6 ölçümlerini laboratuvarda çalışılan değerlere güvenemediğimizden dolayı analizden çıkarmayı daha uygun görmekteyiz.

Bu durum araştırmamızın bir kısıtlılığıdır ancak hsCRP ölçümü de daha önce yapılan araştırmalarda inflamatuvar durumun gösterilmesi açısından etkinliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Dolayısıyla hsCRP değerlerinin ölçümünün her iki gruptaki inflamatuvar düzeyin gösterilmesi ve kalp hızı değişkenliği ile karşılaştırılma açısından yeterli olduğunu düşünmekteyiz.

Ortalama yüksek duyarlıklı C reaktif protein düzeyi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $11.5 \pm 20.1$  ng / ml, normotansif grupta  $4.3 \pm 4.5$  ng / ml olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. ( $p = 0.9$ )



	Yüksek duyarlıklı CRP r (p)
Ortalama HR	- 0.226 (0.16)
24 h triangle index	- 0.079 (0.62)
Mean RR	0.254 (0.113)
SDNN	- 0.45 (0.782)
SDNNi	0.032 (0.844)
SDANN	- 0.168 (0.3)
rMSSD	0.243 (0.131)

- Pearson korelasyon analizi yapılmıştır

## **Tablo – 8: Yüksek- normal kan basıncı grupta inflamatuvar belirteçlerle kalp hızı değişkenlik analizi değişkenleri arasındaki korelasyon katsayıları, r (p)**

Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı grubunda ve normotansif grupta ortalama kalp hızı, ortalama RR süresi ve kalp hızı değişkenlik verileri ile hsCRP düzeyleri arasında korelasyon analizinde yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre pozitif yada negatif yönde korelasyon katsayıları elde edilmiştir.

Ortalama kalp hızı ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.226$ ;  $p = 0.16$ ).

24 h triangle indeks ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.079$ ;  $p = 0.62$ ).

Ortalama RR süreleri ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = 0.254$ ;  $p = 0.113$ ).

SDNN değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.45$ ;  $p = 0.782$ ).

SDNN indeksi ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = 0.032$ ;  $p = 0.844$ ).

SDANN değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.168$ ;  $p = 0.3$ ).

rMSSD değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = 0,243$ ;  $p = 0.131$ ).

	<b>Yüksek duyarlıklı CRP r (p)</b>
<b>Ortalama HR</b>	<b>- 0.215 (0.182)</b>
<b>24 h triangle index</b>	<b>- 0.147 (0.364)</b>
<b>Mean RR</b>	<b>0.197 (0.222)</b>
<b>SDNN</b>	<b>- 0.123 (0.449)</b>
<b>SDNNi</b>	<b>- 0.225 (0.162)</b>
<b>SDANN</b>	<b>0.026 (0.876)</b>
<b>rMSSD</b>	<b>- 0.249 (0.121)</b>



- **Pearson korelasyon analizi yapılmıştır**

### **Tablo – 9: Normotansif grupta inflamatuvar belirteçlerle kalp hızı değişkenlik analizi değişkenleri arasındaki korelasyon katsayıları, r (p)**

Normotansif grupta ortalama kalp hızı, ortalama RR süresi ve kalp hızı değişkenlik verileri ile hsCRP düzeyleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre pozitif yada negatif yönde korelasyon katsayıları elde edilmiştir.

Ortalama kalp hızı ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.215$ ;  $p = 0.182$ ).

24 h triangle indeks ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0,147$ ;  $p = 0.364$ ).

Ortalama RR süreleri ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = 0.197$ ;  $p = 0.222$ ).

SDNN değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.123$ ;  $p = 0.449$ ).

SDNN indeksi ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.225$ ;  $p = 0.162$ ).

SDANN değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = 0,026$ ;  $p = 0.876$ ).

rMSSD değişkeni ile yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmaktadır ancak istatistiki olarak anlamlı değildir ( $r = - 0.249$ ;  $p = 0.121$ ).

## **5 - TARTIŞMA :**

### **Yüksek – normal kan basıncı ve kalp hızı değişkenliği arasındaki ilişki :**

Daha önce yapılan araştırmalarda hipertansif kişilerde sempatik sinir sisteminin baskınlığının, gerek hipertansiyon ilerlemesi gerekse hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının ortaya çıkmasında etkili olduğu saptanmıştır (64-66). Sempatik sinir sistemi baskınlığının değerlendirilmesinde de kalp hızı değişkenlik ölçümlerinin, özellikle de zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik ölçüm metodlarının değeri anlaşılmıştır (45,46). Ancak hipertansif hastalardan daha farklı bir grup olan ve daha önceki araştırmalarda yeteri kadar

incelenmemiş yüksek – normal kan basıncına sahip kişilerde kalp hızı değişkenlik parametreleri yeteri kadar araştırılmamıştır.

Hipertansif durumun patogeneğinde sempatik baskınlık dışında kişilerin yaş, cinsiyet diyet alışkanlıkları, genetik özellikler, ilaç kullanımı, hormonal disfonksiyon gibi bir çok başka faktör rol oynamaktadır (17,18). Biz araştırmamızda kalp hızı değişkenlik verilerini incelerken diğer tüm faktörlerden bağımsız olarak sempatik baskınlığın kan basıncı yükselmesine neden olup olmayacağını incelemeyi amaçladık.

Hipertansiyon etiolojisine yol açacak faktörler açısından benzer iki grup oluşturmaya çalışsak da kan basıncı yüksekliğine yol açabilecek faktörlerin bir kısmının klinik duruma katkısını değerlendirmek olası görünmemektedir. Bizim araştırmayı planlarken her iki grupta fark yaratmaması için göz önünde bulundurduğumuz etiolojik faktörleri inceleyecek olursak;

İlerleyen yaş ile birlikte bireylerde kan basıncı yüksekliği gelişme riski artış göstermektedir (1). Bizim araştırmamızda her iki grupta yaş farkı bulunmamakta idi. Bu yüzden hipertansif duruma etiolojik bir faktör olarak yaşın katkısı her iki grupta benzer orandadır.

Yapılan bazı araştırmalarda cinsiyetin de hipertansiyon gelişiminde anlamlı oranda rol oynadığı gözlenmiştir (1,2). Bizim araştırmamızda her iki grup arasında erkek ve kadın bireylerin oranı benzerdir.

Anti- hipertansif ajan kullanımı doğal olarak bireylerin kan basıncı düzeylerini, sempatik sinir sistemi üzerine etkili herhangi bir ilaç kullanımı ise sempatik baskınlık ve kalp hızı değişkenlik verilerini etkileyebilir. Bizim araştırmamızda her iki gruptaki bireyler herhangi bir anti hipertansif ajan yada sempatik sinir sistemi üzerine etkili başka bir ajan kullanmamakta idi. Bu yüzden araştırmada kan basıncı düzeylerini yada sempatik sinir sistemi baskınlığını ve kalp hızı değişkenlik verilerini etkileyecek herhangi bir ilaç etkisi bulunmamaktadır.

Yapılan araştırmalarda vücut ağırlığı fazla olan bireylerde, özellikle obezitesi olan bireylerde kan basıncı yüksekliğinin daha fazla olduğu ve fazla kilolu yada obez olmanın kan basıncı yüksekliğine neden olabileceği bir faktör olabileceği saptanmıştır (1,2). Bizim araştırmamızda da tüm bireylerin vücut kitle indeks değerleri hesaplanmıştır. Yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde normotansif kişilerle karşılaştırıldığında beklendiği gibi vücut kitle indeksi değerleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu durum da kilolu

bireylerin sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Diyabet ile kan basıncı yüksekliği arasında sıkı bir ilişki bulunmaktadır. Diyabetik kişilerde hipertansiyon gelişme oranı daha yüksektir (1,2), bu durum da hipertansiyonun patofizyolojisinde diyabetin bir faktör olabileceğini göstermektedir. Bu yüzden araştırmamıza diyabetik hastalar dahil edilmemiştir.

Sigara içimi hipertansiyon gelişiminde önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (1). Araştırmamızda her iki grup arasında sigara içme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Tüm bu faktörlerin her iki grup arasında benzer olduğu gözönüne alındığında araştırmamızda sempatik baskınlığın hipertansiyon etiyojisine katkısını sağlıklı bir şekilde değerlendirmek mümkün gözükmemektedir.

Araştırmamızda normotansif kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek – normal kan basıncına sahip kişilerde kalp hızı değişkenlik verileri açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Bunun yanında her iki grup için de kalp hızı değişkenlik değerleri ACC/NASPE tarafından kabul edilen normal değerler içerisinde saptanmıştır. Bu durum sempatik sinir sistemi baskınlığı açısından her iki grup arasında herhangi bir farklılık olmadığını göstermektedir.

Daha önce yapılmış olan küçük çaplı araştırmalarda bizim araştırmamıza benzer biçimde herhangi bir anti – hipertansif kullanmayan, sigara içmeyen yüksek – normal kan basıncına sahip sağlıklı bireylerde baroreflaks duyarlılık ve QT dispersiyonu gibi sempatik sinir sistemi baskınlığını gösteren başka otonomik disfonksiyon parametreleri kullanılmış ve yüksek – normal kan basıncı grubunda sempatik baskınlık saptanmıştır (65,66).

Yapılan başka bir kesitsel epidemiyolojik araştırmada yine bizim araştırmamıza benzer olarak herhangi bir anti – hipertansif yada sempatolitik ilaç kullanmayan bireyler incelenmiş ve arteriyel tansiyon değerlerine göre hipertansif, yüksek – normal kan basıncı ve normotansif gruplar oluşturulmuştur. Hipertansif ve yüksek – normal kan basıncı grubunda normotansif gruba göre kalp hızı değişkenliğinin azaldığı saptanmıştır. (64)

Bizim araştırmamızda ise kalp hızı değişkenlik analizleri ışığında böyle bir farklılık saptanmamıştır. Bu durum her ne kadar homojen gruplar oluşturulmaya çalışıldıysa da araştırmamızda nesnel olarak değerlendirilemeyen bir takım faktörlerin, bireylerin hipertansif durumları üzerinde etkili olduğunu gösteriyor olabilir. Bu faktörler arasında; diyet ve tuz

tüketim alışkanlıkları, genetik faktörler, periferik arterial sistem problemleri, hormonal dengesizlikler sayılabilir. Araştırmamızda temel olarak yüksek – normal kan basıncının etiolojisindeki olası sempatik baskınlık durumu incelendiğinden hipertansif hastalardan oluşan bir kontrol grubu kullanılmamıştır, dolayısıyla hipertansif hastaların yüksek – normal kan basıncına sahip hastalara ya da normotansif kişilere göre durumu araştırılmamıştır.

### **Yüksek – normal kan basıncı ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki :**

Hipertansiyonun direkt olarak vücuttaki inflamatuvar süreci arttırdığı ve serumdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyini yükselttiği ve bunun da bireylerdeki total kardiyovasküler riski arttırdığı iyi bilinen bir gerçektir (73-75).

Serumdaki inflamatuvar belirteçlerin düzeyi pek çok klinik faktörden etkilenebilmektedir. Bunlar içerisinde kişinin inceleme yapıldığı süreçte inflamatuvar bir hastalık geçiriyor olması, diyabetinin olması, yoğun sigara ya da alkol tüketimi, malign bir süreç geçiriyor olması, anti – inflamatuvar ilaç kullanımı sayılabilir. Araştırmamızda direkt olarak yüksek – normal kan basıncı durumunun inflamatuvar belirteç düzeyleri ile ilişkisini saptamaya çalıştığımızdan tüm bu etki edebilecek faktörleri elimine etmeye çalıştık. Bu yüzden araştırmaya diyabetik hastalar, malignite hastaları, kronik alkolizm öyküsü olanlar ve hali hazırda anti – inflamatuvar ilaç kullanan bireyler dahil edilmemiştir. Hastalar inflamatuvar durum açısından öykü ve fizik muayene ile sorgulanmış ve herhangi bir inflamasyon tablosu göstermeyen bireyler araştırmaya dahil edilmiştir. Etki eden bütün bu faktörleri göz önünde bulundurduğumuzda inflamatuvar durum açısından benzer iki grup oluşturulmaya çalışılmıştır.

Yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde inflamatuvar belirteçlerin araştırıldığı ilk büyük çaplı araştırma ATTICA araştırmasıdır (76). Araştırmada, 2001 – 2002 yılları arasında ATTICA bölgesindeki herhangi bir kardiyovasküler hastalığı yada enflamasyon kliniği olmayan 1514 kadın, 1528 erkek incelenmiştir. Bu araştırmada pre-hipertansif grupta normotansiflerle karşılaştırıldığında C-reaktif protein düzeyi % 31, TNF-alfa düzeyi %32, amiloid-a düzeyi % 9, homosistein düzeyi % 6, beyaz küre sayısı da % 10 daha yüksek bulunmuştur. Çalışılan başka bir parametre olan IL-6 seviyesi ile hipertansif durum arasında ise anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Araştırmadaki bireyler bizim araştırmamız ile benzer özelliktedirler.

Bizim araştırmamızda da her iki grup arasında yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri açısından karşılaştırma yapılmıştır. Yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri ATTICA araştırmasından farklı olarak her iki grupta benzer seviyede bulunmuştur ve ölçülen hsCRP düzeyleri patolojik sınırlar içerisinde değildir. hsCRP düzeylerinin benzer seviyelerde bulunmasının nedeni normotansif bireylerde anamnez ve fizik muayene neticesinde saptanamayan, bariz klinik bulgu vermeyen inflamatuvar bir sürecin bulunması olabilir. Ayrıca araştırmamıza alınan bireylerin sayısı inflamatuvar belirteçler açısından istatistiki anlamlılığı gösteremeyecek kadar fazla olmayabilir. Hipertansif durumun serumdaki inflamatuvar belirteç düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ancak araştırmamızda yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde bu gösterilememiştir. Bu durum hipertansiyonun daha ileri evrelerinde kandaki inflamasyon belirteçlerinin arttığını, hipertansiyona başlangıç evresi gibi gözüken yüksek – normal kan basıncı grubunda ise kan basıncının inflamatuvar belirteçleri arttıracak kadar yüksek seviyelerde olmadığını gösteriyor olabilir. Araştırmamızda ulaşabileceğimiz sonuçlardan biri de inflamasyon ile yakın bir ilişki içerisinde olan kardiyovasküler hastalık geçirme riskinin inflamatuvar belirteç düzeyleri açısından normotansif bireylere göre yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde artmamış olduğudur. Dolayısıyla bu hastalarda hipertansif hastalardaki kadar risk faktörlerine yönelik agresif bir farmakolojik tedavi uygulanmayabilir. Bu tip bireylerde tedavi hipertansif duruma ilerlemenin önlenmesi açısından diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri üzerine yoğunlaştırılabilir. Ancak yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerin zaman içerisinde hipertansif duruma ilerledikleri bilinen bir gerçek olduğundan bu hastalar yakın takip edilmeli, hasta vizitleri daha sık gerçekleştirilmeli ve kan basıncı ölçümleri daha sık kontrol edilmelidir. Bireyler hipertansif seviyeye ulaştıklarındada vakit kaybetmeden tedaviye başlanmalıdır.

### **Kalp hızı değişkenliği ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki:**

Bu konuyu inceleyen çok az araştırma bulunmaktadır. Japonya’da yapılan küçük çaplı bir araştırmada kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, sempatolitik ajan kullanmayan, inflamasyon kliniği olmayan ve hsCRP düzeyleri 10’un altında saptanmış olan bireyler incelenmiştir. Bu araştırmada kalp hızı değişkenlik verileri sadece 2 dakikalık EKG kayıtlarından elde edilmiştir. Araştırmada azalmış kalp hızı değişkenlik değerleri ile yüksek hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (83). Benzer populasyonun alındığı

bizim araştırmamızda ise daha duyarlı bir kalp hızı değişkenlik ölçüm metodu olan 24 saatlik holter EKG kayıtlarından analiz yapılmış ve her iki grup için de kalp hızı değişkenlik değerleri ile hsCRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Normotansif grup için bu beklenen bir sonuç iken sempatik baskınlığın olduğu yüksek – normal kan basıncı grubunda beklenmeyen bir sonuçtur. Ancak araştırmamızda yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde normal kalp hızı değişkenlik verileri saptandığından ve dolayısıyla sempatik bir baskınlık söz konusu olmadığından hsCRP düzeylerinde herhangi bir yükseklik olmamasının olağan karşılanması gerektiğini düşünüyöruz.

### **Kan basıncı ölçüm yönteminin araştırma sonuçlarına etkisi:**

Araştırmamızda polikliniğimize başvuran bireylerde ardışık olarak üç kan basıncı ölçümü yapılmış ve ofis kan basıncı değerlerine göre gruplandırma yapılmıştır. Ancak bilindiği gibi ofis kan basıncı ölçümlerinin dışında ambulatuvar kan basıncı ölçümleri ya da hastanın evde kendi yaptığı ölçümlerde tansiyon değerlerinin sağlıklı bir şekilde saptanabilmesi açısından önemlidir (1). Özellikle ambulatuvar kan basıncı ölçümünün diğer ölçüm yöntemlerine göre daha değerli olabildiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Ofis ölçümlerinde beyaz önlük etkisi ile bazı bireylerde kan basıncının olduğundan daha yüksek saptandığı bilinmektedir ya da bunun tersi bir durum olan maskelenmiş hipertansif durumda ofis kan basıncı değerleri normal olarak saptanmasına rağmen ev ölçümleri ya da 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümleri normal bulunabilmektedir. Araştırmamızda sadece ofis kan basıncı ölçümünün yapılması bir kısıtlılıktır. Gerçekte normotansif olan bireyler beyaz önlük etkisi ile yanlışlıkla yüksek – normal kan basıncına sahip bireyler olarak değerlendirilmiş olabilir, bunun tersi olarak da normalde hipertansif olan bireyler maskelenmiş hipertansif durum nedeni ile normotansif ya da yüksek – normal kan basıncına sahip bireyler olarak değerlendirilmiş olabilirler.

## 6 - SONUÇ:

- 1- Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncına sahip bireyler ile normotansif bireyler arasında kalp hızı değişkenlik verileri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- 2- Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncına sahip bireyler ile normotansif bireyler arasında yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- 3- Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı grubundaki ve normotansif gruptaki kalp hızı değişkenlik verileri ve yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Elde edilen bu veriler daha önce yapılmış çalışma sonuçları ile aynı doğrultuda değildir. Pubmed’de 2009 yılına kadar olan süreçte yüksek – normal kan basıncı, otonom disfonksiyon ve inflamasyon anahtar kelimeleri ile yapılan tarama sonuçlarına göre; yüksek – normal kan basıncına sahip bireyler ile normotansif bireyler arasında sempatik baskınlık ve inflamatuvar belirteçler açısından fark saptanmayan ilk araştırma bizim araştırmamızdır.

Yine bu tarama neticesinde yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde inflamatuvar belirteçler ile kalp hızı değişkenlik verileri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gösteren ilk araştırma bizim araştırmamızdır.

## 7- ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Yüksek – normal kan basıncı günümüzde hipertansif durum kadar sık görülen bir problemdir ve hipertansif durum kadar kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Etkili önlemlerin alınabilmesi ve ileride gelişebilecek olası kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla yüksek – normal kan basıncı durumuna neden olabilecek faktörlerin araştırılması ve bunların kardiyovasküler risk belirteçleri ile ilişkilerinin ortaya konması gerekmektedir. Araştırmamızda yüksek – normal kan basıncı bulunan bireylerde otonom disfonksiyon, özellikle de sempatik baskınlık ve bunun inflamatuvar yanıt ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçladık.

**Metod:** Araştırmaya dahil edilen bireyler; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Eylül 2007 – Ekim 2008 tarihleri arasında başvuran kişiler arasından seçildi. Araştırmaya; istirahat halinde 5 dk arayla yapılan 3 ayrı arteriyel kan basıncı ölçümü neticesinde yüksek normal kan basıncına sahip 40 birey, ve kontrol grubu olarak da normal kan basıncına sahip 50 birey dahil edildi. Bireyler yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) açısından karşılaştırıldı. Tüm bireylerde ritim analizi; Holter cihazları ile EKG kayıtları alınarak elde edildi. Alınan 24 saatlik EKG kayıtlarından yapılan zaman bağımlı kalp hızı analizlerinde ortalama kalp hızı, ortalama RR süresi, 24 saat triangle index, SDNN, SDNNi, SDANN, rMSSD değerleri elde edildi. Ayrıca bireylerde venöz yoldan alınan kanlarda yüksek duyarlıklı CRP ve interlökin – 6 analizleri yapıldı. Zaman bağımlı kalp hızı analizleri ve inflamatuvar belirteç düzeyleri yüksek – normal kan basıncı grubu ve normotansif grup arasında karşılaştırıldı. Aynı zamanda zaman bağımlı kalp hızı analizleri ve inflamatuvar belirteç düzeyleri her iki grupta birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Vücut kitle indeksi (VKİ) değeri yüksek- normal kan basıncı grubunda ortalama  $27.5 \pm 4.3$ , normotansif grupta  $25.4 \pm 4.8$  olarak bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0.03$ ). Ortalama kalp hızı yüksek – normal kan basıncı grubunda  $74 \pm 10.6$  / dk, normotansif grupta  $73 \pm 9.4$  / dk olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.64$ ). Ortalama RR süresi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $819.7 \pm 128$  msn, normotansif grupta  $827.7 \pm 117$  msn olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup



arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.75$ ). SDNN yüksek – normal kan basıncı grubunda  $142.5 \pm 49.2$ , normotansif grupta  $143.5 \pm 33.4$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.91$ ). SDNN indeksi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $58.9 \pm 25.3$ , normotansif grupta  $58.8 \pm 16.2$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.97$ ). SDANN yüksek – normal kan basıncı grubunda  $127 \pm 49.3$ , normotansif grupta  $130 \pm 33.3$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.74$ ). RMSSD yüksek – normal kan basıncı grubunda  $42.7 \pm 28.8$ , normotansif grupta  $39.8 \pm 18.8$  olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.58$ ). Ortalama yüksek duyarlıklı C reaktif protein düzeyi yüksek – normal kan basıncı grubunda  $11.5 \pm 20.1$  ng / ml, normotansif grupta  $4.3 \pm 4.5$  ng / ml olarak saptanmıştır ve bu değer açısından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p = 0.9$ ). Yüksek – normal kan basıncı ve normotansif grupta kendi içlerinde yapılan korelasyon analizlerinde de kalp hızı değişkenlik verileri ile inflamatuvar belirteç düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**Sonuç:** Araştırmamızda; yüksek – normal kan basıncına sahip hastalarda VKİ değerleri normotansiflere göre daha yüksek bulunmuştur. Yüksek – normal kan basıncına sahip hastalarda normotansif grup ile karşılaştırıldığında zaman bağımlı kalp hızı değişkenlik verileri ve yüksek duyarlıklı CRP düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Grupların kendi içerisinde de kalp hızı değişkenlik verileri ile inflamatuvar belirteçler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar yüksek – normal kan basıncına sahip bireylerde otonom disfonksiyonun olmadığını ve inflamasyon belirteç düzeylerinin de normal kişilere göre artış göstermediğini ve ayrıca otonomik süreç ile inflamasyon arasında bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Yüksek – normal kan basıncı, otonom disfonksiyon, kalp hızı değişkenliği, inflamasyon

## 8- SUMMARY

**Aim and Rationale:** At the moment, it is shown that high – normal blood pressure is as common as hypertensive status and related to cardiovascular risk factors. The factors which can lead to high – normal blood pressure and their relationship with cardiovascular risk markers have to be exerted for taking effective measures and for preventing possible cardiovascular events in the future. In our research, we aim to investigate the association between autonomic dysfunction, especially sympathetic predominance and its relationship with inflammatory response.

**Method:** Cases in the research were selected from the persons whom admitted to Dokuz Eylül University Cardiology Department in the time between September 2007 and October 2008. 40 cases with high- normal blood pressure and as control group, 50 cases with normal blood pressure based on three separate arterial blood pressure measurements at rest were included in research. Cases were compared against each other in terms of age and body mass index (BMI). Rhythm analysis in every case was obtained from the electrocardiography (ECG) recordings which was done by 24 hour rhythm holter devices. Mean heart rate, mean RR time, 24 hour triangle index, SDNN, SDNNi, SDANN and RMSSD values were obtained from the time domain analysis at 24 hour ECG recordings. Also, high sensitive CRP (hsCRP) and interleukin – 6 (IL-6) analyses were done from the blood samples taken from the venous route. Time domain heart rate variability analyses and the levels of inflammatory markers were compared between the groups of high – normal blood pressure and control. At the same time, time domain heart rate variability analyses and the levels of inflammatory markers were compared in each group separately.

**Results:** Mean BMI level was detected about  $27.5 \pm 4.3$  kg/m<sup>2</sup> in high – normal blood pressure group and  $25.4 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> in control group and the difference was statistically significant ( $p= 0.03$ ). Mean heart rate was detected about  $74 \pm 10.6$  /min in high – normal blood pressure group and  $73 \pm 9.4$  /min in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.64$ ). Mean RR time was detected about  $819.7 \pm 128$  msn in high – normal blood pressure group and  $827.7 \pm 117$  msn in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.75$ ). SDNN was detected about  $142.5 \pm 49.2$  in high –

normal blood pressure group and  $143.5 \pm 33.4$  in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.91$ ). SDNNi was detected about  $58.9 \pm 25.3$  in high – normal blood pressure group and  $58.8 \pm 16.2$  in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.97$ ). SDANN was detected about  $127 \pm 49.3$  in high – normal blood pressure group and  $130 \pm 33.3$  in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.74$ ). rMSSD was detected about  $42.7 \pm 28.8$  in high – normal blood pressure group and  $39.8 \pm 18.8$  in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.58$ ). Mean hsCRP level was detected about  $11.5 \pm 20.1$  ng/ml in high – normal blood pressure group and  $4.3 \pm 4.5$  ng/ml in control group and the difference was not statistically significant ( $p= 0.9$ ). In correlation analysis for each group, there was no significant relationship between heart rate variability values and levels of inflammatory markers.

**Conclusion:** In our research BMI values in high – normal blood pressure group was detected higher than control group. The difference of heart rate variability values and levels of inflammatory markers was not statistically significant between two groups. Also there was no significant relationship between heart rate variability values and levels of inflammatory markers in each group. These results were exerted that otonomic dysfunction was not present and levels of inflammatory markers were not elevated in high – normal blood pressure cases and also there was no relationship between otonomic process and inflammation.

**Key words:** High – normal blood pressure, otonomic dysfunction, heart rate variability, inflammation.

## 9 - KAYNAKLAR:

- 1- Chobanian AV, Bakris GI, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42:1206–1252.
- 2- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, et al. 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.
- 3- Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. J Hypertens. 2005 Oct; 23 (10) : 1817-23.
- 4- Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. Arch Intern Med. 2004 Oct 25; 164 (19) : 2126-34.
- 5- Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. Arch Intern Med. 2004 Oct 25;164(19):2113-8.
- 6- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. JAMA. 2002 Feb 27;287(8):1003-10.
- 7- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet 2001; 358: 1682–6.
- 8- Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? Stroke. 2005 Sep;36(9):1859-63.

- 9- The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. *Am J Epidemiol* 1989 ;129: 687–702.
- 10- Russell LB, Valiyeva E, Carson JL. Effects of prehypertension on admissions and deaths: a simulation. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 2119-2124.
- 11- Hsia, Judith MD; Margolis, Karen L. MD; Eaton, Charles B. MD, MS; Wenger, Nanette K. MD; Allison, Matthew MD, MPH; Wu, LieLing MS; LaCroix, Andrea Z. PhD; Black, Henry R. MD; for the Women's Health Initiative. *Circulation* 2007;115;855-860.
- 12- Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Eur Heart J.* 2007 Dec; 28 (23): 2937-43.
- 13- Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, Howard BV. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension.* 2006 Mar;47(3):410-4.
- 14- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 17; 358 (9294) :1682-6.
- 15- Vasan RS, Levy D. Rates of progression to hypertension among non-hypertensive subjects: implications for blood pressure screening. *Eur Heart J.* 2002 Jul; 23 (14) : 1067-70.
- 16- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA; Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20; 354 (16): 1685-97.
- 17- Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine . Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert Bonow. Saunders Publishing 2005.
- 18- Julius S, Majahalme S. The changing face of sympathetic overactivity in hypertension. *Ann Med.* 2000 Jul; 32 (5): 365-70.
- 19- Rostrup M, Westheim A, Kjeldsen SE, Eide I. Cardiovascular reactivity, coronary risk factors, and sympathetic activity in young men. *Hypertension.* 1993 Dec;22(6):891-9
- 20- Widkar H. Et. al. *Clin Exp Hypertens* 1989;11 (suppl 1):75-89.

- 21- Sakata K, Shirotani M, Yoshida H, Kurata C. Comparison of effects of enalapril and nitrendipine on cardiac sympathetic nervous system in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Aug; 32 (2) : 438-43.
- 22- Del Bo A, Suraci S, Giuditta M, Mistò M, Zanchetti A. Effects of antihypertensive treatment on vasopressin secretion and on its osmoregulation in moderate hypertension. *J Hypertens.* 1997 Nov; 15 (11): 1277-83.
- 23- Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC . Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. *J Hypertens.* 2006 Jul ;24(7):1375-81
- 24- Palatini P, Majahalme S, Amerena J, Nesbitt S, Vriz O, Michieletto M, Krause L, Julius S. Determinants of left ventricular structure and mass in young subjects with sympathetic over-activity. The Tecumseh Offspring Study. *J Hypertens.* 2000 Jun;18(6):769-75.
- 25- Masuo K, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Sympathetic nerve hyperactivity precedes hyperinsulinemia and blood pressure elevation in a young, nonobese Japanese population *Am J Hypertens.* 1997 Jan; 10 (1): 77-83.
- 26- The DASH–Sodium Collaborative Research Group Effects on Blood Pressure of Reduced Dietary Sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet *N Eng. J. Med.* 2001; 344: 3-10.
- 27- Appel LJ, Champagne CM, Harsha DW, Cooper LS, Obarzanek E, Elmer PJ, Stevens VJ, Vollmer WM, Lin PH, Svetkey LP, Stedman SW, Young DR; Writing Group of the PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on blood pressure control: main results of the PREMIER clinical trial. *JAMA.* 2003 Apr 23-30; 289 (16) :2083 -93.
- 28- Elmer PJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Simons-Morton D, Stevens VJ, Young DR, Lin PH, Champagne C, Harsha DW, Svetkey LP, Ard J, Brantley PJ, Proschan MA, Erlinger TP, Appel LJ; PREMIER Collaborative Research Group. Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-month results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Apr 4; 144 (7) : 485-95.
- 29- Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The

- Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Arch Intern Med.* 1997 Mar 24; 157 (6) : 657-67.
- 30- Kleiger RE et al. Decreased Heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 ;59: 256-62.
- 31- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators *Lancet.* 1998 Feb 14 ; 351 (9101) : 478-84.
- 32- Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986 Aug; 59 (2) : 178-93.
- 33- Lucini D, Pozzi A, De Bernardi F, Pizzinelli P, Pagani M, Malliani A [A noninvasive assessment of the gain in baroreceptor control of the heart rate in man] *Cardiologia.* 1992 Oct;37 (10) : 729-37.
- 34- Billman GE, Dujardin JP Dynamic changes in cardiac vagal tone as measured by time-series analysis. *Am J Physiol.* 1990 Mar;258 (3 Pt 2) : H896-902 .
- 35- Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability *J Hypertens.* 1984 Apr ; 2 (2): 203-8.
- 36- Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects *Circulation.* 1990 Feb; 81 (2) : 537-47.
- 37- Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Miller JP Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1988 Feb 1; 61 (4) : 208-15.
- 38- Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: a predictor of sudden cardiac death. *Circulation.* 1982 Oct ; 66 (4) : 874-80.
- 39- Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure *Am J Cardiol.* 1989 Nov 15; 64 (18) : 1162-7.

- 40- Heart rate variability : standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93 :1043-1065.
- 41- Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN Time domain measurements of heart rate variability *Cardiol Clin.* 1992 Aug;10(3):487-98.
- 42- Malik M. Geometrical methods for heart rate variability assesment.In: Malik M, Heart rate variability. Futura Publishing.
- 43- Malliani A. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84: 1482 – 1492)
- 44- Pagani M et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man.*Circ. Res.* 1986;59:178-193.
- 45- Malpas SC, Maling TJ Heart-rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes.* 1990 Oct; 39 (10) : 1177-81.
- 46- Rothschild AH, Weinberg CR, Halter JB, Porte D Jr, Pfeifer MA Sensitivity of R-R variation and Valsalva ratio in assessment of cardiovascular diabetic autonomic neuropathy *Diabetes Care.* 1987 Nov-Dec; 10 (6) : 735-41.
- 47- Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, Migaux ML, Morgano G, Bianchi V, Salemme L, Valva G, Condorelli M. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction *Circulation.* 1994 Jul; 90 (1) : 108-13.
- 48- Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction *Med J Aust.* 1978 Jul 15 ; 2 (2) :52-3.
- 49- Greenberg H, Gillespie J, Dwyer EM Jr A new electrocardiographic classification for post-myocardial infarction clinical trials. *Am J Cardiol.* 1987 May 1;59 (12) : 1057-63.
- 50- Malik M, Farrell T, Poloniecki J, Camm AJ Evaluation of receiver operator characteristics--optimum time of day for the assessment of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Int J Biomed Comput.* 1991 Mar-Apr;27 (3-4) : 175-92.
- 51- Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, Bashir Y, Poloniecki J, Camm J. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for all-cause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1991 Aug 15; 68 (5) : 434-9.



- 52- Zuanetti G, Neilson JM, Latini R, Santoro E, Maggioni AP, Ewing DJ. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico *Circulation*. 1996 Aug 1; 94 (3 ): 432-6.
- 53- Kent KM, Smith ER, Redwood DR, Epstein SE Electrical stability of acutely ischemic myocardium. Influences of heart rate and vagal stimulation *Circulation*. 1973 Feb; 47 (2) : 291-8.
- 54- Campbell BC, Sturani A, Reid JL Evidence of parasympathetic activity of the angiotensin converting enzyme inhibitor, captopril, in normotensive man *Clin Sci (Lond)*. 1985 Jan; 68 (1) : 49-56.
- 55- Cook JR, Bigger JT Jr, Kleiger RE, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM. Effect of atenolol and diltiazem on heart period variability in normal persons *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb; 17 (2) : 480-4.
- 56- Goldsmith RL, Bigger JT, Bloomfield DM, Krum H, Steinman RC, Sackner-Bernstein J, Packer M Long-term carvedilol therapy increases parasympathetic nervous system activity in chronic congestive heart failure *Am J Cardiol*. 1997 Oct 15 ; 80 (8) :1101-4.
- 57- Zuanetti G, Latini R, Neilson JM, Schwartz PJ, Ewing DJ. Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG). *J Am Coll Cardiol*. 1991 Mar 1;17 (3) : 604-12
- 58- Bigger JT Jr, Rolnitzky LM, Steinman RC, Fleiss JL. Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy *J Am Coll Cardiol*. 1994 Mar 1;23 (3) : 733-40.
- 59- Julian DG, Camm AJ, Frangin G, Janse MJ, Munoz A, Schwartz PJ, Simon P Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators *Lancet*. 1997 Mar 8;349(9053):667-74.
- 60- La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators *Lancet*. 1998 Feb 14; 351 (9101) : 478-84.
- 61- Bigger JT Jr, Steinman RC, Rolnitzky LM, Fleiss JL, Albrecht P, Cohen RJ Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with

- recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants *Circulation*. 1996 Jun 15 ; 93 (12) : 2142-51.
- 62- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Dec; 18 (7) : 1643-9.
- 63- Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Mar 1;21 (3) : 729-36.
- 64- Wu JS, Lu FH, Yang YC, Lin TS, Chen JJ, Wu CH, Huang YH, Chang CJ. 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.
- 65- Myrdal A, Gao S, Friberg P, Jensen G, Larsson L, Johansson M Increased myocardial repolarization lability and reduced cardiac baroreflex sensitivity in individuals with high-normal blood pressure *J Hypertens*. 2005 Sep; 23 (9) : 1751-6.
- 66- Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity *J Hypertens*. 2006 Jul ; 24 (7) : 1375-81.
- 67- Neumann SA, Jennings JR, Muldoon MF, Manuck SB White-coat hypertension and autonomic nervous system dysregulation *Am J Hypertens*. 2005 May; 18 (5 Pt 1) : 584-8.
- 68- Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cucurullo F, Mezzetti A : Twenty-four-h autonomic nervous function in sustained and “white-coat” hypertension. *Am Heart J* 2000 ;140 : 672 – 677.
- 69- Duprez DA, DeSutter JH, DeBuyzere ML, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, Rinterval and blood pressure variability during postural changes in borderline arterial hypertension. *Am J Hypertens* 1995 ; 8 : 683–8.
- 70- Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure – induced wall stretching and convection on low density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aorta. *Circ Res*. 1996;79:532–540.

- 71- Wang H, Nawata J , Kakudo N, Sugimura K ,Suzuki J, Sakuma M, Ikeda J, Shirato K. The up regulation of ICAM-1 and P-selectin requires high blood pressure but not circulating renin – angiotensin system in vivo .J Hypertens. 2004; 22 : 1323 – 1332.
- 72- Lemarie CA , Esposito B , Tedgui A, Lehoux S. Pressure-induced vascular activation of nuclear factor – kappa B :role in cell survival. CircRes. 2003 93 : 207 – 212.
- 73- Russell Ross Atherosclerosis — An Inflammatory Disease N Eng. J. Med. 1999 ; 340 : 115-126.
- 74- Hernández-Presa M, Bustos C, Ortego M, Tuñon J, Renedo G, Ruiz-Ortega M, Egido J Angiotensin-converting enzyme inhibition prevents arterial nuclear factor-kappa B activation, monocyte chemoattractant protein-1 expression, and macrophage infiltration in a rabbit model of early accelerated atherosclerosis Circulation. 1997 Mar 18 ; 95 (6) : 1532-41.
- 75- Schillaci G, Pirro M, Gemelli F, Pasqualini L, Vaudo G, Marchesi S, Siepi D, Bagaglia F, Mannarino E Increased C-reactive protein concentrations in never-treated hypertension: the role of systolic and pulse pressures J Hypertens. 2003 Oct ;21 (10) : 1841-6.
- 76- Chrysohoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C Association between prehypertension status and inflammatory markers related to atherosclerotic disease: The ATTICA Study Am J Hypertens. 2004 Jul; 17 (7) : 568-73.
- 77- Pitsavos C, Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Lentzas Y, Stefanadis C Abdominal obesity and inflammation predicts hypertension among prehypertensive men and women: the ATTICA Study 1: Heart Vessels. 2008 Mar; 23 (2) : 96-103.
- 78- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Economou M, Papadimitriou L, Stefanadis C The association between pre-hypertension status and oxidative stress markers related to atherosclerotic disease: the ATTICA study Atherosclerosis. 2007 May;192 (1) : 169-76.
- 79- Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Wolski KE, Nicholls SJ, Balog C, Crowe TD, Nissen SE. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis J Am Coll Cardiol. 2006 Aug 15;48(4):833-8.

- 80- Toikka JO, Laine H, Ahotupa M, Haapanen A, Viikari JS, Hartiala JJ, Raitakari OT. Increased arterial intima-media thickness and in vivo LDL oxidation in young men with borderline hypertension. *Hypertension*. 2000 Dec; 36 (6) : 929-33
- 81- Meyer G, Merval R, Tedgui A. Effects of pressure-induced stretch and convection on low-density lipoprotein and albumin uptake in the rabbit aortic wall. *Circ Res*. 1996 Sep; 79 (3) :532-40.
- 82- Inoue N, Kawashima S, Hirata KI, Rikitake Y, Takeshita S, Yamochi W, Akita H, Yokoyama M. Stretch force on vascular smooth muscle cells enhances oxidation of LDL via superoxide production. *Am J Physiol*. 1998 Jun; 274 (6 Pt 2) : H1928-32.
- 83- Kon H, Nagano M, Tanaka F, Satoh K, Segawa T, Nakamura M. Association of decreased variation of R-R interval and elevated serum C-reactive protein level in a general population in Japan. *Int Heart J*. 2006 Nov;47(6):867-76
- 84- Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 363-70.

