

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK VE NONİSKEMİK KARDİYOMİYOPATİLİ HASTALARDA
DİÜRNAL KAN BASINCI DEĞİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. M. SERDAR SOYDİNÇ

DR. ERCAN TAŞTAN

DİYARBAKIR 2010

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	5
KISALTMALAR.....	6
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	7
2.GENEL BİLGİLER.....	8
2.1. Kalp Yetersizliği Tanı ve Fizyopatoloji	8
2.2. Tanı Kriterleri ve Sınıflama.....	11
2.3. Öykü ve Fizik Muayene.....	13
2.4. Tanısal Testler.....	14
2.4.1. Biyokimyasal Tetkikler.....	14
2.4.2. Akciğer Grafisi.....	15
2.4.3. Elektrokardiyografi.....	15
2.4.4. Ekokardiyografi.....	16
2.4.5. Koroner Angiografi ve Kateterizasyon.....	16
2.5. Prognoz.....	16
2.6. Kalp Yetmezliğinin Tedavisi.....	17
2.6.1. Farmakolojik Tedavi.....	19
2.6.1.1. ACE İnhibitörleri.....	19
2.6.1.2. Diüretikler.....	20
2.6.1.3. Anjiyotensin II Reseptör Antagonistleri.....	21
2.6.1.4. Kardiyak Glikozidler.....	22
2.6.1.5. Hidralazin-İzosorbid Dinitrat.....	22
2.6.1.6. Alfa Adrenerjik Blokaj Yapan İlaçlar.....	23
2.6.1.7. Kalsiyum Antagonistleri.....	23
2.6.1.8. Pozitif İnotropik Tedavi.....	23
2.6.1.9. Antitrombotik Ajanlar.....	24
2.6.1.10. Antiaritmikler.....	24
2.6.2. Araçlar ve Cerrahi.....	25
2.7. Kan Basıncı ve Düzenlenmesi.....	26
2.7.1. Kan Basıncında Etkili Fizik Kanunları ve Kan Basıncının Korunma Mekanizması..	26

2.7.2. Kan Basıncına Etkili Ana Faktörler	26
2.7.3. Kan Basıncının Regülasyonu.....	27
2.7.4. Kan Basıncının Kısa Vadeli Kontrolü.....	28
2.7.4.1. Dolaşım ve Otonom Sinirler.....	28
2.7.4.1.1. Dolaşımın Sempatik İnervasyonu.....	28
2.7.4.1.2. Sempatik İnervasyon.....	29
2.7.4.1.3. Sempatik Aktivasyon ve Böbrek Üstü Bezi.....	29
2.7.4.1.4. Kalbin Otonom İnervasyonu.....	29
2.7.5. Kan Basıncının Uzun Vadeli Kontrolü.....	29
2.7.5.1. Jukstaglomerüler Aparat.....	30
2.7.5.2. Renal Baroreseptörler.....	30
2.7.5.3. Makula Densa.....	31
2.7.5.4. Böbreğin Yanıtı;Renin Salgısında Artış.....	31
2.7.5.5. Sempatik Sinir Sistemi.....	32
2.7.5.6. Anjiyotensinojen.....	32
2.7.5.7. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve AGII	32
2.7.5.8. Anjiyotensinaz.....	33
2.7.5.9. AGI ve AGII'nin Fizyolojik Etkileri.....	33
2.7.5.10. AGII'nin Dokulardaki Etkileri.....	33
2.7.5.11. Anjiyotensin III.....	34
2.7.5.12. Renin Anjiyotensin Sisteminin Vucüt Sıvıları ve Kan Basıncı Üzerine Etkileri...	34
2.8. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonunun Önemi.....	35
3. MATERYAL VE METOD.....	38
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	38
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	38
3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı ve Ekokardiyografi.....	38
3.4. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. SONUÇ.....	44
6. TARTIŞMA.....	46
7. ÖZET	49
8. SUMMARY.....	51
9. KAYNAKLAR.....	53

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini aktararak, iyi niyet ve desteklerini esirgemeyen değerli Anabilim Dalı Başkanımız **Prof.Dr. M.Sıddık ÜLGEN'** e, değerli hocalarım **Prof.Dr. Nizamettin TOPRAK'** a, **Prof.Dr. A.Aziz KARADEDE'**ye, **Prof.Dr. Sait ALAN'** a, kısa bir süre de olsa birlikte çalıştığımız **Prof.Dr. Mehmet YAZICI'** ya, araştırma çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen çok değerli tez danışmanım **Doç.Dr.M.Serdar SOYDİNÇ'** e, yardımlarından dolayı **Yrd.Doç.Dr. Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'** a, **Yrd.Doç.Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGANA'** a, **Yrd.Doç.Dr. Yahya İSLAMOĞLU'** na, **Yrd.Doç.Dr. Habib ÇİLE'** e, **Uzm.Dr.Mehmet Ali ELBEY'e,**

Bu zor ve yorucu eğitim süresince iyi bir dayanışma içinde olduğum, birlikte güzel zamanlar geçirdiğimiz ve çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen tüm **asistan arkadaşlarıma,** uzun süre birlikte çalıştığımız **hemşire hanımlara, anjio teknisyenlerine ve yardımcı sağlık personeline,** tez çalışmam süresince yoğun çabalarından dolayı **Ebru CANSEVEN hemşire hanım'a,** **Salih ÖZAYOĞLU'na Feyzi BOĞATEKİN'ne,** **Süleyman GENÇ'e,** **Ali TUNÇ'a,** **Harun ÇETİNKAYA'ya,**

Bana her konuda destek olan, sevgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli eşim **Olcay** ve kızım **Ranya su'ya**

Hayatta oldukları süre içerisinde maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen canım **Annem ve Babam'a , kardeşlerime** en içten teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım

Dr. Ercan TAŞTAN

Diyarbakır 2010

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1: Kalp Yetersizliğinde Kompansatuvar Mekanizmalar.....	9
Tablo-2: Kalp Yetersizliğinde Framingham Kriterleri.....	11
Tablo-3: Kalp Yetersizliğinde Plazma Seviyeleri Yükselen Nöroendokrin Faktörler.....	16
Tablo-4: Gruplar Arasındaki Demografik Verilerin Karşılaştırılması.....	40
Tablo-5: Gruplar Arasındaki Demografik Verilerin Karşılaştırılmasının Devamı.....	41
Tablo-6: Gruplar Arasındaki Demografik Verilerin Karşılaştırılmasının Devamı.....	42
Tablo-7: Gruplar Arasında Dipper, Non Dipper ve Reverse Dipper Durumun Karşılaştırılması.....	43

KISALTMALAR

NDD:	Non Dipper Durum
AGII:	Anjiyotensin II
BNP:	Beyin Natriüretik Peptid
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptid
PND:	Paroksizmal Nokturnal Dispne
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
MD:	Makula Densa
JG:	Juksta Glomerüler
NE:	Norepinefrin
ADE:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADH:	Antidiüretik Hormon
RAS:	Renin – Anjiyotensin Sistemi
AKBM:	Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu
PKG:	Perkütan Koroner Girişim
KAG:	Koroner Angiyografi
ARB:	Anjiyotensin Reseptör Blokeri
AD:	Anlamlı Deđil

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Arteriyal kan basıncı gündüz ve gece uyku saatleri arasında sirkadiyen ritm göstermektedir. Kan basıncındaki düşüşün nedenleri tam olarak bilinmese de uyku sırasındaki sempatik aktivasyonda, kalp hızında, plazma katekolaminlerinde, kardiyak output ve kalp hızındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kan basıncındaki bu sirkadiyen değişikliklerin ambulatuvar kan basıncı izlemine göre yapılan sınıflamada, gece ölçülen kan basıncı değerinde gündüz değerine göre %10-20 arasında düşme olması dipper, %20'den fazla düşmesi ekstrem dipper, %10'dan az düşme olması non-dipper, artış olması ise reverse dipper olarak tanımlanmıştır. Kan basıncında non-dipper durum (NDD) daha çok hipertansif hastalarda çalışılmış ve prognozun bağımsız bir belirteci olarak bulunmuştur. NDD bireylerde serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonların arttığı bilinmektedir. Hipertansif hastalarda NDD olgularında uç organ hasarındaki artış dikkat çekicidir.

Kalp yetmezliği nöro-endokrin sistem maladaptasyonu ile karakterize kronik bir süreçtir. Bu süreçte sempatik aktivasyonda artma, baroreseptör duyarlılığında azalma, periferik vasküler rezistansta artma izlenmektedir. Sempatik aktivasyondaki artış ve baroreseptör duyarlılığındaki azalmanın kalp yetersizliği olanlarda kan basıncının diüurnal ritmini değiştirebileceği üzerinde durulmuştur. Ancak literatürde kalp yetersizliği hastalarında ambulatuvar kan basıncı izlemi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte bu çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. İleri derecede sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kan basıncının sirkadiyen değişiminin kontrollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi NDD'un kalp yetersizliğinde daha sık olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Ayrıca kalp yetersizliğinin etyolojisinin bu durum üzerindeki etkilerini inceleyen bir literatüre rastlamadık.

Bu çalışmada amacımız iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatili hastalarda kan basıncının sirkadiyen ritmini araştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp yetersizliği tanı ve fizyopatoloji

Kalp yetersizliği bir hastalık olmayıp birçok hastalığın sonucu olarak ortaya çıkan klinik bir sendromdur.

Kalp yetersizliği; kalbin yapısı veya fonksiyonunun anormal olduğu, dispne, yorgunluk ve sıvı retansiyonuyla karakterize klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliğinin sık nedenleri arasında; Koroner arter hastalığı, hipertansif kardiovasküler hastalık, kalp kapak hastalığı, dilate kardiyomiyopati, infiltratif kardiyomiyopati ve miyokard hipertrofisi yer alır.

Kardiyak fonksiyondaki azalma biyokimyasal stimuluslarla ilişkili spesifik sinyallerdeki değişikliklerin ve hücre iskeleti proteinleri, miyosit sağ kalım yolları ve sarkoplazmik retikulum kalsiyum döngüsünde değişikliklerin sonucudur. Kalp yetersizliği temel bir hastalıkla başlar. Daha sonra bir remodelling fazına en sonunda da klinik bulguların ortaya çıktığı bir kalp yetersizliği sendromuna dönüşür (1). Bu dönüşümde fenotip esneklik ve hastalığın ilerleyiş hızı değişkendir. Son 50 yıl içerisinde kalp yetersizliği modeli dramatik olarak değişikliğe uğramıştır. Kontraktilite artırmayı ve yüklenme koşullarını düzelten tedavinin primer hedef olduğu hemodinamik modelden, hastalığın progresyonun yavaşlatılması için sinyal oluşturan yolların engellenmesinin primer hedef olduğu nöro hormonal modele geçilmiştir (2).

Kalp yetersizliğinin iki önemli etkeni; azalmış miyokardial kasılma gücü ve sempatik sinir sistemi ile renin anjiyotensin aldosteron sisteminin artmış aktivasyonudur. Henüz çok iyi tanımlanmamış sinyallerle kompensatuar düzenlemeler devreye girer. Bunlar: Frank-Starling mekanizması, kardiyak gen ekspresyonunda değişikliklerle ilişkili olan ventriküler dilatasyon ve miyokard hipertrofisi, sempatik sinir sistemi, renin anjiyotensin sistemi, sitokin ve peptid düzeylerinde oluşan değişimlerdir (3, 4, 5, 6, 7). **(Tablo1)**. Bu kompensatuar yanıtlar başlangıçta yararlı iken uzun dönemde zararlıdır.

Kalp yetmezlikli hastalarda kalbin atım hacminde düşme, sempatik sistem aktivitesinde artışa sebep olur. Bu hastalarda inhibitör barorefleks mekanizmalarda azalma mevcuttur. Kalp yetersizlikli hastalarda plazma norepinefrin düzeyinde artış mevcuttur (8).

Aseptomatik kalp yetersizlikli hastalarda bile plazma norepinefrin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Kalp yetersizliğinin ilerlemesi ile birlikte plazma norepinefrin düzeylerinde artış saptanır. Plazma norepinefrin konsantrasyonundaki artışın derecesi ile kalp yetersizliğinin ağırlığı arasında direkt ilişki mevcuttur (9). Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu kalp hızında ve inotrop etkide artış saptanır, sistemik arteriyol ve venler-

Otonom sinir sistemi

Kalp;

Artmış kalp hızı

Artmış miyokardial kontraktilite

Artmış relaksasyon hızı

Periferik dolaşım

Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)

Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)

Böbrek;

Arteriyal vazokonstriksiyon (artmış ard yük)

Venöz vazokonstriksiyon (artmış ön yük)

Sodyum ve su tutulumu (artmış ön ve ard yükler)

Artmış miyokardial kontraktıl stimülasyon

Endotelin -1(artmış ön ve ard yükler)

Arjinin- vazopressin (artmış ön ve ard yükler)

Atrial ve beyin natriüretik peptidler (azalmış ard yük)

Prostaglandinler

Frank- Starling yasası

Hipertrofi

Anaerobik metabolizma

Perifere oksijen dağılımında değişiklikler

Tablo 1. Kalp yetersizliğinde kompensatuvar mekanizmalar. (A Text Book of Hurst's The Heart 10th edition page: 663 adapte edilerek alınmıştır.)

de alfa reseptör stimülasyonu artar. Alfa reseptörlerin stimülasyonu ile bölgesel vazokonstriksiyon deri splanik ve böbreklere giden kan akımı azalır mevcut kanı beyin ve kalp gibi vital organlara yönlendirir. Miyokardial alfa-1 stimülasyonu miyokardial hipertrofi oluşumuna neden olur (10). Adrenarjik aktive artışı kalbin oksijen tüketiminde artışa yol açar. Plazma norepinefrin artışı hipokalemi ve aritmi gelişimine yol açabilir. Kalp yetmezlikli hastalarda renin ve anjiyotensinII (AGII) artar. AGII kuvvetli vasokons-

truktör etkiye sahiptir. AGII bir yandan periferik direnci artırırken bir yandan da aldosteron sentezini artırır. Aldosteron intravasküler volümde artışa sebep olur. Bunlar artmış ön yük ve ard yük pahasına kan basıncının ve kalp debisinin devam ettirilmesine yönelik kompensasyon mekanizmalarıdır. Plazma renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna ilaveten kalp yetersizlikli hastalarda doku renin anjiyotensin sistemi de aktive olur. Kalpte sentez edilen AGII kardiyak miyositlerdeki hipertrofide artışa sebep olmaktadır ve kalp yetmezlikli hastalarda oluşan ventriküler yeniden şekillenmede rol oynamaktadır. Kalp yetmezlikli hastalarda arginin-vazopressin düzeyi artar (11). Böbrekte distal tubuluslarda su tutulumunu artırarak intravasküler volümü artırır ve kalp debisinin devam ettirilmesini sağlamış olur. Kalp yetmezlikli hastalarda plazma endotelin-1’de artış meydana gelir (12). Endotelial hücrelerden salgılanan endotelin-1 çok kuvvetli vasokonstriktör bir maddedir.

Kalp yetmezlikli hastalarda plazma beyin natriüretik peptid(BNP) seviyelerinde artış meydana gelir. BNP’nin majör kaynağı kardiyak miyositler olmakla beraber kardiyak fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir. Hem BNP hem de ANP kalpte artan duvar gerilimi ve stresine yanıt olarak salgınır. Volüm yüklenmesi ve duvar gerilimi artışı ile salınımı artmaktadır (13,14). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların “klinik marker”ı olarak hizmet edebilir. Depolanma yeri atriyum ve ventrikül olan atriyal natriüretik peptidten farklı olarak BNP’nin ana kaynağı ventriküllerdir. Bu da BNP’yi ventrikül bozukluklarının belirleyicisi olarak diğer natriüretik peptidlere göre daha duyarlı ve özgül kılmaktadır. Ventriküllerden salınan BNP miktarının volüm genişlemesi ve basınç yüklenmesi ile doğru orantılı olarak arttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (15,16). Hastaların mortalite ve morbidite yüzdelerinin azaltılmasında önemli bir role sahiptir. Asemptomatik evrede ve kalp yetmezliği gelişiminin başlangıç evrelerinde BNP düzeyinin yükselmeye başlaması bu peptidin erken tanıda duyarlılığını göstermektedir. Bunun yanı sıra BNP yatak başında hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülebilmesi ile diğer nöro hormonal aktivasyon göstergelerine göre daha avantajlıdır (17). Merkezi ve periferik sempato inhibitör etkileri vardır ve kardiyak sempatik aktivite blokajı ile kardiyak dolum basıncını azaltırlar (18,19). Renin, anjiyotensin, aldosteron sistemini inhibe ederler (20,21). BNP’nin miyokard üzerindeki doğrudan gevşetici etkisinin yanında kardiyak ve vasküler dokular da antiproliferatif ve antifibrotik etkileri de saptanmıştır.

2.2 Tanı Kriterleri ve Sınıflandırma

Kalp yetersizliğinin büyük kısmında sistolik disfonksiyon ön planda iken, çoğu durumda sistolik ve diyastolik disfonksiyon bir arada bulunur. Kalp yetersizliği tanısında Framingham kriterleri kullanılır (**Tablo 2**). Tanı 2 major ya da 1major+2minör kriterle konulur (22).

Major kriterler	Minör kriterler
Paroksizmal nokturnal dispne	Ayak bileği ödemi
Boyun venlerinde distansiyon	Gece öksürüğü
Raller	Efor dispnesi
Kardiyomegali	Hepatomegali
S3 galo	Plevral efüzyon
Akut akciğer ödemi	Vital kapasitede azalma
Artmış juguler venöz basınç	Taşikardi (hr>120 dk)
Dolaşım zamanının uzaması (>25sn)	
Hepatojuguler reflü	
Pulmoner ödem, visseral konjesyon	
Kalp yetersizliği tedavisine cevap alınması: (5 günde 4.5 kg'dan daha fazla kilo kaybı)	

Tablo 2. Framingham kriterleri

Kalp yetersizliğinin sınıflandırılmasında genellikle New York Heart Association sınıflandırılması kullanılır:

Sınıf I: Kalp hastalığı olan ama fiziksel aktivite kısıtlaması olmayan hastalardır. Sıradan fiziksel aktivite yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya neden olmaz.

Sınıf II: Kalp hastalığı olan ve fiziksel aktiviteleri hafif kısıtlı hastalardır. Bu hastalar istirahat halinde semptomları yoktur. Sıradan fiziksel aktivitelerde yorgunluk, çarpıntı, dispne veya anginal ağrı oluşturmaz.

Sınıf III: Kardiyak hastalığı olan ve bu hastalığın fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılığına neden olduğu hastalardır. istirahat halinde rahattırlar. Sıradan fiziksel aktivitelerden daha az düzeydeki aktivite yorgunluğa, çarpıntıya, dispneye veya anginal ağrıya neden olur.

Sınıf IV : Rahatsızlık duymadan fiziksel aktiviteye imkan vermeyen kardiyak hastalığı olan hastalardır. Semptomlar istirahat halinde bile görülebilir. Fiziksel aktivite rahatsızlığı artırır.

Kalp yetersizliği ile ilgili son zamanlarda yeni bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Dört evreye bölünmüştür.

Evre A: Kalp yetersizliği gelişmesi yönünden riski olan hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur. Ventriküllerde ve kapaklarda yapısal veya fonksiyonel bozukluklar yoktur. Örneğin sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus.

Evre B: Yapısal kalp hastalığı gelişen hastalardır. Bu hastalarda kalp yetersizliği gelişme ihtimali yüksektir. Kalp yetersizliğinin işaret ve semptomları yoktur. Örneğin; sol ventriküler hipertrofisi, büyük dilate ventriküller, kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü

Evre C: Altta yatan kalp hastalığı nedeniyle hâlihazırda ya da önceden kalp yetersizliği semptomları olması

Evre D: Üst düzey tedaviye rağmen kalp yetersizliğinin belirgin semptomları olan hastalardır. Bu hastalar özel müdahale gerektirirler. Örneğin: hastaneden güvenle taburcu edilemeyen, devamlı hastane bakımı gerektiren, hastanede kalp nakli bekleyen, semptomların rahatlaması için evde devamlı intravenöz ilaç tedavisi alan hastalar veya mekanik dolaşım için yardımcı alet desteği gören hastalar .

2.3 Öykü ve Fizik Muayene

Kalp yetmezliği ile uyumlu semptomlar aşağıdaki şekilde kategorize edilebilir.

- Pulmoner ödeme bağlı olanlar
- Sistemik venöz konjesyona bağlı olanlar
- Düşük kardiyak debiye bağlı olanlar (19).

Konjestif kalp yetmezliğinin dominant ve en rahat fark edilen semptomu nefes darlığıdır ve bu pulmoner konjesyona bağlıdır. Bu semptom hastalar tarafından inspirasyon esnasında yeterince hava alamama hissi olarak tarif edilir (20,21). Kalp yetmezliğinin klasik solunumsal semptomlar triadında dispne, ortopne ve paroksizmal nokturnal dispne (PND) bulunmaktadır. Pulmoner konjesyona bağlı en sık semptom efor dispnesidir. Ortopne, hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken hissedilen dispnedir (23). PND atakları genellikle geceleri ortaya çıkar. Hasta sıklıkla aniden şiddetli nefes darlığı ile uyanır, dik pozisyonda oturup nefes almaya çalışır. Pulmoner konjesyon varlığında akciğer muayenesinde raller duyulabilir. Pulmoner ödemi olan hastalarda wheezingde oluşabilir ve pulmoner effüzyonların varlığında solunum sesleri azalabilir veya perküsyonda matite alınabilir. şiddetli pulmoner konjesyon vakalarında hasta bariz takipneik olabilir Hırıltılı solunum (Wheezing) ve öksürük kalp yetmezliği olan hastaların sık görülen yakınmalarıdır. Dispne ile birlikte ayak bileği şişliği sıkça görülen bir erken semptomdur ve sıklıkla hastanın tedavi için başvurmasına neden olur.

Sağ kalp yetmezliği olan hastalarda sistemik venöz konjesyon semptomları bulunabilir. En sık semptom periferik ödemdir. şiddetli sağ kalp yetmezliğinde asit ve hepatik konjesyon, karın ağrısı (karaciğer kapsülünün gerilmesine bağlı), şişkinlik veya bulantı gibi gastrointestinal semptomlara yol açabilir (24).

Düşük kardiyak debiye bağlanabilir semptomlar; yorgunluk, egzersiz toleransında azalma ve mental durum değişikliğini içerir. Bu semptomlar nonspesifik olduğundan bunları bildiren hastalarda potansiyel kalp dışı nedenler yanında kalp yetmezliği tanısını da düşünmek gerekir (24).

Düşük debili durumları olan hastalar görece düşük kan basınçlarını sürdürmeye eğilimlidir ve özellikle diüretik veya vazodilatator tedavisi gören hastalarda ortastatik hipotansiyon gelişebilir. En yüksek öngörü değeri olan fizik bulgu 3. kalp sesinin varlığıdır.

3. kalp sesi sol ventrikül dolum basınçlarındaki artışı yansıtır. Ayrıca dilate sol ventrikülü ve sistolik disfonksiyonu olan hastalarda yer değiştirmiş ve diffuz bir apikal vuruda palpe edilebilir. Şiddetli pulmoner hipertansiyon varlığında sol parasternal sağ ventrikül kaldırıcı vuruşu ve 2. kalp sesinin pulmoner bileşeninde şiddetlenme görülebilir (23). Koroner arter hastalığı, hipertansiyon veya aort darlığında S4 duyulması sertleşmiş bir ventrikülün olduğuna işaret eder. Ayrıca kalp kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıklarının üfürümleri, kalp yetersizliği etyolojisi hakkında bilgi verir. Vasküler muayene önemlidir. Nabız artışı, düzensiz oluşu, kalp yetersizliğinin etyolojisi (atrial fibrilasyon, aort yetersizliği gibi) ve dekompanse kalp yetersizliğinde azalmış ve gecikmiş (pulsus parvus et tardus) nabız, şiddetli aort stenozuna işaret ediyor olabilir. Zayıf nabız düşük kardiyak debiyi düşündürür. Kapiller geri-doluşun yetersiz oluşu ve soğuk ekstremitelerin varlığı kardiyak debideki şiddetli azalmaya işaret eder. Juguler venöz basıncın muayenesi özellikle kalp yetersizliğinde diüretik dozunu ayarlama önemlidir. Belirgin V dalgası, şiddetli trikuspid yetersizliğinde görülür ve sıklıkla pulsatil karaciğer eşlik eder. Ayrıca periferik ödem, staz dermatit ve ülserleri kalp yetersizliğinde görülebilir. Kronik kompanse kalp yetersizliğinde akciğer muayenesi göreceli olarak normal olabilir. Alveoler sıvı birikimine bağlı raller, plevral efüzyon dekompanse kalp yetersizliğinde görülebilir.

2.4 Tanısal Testler

2.4.1 Biyokimyasal Tetkikler:

Tam Kan Sayımı: Kan hemoglobin, hematokrit değerleri kalp yetmezliği veya semptomların sebebinin anemi olup olmadığını anlamada önemlidir. Kalp yetersizliğinde anemi sık görülmekte olup artmış plazma hacmine (hemodilüsyonel) veya azalmış eritrosit kitlesine (gerçek anemi) bağlı olabilir. Anemi nöro hormonal aktivasyonu ve sitokin aktivasyonunu uyarıp sol ventrikül hipertrofisini hızlandırarak kalp yetmezliğinde ventriküler yeniden biçimlenmeye ve hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. Orta-ileri anemi varsa iskemik kalp hastalığını şiddetlendirebilir. Kronik kalp yetmezliğinde sıklıkla görülebilen infeksiyon durumunda lökositoz varlığının belirlenmesi ve tedavi sonrası takipte de tam kan sayımı önemlidir.

Elektrolitler: Özellikle diüretik kullanımıyla meydana gelen elektrolit anomalileri aritmojenik eğilimde artışa neden olduğu için prognoz üzerine kötü etkilidir. Hiponatremi, hipopotasemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiperpotasemi görülebilecek elektrolit bozukluklarıdır.

Renal Fonksiyonların Değerlendirilmesi: Renal yetersizlik ve nefrotik sendrom, kalp yetmezliğine benzer semptomlarla ortaya çıkabilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği ve akut dekompanseasyonda hipoperfüzyona bağlı renal disfonksiyon gelişebilir. BUN, kreatin, tam idrar tetkiki, glomerüler filtrasyon hızı gibi parametreler kronik ACE-I kullanan hastaların monitörizasyonunda önemlidir.

Karaciğer Fonksiyon Testleri: Konjestif karaciğer sirozu sonrasında kan bilirübin düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. INR değeri yükselir.

Endokrinolojik Değerlendirme: Atriyal fibrilasyonu olan ve yaşlı hastalarda tiroid fonksiyon testleri önemlidir. Hipertirodi ve hipotiroidi kalp yetersizliğinin tetikleyicisi veya sebebi olabilir. Özellikle bayan hastalarda diyabet önemli bir kalp yetmezliği sebebidir. Dislipidemi de diyabet gibi koroner arter hastalığı risk faktörü olduğundan değerlendirilmelidir. Akut alevlenme ve dekompanseasyon durumlarında eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, fibrinojen gibi akut faz reaktanları ve kalp yetmezliğindeki nörohormonal aktivasyonun markerleri olan atriyal natriüretik peptid, brain natriüretik peptid, endotelin-1, TNF-alfa, IL-1, IL-6, adrenomedüllin, norepinefrin, renin ve anjiyotensin II gibi nörohormonların kan değerleri hastaların tedavi stratejilerinin seçiminde ve tedaviye yanıtı takipte önemli biyokimyasal parametrelerdir Kalp yetmezliği tanısında önerilen değerler brain natriüretikpeptid >400pg/ml, NT-proB tip natriüretik peptid>2000pg/ml'dir. Natriüretik peptidlerin negatif prediktif değerleri daha anlamlıdır (%90'dan daha fazla).

2.4.2 Akciğer Grafisi: Kardiyomegali, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 15 mmHg'mn üzerinde olan hastaların %46'sında tespit edilen en sık radyolojik bulgudur. Pulmoner venlerin belirginleşmesi, intertisiyel gölgelerde belirginleşme, kerley A ve B çizgileri, plevral efüzyon konjestif kalp yetmezliğinin radyolojik bulgularıdır. Ayrıca PA akciğer grafisi dispnenin kardiyak veya pulmoner sebeplerinin ayrımında da önemlidir.

2.4.3 Elektrokardiyografi: Kalp yetmezliğinde altta yatan etyolojik sebebi belirlemede önemlidir. EKG altta yatan iskemik kalp hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, sağ ventrikül hipertrofisi, perikardiyal efüzyon, infiltratif kalp hastalığı, intraventriküler ileti anomalileri ve taşiaritmileri belirlemede faydalıdır. intraventriküler ileti gecikmeleri, QRS süresi, QT süresi, T dalgasının durumu prognozla ilişkili EKG bulgularıdır. Kaba ve ince dalgalı AF embolizasyon açısından medikal tedavi seçiminde önemlidir. Elektrolit anomalilerinde meydana gelecek EKG değişiklikleri tanı ve tedavinin takibinde faydalıdır.

Kalp yetersizliğinde plazma seviyeleri yükselen nöroendokrin faktörler şunlardır;

Norepinefrin	Endotelin
Epinefrin	B- Endorfin
Renin aktivitesi	Kalsitonin geni ile ilgili peptid
Anjiyotensin II	Growth Hormon
Aldosteron	Kortizol
Arginin vazopressin	TNF-alfa
Nöropeptid Y	Nörokinin A
Vazoaktif intestinal peptid	Substans P
Prostaglandinler	Adrenomedullin
Atrial natriüretik faktör	BNP ve NT-proBNP
Interlökin-1	Interlökin-6

Tablo 3

2.4.4 Ekokardiyografi: Ekokardiyografik inceleme kalp yetmezliğinin teşhisinde ve takibinde yaygınlığı, kullanım kolaylığı efektifliği ve zararsız ultrason dalgası teknolojisinden temel alması nedeniyle şüphesiz en faydalı laboratuvar incelemesidir. İki boyutlu, M-mode, spektral ve renkli Doppler, 3-D ve doku Doppler incelemeler sonucunda kalp yetmezliğinin ciddiyeti, altta yatan etyolojik faktörler ve prognozu hakkında önemli bilgiler sağlanmaktadır. Ventrikül duvar hareket bozuklukları, biventriküler hipertrofi, konjenital kalp hastalıkları, infiltratif kalp hastalıklarının belirlenmesi, kapak hastalıklarının tespiti, sağ ventrikül patolojilerinin belirlenmesi, perikardiyal efüzyon, diyastolik kalp yetmezliğinin teşhisi ve takibinde ekokardiyografik inceleme önemlidir.

2.4.5 Koroner Anjiyografi ve Kateterizasyon: Koroner arter hastalığı kalp yetmezliğinin en sık sebebidir. Etyolojik faktörler arasında iskeminin tespiti önemlidir. Ventrikülografik incelemeyle ejeksiyon fraksiyonu tespiti ve kalp kateterizasyonu ile elde edilecek basınç ölçümleri ventrikül performansını ortaya koymaya yardımcı olur.

Ayrıca akut miyokard infarktüsü sonrasında gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesinde ve intrakardiyak şantların belirlenmesinde de ventrikülografi önemlidir. Kapak hastalarının teşhisinde hemodinamik inceleme ve transplantasyon düşünülen hastaların tespitinde koroner anjiyografi ve sağ / sol kalp kateterizasyonu önemlidir.

2.5 Prognoz

Tüm kalp yetmezlikli hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi yaklaşık % 50 civarındadır. İleri dönem kalp yetmezliğinde ise yıllık mortalite % 30-40 oranındadır. Kalp yetmezliğinde ölümün %90'dan fazla sebebi kardiyovasküler kaynaklıdır. En önde gelen ölüm sebepleri ise kötüleşen kalp yetmezliği (dekompansasyon) ve ani kardiyak ölümdür.

MERIT-HF fonksiyonel sınıfı NYHA sınıf II olan hastalar daha çok (%64) ani ölüm ile kaybedilirken fonksiyonel olarak NYHA sınıf IV olan hastaların ölüm nedeni daha çok (%33) pompa yetersizliğidir (25).

2.6 Kalp Yetmezliğinin Tedavisi

Geçen 10 yıl boyunca kalp yetmezliğine yaklaşımda önemli değişiklikler olmuştur. Güncel tedavi sadece semptomatik düzelme ile ilgilenmez, asemptomatik kardiyak disfonksiyonun semptomatik kalp yetmezliğine ilerlemesini önlemeye, kalp yetmezliğinin progresyonunu düzenlemeye ve mortaliteyi azaltmaya odaklanmaktadır. Progresyonu yavaşlatmak için yeni önleyici tedaviler bir süre sonra belirgin hale gelir. Oysa saf semptomatik tedaviler genellikle daha hızlı etkilidir. Bu nedenle kısa süreli ve uzun süreli amaçlar her hasta için belirlenmelidir. Önemli tedavi hedefleri kardiyak remodeling, nöroendokrin ve sitokin aktivasyonu, sıvı retansiyonu ve renal disfonksiyonu önlemeyi kapsar (26).

Miyokard disfonksiyonu mevcut olduğunda ilk amaç mümkün ise altta yatan ventriküler disfonksiyonu (iskemi, toksik maddeler, alkol, ilaçlar, tiroid hastalığı) kaldırılmalıdır. İkinci amaç asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda kalp yetmezliğine progresyonu modüleetmektir (26). Tedavi seçenekleri; genel tavsiye ve ölçümler, egzersiz ve egzersiz eğitimi, farmakolojik tedavi, araçlar ve cerrahi alt başlıklarında incelenebilir:

1. Non-farmakolojik tedavi

- Genel tavsiye ve ölçümler
- Egzersiz ve egzersiz eğitimi

2. Farmakolojik tedavi

- Anjiyotensin-konverting enzim (ACE) inhibitörleri
- Diüretikler
- Beta-adrenoseptör antagonistleri
- Aldosteron reseptör antagonistleri
- Kardiyak glikozidler
- Vazodilatatör ajanlar (nitratlar/hidralazin)
- Pozitif inotropik ajanlar
- Antikoagülasyon
- Antiaritmik ajanlar
- Oksijen

3. Aletler ve cerrahi

- Revaskülarizasyon (kateter girişim ve cerrahi), diğer cerrahi formlar
- Pacemakerlar ,implante edilebilen kardiyoverter defibrilatörler (ICD)
- Kalp transplantasyonu, ventriküler destek aletleri, yapay kalp
- Ultrafiltrasyon, hemodiyaliz

2.6.1 Farmakolojik tedavi:

Kronik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği sendromunun ilerlemesinde nörohumoral aktivasyonun önemli rolü vardır. Başlangıçtaki sempatik tonus artışı ve parasempatik tonusta azalma olduktan sonra renin- anjiyotensin sistemi aktive olur. Böbreklerden salınan renin ile kanda dolaşan anjiyotensinojen inaktif anjiyotensine o da damar çeperlerinde yaygın olarak bulunan bir dönüştürücü enzim ile hayli aktif anjiyotensinII'ye dönüştürülür. AnjiyotensinII, adrenallerde sodyum tutulumuna yol açan aldosteron salınımına ve belirgin arteriyollar konstriksiyona ve periferik direnç artışına neden olur. Her iki olay da ventrikül preload (doluş basıncı) ve afterload'u (sistolik basınç) artırarak KKY tablosuna katkıda bulunurlar. Bunlar yanında anjiyotensinII bir büyüme faktörü olarak etki ederek miyokardiyal hipertrofi ve fibroza katkıda bulunur. Aynı zamanda apoptozisi artırarak miyosit kaybına da yol açabilir (27).

2.6.1.1 ACE inhibitörleri

Aseptomatik Sol Ventriküler Disfonksiyonda ACE İnhibitorleri

Dökümanate sol ventriküler disfonksiyonu olan hastalar uzun süreli ACE inhibitörleri tedavisinden faydalanır. ACE ,SOLVD, SAVE ve TRACE çalışmalarında aseptomatik olan sol ventriküler disfonksiyonlu hastalarda; semptomatik kalp yetmezliği ve kalp yetmezliği için hastaneye yatış oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir (28).

Semptomatik Kalp Yetmezliğinde ACE İnhibitorleri

Sol ventriküler disfonksiyona bağlı semptomatik kalp yetmezliği olan bütün hastalar ACE inhibitörü kullanmalıdır. ACE inhibisyonu sağkalımı belirgin olarak uzatır, orta ve şiddetli kalp yetmezliği ve sol ventriküler sistolik disfonksiyonunda hastaneye yatışı azaltır. Sıvı retansiyonu olmadığında ilk olarak ACE inhibitörleri verilmelidir.

Sol ventriküler disfonksiyon ve/veya kalp yetmezliği olan 12763 hasta ile toplam 5 kontrollü çalışmanın (üçünde miyokard enfarktüsünden hemen sonra) yakın tarihli bir meta-analizinde, ACE inhibitörlerinin mortaliteyi, kalp yetmezliği ve re-enfarktüs için hastaneye başvuru yaşı, cinsiyet, başlangıçta diuretik, Aspirin veya beta bloker kullanımından bağımsız olarak anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (29). ACE inhibitörleri uzun süreli mortalite ve morbiditeyi azaltmak için eğer tolere edilirse geniş çalışmalarda kullanılan hedef dozlara kadar yükseltilmelidir. ACE inhibitörleri semptomatik düzelmeye göre titre edilmemelidir (30).

Normotansif hastalarda sistolik ve diyastolik basınçlarda değişiklik ve serum kreatinindeki artış küçüktür. Orta dereceli böbrek yetmezliği ve görece olarak düşük kan

basıncı (90 mmHg'a kadar düşük sistolik kan basıncı) ACE tedavisi için kontrendikasyon değildir. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalarda başlangıç kreatinininden bağımsız olarak kreatinin seviyesi %10-15 artabilir. Bu hastaların çoğunda kreatinin seviyesi sabit kalır ya da tedavi öncesi değerlere göre azalır. Kreatinin seviyesinin yüksek olduğu hastalar arasında mortalitenin daha yüksek olduğuna ve bu hastaların özellikle ACE inhibitörleri tedavisinden fayda gördüğüne dikkat edilmelidir. Böbrek disfonksiyonu ve hipotansiyon riski; şiddetli kalp yetmezliği olanlarda, yüksek doz diüretiklerle tedavi edilenlerde, yaşlı hastalarda ve hiponatremisi olanlarda yüksektir. Buna ek olarak serum potasyum seviyesindeki değişiklikler genellikle küçüktür (0.2 mg). Hafif hiperkalemi ACE inhibitörlerinin kullanımı için kontrendikasyon değildir. Ancak serum potasyum seviyesinin >5.5 mg olması kontrendikasyondur. ACE inhibitörleri başlanmadan önce ve titrasyonu sırasında aşırı diürezden kaçınılmalıdır. ACE inhibitörlerinin başlanması için mutlak kontrendikasyonlar bilateral renal arter stenozu ve ACE inhibitör tedavisi öncesinde anjioödem ve anüri saptanan hastalardır (31). Şiddetli öksürük ACE inhibitörlerinin kesilmesine neden olabilir. ACE inhibitör tedavisi sırasında öksürüğü bastırmak için sodyum kromoglikat kullanılabilir.

2.6.1.2 Diüretikler

Diüretiklerin sağkalım üzerine etkileri kontrollü, randomize çalışmalarda araştırılmamış olmasına rağmen sıvı retansiyonu olduğunda ya da pulmoner konjesyon, periferik ödem geliştiğinde bu ajanların kullanımı gereklidir. Diüretiklerin kullanımı dispne hızlı düzelme ve egzersiz toleransında hızlı düzelme ile sonuçlanır (32). Diüretikler mümkün olduğunca ACE inhibitorleri ile kombinasyonda kullanılmalıdır (33). Hafif kalp yetmezliği tiazid diüretiklerle tedavi edilebilir ama kalp yetmezliği arttıkça loop diüretikler genellikle gerekli olur. Eş dozlarda bütün loop diüretikleri idrar çıkışında benzer artış sağlar. Şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar genellikle loop diüretiklerinin dozunda artış gerektirir. Bu, böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesi ya da furosemidin gastrointestinal emiliminin azalması nedeniyle olabilir. intravenöz ilaç uygulaması ve özellikle sürekli intravenöz infüzyon diüretik direncinin gelişmesine neden olabilir.

Glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dakikanın altına düştüğünde tiazid diüretikler daha az etkilidir, bu duruma kalp yetmezliği olan yaşlı hastalarda sık rastlanır. Metozalon diğer tiazid diüretiklerinin aksine şiddetli böbrek işlev bozukluğu olan hastalarda etkilidir. İleri evre kalp yetmezliğinde tiazidler loop diüretikler ile sinerjik etki gösterebilir ve kombinasyonda kullanılabilir. Bu kombinasyonun etkisi loop diüretiklerin dozunun artmasıyla oluşan etkinlik ve yan etkiler açısından değerlendirildiğinde daha üstündür (34).

Potasyum koruyucu diüretikler distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini inhibe eden ajanlardır. Kontrollü çalışmalarda loop diüretikler ve ACE inhibisyonuna yanıt vermeyen hastalarda 50-200 mg gibi diürez ve natriüze neden olan dozlarda spiranolakton uygulamasının hiperkalemiye neden olmadan hızlı kilo kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Ancak triamteren, amilorid gibi güncel potasyum koruyucu diüretikler ve görece olarak yüksek dozlarda spiranolakton sadece uygun ACE inhibitör tedavisine rağmen sürekli diüretik ile tetiklenen hipokalemi varsa ya da ACE inhibisyonu ve düşük doz spiranolaktona rağmen şiddetli kalp yetmezliğinde düşünülmelidir. Genel olarak bütün potasyum koruyucu diüretiklerin kullanımı serum kreatinin ve potasyumunun tekrarlayan ölçümleri ile izlenmelidir. Bu konudaki pratik yaklaşım, tedavi başladıktan sonra her 5-7 günde bir serum kreatinin ve potasyum seviyelerinin değerler stabil oluncaya kadar ölçülmesidir. Bundan sonra her 3-6 ayda bir yapılabilir (35). Aldosteron antagonisti ileri evre kalp yetmezliğinde (NYHA 3-4) önerilmektedir ACE inhibisyonu ve diüretiklere ek olarak sağ kalımı artırır ve morbiditeyi azaltır (36). Spironolakton yüksek dozlarda diüretik ajan olarak geliştirilmiş olmasına rağmen kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır. Vasküler ve pulmoner fibrozisi, potasyum ve magnezyum tükenmesini, sempatik aktivasyonu, parasempatik inhibisyonu ve baroreseptör disfonksiyonunu engeller. ACE inhibitörleri dolaşan aldosteron seviyesini yetersiz düzeyde baskılar (37). Spironolakton kan basıncını anlamlı olarak azaltır, hipokalemi insidansını azaltır. Erkek hastalarda jinekomasti(%10), libidoda azalma ve empotansa sebep olabilir. Bunların çoğu digoksin alan hastalarda oluşur. Daha yeni aldosteron antagonisti olan eplerenonun spironolaktonda olan endokrin yan etkiler gözlenmez. Eplerenonun akut miyokard enfarktüsü olup kalp yetersizliği gelişen hastalarda(LVEF <%30) iki hafta içinde başladığında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (EPHESUS çalışması).

2.6.1.3 Anjiyotensin II reseptör antagonistleri:

AnjiyotensinII reseptör antagonistleri (ARB) semptomatik tedavi için ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir. ACE inhibisyonları ile kombinasyonda ARB'ler kalp yetmezliği semptomlarını düzeltebilir ve kalp yetmezliğinin kötüleşmesinde hastaneye yatışı azaltır (38). Yan etkiler ve özellikle öksürük ACE inhibitörlerinden belirgin olarak daha azdır. Böbrek fonksiyonlarının takibi ACE inhibitörlerinde olduğu kadar ARB'lerde de esastır.

2.6.1.4 Kardiyak Glikozidler

Kardiyak glikozidler; atrial fibrilasyon ve sol ventriküler disfonksiyona bağı olan ya da olmayan herhangi bir derecedeki semptomatik kalp yetmezliğinde ventriküler hızı yavaşlatmak amacıyla ve böylece fonksiyon ve semptomları düzeltmek için endikedir (39). Sinus ritminde, ACE inhibitör ve diüretik tedavisine rağmen sol ventriküler sistolik disfonksiyona bağı persistan kalp yetmezliği semptomları olan hastaların klinik durumlarını iyileştirmek için digoksin önerilir (40). ACC/AHA kılavuzlarında digoksin sistolik disfonksiyonu olup ACE inhibitörleri ve diüretiklere yeterince cevap vermeyen semptomatik hastalarda sınıf 1 endikasyonu almıştır. Digoksin ve digitoksin en yaygın kullanılan kardiyak glikozidlerdir. Farmokodinamik etkileri aynıdır ancak farmokokinetik profilleri farklıdır. Digoksinin eliminasyonu renaldir. Buna karşılık digitoksin karaciğerde metabolize edilir ve böbrek fonksiyonlarına daha az bağımlıdır, renal disfonksiyonlu yaşlı hastalarda potansiyel olarak faydalıdır.

Kalp yetmezliğinde digoksin için endikasyon ve birincil fayda semptomları azaltmak ve klinik durumu iyileştirmek ve böylece sağkalıma etki etmeden kalp yetmezliği için hastaneye yatış riskini azaltmaktır (40). Kardiyak glikozidlerin kullanımının kontrendikasyonu ikinci ya da üçüncü derece AV blok, hasta sinus sendromu, Wolf-Parkinson-White sendromu, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati, hipokalemi ve hiperkalsemidir (41). Serum kreatinin seviyesi normal sınırlarda ise (yaşlılarda 0.625-1.25 mg, nadiren 2,5 mg) günlük olağan digoksin dozu 0.25-0.375 mg'dır. Kronik durumların tedavisinde yükleme dozu gerekli değildir. Tedaviye 2 gün içinde günde iki kez 0.25 mg ile başlanabilir. Renal fonksiyon ve plazma potasyumu tedaviye başlamadan önce mutlaka ölçülmelidir. Kalp yetmezliğinde günlük uygun dozlar uygun şekilde azaltılmalıdır (41).

2.6.1.5 Hidralazin-İzosorbid Dinitrat

Vazodilatator ajanlar kalp yetmezliğinin tedavisinde ek terapi olarak kullanılabilir. Yüksek doz hidralazin (300 mg kadar) ACE inhibisyonu olmadan yüksek doz izosorbid dinitrat ile kombinasyonun (160 mg'a kadar) mortaliteye olumlu etkisi vardır ama kalp yetmezliği için hastaneye yatışa etkisi yoktur. Bu dozlarda egzersiz performansını enapril ile olandan daha fazla artırır ancak enapril mortaliteyi daha fazla düşürür. Mevcut tedaviye ek olarak tek başına nitratlar veya hidralazin kullanılmasının kanıtlanmış faydası olduğuna dair kanıt yoktur. Nitratlar eşzamanlı angina veya akut dispnenin rahatlatmasında kullanılabilir. Sık dozajda (her 4-6 saatte) nitratlara karşı hemodinamik tolerans (taşiflaksi) erken gelişebilir. Aralıklar 8-12 saat olduğundan ya da ACE inhibitörleri veya hidralazin kombinasyonunda daha azdır (41).

2.6.1.6 Alfa Adrenerjik Blokaj Yapan İlaçlar

Kalp yetmezliğinde alfa adrenerjik ilaçların kullanımını destekleyen kanıt yoktur (42, 43).

2.6.1.7 Kalsiyum Antagonistleri

Genel olarak sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinde kalsiyum antogonistleri önerilmez. Diltiazem ve verapamil tipi kalsiyum antogonistleri sistolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinde önerilmez ve beta blokerler ile kombinasyonu kontrendikedir. ACE inhibitörleri ve diüretikleri içeren başlangıç tedavisine ek olarak yeni kalsiyum antogonistlerinin (felodipin, amlodipin) kullanılması sağkalım üzerinde plasebodan daha iyi etki göstermez. Felodipin ve amlodipin ile uzun süreli güvenlik verileri sağkalıma nötral etki gösterir, eşzamanlı arteriyel hipertansiyon veya angina da ek tedavi olarak düşünülebilir (42, 43).

2.6.1.8 Pozitif inotropik tedavi

İnotropik ajanlar yaygın olarak kalp yetmezliği epizodlarının şiddetini sınırlamada ya da terminal evre kalp yetmezliğinde kalp transplantasyonu için köprü olarak kullanılmaktadır. Ancak tedavi ile ilişkili komplikasyonlar olabilir. Oral inotropik ajanlar ile tekrarlayan ya da uzun süreli tedavi mortaliteyi artırır. Güncel olarak kalp yetmezliği tedavisinde dopaminerjik ajanları önermek için mevcut veriler yetersizdir.

Pozitif inotropik Ajanlar

İntravenöz inotropik ajanlar kötüleşen kalp yetmezliğinin şiddetli epizodlarının hemodinamik bozukluklarını düzeltmede kullanılmaktadır. Bu nedenle en sık kullanılan ajan dobutamindir. Dobutaminin kullanımı ile ilişkili problemler taşiflaksi, kalp hızında artış ve genellikle yetersiz vazodilatör etkidir. Benzer problemler diğer cAMP bağımlı inotropilerde de mevcuttur, örneğin amrinon, milniron veya enoksimon gibi fosfodiesteraz inhibitörleri (43).

Dopaminerjik Ajanlar

Güncel olarak oral dopamin analoglarının kalp yetmezliği tedavisinde kullanılması önerilmez. Kötüleşen kalp yetmezliğinin şiddetli ataklarının hemodinamik bozukluklarının kısa süreli düzeltilmesi için intravenöz dopamin kullanılmaktadır. Dobutaminle karşılaştırıldığında dopamin taşikardi ve ventriküler aritmiyi daha fazla indükler. Düşük dozlarda böbrek kan akımını artırırken, orta dozlarda inotrop etki, yüksek dozlarda ise asıl olarak alfa reseptörleri uyararak vazopressör etki gösterir (44).

2.6.1.9 Antitrombotik Ajanlar

Azalmış ejeksiyon farksiyonu ve atrial fibrilasyonu olan veya kardiyembolik öyküsü olan hastalarda antikoagulasyon endikasyonu vardır. Yakın zamanda anterior veya büyük miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalar kardiyembolik olaylar yönünden belirgin şekilde yükselmiş risk altındadırlar ve bu hastalar enfarktüsden en az 3 ile 6 ay boyunca antikoagulasyon önerilmektedir. Atrial fibrilasyonu olan kalp yetmezliği hastalarında oral antikoagulanlar inme riskini azaltır. Ancak sinus ritmi olan ve düşük ejeksiyon fraksiyonuna sahip hastalarda kronik antikoagulasyon halen tartışmalıdır Kalp yetmezliği akut dekompanseasyonu olan pek çok hastada hastaneye yatış ve yatak istirahati gereklidir. Böyle hastalar ile yapılan randomize kontrollü çalışmalar düşük moleküllü heparinlerin yüksek dozlarda kullanıldığında derin venöz tromboz riskini azaltabileceğini düşündürmektedir. Yürütülen çalışmalarda mortalitede azalma eğilimi görülmesine rağmen (pulmoner embolizmin olası prezentasyonu) pulmoner embolizm riskinde azalma gösterilememiştir. Fraksiyone olmayan heparinlerin kullanımını destekleyen kanıtlar ve heparinler arasında karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Kalp yetmezliği olan ve yatak istirahatindeki hastalar düşük molekül ağırlıklı heparinleri kullanmalıdırlar (45).

2.6.1.10 Antiaritmikler

Genel olarak kalp yetmezliğinde antiaritmiklerin kullanımı için endikasyon yoktur.

Sınıf 1 antiaritmikler

Sınıf 1 antiaritmikler, ventriküler seviyede proaritmik etkileri ve hemodinamiklere ve kalp yetmezliğinin prognoza advers etkileri olabileceği için kaçınılmalıdır.

Sınıf 2 antiaritmikler

Beta blokerler kalp yetmezliğinde ani ölüm insidansını azaltır. Bu etki karvedilol, bisoprolol ve metoprolol ile ispatlanmıştır. Ayrıca sürekli olan veya olmayan ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde tek başına ya da amiodoron veya nonfarmakolojik tedavi kombine olarak endike olabilir (46).

Sınıf 3 antiaritmikler

Amiodaron, supraventriküler ve ventriküler aritmilerin çoğuna karşı etkilidir. Kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyonu olan hastalarda genişlemiş sol atriyum olsa bile sinus ritmini düzeltebilir veya sürdürebilir ya da kardiyoversiyonun başarısını artırır ve bu durumlarda tercih edilen tedavidir. Amiodaron klinik ile ilişkili negatif inotropik özelliği olmayan tek antiaritmiktir. Hiper ve hipotiroidizm, hepatit, pulmoner fibrozis ve nöropati gibi advers etkiler son dönemdeki geniş, plasebo kontrollü çalışmalarda görece olarak düşük

görülmesine rağmen amiodaronun potansiyel faydalarını riske sokmaktadır. Düşük dozlar (100-200 mg/gün) riski azaltabilir (46).

2.6.2 Araçlar ve Cerrahi

Kalp transplantasyonu için bekleme sırasında olan hastalar için intraaortik balon pompası ile dolaşım desteği veya ventriküler destek araçları hemofiltrasyon ya da diyaliz bazen gerekli olabilir. Pacemakerin kalp yetmezliği tedavisinde klasik bradikardi endikasyonu dışında rolü gösterilememiştir. Retrospektif çalışmalar, kronik yüksek derece AV blok veya sinus düğümü hastalığı ve eş zamanlı kalp yetmezliği olanlarda AV senkronize pacing ile morbidite ve uzamış sağ kalım bildirilmiştir. Bu nedenle AV senkronize pacing bradiaritmisi olan kalp yetmezliği hastalarında tercih edilmelidir (47). Kardiak resonkranizasyon tedavisi: Sol ventriküler performansı artırmak ve daha sonra fonksiyonel sınıfı iyileştirmek için sol ventrikül serbest duvarı ile ventriküler septal kontraksiyon arasındaki senkronizasyonun tekrar sağlanmasıdır. Çoğunlukla biventriküler pacing bazen de sol ventriküler pacing senkronizasyonu sağlar. Medikal olarak refrakter, semptomatik NYHA sınıf 3 ya da 4 hastalarda idiyopatik dilate ya da iskemik kardiyomiyopatisi olan QRS aralığı uzun (>130 ml/sn), sol ventrikül diastol sonu çapı 55mm ya da daha fazla olan ve ejeksiyon fraksiyonu %35 ya da daha az olan hastalarda önerilmektedir.

2.7 KAN BASINCI VE DÜZENLENMESİ

2.7.1 Kan basıncında etkili fizik kanunları ve kan basıncının korunma mekanizması

Dolaşım sisteminin temel görevlerini yerine getirebilmesi,kanın damarlarda kesintisiz akmasını gerektirir. Kanın,dolaşımın herhangi bir bölgesinde göllenmesi büyük sorunlara neden olur. Kan akımının devamlılığı için de kanın akım istikametinde mutlaka bir basınç gradiyenti olması gerekir (48). Bu özellikleri ile kan akımı ve iletici damarlar, elektriksel sistemler için ortaya konmuş ‘‘ Ohm yasası’’ modeline dayanır. Bu yasada elektirik akımı(I), elektromotor kuvvetin(E), Taşıyıcı telin direncine (R) oranı ile hesaplanır($I = E/R$). Benzer şekilde kan akımı (F),iletici damardaki basıncın (P) damardaki dirence (R) bölünmesi ile ($F = P/R$) hesaplanabilir (49).

Kapalı bir sistem olan damar ağına kanın girişi aort yoluyla olur. Aort duvarının elastik özelliğinden dolayı ventrikülden kan geldiğinde genişler, sonra sol ventrikülden kan akışı durduğunda (diyastol) hacminin normale dönmesi ile içindeki fazla kanı arteriyel sisteme aktararak akımın devamlı olmasını sağlar. Aortun bu özelliği sayesinde arter sistemindeki basınçlar hiçbir zaman sıfıra düşmez. Böylece aortta,sistol esnasındaki basınç,maksimal basıncı, diyastol esnasındaki basınç ise minimal basıncı belirler; bu basınçlar sırası ile *sistolik ve diyastolik basınç* olarak adlandırılır.

Arter sisteminde belirli bir basıncın olmasının bir diğer nedeni ise kanın arter sistemini terk ettiği bölgelerdeki dallanma ve bu dalların kan akımına karşı büyük bir direnç göstermesidir. Bu sayede arterler akıma hemen hiç direnç göstermedikleri halde ,arteriyolar sistemdeki dirençler sayesinde yüksek basınç altında tutulur.

Arteriyoller direnç damarlarıdır ve bu özellikleri,kabaca dalanmış olmaları ve bu sayede kan ile damar duvarı arasındaki sürtünmenin dramatik şekilde artmış olmasından kaynaklanır.

2.7.2 Kan Basıncına Etkili Ana Faktörler

Kan basıncının kısa vadeli kontrolü büyük oranda , kalpten çıkan hacim olan kardiyak debi(veya kardiyak debi) ile damarlardaki direnci ifade eden ‘‘ total periferik direnç’’ üzerinden ayarlanır. Bu faktörler de arteriyol çapı ve venlerde göllenmiş kanın dolaşıma kazandırılması ile değiştirilebilir. Uzun vadeli kontrol ise damar sistemi içinde dolaşan sıvı miktarının düzenlenmesi ile olur ki ,bu daha çok böbrek ve endokrin sistemle ilişkilidir (48).

Kardiyak debi büyük oranda(büyük oranda çünkü Frank-Starling kanunu ile ifade edilen, kanın venöz dönüş miktarına bağlı kalbin kasılma gücündeki değişim de kardiyak debiye etki edebilir) sempatik ve parasempatik bir organizasyonla belirlenir. Arteriyol çapları ise endotelden salınan maddeler, sistemik dolaşımda bulunan vazoaaktif maddeler ve arteriyolları inerve eden sempatik sinirler tarafından sistemik olarak düzenlenir. Hakim rezervuarı olan venlerin çapı da, dolaşımdaki vazoaaktif maddeler ve vazomotor sinirlerden etkilenir. Sonuç olarak sistemik düzenleyici mekanizmalar ve lokal mekanizmalar birlikte bütün vücuttaki vasküler yanıtları düzenler (49).

Kan basıncına etkili ana faktörler, kalbin pompa yeteneğine etki edenler ile arteriyol çaplarını değiştiren faktörler olarak özetlenebilir. Her iki faktöre de etkili ‘‘sempatik aktivasyon ‘‘gibi sistemik/metabolik değişimler , aynı zamanda damar sistemindeki toplam kan hacmi ile kanın damar sistemindeki rölatif dağılımını da etkiledikleri için son derecede etkin bir kan basıncı düzenlemesi ortaya çıkar. Bunun yanında yüksek kan basıncı gerektirmeyen ‘‘lokal kan akımları artışları’’için daha yerel düzenlemeler de oldukça etkindir (48). Sistemik alarm durumlarında ‘‘ sempatik aktivasyon’’ yaşamsal değerde iken , yazma,yazma,el-kol hareketleri,konuşma, düşünme gibi bölgesel kan akımı artışı gerektiren faaliyetler lokal olarak düzenlenebilir.

2.7.3 Kan Basıncının Regülasyonu

Kan basıncının bir çok faktörün etkisi altında olduğu bir önceki bölümde bahsedilmişti. Bu faktörlerden en önemlileri kalbin pompa kuvvetiyle aorta pompalanan kan hacmi,büyük oranda arteriyolların çaplarından kaynaklanan direnç kuvveti ve damarın içerisindeki sıvı hacmidir. Bu üç faktör kısa ve uzun vadede düzenlenerek kan basıncı regülasyonu sağlanır.

Genel olarak vücutta hızlı ve kısa vadeli düzenlemeler sinir sistemi ile,yavaş ve uzun vadeli düzenlemeler ise endokrin sistem ile organize edilir. Dolaşım sistemi için de aynı kural geçerlidir. Kısa vadedeki kan basıncı düzenlemeleri büyük oranda kalpten pompalanan kan hacmi ve periferik direnç üzerine etkili olan sempatik sinir sistemi sayesinde olurken ,uzun vadeli düzenleme ise böbrekler ve hormonlar yoluyla gerçekleştirilir (50). Bunun yanında lokal olarak nitrik oksit (NO),endotelin gibi endotelial faktörler yanında, potasyum, adenozin, laktik asit, hipoglisemi, hipoksi, hiperkapni gibi doku faktörleri de üretildikleri bölgedeki kan akımı üzerinde önemli etkilere sahiptir. Ancak dokunun ihtiyaçlarının karşılanmasında güçlü düzenleyiciler olan bu tip lokal faktörler, sistemik kan basıncı üzerinde bir etkiye sahip değildir (49).

2.7.4 Kan Basıncının Kısa Vadeli Kontrolü

2.7.4.1 Dolaşım ve otonom sinirler

Otonom sinir sistemi kendi içinde anatomik, fizyolojik ve farmakolojik olarak keskin sınırlara sahip iki bölümden oluşur(sempatik ve parasempatik sistem). Bu iki sistem gaz ve fren olarak kabul edilebilir.Gaz olarak kabul edilen sempatik sistem,hiçbir fren olmaksızın(parasempatik sistem)gaza basılma düzeyini artırıp azaltarak kendi içinde ayrı bir fren mekanizması oluşturmuştur. Bunun yanında aktivasyon düzeyi ,farklı dokularda farklı şekillerde algılanabilir; çünkü sempatik sinir sisteminin şifrelerini çözen reseptörleri de (alfa ve beta adrenerjik reseptörler) birbirinden farklı davranışlar sergileyebilir. Kan basıncı üzerinde bu durum, damarların daralması ve genişlemesi şeklinde olabilir. Böylece aynı sempatik aktivasyon altında dokuların sahip oldukları reseptör yoğunlukları nihai davranışları belirler. Parasempatik sistem ,dolaşım sisteminde daha çok kalp ile ilgilidir ve damarlar üzerinde önemli bir inervasyon ağına sahip değildir (51).

Sempatik sistem ile ilgili ikinci temel nokta,parasempatik sistemden farklı olarak lokal aktivasyon değişimlerinden ziyade , daha genel ve tüm organizmayı etkileyecek şekilde aktivasyon göstermesidir. Yani sempatik sistem aktive olduğunda bundan tüm organizma etkilenir (52). Oysa parasempatik sistem daha lokal etkilere neden olabilir;örneğin sindirim sistemindeki tüm faaliyetleri artırırken kalp üzerine hiç bir etki göstermeyebilir ve bu sayede büyük lokal değişimleri yönetebilir. Sempatik aktivasyon ise (böbrek üstünün önemli katkısı ile)bir nöroendokrin yanıtı neden olur ve tüm organizma bundan etkilenir (53).

2.7.4.1.1 Dolaşımın sempatik inervasyonu

Damar sisteminde kapiller ve venüller hariç diğer tüm damarlar düz kas tabakası içerir ve sempatik sinir sistemi ile inerve edilirler. Bu sempatik inervasyon iki ana bölgede daha belirgindir; hacim rezervuarı olarak görev yapan venler ve direnç rezervuarı olarak görev yapan arteriyoller. Venler,daha çok batın içindeki büyük venler ile karaciğer ve özellikle dalaktaki venlerdir. Böylece sempatik aktivasyon venöz havuzda ‘‘depolanmış’’ kan miktarını değiştirerek kalbe dönen kan miktarını ayarlar. Arteriyoller ise sempatik sistem sayesinde total periferik direnç saniyeler içerisinde birkaç kat artırılıp azaltılabilir (49). Arter sisteminin sempatik inervasyonu olmakla birlikte pratik olarak çok güçlü olmadığı kabul edilir. Organizmada, kan basıncının regülasyonunda ana arterler yerine,küçük arter ve arteriyollerin dirençlerini artırıp azaltıcı sinirsel düzenlemeler daha yaygındır;bu nedenle bu damarlar direnç rezervuarı olarak adlandırılmıştır (50).

2.7.4.1.2 Sempatik inervasyon

Noradrenerjik lifler vucudun bütün bölümlerindeki damarlarda sonlanarak genel vazokonstriksiyona neden olurlar (sempatik vazokonstriktör sistem). Bu etkilerini ağırlıklı olarak alfa reseptörler üzerinden gösterirler. Ancak birkaç sistemde gerek kolinerjik sempatik sinirlerin varlığı,gerekse reseptör düzeyindeki farklı dağılım,bir sempatik vazodilatatör sistemin varlığını da göstermektedir. Böylece sempatik aktivasyon dokular ve organlar üzerinde farklı etkilere neden olur (54).

2.7.4.1.3 Sempatik aktivasyon ve böbrek üstü bezi

Sempatik uyarılar tüm kan damarları ve kalbin yanında ,adrenal medullaya ulaşarak endokrin yanıt da oluştururlar. Medullanın sempatik uyarana yanıtı dolaşıma epinefrin salgılamak şeklindedir(ayrıca norepinefrin, az miktarda dopamin ve ATP de salgılanır). Epinefrin (E) ve Norepinefrin(NE) kan yolu ile tüm organizmaya dağılır ve tüm kan damarlarını endokrin olarak etkiler. Net sonuç vazokonstriksiyon olmakla birlikte E, bazı dokulardaki beta reseptör zenginliği sayesinde vazodilatatör etkilere de neden olabilir (53).

2.7.4.1.4 Kalbin otonom inervasyonu

Kalbe giden sempatik lifler kalp hızını ((+) kronotropi) ve kalbin kasılma gücünü artırarak((+)inotropi) sempatik aktivasyonun sonuçlarını güçlendirirler. Kalbe giden sempatik sinirler ayrıca kotransmitter olarak nöropeptid Y salgılayarak, vagal parasempatik uyarılarının etkisini de bloklar (48).

Kalbin parasempatik inervasyonu kabaca kalbin atım hızı ile ilgilidir. Fizyolojik şartlarda kalp atım sayısı ciddi bir parasempatik baskı altındadır. Vaguslar kesildiğinde kalp parasempatik baskıdan kurtulur ve dakikada 150-180 atım yapar. Bununla birlikte özellikle ventriküllerin parasempatik inervasyonu yoktur veya çok azdır. Böylece parasempatik aktivasyon ağırlıklı olarak kalbin atım sayısını düşürür ve kalbin pompa gücünde hafif/önemsiz bir azalmaya neden olabilir (55).

2.7.5 Kan Basıncının Uzun Vadeli Kontrolü

Kan basıncındaki kısa süreli değişiklikler sinir sisteminin baroreseptörler üzerinden aldığı duysal bilgi sayesinde hızla düzenlenebilir. Ancak bu hızlı ve güçlü düzenleme, kan basıncındaki uzun süreli ve yavaş ortaya çıkan değişimlerde tamamen etkisizdir. Oysa uzun dönemde ortaya çıkan ve baroreseptörlerin algılayamadığı kan basıncı değişimleri bir başka güçlü mekanizma tarafından algılanarak düzenlenir. Bu mekanizma ağırlıklı olarak böbreklerin rol oynadığı bir metabolik/endokrin organizasyondur (53).

Bu düzenleme genel anlamda basit ancak sonsuz kazanımlı bir sistem olarak çalışır.Vücuda alınan fazla miktarda sıvı, direk olarak ekstrasellüler sıvının artması ile

sonuçlanır. Bu sıvı artışı damar içinde dolaşan sıvı miktarını artırarak kan basıncının yükselmesine neden olur. Damar içinde dolaşan sıvının artması ve kan basıncının yükselmesi, böbreklerin daha fazla sıvıyı atması ile sonuçlanır ve böylece kan basıncı yeniden normale döner. Bu mekanizma “basıncı diürezisi” olarak bilinir. Aynı nedenden dolayı tuz atılımının artmasına ise “basıncı natriürezisi” denir. Kan basıncı normal değerin üzerinde olduğu sürece böbrekler tarafından vücuttan uzaklaştırılan sıvı miktarı daima alımdan fazla olur. Bu durum kan basıncı normale dönünceye kadar devam eder (51). Aynı düzenleme kan basıncı düşüşlerinde de geçerlidir; düşük kan basıncı normale gelinceye kadar böbrek, alınan sıvı ve tuz miktarından daha azını vücuttan uzaklaştırır. Böylece uzun dönemde böbrekler vücut sıvılarının miktarını ayarlayarak kan basıncını ortalama 100mmHg’lık değerde tutar. Bu sistem de baroreseptör sistemi gibi bir tampon sistemdir ve kazancı iki yönlüdür. Böbreğin su ve tuz tutma ile su ve tuzu uzaklaştırma kapasitesi azalmaz ve adapte olmaz; bu nedenle sistemin kazancı sonsuz kabul edilir. Böbreklerin kan basıncını düzenlemede, vücut sıvıları üzerinden olan bu düzenleme yeteneğinin yanında endokrin sistem ile işbirliği içinde çalıştığı bir sistem daha vardır. Bu mekanizma her nefronda bulunan bir aparat üzerinden yönetilir (50,56).

2.7.5.1 Jukstaglomerüler Aparat

Temel noktalarını renin-anjiyotensin aldosteronun oluşturduğu bu sistem, böbrekler tarafından tetiklenen ve tüm organizmada endokrin yanıtlar oluşturan bir yapıdır. Sistem, temel olarak arteriyel kan basıncındaki düşmenin böbrekler tarafından algılanması ile tetiklenir (53).

Bu düşmeyi algılayan juksta glomerüler aparat (JGA); afferent/efferent arteriyol, glomerüle yakın (JG/juksta glomerüler) hücreler ve makula densa (MD)’nin oluşturduğu bir reseptör-salgı sistemidir. Kan basıncındaki düşmenin algılanması indirektir ve afferent arteriyol duvarındaki JG hücrelerin bir fonksiyonudur.

2.7.5.2 Renal Baroreseptörler

JG hücreler gerçekte bir baroreseptördür ve böbreğin perfüzyonunu kontrol altında tutar. Perfüzyon düşüşlerine de renin salgısının artması ile cevap oluşturur. Renal perfüzyon basıncı 80mmHg’nin üzerinde ise renin salgısı düşüktür. 80mmHg’nin üstünde kalmak üzere kan basıncındaki değişimlere renin yanıtı oluşturulmaz. Böbreğin otoregülasyonu kan akımını ayarlar ve sistemik dolaşıma müdahale edilmez. Ancak perfüzyon basıncı eşiğin (80mmHg) altına düştüğünde, renin salgısı aktiflenir ve renal perfüzyon basıncı düşük kaldıkça lineer olarak artmaya devam eder. Bu reseptör oluşum afferent arteriyol duvarına yerleşmiş ve gerimdeki değişimleri algılayarak renin yanıtları oluşturmaktadır. Renal

baroreseptör sistemi kan basıncındaki değişimleri algılayarak oluşturduğu endokrin yanıtlar ile basınçtaki dalgalanmaları büyük oranda engelleyen önemli bir fizyolojik mekanizmadır (53,57).

2.7.5.3 Maküla densa

MD, nefron distal tübülünün afferent ve efferent arteriyole temas ettiği noktada oluşmuş özel hücrelerdir. MD ile afferent arteriyolün anatomik yakınlığı, aralarında fonksiyonel bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bugün biliyoruz ki, MD bir kemoreseptör olarak görev yapar ve MD hücrelerinden geçen sıvının konsantrasyonu afferent arteriyol duvarındaki JGA hücrelerinin renin salgı düzeylerini değiştirir (48).

Klor en önemli uyarandır ve klor konsantrasyonundaki düşme, renin salgısının artmasına yol açar. Bunun tersi de geçerlidir. Bu değişim MD hücrelerinin luminal yüzeylerindeki Na-K-2 CI taşıyıcısı ile yönetilir. Taşıyıcı özellikle luminal CI değişimlerine karşı hassastır. Sodyum eksikliği olduğu durumda, plazma NaCl konsantrasyonu ve GFR düşer ve MD hücrelerine daha az NaCl taşınır. Bu durum renin üzerinden düzeltilerek daha ileri düşüşler engellenir. MD hücreleri ile JG hücreleri arasındaki haberleşmede aracı moleküllerin adenozin, prostaglandinler ve büyük olasılıkla nitrik oksit olduğu kabul edilmektedir (51).

2.7.5.4 Böbreğin yanıtı;renin salgısında artış

Böbrek ekstresinin canlılara verilmesinden sonra artan kan basıncının nedeni, böbreklerden kana salınan bir asit proteaz olan **renin**'dir. Bu enzim nihai olarak anjiyotensin II (AGII)'nin oluşmasına neden olan bir zincirin ilk basamağını katalizler. Renin önce inaktif halde bir pre-hormon olarak sentezlenir. Amino ucundan 23 amino asitlik bir dizinin koparılması ile **prorenin** meydana gelir. Amino ucundan 43 dizilik bir amino asit koparılması ile **renin** oluşur. Proreninin biyolojik etkinliği yok veya çok düşük kabul edilir (53).

Proreninin bir kısmı böbrekte renine dönüşürken bir kısmı da kana geçer. Prorenin yapısal bir proteindir ve organizmadaki pek çok hücre tarafından üretilir. Nefrektomiden sonra, dolaşımdaki prorenin düzeyi, genellikle ılımlı bir azalma gösterdiği gibi, gerçekte artabilir de, fakat etkin renin düzeyi temel olarak sıfıra düşer. Yani, dolaşımda pek az prorenin renine çevrilir ve etkin renin, esas olarak böbreklerin bir ürünüdür. Prorenin yapısal olarak salgılanırken, etkin renin, böbreklerin renin üreten hücreleri olan JG hücrelerin salgı taneciklerinde oluşur. Bilinen tek görevi **angiyotensinojen**'i **angiyotensin I**'e çevirir (50).

2.7.5.5 Sempatik sinir sistemi

Organizmadaki diğer tüm arteriyoller gibi nefronun afferent arteriyolü de sempatik inervasyon alır. Böylece JG hücreler de sempatik aktivasyon düzeyinden etkilenir. Böbrek uyarıldığında renin salgısı artar ve uyarı düzeyi düştüğünde azalır. Renin sekresyonu üzerindeki sempatik etkiyi NE yönetir ve beta I aracılıdır. Hücre içi ikinci haberci CAMP'dir. Sempatik sistem afferent arteriyolde daralmaya neden olan alfa reseptörleri uyararak da indirek olarak renin salgısına neden olabilir. MD hücrelerine gelen NaCl'nin azalması sayesinde renin salgısı artar. Bu refleks sempatik stimülasyonun kanama, ayakta durma ve egzersizle uyarıldığı durumlarda, renin salgısını artırarak kan basıncının düşmesine engel olur. Renin salgısının sonuç ürünü olan AGII aynı zamanda renin salgısının güçlü bir inhibitörüdür. Bu etkiyi direk renin salgılayan hücreler üzerinde yapar (51,53).

Normal miktarda sodyum almış, ayakta dik duran kişilerde, plazma renin etkinliği yaklaşık olarak bir saatte, bir mL başına 1 nanogram AGI üretimidir. Bu gibi kişilerde, plazma AGII derişimi, yaklaşık 25 pg/ML'dir (25 pmol/L). Bir enzim olarak reninin substratı anjiyotensinojen isimli bir proteindir (53).

2.7.5.6 Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen diğer pek çok plazma proteini gibi karaciğerde üretilir. Plazma düzeyini etkileyen önemli faktörlerden bazıları steroid ve tiroid hormonlar, östrojen, bir çok sitokin ve AGII olarak sayılabilir. Sonuç anjiyotensinojenin plazma düzeyinde yükselmedir. Bu yükselme hamilelikte, doğum kontrol ilacı kullanan bayanlarda, steroid tedavisi alanlarda ve Cushing sendromunda da görülür (49,53).

Renin bu plazma proteininden üç amino asiti kopararak AGI'in ortaya çıkmasını sağlar. Fizyolojik etki gösterme açısından etkisiz olan bu polipeptid, başka bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücüsü tarafından güçlü etkiler gösteren AGII'ye dönüştürülür.

2.7.5.7 Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim ve AGII

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE), AGI 'i, iki amino asit ayırarak AGII oktapeptidine dönüştüren, bir dipeptidil-karboksipeptidazdır. Aynı enzimin bir başka biyolojik görevi de bradikininin etkisizleştirmektir. Aynı enzim P maddesi ve enkefalinleri de etkisizleştirir ancak bunun fizyolojik önemi açık değildir (48,53).

Dolaşımdaki AGII 'nin oluşumunu sağlayan bu enzimin büyük bölümü vasküler endotel hücrelerinin luminal yüzeylerinde bulunur. En büyük dönüşüm kanın akciğerden geçişi sırasında olursa da, vücudun diğer birçok bölümünde de dönüşüm vardır.

2.7.5.8 Anjiyotensinaz

AGII dolaşımdan hızla uzaklaştırılır. Yarılanma ömrü yarım dakikadan daha azdır. AGII'nin uzaklaştırılması akciğerler dışındaki tüm dolaşım boyunca birkaç peptidaz tarafından yapılır. Bu peptidazlara topluca anjiyotensinaz denir. Anjiyotensinazın metabolitleri biyolojik olarak inaktiftir. Bir aminopeptidaz,AGII'nin amino ucundan Asp kalıntısını koparır. Oluşan heptapeptid,fizyolojik etkinliğe sahiptir ve buna bazan **anjiyotensin III** denir. Anjiyotensin III 'den ikinci bir amino asitin uzaklaştırılması, **anjiyotensin IV** adı verilen ve bunun da bir kısım etkinliği olduğu söylenen bir hekzapeptid üretir. Anjiyotensini metabolize etme etkinliği,alyuvarlar ve birçok dokuda bulunur. Ek olarak,akciğer hariç diğer dokuların damar duvarlarındaki bazı özel tuzak mekanizmaları tarafından da uzaklaştırılmaktadır (51,58).

2.7.5.9 AGI ve AGII'nin fizyolojik etkileri

AGI'in bilinen fizyolojik bir etkisi yoktur, bu nedenle sadece AGII'nin öncülü olarak kabul edilir. AGII önceleri anjiyotonin olarak adlandırılmış ve damar daraltıcı özelliği öne çıkmıştır. Sonraları AGII 'nin dört ana dokuda etkin rol oynadığı ve iki tip reseptöre sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu dokular damar düz kası, böbrek, adrenal korteks ve beyin, reseptörleri ATI ve ATII'dir. Bilinen en güçlü damar daraltıcı madelerden biri olan AGII, normal kişilerde,aynı miktarda NE' den 4-8 kat daha etkindir (53).

Damar daraltıcı etkinliği sodyum açığı olan,siroz ve diğer bazı hastalıkları olan kişilerde azalır. Bu kişilerde, dolaşan AGII miktarı artar; ve bu artış, damar düz kaslarındaki AGII reseptörlerinde azalmaya öncülük eder(down regulasyon).

2.7.5.10 AGII'nin dokulardaki etkileri

Damar düz kasları: AGII dolaşımda oluştuktan 10-15 sn sonra kan basıncını yükseltir ve ortamda bulunduğu sürece bu etkinlik devam eder. Etkinliğin önemli bir kısmı damar düz kası üzerindeki reseptörleri üzerindedir. Bunun yanında AGII beyin ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri ile de kan basıncını yükseltir. Santral etkisi ile sempatik ateşleme düzeyini yükseltir vesempatik sinirlerin sinaptik bağlantılarında iletimi kolaylaştırır. Bu kolaylaştırma iki şekildedir; NE salınımını artırmak ve geri alımını azaltmak. Bu sayede adrenerjik sinir terminallerinde sempatik etkinlik yüksek düzeyde devam eder (53).

AGII'nin önemli bir başka etkinliği kalp üzerindeki direkt inotropik etkidir. AGII'ye karşı olan baskılayıcı yanıtlara genellikle bradikardi eşlik etmez. Çünkü ajan beynin kalp atımının bu yeni basınca göre devam etmesi için baroreseptör refleksin duyarlılığını azaltır (53).

Adrenal korteks: AGII adrenal korteksin zona glomerulosa tabakasından aldosteron salgısının artmasına neden olur. Bu hormon vücutta en güçlü sodyum tutucu olarak kabul edilir.

Böbrek : AGII böbrekte renal vazokonstriksiyona ve artmış proksimal tübül sodyum geri emilimine neden olur. Renin salgısını baskılaması da önemlidir.

Beyin: AGII santral sinir sistemi üzerine etki ile kan basıncını yükseltir. Hipotalamus üzerine bir başka etki de susamayı uyarması ve bilinçli alımı isteği oluşturmastır. AGII aynı zamanda antidiüretik hormon (ADH veya vasopressin) ve ACTH salgısına neden olur.

AGII beyinde de etkilidir, barorefleksin duyarlılığını azaltır. Bu olay, AGII ‘nin baskılayıcı etkisini potansiyalize eder. Kan-beyin engelini aşamaz, fakat, kan-beyin engeli dışında kalan dört küçük sirkümventriküler organı etkileyerek bu yanıtları tetikler. Sirkümventriküler organlardan hangilerinin, ADH ve ACTH salınımındaki artıştan sorumlu olduğu tam olarak bilinmemektedir (49).

Hücre büyümesi: AGII, vasküler yatak ve miyokard hücreleri için mitojeniktir. Bazı durumlarda kardiyomiyopati oluşumuna katkıda bulunabilir.

2.7.5.11 Anjiyotensin III: AGII’nin vazopressör etkisinin %40’ına, aldosteron salınımını uyarıcı etkisinin ise %100’üne sahiptir. Anjiyotensin III, aldosteronun doğal uyarıcı peptidi iken, AGII ‘nin, kan basıncını düzenleyici peptid olduğu ileri sürülmüştür. Ancak bu bilinenler ışığında pek gerçeğe yakın görünmemektedir. Anjiyotensin III, sadece bir takım biyolojik etkilere sahip bir yıkım ürünü gibi gözükmemektedir (51).

2.7.5.12 Renin anjiyotensin sisteminin(RAS) vücut sıvıları ve kan basıncı üzerine etkileri:

RAS, vücut sıvılarının ve kan basıncının en önemli koruyucusudur. Fizyolojik yanıtların yanında kan kaybı gibi yaşamsal durumlarda en güçlü reaksiyonları oluşturur. Genel olarak kan hacmi ve arter basıncındaki düşüşler, baroreseptörlerin ateşleme düzeylerinde düşmeye neden olur. Bu da sempatik refleksle artışla sonuçlanır. Sempatik sistem etkisi ile veya başka durumlarda böbrek kan akımının azalması, renal kan basıncının azalması, GFR ve MD’da NaCl miktarının azalması durumlarında, renin salgısında ciddi artışa neden olur (53,54). Renin aktivasyonu ile RAS’ın devreye girmesi, plazma AGII düzeylerinin yükselmesi ve bu sayede fizyolojik etkilerin ortaya çıkması ile sonuçlanır. Bu etkiler kısaca şöyle özetlenebilir:

- Kan basıncının yükselmesi
- Aldosteron salgısının artması

- ADH ve ACTH salgısının artması
- Su geri emiliminin artması
- Susama ve su alımının artması gibi aynı amaca yönelik fizyolojik yanıtlar bütünü ile sonuçlanır.

Sonuç olarak su alımının artışı,ekstrasellüler sıvı miktarının normal düzeye ulaşması ve nihayet kan basıncının fizyolojik sınırlara dönmesi beklenir.

2.8 Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonunun Önemi

Kan basıncının civalı manometer ile ölçümü uzun yıllar hipertansiyonun tanısında ve tedavisinin düzenlenmesinde kabul gören yöntem olmuştur. Antihipertansif tedavinin klinikte civalı manometre ile alınan ölçümlere göre düzenlenmesinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (59). Ancak bu klasik yöntemle kan basıncının 24 saatlik seyri hakkında fikir edinmek mümkün olmamaktadır. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü ise, normal günlük aktiviteler sırasında alınan kan basıncı ölçümleri olarak tanımlanabilir.

Ambulatuvar kan basıncının ölçümü için kullanılan sistemlerin geliştirilmesi son 30 yılda olmuştur. Son yıllarda küçük,taşınabilir,otomatik tekrarlanan ölçümlerle 24 saatlik kan basıncının gözlemlenmesine olanak tanıyan cihazların geliştirilmesiyle klinik hipertansiyonun değerlendirilmesi kolaylaşmıştır.Bu monitörler,hasta günlük aktivitesini sürdürürken belli aralıklarla otomatik olarak şişirilen manşon ile oskültasyona dayalı veya osilometrik yöntemlerle kan basıncını ölçerler. Ambulatuvar kan basıncı monitörü ile ölçümler tipik olarak 24 saat süre için ve 15 ile 30 dakika aralıklarla alınır. Elde edilen sonuçlar genellikle gündüz, gece ve 24 saatlik ortalama kan basıncı şeklinde değerlendirilirler (60,61).

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) kan basıncının diüurnal bir ritmi olduğunu ortaya çıkarmıştır. AKBM, kan basıncının günlük seyrini etkileyen iç ve dış faktörlerin aydınlatılmasında önemli rol oynar. Normal kişilerden elde edilen AKBM verilerine göre kan basıncı en yüksek değerlerine sabah ulaşmakta, gün içerisinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyuca en düşük değerlerini almaktadır. Bu durumu açıklayan iki değişik mekanizma bulunmaktadır.İlki ritmin istirahat ve aktivite ile düzenlendiğidir. Öne sürülen ikinci mekanizma ise kan basıncının da serum kortizol düzeyi ya da vücut sıcaklığı gibi endojen bir sirkadiyen ritmi olmasıdır (62). Uyku ve uyanıklık durumu kan basıncı ritmini etkileyen önemli bir faktördür. Dış uyaranlar elendiğinde ve tam fiziksel hareketsizlik sağlandığında kan basıncı gündüz saatlerinde göreceli olarak oldukça sabit kalmakta ve uyku

sırasında azalmaktadır. Öğleden sonra uyuyan kişilerde yapılan ölçümlerde kan basıncının aynı gece saatlerindeki azalmayı göstermesi, aktivitenin kan basıncını günün zamanından daha çok etkilediği lehinedir (63,64). Gündüz vardiyası yerine gece vardiyasında çalışmaya başlayan kişilerin kan basıncı ritmi bu değişen istirahat ve aktivite döngüsünü yakın olarak takip etmekte ve buna göre yeniden şekillenmektedir (65,66). Yatak istirahati sırasında fiziksel aktivite saatlerine göre hem ortalama kan basıncı hem de kan basıncının değişkenliği azalmaktadır (67). Dinamik egzersiz diastolik kan basıncında önemli bir değişikliğe yol açmadan sistolik kan basıncını ve kalp hızını artırır. Normotansif kişilerde yoğun egzersiz sırasında sistolik kan basıncı 200mmHg'nın üzerine çıkabilir. Ağırlık kaldırma gibi statik bir egzersiz sırasında traksiyonunun yoğunluğuna orantılı olarak yükselir (68). AKBM kullanılarak cinsel ilişki, idrar,dışkı gibi aktiviteler sırasında da kan basıncında değişiklikler saptanmıştır. Yaşlı hastalarda daha fazla olmakla birlikte,yemekten sonra sistolik ve diastolik kan basıncında düşme olduğu görülmüştür (69,70). Sigara içmek ortalama kan basıncını birkaç dakika içerisinde 10mmHg kadar artırmakta ve bu etki 15 dakika kadar sürmektedir. Düzenli sigara kullanan kişilerde gündüz ortalama ambulator kan basıncı yükselir. Uzun süreli alkol kullanımı da 24 saatlik kan basıncı düzeylerini yükseltmektedir (71,72). Dış uyaranlar ve çevresel faktörler de kan basıncının diüurnal değişkenliği üzerinde önemli rol oynar.İş ortamında yoğun mental strese maruz kalanlarda önemli bir fiziksel aktivitede bulunmadan anksiyetenin derecesine bağlı olarak kan basıncı yükselmekte ve bu kişilerde aynı saatlerde evde yapılan ambulator kan basıncı ölçümleri daha düşük bulunmaktadır. Otonom sinir sisteminin kan basıncının diüurnal ritminin korunmasında önemli rolü bulunur. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin etkisi gündüz ambulator kan basıncı değerleri üzerinde daha baskın iken parasempatik aktivite gece saatlerindeki değerlerin üzerinde daha etkilidir. Kan basıncının sabah erken ani yükselişi, plazma norepinefrin düzeylerindeki yükselişle eş zamanlıdır ve bu saatlerde görülen artmış kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkilidir (73). Daha önce bahsedilen birçok iç ve dış uyaranın etkisi de büyük ölçüde otonom sinir sistemi üzerinden oluşmaktadır. Bunun yanı sıra diyabetik otonomik nöropati ve ortostatik hipotansiyon gibi otonom sinir sistemi ile doğrudan ilişkili hastalıklarda da kan basıncı ritmi bozulmaktadır (74,75).

En genel ambulator kan basıncı monitörizasyonu endikasyonu klinikte hipertansif olan hastaların değerlendirilmesidir. Hastaların ortalama ambulator kan basıncının yükselip yükselmediği, yani gerçek hipertansiyon ile beyaz önlük hipertansiyonunun ayırımı başlıca ilgi alanıdır. Beyaz önlük hipertansiyonu terimi, kan basıncı klinik ölçümlerinde

ısrarlı bir biçimde yüksek bulunmasına rağmen diğer zamanlarda normal olan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (76).

Uyku sırasında kan basıncında azalma (dipper)gözlenen ve gözlenmeyen (nondipper) hipertansif hastaların ayırımı önemlidir (77). Gece beklenen kan basıncı düşüşünün gözlenmeyen hastalar;malign hipertansiyon,kronik böbrek hastalığı, feokromasitoma ,preeklampsi, Cushing sendromu ,otonomik nöropati, konjestif kalp yetersizliği,hipertiroidi ve bazı esansiyel hipertansiyon vakalarıdır. Böyle bir sınıflandırmanın klinik önemi gece kan basıncında normal düşüşün gözlenmediği grupta hedef organ hasarının daha fazla olmasıdır (77,78).

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonunun bir başka faydası, klinik ölçümlerden daha başarılı olan kardiyovasküler morbidite riskini değerlendirme gücüdür. Hipertansif hastalarda 24 saatlik, gündüz ve gece ortalama kan basıncı değerlerinin hedef organ hasarı ile korelasyonu da klinik ölçümlere göre daha iyidir. Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olan sol ventrikül hipertrofisi, AKBM değerleri ile klinik ölçümlere göre daha iyi korelasyon gösterir. Yüksek AKBM değerleri ile vasküler komplansda meydana gelen azalmanın ilişkili olduğu bulunmuştur (79,80). Yüksek kan basıncı mikroalbuminüri gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. İdrarda albumin atılımı, klinik kan basıncı ölçümlerinden daha iyi olarak AKBM değerleri ile paralellik göstermektedir. Ayrıca mikroalbuminüri hastalarda 24 saatlik kan basıncı değişikliğinin bozulduğu saptanmıştır (80).

Amerikan Hipertansiyon Derneği'nin ambulatuvar hipertansiyon tanımı için önerdiği eşik değerler 24 saatlik kan basıncı ortalaması için $>135/85$ mmHg, gündüz kan basıncı ortalaması için $>140/90$ mmHg ve gece kan basıncı ortalaması için $>125/75$ mmHg şeklindedir. Gece kan basıncında gündüze göre beklenen düşme $\geq 10\%$ dur. Diğer bir değişle, gündüz ortalama kan basıncı ile gece ortalama kan basıncı arasındaki değer farkı 10% 'un altında olan hastalar “nondipper” kabul edilirler (80).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mayıs 2010-Eylül 2010 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi polikliniğine başvuran ve/veya kardiyoloji servisinde takip edilen, yaşları 28-84 arası olan toplam 66 hasta alındı. Hastalar iskemik kardiyomiyopati, noniskemik kardiyomiyopati ve kardiyomiyopati olmayan(kontrol grubu) grup olmak üzere 22'şerli 3 gruba ayrıldı. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca belirlenen Etik Kurul Onay Formu hastalara okutuldu ve tüm hastalardan onay alındı. Kabul anında tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG 'leri çekildi, ekokardiyografilerine bakıldı. Tüm hastaların boy ,kilo,BMI ve GFR(MDRD formülü ile) değerleri ölçüldü. Rutin biyokimya, hemogram ve lipit profilleri çalışıldıktan sonra 24 saatlik ambulatuvar kan basınçları ölçüldü. (Not : Konjesyon bulguları olan hastaların diüretik sonrası kuru ağırlıkları ölçüldü). Hastaların öncesinde veya klinikte takip edilirken kontredikasyon haricinde optimal tedavisine devam edildi. Polikliniğe başvuran hastaların ilaçları not edilip eksikse optimize edildi.

3.1 Çalışmaya alınma kriterleri

Ejeksiyon fraksiyonu <40 olan ve sol ventrikülü geniş olan kardiyomiyopati hastalar çalışmaya alındı. Daha önce geçirmiş koroner by pass, PKG, KAG öyküsü olup koroner arter hastalığı olduğu bilinen ve mevcut ejeksiyon fraksiyon düşüklüğü başka herhangi bir nedene bağlanamayan hastalar iskemik kardiyomiyopati olarak kabul edildi. Son 1 yıl içinde KAG olup, normal koroner arter tespit edilen veya anamnez ve EKG lerine bakılıp miyokard enfarktüsü geçirmediği düşünülen ve KAG raporunda tek damarda <50 lezyon olan hastalar noniskemik kardiyomiyopati olarak kabul edildi. Anamnez, EKG ve ekokardiyografileri göz önünde bulundurularak koroner arter hastalığı olmadığı düşünülen ve ejeksiyon fraksiyonu>55 olan hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi.

3.2 Çalışmadan dışlanma kriterleri

Her üç grupta da sigara içen, protez kapak operasyonu geçiren, kapak tamiri yapılan, organik mitral kapak hastalığı (Romatizmal kapak hastalığı,parsiyel korda rüptürü, mitral valv prolapsusu gibi), orta-ileri derecede aort kapak darlığı veya yetersizliği, atrial fibrilasyonu olan, biventriküler pace takılmış, son 40 gün içinde geçirilmiş PCI ve miyokard enfarktüsü geçiren,diyaliz bağımlısı olan kronik böbrek yetmezliği hastaları, Hipertansiyon ve diyabetes mellitus dışındaki sistemik hastalığı olanlar ve sistemik enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3 Ambulatuvar kan basıncı ve Ekokardiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara çalışmaya alınmadan Hewlet-Packard Cardiac Imaging

System (Agilent Sonos 4500, Andover, MA) ekokardiyografi cihazı ile 3.5 MHz transduseri kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. İnceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerdiği kriterler göz önüne alınarak parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluktan ölçümler alınarak yapıldı. Apikal dört boşluktan modifiye simpson metodu kullanılarak ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü.

Ambulatuvar kan basıncı izlemesi, noninvaziv kayıt sistemi (Physio Quant) kullanılarak yapıldı. Tansiyon aletinin manşonu, kolun en az %80'ini çevreleyecek ve alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde, üst kola sarılarak takıldı. Cihaz 24 saat boyunca, gündüz(06.00-22.00) her 15 dakikada bir, gece(22.00-06.00) ise her 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde programlandı.

3.4 İstatistiksel analiz:

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 16.0 ve 10,0 versiyon Windows programı (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) kullanılarak yapıldı. Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sıklık yüzdeleri şeklinde verildi. Gruplar arasındaki farklılıkların test edilmesinde kategorik değişkenler için Ki-kare testi, devamlı değişkenler için student T-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p değerinin <0.05 olması olarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

		GRUPLAR			P	kontrol İkmp	İkmp dkmp	dkmp kontrol
		kontrol	ikmp	dkmp				
CİNSİYET	erkek	13	21	14	P<0.05	P<0.01	P<0.05	P>0.05
	kadın	9	1	8				
DM	yok	22	17	18	P>0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.05
	var	0	5	4				
HT	yok	20	16	12	P<0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.01
	var	2	6	10				
DİSLİPIDEMİ	yok	22	22	20	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	var	0	0	2				
SİGARA	yok	22	22	22	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	Total	22	22	22				
AİLEANAMNEZİ	yok	22	17	21	P<0.05	P<0.05	P>0.05	P>0.05
	var	0	5	1				
ARB	yok	21	21	19	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	var	1	1	3				

Tablo 4

Çalışmamızı daha öncede belirttiğimiz gibi iskemik kardiyomiyopati, noniskemik kardiyomiyopati ve kontrol grubu olmak üzere 22’şerli 3 grup şeklinde yürüttük. Tablo 4, tablo 5 ve tablo 6 görüldüğü gibi demografik özellikler, kullandığı ilaçlar, BMI,GFR, ekokardiyografi parametreleri,ve lipit profillerini karşılaştırdık. Kontrol-İKMP, Kontrol-DKMP, İKMP-DKMP şeklinde ikili gruplar oluşturduk.

İKMP-DKMP arasında, statin kullanımı ve cinsiyet haricinde herhangi bir fark saptanmadı($P>0,05$). İKMP grubunda statin kullanımı anlamlı derecede fazlaydı($P<0,05$) ve İKMP grubunda anlamlı derecede erkek cinsiyet fazlalığı mevcuttu($P<0,05$).

DKMP-Kontrol arasında, Kontrol grubunda HT nedeniyle sadece 2 hastada ilaç kullanımı mevcut olduğundan dolayı DKMP grubuna kıyasla ilaç kullanımı anlamlı derecede düşüktü. BMI(P=0,014), GFR(P<0,001), EF(P<0,001), LDL(P=0,001), HDL(P=0,02) değerleri DKMP grubunda anlamlı derecede düşüktü. LVH, yaş, trigliserid arasında anlamlı farklılık saptanmadı(P>0,05). DKMP grubunda anlamlı derecede diyatolik disfonksiyon fazlalığı mevcuttu(p<0,05).

		GRUPLAR			P	Kontrol İkmp	İkmp dkmp	Dkmp Kontrol
ACE	yok	21	2	4	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.001
	var	1	20	18				
BBLOKER	yok	22	4	2	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.001
	var	0	18	20				
CABLOKER	yok	22	22	22	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	Total	22	22	22				
DİÜRETİK	yok	22	1	3	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.001
	var	0	21	19				
ALD.ANTAG ONİSTİ	yok	22	3	3	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.001
	var	0	19	19				
ASA	yok	22	1	3	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P<0.001
	var	0	21	19				
STATİN	yok	22	14	20	P<0.01	P<0.01	P<0.05	P>0.05
	var	0	8	2				
LVH	yok	20	19	19	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
	Var	2	3	3				
LVDİASTOLİ K DİSF	yok	17	9	10	P<0.05	P<0.05	P>0.05	P<0.05
	var	5	13	12				

Tablo 5

İKMP-Kontrol grubu arasında, ilaç kullanımı İKMP lehine anlamlı derecede fazlaydı. İki grup arasında yaş, HT, dislipidemi, LVH ve trigliserid değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı(P>0,05). BMI(P=0,03), GFR(P=0,008), EF(P<0,001), LDL(P<0,001) ve

HDL(P=0,005) değerleri Kontrol grubunda anlamlı derecede fazlaydı. LV diyastolik disfonksiyonu ve DM İKMP grubunda anlamlı derecede fazlaydı(P<0,05).

	GRUPLAR			P	kontrol İkmp	İkmp dkmp	dkmp kontrol
	kontrol	ikmp	dkmp				
YAŞ	57,1±8,8	58,5±7,0	57,8±15,8	P=0,667	AD	AD	AD
BMI	27,6±3,4	24,1±3,9	23,6±6,4	P=0,01	P=0,03	P=0,74	P=0,014
GFR	89,6±15,5	72±25,1	62,9±26,3	P=0,01	P=0,008	P=0,24	P<0,001
EF	61,9±2,8	25,2±6,2	26,9±6,4	P<0.01	P<0.001	P=0,38	P<0,001
TRİGLİSERİD	168,3±76	144,4±79	135,6±63	P=0,327	AD	AD	AD
LDL	123,3±23	92,7±27	89,2±35	P<0,001	P<0.001	P=0,71	P=0,001
HDL	42,23±11	33,4±7,9	34,1±12	P=0,01	P=0,005	P=0,81	P=0,02

Tablo 6

Tablo 7 ise bu üç grup arasında dipper, non dipper ve reverse dipper karşılaştırıldı. **Kontrol grubunda** İKMP ve DKMP'ye kıyasla *dipper* hastalar anlamlı derecede daha fazlaydı($P<0,001$). **DKMP grubunda** Kontrol ve İKMP'ye kıyasla *non dipper* hastalar anlamlı derecede daha fazlaydı($P<0,001$). **İKMP gubunda** ise Kontrol ve DKMP'ye kıyasla *reverse dipper* hastalar anlamlı derecede daha fazlaydı($P<0,001$).

		Dipper	Nondipper	Reverse dipper
KONTROL	n	13	5	4
	%	59	22,7	18,2
İKMP	n	2	6	14
	%	9,1	27,3	63,6
DKMP	n	4	12	6
	%	18,2	54,5	27,3

Tablo 7

Gruplar arası: $P<0,001$

5. SONUÇ

Kalp yetmezliği olan hastalarda kalbin atım hacmindeki düşüşten dolayı sempatik sinir sistemi ve renin anjiyotensin sistemi aktivasyonunda artış meydana gelmektedir. Bu hastalar asemptomatik bile olsa norepinefrin düzeyinde artış olduğu bilinmektedir (8). Plazma norepinefrin konsantrasyonundaki artışın derecesi ile kalp yetersizliği arasında direkt ilişki mevcuttur (9).

Artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu kalp hızında ve inotropik etkide artış saptanır. Miyokardiyal alfa-1 stimülasyonu miyokardiyal hipertrofi oluşumuna neden olur (10). Noradrenalin ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu hipokalemi ve aritmi gelişimine neden olabilir. Ayrıca kalp yetmezliği hastalarında renin ve anjiyotensinII artar. AnjiyotensinII kardiyak miyositlerde hipertrofide artışa sebep olmakta ve kalp yetmezliği hastalarında yeniden şekillenmede rol oynamaktadır (11).

Sempatik aktivite, norepinefrin, anjiyotensinII ve renin artışı gibi nöroendokrin faktörler ventriküler yeniden şekillenmede artış, kan basıncı regülasyonunda bozulma, miyokardiyal hipertrofi, hipokalemi ve aritmi riskini artırarak mortalite artışına neden olabilmektedir.

Gece istirahat esnasında kan basıncındaki düşüşün nedenleri tam olarak bilinmese de uyku sırasındaki sempatik aktivasyonda, kalp hızında, plazma katekolaminlerinde, kardiyak output ve kalp hızındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Kan basıncında non-dipper durum (NDD) daha çok hipertansif hastalarda çalışılmış ve prognozun bağımsız bir belirteci olarak bulunmuştur (79,80). NDD bireylerde serebrovasküler ve kardiyovasküler komplikasyonların arttığı bilinmektedir (77,78). Hipertansif hastalarda NDD olgularda uç organ hasarındaki artış dikkat çekicidir. İleri derecede kalp yetersizliği olan hastalarda kan basıncının sirkadiyen değişiminin kontrollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi NDD'un kalp yetersizliğinde daha sık olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (82,83,).

Küçük çaplı bir araştırmada ortalama ejeksiyon fraksiyonun % 17 olduğu 25 kalp yetmezliği hastası, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve nondipper durumun anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (82). Bir başka çalışmada da ejeksiyon fraksiyonun %20 olduğu 19 kalp yetmezliği hastası, kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve kan basıncı değişimleri arasında fark bulunmadığı gösterilmiştir (83). Ortalam ejeksiyon fraksiyonun %25 olduğu 118 kalp yetmezliği hastası üzerinde yapılmış kısmen daha büyük bir çalışmada %34 'ü *dipper*, %37 'si *non dipper*, %29 'u *reverse dipper* saptanmış. Yani

hastaların % 66'sı *reverse dipper* ve *non dipper* durum oluşturmaktaydı. Hastalar 4 yıl takip edilmiş. Ölüm ve hastaneye yatış gibi kötü sonuçlar en fazla *reverse dipper* grubunda, en az ise *dipper* grubunda olduğu görülmüş. *Dipper* durum ile karşılaştırıldığında *non dipper* grubunda 1.65 kat, *reverse dipper* grubunda ise 2.72 kat daha fazla ölüm ve hastaneye yatış tespit edilmiş (84).

Çalışmamızda ise ortalama ejeksiyon fraksiyonun %25,2 olduğu iskemik kardiyomiyopati, ortalama ejeksiyon fraksiyonun %26,9 olan noniskemik kardiyomiyopati ve ejeksiyon fraksiyonun normal olduğu 3 grubu kendi aralarında karşılaştırdık. Kardiyomiyopati gruplarında anlamlı olarak *non dipper* durum ve *reverse dipper* durumun daha fazla olduğunu gördük. Kontrol grubunda ise hastaların çoğunu *dipper* durum(%59) oluşturmaktaydı. İskemik kardiyomiyopati grubunda noniskemik kardiyomiyopati grupla karşılaştırdığımızda anlamlı olarak *reverse dipper* durumun(%63,6) daha fazla olduğunu, noniskemik kardiyomiyopati grubunda ise anlamlı olarak *non dipper* durumun (%54,5) daha fazla olduğunu tespit ettik.

Literatürde iskemik ve noniskemik grupların karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Literatürdeki çalışmalar ışığında *non dipper* durum ve *reverse dipper* durumun, *dipper* duruma kıyasla mortalitede ve hastaneye yatışlarında artışa neden olduğu söylenebilir.

Sonuç olarak; çalışmamızın verileri göz önünde bulundurulduğunda iskemik kardiyomiyopati grubunda *reverse dipper* durumun daha fazla olması nedeniyle ilerde olabilecek ölüm ve hastahaneye başvurularında ve/veya yatışlarında noniskemik kardiyomiyopati grubuna göre daha fazla olabileceği düşünülebilir.

6. TARTIŞMA

Birçok hastalıkta kan basıncının diüurnal varyasyonlardaki azalma tanımlanmıştır. Bunlar arasında esansiyel ve malign HT, feokromasitoma, kardiyak transplantasyon, ortostatik hipotansiyon, DM, cushing sendromu ve gebelik toksemisi gibi klinik durumlar bulunmaktadır (85-91). Ayrıca metabolik sendrom, orta-şiddetli OSAS hastaları, dirençli hipertansiyon ve ileri evre kronik böbrek hastalarında da diüurnal varyasyonlarda azalma saptanmıştır.

2045 nondiyabetik ve unkomplike hipertansif hastanın olduğu bir çalışmada hastalar metabolik sendrom olanlar (n=833) ve metabolik sendrom olmayanlar (n=1212,) olmak üzere iki gruba ayrılmış. Metabolik sendrom olan grupta **nondipper oranı % 48,4** , olmayan grupta ise **nondipper oranı % 36,1 (P< 0,001) idi** (92). 1124 hasta üzerinde yapılmış başka bir çalışmada, (264 metabolik sendrom(**%50 nondipper**), 860 nonmetabolik sendrom(**%31 nondipper**)) metabolik sendrom olanlarda nondipping durum anlamlı derecede fazlaydı (**P<0.001**) (93).

52 normotansif, 52 kontrol altına alınmış hipertansif, 26 dirençli hipertansif hastanın alındığı bir çalışmada, Nondipper oranları ise sırasıyla **%25, %42,3, %61,5** idi (94). 55 hipertansif hastanın alındığı başka bir çalışmada, hastaların %40 dipper, %60 nondipper saptanmış. Nondipper kan basıncının LV kütleinde artış, LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarında bozulma ve LV dolum basınçlarında artış ile ilişkili olduğu görülmüştür (95).

Stage I hipertansiyonu olan 18-55 yaş arası 71 nondipper, 62 dipper hastanın karşılaştırıldığı bir çalışmada Tüm PSQI (Pittsburg sleep Quality index) parametreleri(**uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku verimliliği, uykudaki rahatsızlık**) , nondipper grupta anlamlı olarak daha kötü çıkmış. Kötü nitelikli uyku scoru, nondipping hipertansiyonun bağımsız prediktörü olduğu tespit edilmiş (96). 51 hipertansif, 42 normotansif toplam 93 hastanın alındığı bir çalışmada ise, apnenin şidetini belirlemek açısından oksijen desaturasyon indeksi(ODİ) kullanılarak 3 grup oluşturulmuş. ODİ: **0-5(1.grup)** alışılmış horlama, **6-30(2.grup)** hafif obstrüktif uyku apnesi, **>30 (3. grup)** olanlar orta- şidetli obstrüktif uyku apnesi olarak gruplandırılmış. Gece/gündüz sistolik ve diyastolik kan basınçları oranı, 3. grupta, 1.ve 2. gruba oaranla anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiş. Nondipping durum apnenin şidetiyile ilişkili olduğu ve bu durum şidetli OSAS hastalarında mortalite artışına neden olabileceği düşünülmüştür (97). Diabetik olmayan antihipertansif ilaç kulanmayan, bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalığı

olmayan yeni tanı konulmuş 130 OSAS hastasının alındığı respiratory disturbance index(RDİ: saatlik apne hipopne sayısı) >15 olanlar hafif, 30-50 olanlar orta-şidetli, >50 olanlar şidetli OSAS kabul edildiği başka bir çalışmada RDİ>37 olanlar(n=65), RDİ:<37 olanlar(n=65) olarak iki gruba ayrılmış. İki grup arasında gece ve gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında istatistiksel olarak fark yoktu. RDİ>37 olan grupta BMI anlamlı olarak fazlaydı . Diğer demografik veriler arasında fark yoktu. Gruplar arasında sırasıyla sistolik nondipper %48 ve %28, diyastolik nondipper %37 ve %20 idi. (P =0,015 ve P=0,026). Ayrıca RDİ>37 olan grupta IVS ve LVMİ anlamlı olarak fazlaydı. Sonuç olarak OSAS cidiyeti ve nondipping durum arasında anlamlı derecede ilişki olduğu görülmüştür (98).

Uyku esnasında kan basıncındaki düşüşün mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Gece boyunca uyanık kalanlarda kan basıncındaki değişim daha az görülmektedir (99,100). Uyku esnasında kan basıncındaki düşüş için en muhtemel mekanizma sempatik aktivitenin azalmasıdır (99,101). Uyku periyodunda plazma katekolaminleri, kalp hızı, kardiyak output ve periferik direnç gibi sempatik aktivitenin tüm bileşenleri düşüktür (102,103). Kortizol de diüurnal kan basıncındaki değişiklikler üzerine etki yapabilir. Gecenin en son kısmında kan basıncı düşüken normalde kortizol düzeyi en yüksek değerlerdedir (102). Bununla beraber gece-gündüz kan basıncı değişimi Cushing sendromu olanlarda ve prednizon tedavisi alan hastalarda olmamaktadır (104,105). Renin-angiyotensin sisteminin diüurnal kan basıncındaki değişimlerde öneminin daha az olduğu düşünülmektedir. ACE inhibitörleri ile tedavi diüurnal ritmi değiştirmemektedir (106,107).

Çalışmamız 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümünün önemini desteklemektedir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları gruplar arasında farklılık göstermemesine karşılık 24 saatlik ambulator kan basınçları ölçümü ile gruplar arasında gece değerlerinde istatistiksel olarak değişiklik olduğunu tespit ettik. İskemik kardiyomiyopati grubunda reverse dipper, noniskemik kardiyomiyopati grubunda non dipper, kontrol grubunda ise dipper durum istatistiksel olarak fazlaydı. Çalışmamızda KKY gruplarında dipper olanların oranı %13.5 ,non dipper ve reverse dipper olanların oranı %86.5 idi. Ancak HT'da dipper olanların oranı bir çok çalışmada %60-70 tir (112,113,114). KKY olan hastaların HT olanlara oranla göre neden non dipper ve reverse dipper durumun ise fazla olduğu henüz net bilinmemektedir. KKY de yapılmış en geniş kapsamlı bir çalışmada ise dipper %34, non dipper %37 ve reverse dipper ise %29 olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada reverse dipper ve non dipper durumun mortalite ve hastaneye yatışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). KKY hastaları iskemik grup ve noniskemik grup olarak hiçbir çalışmada

ele alınmamıştı. İlk olarak çalışmamızda iskemik ve noniskemik kardiyomiyopatili hastalar iki grup olarak değerlendirildi. İskemik kardiyomiyopatide reverse dipper, noniskemik kardiyomiyopati grubunda ise non dipper hastalar istatistiksel olarak fazlaydı. Gece kan basıncındaki düşüşün fazla olmaması, hatta çoğunlukla artmasının nedenini bilmemekle birlikte bununla ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya da rastlamadık. Plazma katekolaminleri ciddi KKY hastalarında artar ve prognozla ilişkilidir (9). KKY hastalarında artmış sempatik aktivasyon kan basıncının diüurnal ritmindeki değişikliklerle ilişkili olabilir. Ayrıca sistemik kan basıncı regülasyonunda önemli rolü olan baroreseptörlerde bir çok çalışmada ciddi KKY disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (108-111). Baroreseptör anormalliğinde KKY’de izlenen bozulmuş kan basıncı diüurnal ritminin bir başka nedeni olabilir.

Çalışmamızda çıkan önemli sonuçlardan biride kan basınçlarının sadece klinikte alınmış olsa diüurnal ritmindeki farklılıkların tespit edilemeyecek oluşudur. Bundan dolayı HT’da olduğu gibi KKY ‘de de 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü, muayenede ölçülen kan basıncına göre kardiyovasküler sonuçları elde etmede daha güçlü kanıt oluşturabilir. Özellikle gece düşüşü olmayan hastalarda ilaç tedavisinin gerekirse yeniden düzenlenmesi faydalı olabilir. Ancak KKY hastalarında non dipping ve reverse dipping durumlarının tedavisinin beklenen klinik faydayı sağlayıp sağlamayacağına dair prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; ciddi semptomatik sistolik KKY olan hastalarda, çalışmalar arasında farklılık olmakla birlikte yaklaşık %60-70 ‘i reverse dipper ve non dipper durum görülmektedir. Bu hastalarda 24 saatlik ambulator kan basıncı monitorizasyonu kötü kardiyovasküler sonuçların riskini belirlemek amacıyla düşünülmelidir. Gelecekte geniş ölçekli kohort çalışmalarıyla özellikle nondipping ve reverse dipping durumlarının tedavisinin klinik faydaları desteklenirse özellikle iskemik kardiyomiyopati hastalarında daha ön planda olmak üzere tüm KKY hastalarında yüksek riski belirlemek için ambulator kan basıncı monitorizasyonunun rutinleştirilmesi ve yüksek riskli hastalarda medikal tedavi modifikasyonu yapılıp, daha sık aralıklarla kontrolü önerilebilir.

7 ÖZET

AMAÇ: Kalp yetmezliği nöro-endokrin sistem maladaptasyonu ile karakterize kronik bir süreçtir. Bu süreçte sempatik aktivasyonda artma, baroreseptör duyarlılığında azalma ve periferik rezistansta artma izlenmektedir. Bu durumun kan basıncının diüurnal ritmini değiştirebileceği düşünülmüştür. İleri derecede sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda kan basıncının sirkadiyen değişiminin kontrollerden farklı olmadığını gösteren çalışmalar olsa da, çalışmalar; çoğunlukla ileri derecede sistolik kalp yetersizliği olan hastalarda nondipper ve reverse dipper durumun ağırlıkta olduğunu göstermektedir. Kalp yetersizliğinin etyolojisinin bu durum üzerindeki etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Amacımız iskemik ve noniskemik kardiyomiyopati hastalar arasında kan basıncının sirkadiyen ritmini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Ejeksiyon fraksiyonu $<40\%$ olan, sol kalbi geniş, sinüs ritminde, ciddi derecede kapak hastalığı olmayan, diyalize girmeyen ve biventriküler pace takılı olmayan, 22 iskemik kardiyomiyopati ve 22 noniskemik kardiyomiyopati ile 22'si kontrol grubundan oluşan toplam 66 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan bütün hastaların hemogram ve rutin biyokimyaları çalışıldıktan sonra BMI ve GFR'leri hesaplandı. Bu hastaların ekokardiyografilerine bakılıp 24 saatlik ambulator kan basıncı cihazı takılarak, hastalar çalışmaya alındı.

BULGULAR: İKMP grubunda (21E, 1K), DKMP grubu (14E, 8K) ve Kontrol grubuna (13E, 9K) göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda erkek hasta fazlalığı mevcuttu. Ayrıca, İskemik kardiyomiyopati grubunda, noniskemik kardiyomiyopati grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı statin kullanımı fazlalığı mevcuttu. Ejeksiyon fraksiyonları, yaş, DM, HT, GFR, BMI, hemogram, biyokimya parametreleri ve kullandığı ilaçlar bakımından iskemik kardiyomiyopati ve noniskemik kardiyomiyopati hastaları arasında istatistiksel olarak farklılık yoktu. Kontrol grubunda dipper, noniskemik kardiyomiyopati grubunda nondipper, iskemik kardiyomiyopati grubunda ise reverse dipper durum istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Gruplar arasında $P < 0.001$ idi.

SONUÇ: İleri derecede sistolik kalp yetmezliği olan hastalarda kan basıncı diüurnal ritmi değişmektedir. Çalışmamızda; DKMP grubunda 54% oranında non dipper, $27,3\%$ oranında reverse dipper, İKMP grubunda ise $63,6\%$ oranında reverse dipper, $27,3\%$ oranında non dipper durum saptandı. Çalışmamızın verileri göz önünde bulundurulduğunda iskemik kardiyomiyopati grubunda reverse dipper durumun anlamlı oranda fazla olması nedeniyle ilerde olabilecek ölüm ve hastaneye başvurularında ve/veya yatışlarında noniskemik

kardiyomiyopati grubuna oranla daha fazla olabileceği düşünölebilir. Her nekadar KKY hastalarında prognozu belirlemede AKBM ‘nın ve non dipper durumun yeri biliniyor olsa da bu hastalarda ilaç alma saatlerinin belirlenmesinde AKBM ‘nın rolü göz önünde bulundurulmalıdır.

8 SUMMARY

AIM: Heart failure is a chronic progression characterized with neuroendocrine system maladaptation. In this chronic progressive situation there is an increasing in sympathetic activity and peripheral vascular resistance and a decreasing in baroreceptor sensitivity. This could be the cause of changing diurnal rhythm of blood pressure. However some trials show circadian rhythm of blood pressure in the patients with severe systolic heart failure are not different from control groups but generally trials show nondipper and reverse dipper patients with severe heart failure are more often than the others. There is no trial about effects of heart failure etiology on this situation. Our purpose is searching circadian rhythm between ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients

MATERIAL AND METHOD: In our study we use 66 patients, 22 ischemic cardiomyopathy, 22 with nonischemic cardiomyopathy and 22 as control group. Whose ejection fraction is under 40% with sinus rhythm, left heart enlargement, no biventricular pace implantation, no severe heart valve disease and who is not receiving dialysis. Hemogram and routine laboratory tests of all patients were studied, BMI and GFR were calculated. Echocardiographic test of all patients were made and each patient took a 24 hour ambulatory blood pressure device and prepared for the study.

FINDINGS: In the ischemic cardiomyopathy group (21M,1F) men women there were statistically significant high man patient ratio than dilated cardiomyopathy group (14M,8F) and control group (13M, 9F). Besides there was statistically high statin use in ischemic cardiomyopathy group than nonischemic cardiomyopathy group. There were no differences between ischemic cardiomyopathy and nonischemic cardiomyopathy patients for ejection fraction, age, DM, HT, GFR, BMI, hemogram and routine laboratory tests. In control group dippers, in nonischemic cardiomyopathy group nondippers and in ischemic cardiomyopathy group reverse dippers were statistically significant high. Among these groups $p < 0,001$.

CONCLUSION: Diurnal rhythm of blood pressure in severe systolic heart failure is changing in our study. In dilated cardiomyopathy group 54% of patients were nondipper, 27,3% of patients were reverse dipper, In ischemic cardiomyopathy group 63,6% of patients were reverse dipper and 27,3% of patients were nondipper. When we combine the findings of our study in ischemic cardiomyopathy group mortality and hospitalization in the future was higher than nonischemic cardiomyopathy group because reverse dippers were significantly high in this group However we know the importance of ambulatory blood pressure monitorization and nondipper situation in prognosis of congestive heart failure in these

patients Ambulatory blood pressure monitorization has an important role for determining drug taking hours.

KAYNAKLAR

1. Francis GS, Changing the remodelling proces in heart failure:basic mechanisms and laboratory result. *Curr Opin Cardiol* 1998 May;13(3):156-651.
2. Packer M, The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progresion in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:248-54.
3. Mann DL, Young JB. Basic mechanisms in congestive heart failure: recognizing the role of proinflammatory cytokines. *Chest* 1994;105:897-904.
4. Adamopoulos S, Parissis J, Kremastinos D. A glossary of circulating cytokines in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:517-526.
5. Okuyama M, Yamagouchi S, Nozaki N,Yamaoka M, Shirakabe M, Tomoike H. Serum levels of soluble form of Fas molecule in patient with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1698-1701.
6. Yamagouchi S, Yamaoka M, Okuyama M, Nitoube J, Fukui A, Shirakabe M, Shirakawa K, Nakamura N, Tomoike H. Elevated circulating levels and cardiac secretion of soluble Fas ligand in patient with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:1500-1503.
7. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohormonal activation to clinical variable and degree of ventricular dysfunction. Report from registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1410-20.
8. Chidsey, C.A,Braunwalt, E., and Morrow, A.G.: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am.J.Med.* 39:442,1965.
9. Thomas, J.A., and Marks,B.H.: Plasma norepinephrine in in congestive heart failure. *Am.J.Cardiol.*41:233,1978.
10. Bisphoric, N.H., Simpson P.C., and Ordahl, C.P. Induction of the skeletal alpha-actin gene in alpha 1 adrenoreceptor- mediated hypertrophy of rat cardiac myocytes. *J.Clin. Invest.* 80:1194,1987.
11. Goldsmith, S.R., Francis,G.S.,and Cowley, A.W.: Arginine vasopressin and the renal response to water in congestive heart failure. *Am J Cardiol.*58:295,1986.
12. Cody,R.J., Haas, G.J., Binkley, P.F., Capers, Q., and Kelley, R.. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patient with chronic congestive heart failure. *Circulation* 85:504,1992.
13. Yasue H, Yashimura M, Sumida H, ve ark. Localiztion and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patient with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.

14. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patient with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
15. Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Ihatsu Y, Kishimoto I: Rapid transcriptional regulation and early mRNA turnover of BNP cardiocyte hypertrophy: evidence for BNP as an emergency cardiac hormone against circulatory overload. *J Clin Invest* 1995;96:1280-86.
16. Lunhner A, Stevens TL, Borgeson DD, et al. Differential atrial and ventricular secretion of myocardial BNP during evolution of heart failure. *Am J Physiol* 1998;274:1684-92.
17. Peacock WF. The B type natriuretic peptide assay: a rapid test for heart failure. *Cleve Clin J Med* 2002;69:243-51.
18. Floras JS, Sympathoinhibitory effects of atrial natriuretic factor in normal humans. *Circulation* 1990;81:1860-73.
19. Brunner La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, Hastings J, Esler MD. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1221-27.
20. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco Saenz R. Effect of atrial peptides on aldosterone production. *J Clin Invest* 1985;76:1807-11.
21. Burnett JC Jr, Granger JP, Opgenorth TJ. Effect of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984;247:F863-66.
22. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1982;306:1018-22.
23. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension* 1995; 25: 227-34.
24. Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Bioactivity and metabolism of C type natriuretic in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1428-35.
25. Baig K, Mahon N, McKenna W. The Pathophysiology of Advanced Heart Failure *Am Heart J* 1998;135:216-30.
26. Good CB, McDermott L, McCloskey B. Diet and serum potassium in patients on ACE inhibitors. *JAMA* 1995;274:538.
27. Kajotuna J, Cipola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 25:859-870.
28. Kober, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. For the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. Effect on mortality by trandolapril after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.

29. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575-81.
30. Umemura K, Nakashima M, Surma T. Thromboxane A₂ synthetase inhibition suppresses cough induced by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Life Sci* 1997;60:1583-8.
31. Ljungman S, Kjekshus J, Swedberg K. Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (CONSENSUS trial). *Am J C Cardiol* 1992;70:479-87.
32. Kaddoura S, Patel D, Parameshwar J et al. Objective assessment of the response to treatment of severe heart failure using a 9-minute walk test on a patient-powered treadmill. *J Card Fail* 1996; 2:133-9.
33. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, Smith WB, Serpas T, Brater DC. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Gen Pharmacol Ther* 1995;57:601-9.
34. Channer K.S, McLean KA, Lawson- Matthew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994;71: 146-50.
35. Edmonds CJ, Jasani B. Total-body potassium in hypertension patients during prolonged diuretic therapy. *Lancet* 1972;2:8-12.
36. Wang W. Chronic administration of aldosterone depresses baroreceptor reflex function in the dog. *Hypertension* 1994;24:571-5.
37. MacFadyen RJ, Barr CS, Struthers AD. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997;35:30-4.
38. Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists. *Lancet* 2000;355:637-45.
39. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000;2:614-12.
40. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
41. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
42. Chon JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patient with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation* 1997;96:856-63.
43. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIMECHF, PRAISE-2, ALL-HAT. *Eur J Heart Fail* 2000;2:209-12.

44. Hampton JR, van vekihuisen DJ, KJeber FX et al. For the Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. *Lancet* 1997;349:971-7
45. Cleland JG, Cowburn PJ, Falk RH. Should all patients with atrial fibrillation receive warfarin? Evidence from randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996;17:674-81.
46. Steinbeck G, Andresen D, Bach P et al. A comparison of electrophysiologically guided antiarrhythmic drug therapy with betablocker therapy in patients with symptomatic, sustained ventricular tachyarrhythmias. *N Engl J Med* 1992;327:987-92.
47. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
48. Guyton AC, Hall JE. The circulation. In: Guyton AC, Hall JE, eds. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.144-261.
49. Wander AJ, Sherman J, Luciano D. Circulation. In: Wander AJ, Sherman J, Luciano D, eds. *Human Physiology*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001. p.382-452.
50. Head GA. Baroreflexes and cardiovascular regulation in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 2:7-16.
51. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 21st ed. Singapore: Mc Graw Hill; 2005. p.515-644.
52. Crandall CG, Etzel RA, Farr DB. Cardiopulmonary baroreceptor control of muscle sympathetic nerve activity in heat-stressed humans. *Am J Physiol* 1999;277:2348-52.
53. Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, et al. Distinct roles for the kidney and systemic tissues in blood pressure regulation by the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2005;115:1092-9.
54. Thibodeau GA, Patton KT. Physiology of cardiovascular system. In: Thibodeau GA, Patton KT, eds. *Anatomy and Physiology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2006. p.500-29.
55. Berne RM, Levy MN. The cardiovascular system. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, eds. *Physiology*. 4th ed. St Louis: Mosby; 1998. p.319-502.
56. Mukkamala RJ, Kim K, Li Y et al. Estimation of arterial and cardiopulmonary total peripheral resistance baroreflex gain values: Validation by chronic arterial baroreceptor denervation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290: 1830-6.
57. Moriguchi A, Mikami H, Otsuka A, Katahira K, Kohara K, Ogihara T. Amino acids in the medulla oblongata contribute to baroreflex modulation by angiotensin II. *Brain Res Bull* 1995;36:85-9.
58. Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. The lord of the ring: mandatory role of the kidney in drug therapy of hypertension. *Pharmacol Ther* 2006;111:53-80.

59. Perloff D, Grim C, Flack J. Human blood pressure determination by sphygmomanometry. *Circulation* 1993; 88:2460-70.
60. Prisant LM. Ambulatory blood pressure monitoring in the diagnosis of hypertension. *Cardial Clin* 1995; 13:479-90.
61. Graettinger WE, Lipson JL, Klein CR, et al. Comparison of antihypertensive therapies by noninvasive techniques. *Chest* 1989; 96:74-9.
62. Milliar Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1:795-7.
63. Clarc LA, Denby L, Pregibon D. The effects of activity and time of day on the diurnal variations of blood pressure. *J Chron Dis* 1987; 40:671-81.
64. Menedith PA. ACE inhibition and AT(1) receptor blockers: efficacy and duration in hypertension. *Heart* 2000; 84 Suppl 1: 39-41.
65. Portaluppi F, Waterhouse J, Minors D. The rhythms of blood pressure in humans. *Ann NY Acad Sci* 1996; 783:1-9.
66. Sunberg S, Kohvakka A, Gordin A. Rapid reversal of circa-dian blood pressure rhythm in shift workers. *J Hypertens* 1988; 6:393-6.
67. Van Der Meiracker AH, Veld AJ, Ritsema avn Eck HJ. Determinants of short term blood pressure variability. Effects of bed rest and sensory deprivation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1988; 1:22-6.
68. White WB, Lund-Johansen P, Omvik P. Assessment of four ABP monitors and measurements by clinicians vs. Intra-arterial blood pressure at rest and during exercise. *Am J Cardiol* 1989; 65:60-6.
69. Fagan TC, Conrad KA, Mar HJ. Effects of meals on hemo-dynamics: implications for antihypertensive drug studies. *Clin Pharm Ther* 1986; 39:255-60.
70. Littler WA , Honour AJ, Sleight P. Direct arterial pressure, heart rate and electrocardiogram during micturition and defecation in unrestricted man. *Am Heart J* 1974; 88:205-10.
71. Mann SJ, James GD, Wang RS. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. *JAMA* 1991; 265:2226-28.
72. Potter JF, Watson RDS, Skan W. The pressor and metabolic effects of alcohol in normotensive subjects. *Hypertens* 1986; 8:625-31.
73. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Arch Intern Med* 1990; 150:2270-80.
74. Mann SJ, Altman DG, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 68:477-83.
75. Smolensky MH, Portaluppi F. Ambulatory blood pressure monitoring: Application to clinical medicine and antihyper-tension medication trials. *Ann NY Acad Sci* 1996; 783:278-94.
76. Pickering TG, James GD, Boddie C. How common is white coat hypertension *JAMA* 1988; 259:225-8.
77. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81:700-2.
78. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 67:1307-11.

79. Staessen JA, Fagard RH, Lijnen PJ. Mean and range of ambulatory blood pressure in normotensive subjects from a meta-analysis of 23 studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 723-7.
80. Pickering TG. Recommendations for use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996; 9:1 13.
81. Redon J, Oliver V, Zaragoza MD, et al. Ambulatory blood pressure during disease of the kidney. *Blood Pres Mon* 1997; 4:267-74.
82. J. KASTRUP, H. WROBLEWSKI, J. SINDRUP, H. ROLIGHED CHRISTENSEN, N. WIINBERG Diurnal blood pressure profile in patients with severe congestive heart failure: dippers and non-dippers *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 577-583
83. Moroni C, De Biase L, Pannarale G, Bondanini F, Affricano D, Campa PP, Cassone R. Blood pressure circadian rhythm and variability in subjects with severe heart failure. *Blood Pressure* 1998; 7: 282–285.
84. JAEKYU SHIN, PharmD, SHAROEN KLINE, ARNP,4 MARIELLEN MOORE, PharmD, YAN GONG, PhD, VIRALKUMAR BHANDERI, MD, CARSTEN M. SCHMALFUSS, MD, JULIE A. JOHNSON, PharmD, AND RICHARD S. SCHOFIELD, MD Association of Diurnal Blood Pressure Pattern With Risk of Hospitalization or Death in Men With Heart Failure *Journal of Cardiac Failure* Vol. 13 No. 8 2007
85. Shaw DB, Knapp MS, Davies DH. Variations in blood pressure in hypertensives during sleep. *Lancet* 1963; 1: 707-8.
- 86 Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Med* 1969; 3: 476-86.
87. Guilleminault C, Tillkian A, Dement W. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27: 465-84.
88. Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J. Reversed diurnal blood pressure rhythm in hypertensive pregnancies. *Clin Sci Mol Med* 1976; 51: 687s-9s.
89. Mann S, Altman DG, Raftery EB, Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983; 68: 477-83.
90. Reeves RA, Shapiro AP, Thompson ME, Johnsen AM. Loss of nocturnal decline in blood pressure after cardiac transplantation. *Circulation* 1986; 73: 401-8.
91. Imai Y, Abe K, Miura Y, Nihei M, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Taira N, Sekino H, Yamakoshi K, Yoshinaga K. Hypertensive episodes and circadian fluctuations of blood pressure in patients with pheochromocytoma: Studies by longterm monitoring based on a volume-oscillometric method. *J Hypertens* 1988; 6: 9-15.
92. Diana E. Ayala, Ramon C. Hermida, Luisa Chayan, Artemio Majon, Maria J. Fontao, and Jose R. Fernandez. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in untreated hypertensive patients with and without metabolic sendrom. *Chronobiology International*, 26(6):1189-1205, 2009

93. Mohammed O. Hassan, Deepali Jaju, Sulayma Albarwani, Saeed al-Yahyaee, Saleh Al-Hadabi, Juan C.lopez-Alvarenga, Syed G.rizvi, Antony G.Comuzzie, and Riad A. Bayoumi. Non-dipping Blood Pressure in the Metabolic Syndrome Among Arabs of the Oman Family Study. *Obesity*. 2007;15:2445-2453.
94. O Friedman, AG Logan. Nocturnal blood pressure profiles among normotensive, controlled hypertensive and refractory hypertensive subjects. *Can J Cardiol* 2009; 25(9):312-316
95. Kürşat Tigen, Tansu Karaahmet, Hakan Futbolcu, Emre Gürel, Cihan Çevik, Çetin Geçmen, Atilla Bitigen, Bülent Mutlu, Yelda Başaran. The influence of dipper and nondipper blood pressure patterns on left ventricular functions in hypertensive patients: a tissue doppler study. *Arch turk soc cardiol* 2009 ;37(2):101-106
96. İsmail Erden, Emine Cakcak Erden, Hakan Özhan, Cengiz Basar, Mesut Aydın, Talha Dumlu, and Recai Alemdar. Poor- quality sleep score is an independent predictor of nondipping hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2010,15:184-187
97. Wulf Pankow, Bernd Nabe, Achim Lies, Heinrich Becker, Ulrich köhler, Fritz-Valentin Kohl, and Friedrich Wilhelm Lohmann. Influence of Sleep Apnea on 24-Hour Blood Pressure Chest 1997;112;1253-1258
98. Jean-Philippe Baguet, Marie Narda, Gilles Barone-Rochette, Olivier Ormezzano, Helene Pierre, Jean-Louis Pepin. Early cardiovascular abnormalities in newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Vascular health and risk management* 2009;5;1063-1073
99. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700-2.
100. Baumgart P, Walger P, Fuchs G, Dorst KG. Vetter H, Rahn KH. Twenty-four-hour blood pressure is not dependent on endogenous circadian rhythm. *J Hypertens* 1989; 7: 331-4.
101. Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, 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; 81: 537-47.
102. Pickering TG. Sleep, circadian rhythms and cardiovascular disease. *Cardiovasc Rev Reports* 1980; 1:37-47.
103. Tuck ML, Stem N, Sowers JR. Enhanced 24-hour norepinephrine and renin secretion in young patients with essential hypertension: Relation with the circadian pattern of arterial blood. pressure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 112-5.
104. Munakata M, Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Dekino H, Yoshimaga K. Involvement of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the control of circadian blood pressure rhythm. *J Hypertens* 1988; 6 (suppl 4): W-6.
105. Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Munakata M, Nihei M, Sekino H, Yoshinaga K. Exogenous glucocorticoid eliminates or reverses circadian blood pressure variations. *J Hypertens* 1989; 7: 113-20.

106. Meijer JL, Ardesch HG, van Rooijen JC, de Bruijn JHB. Low dose captopril twice daily lowers blood pressure without disturbance of the normal circadian rhythm. *Postgrad Med J* 1986; 62 (Suppl 1): 101-5.
107. Brandenberger G, Follenius M, Simon C, Ehrhart J, Libert JP. Nocturnal oscillations in plasmarenin activity and REM-NREM sleep cycles in humans: A common regulatory mechanism? *Sleep* 1988; 11: 242-50.
108. Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987; 75 (suppl IV): IV-36-IV- 48.
109. Kassir E. Baroreflex control of the circulation in patients with congestive heart failure. Thesis. *Dan Med Bull* 1989; 36: 195-211.
110. Mohanty PK, Arrowood JA, Ellenbogen KA, Thames MD. Neurohumoral and hemodynamic effects of lower body negative pressure in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1989; 118: 78-85.
111. Goldsmith SR. Impaired suppression of plasma norepinephrine during head-down tilt in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1991; 122: 104-7.
112. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999;100:1071-6.
113. Verdecchia P, Porcellati M, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24: 793-801.
114. Pierdomenico SD, Bucci A, Costantini F, Lapenna D, Cuccurullo F, Mezzetti A. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1627-34.