

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREHİPERTANSİF HASTALARDA KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞI VE AORTİK STİFFNESS İLE
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut YILMAZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Necip ERMİŞ**

MALATYA – 2015

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PREHİPERTANSİF HASTALARDA KAROTİS İNTİMA
MEDİA KALINLIĞI VE AORTİK STİFFNESS İLE
NÖTROFİL LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut YILMAZ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Necip ERMİŞ**

MALATYA – 2015

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
TABLOLAR DİZİNİ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması	3
2.1.1. Etiyolojiye Göre Kan Basıncı Sınıflandırması	8
2.1.2. Hastalık Gelişimine Göre Hipertansiyon Sınıflaması	10
2.1.2.1. Malign Hipertansiyon	10
2.1.2.2. Benign Hipertansiyon	10
2.1.2.3. Dirençli Hipertansiyon.....	10
2.1.2.4. Beyaz Önlük Hipertansiyonu.....	11
2.1.2.5. Maskeli Hipertansiyon.....	11
2.2. Prehipertansiyon.....	11
2.2.1. Tanımı.....	11
2.2.2. Prevalansı	12
2.2.3. Prehipertansiyon ile Bağlantılı Olarak Artan Riskler.....	13
2.2.4. Prehipertansiyon Tedavisi	14
2.2.4.1. Non-Farmakolojik Tedavi.....	14
2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi.....	14
2.2.4.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	15
2.2.4.3.1. Vücut Ağırlığının Azaltılması.....	16
2.2.4.3.2. Fiziksel Aktivite	16
2.2.4.3.3. DASH Diyeti.....	16
2.2.4.3.4. Sodyum Alımı	17

2.2.4.3.5. Alkol Tüketimi	17
2.3. Kan Basıncı Ölçümü	18
2.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi	18
2.4.1. Genetik Yatkınlık	19
2.4.2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu	20
2.4.3. Fetal Gelişim Döneminde Etkilenme	21
2.4.4. Vasküler Aktivitede Artış	21
2.4.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi	21
2.4.6. Aşırı Sodyum Alımı	22
2.4.7. İnsülin Direnci	23
2.4.8. Atriyal Natriüretik Hormon	23
2.4.9. Sigara	23
2.4.10. Alkol Tüketimi	24
2.4.11. Obezite	24
2.4.12. Endotel Disfonksiyonu	24
2.5. Toplam Kardiyovasküler Riskin Hesaplanması	25
2.6. Aortik Stiffness	26
2.6.1. Arteriyel Stiffnessin Mekanizmaları	27
2.6.2. Arteriyel Stiffnessin Temel Prensipleri	29
2.6.3. Arteriyel Stiffness Ölçüm Metodları	29
2.6.3.1. Arteriyel Stiffnessin Bölgesel Değerlendirilmesi	31
2.6.3.1.1. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV)	31
2.6.3.1.2. Santral ve Periferik Nabız Basıncıları	32
2.6.4. Sistolik ve Diyastolik Çaplar ile Aortik Elastikiyet Parametrelerinin Ölçümü	33
2.6.5. Arteriyel Stiffnessin Klinik Anlamı ve Önemi	33
2.6.7. Hipertansiyon ve Aortik Elastisite	36
2.7. Karotis İntima Media Kalınlığı (KIMK)	36
2.7.1. KIMK ve Kardiyovasküler Olaylar Arasındaki İlişki	37
2.7.2. Klinik Uygulamada KIMK	37
2.8. Yeni Biyobelirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Hasta Popülasyonu	39
3.2. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri	40

3.3. Transtorasik Ekokardiyografi.....	41
3.4. KIMK Ölçümü	42
3.5. Laboratuar Ölçümleri	43
3.6. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
4.1.Demografik Veriler	45
4.2. Ekokardiyografik Veriler	46
4.3. KIMK Kalınlığı Değerlendirmesi	48
4.4. Nötrofil Lenfosit Oranı Açısından Değerlendirme	49
4.5. Korelasyon Analizleri	49
4.TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	56
7.ÖZET	57
8. SUMMARY	59
9. KAYNAKLAR	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ramazan Özdemir'e; Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Necip Ermiş'e; bizlerden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen yardımsever hocamız Prof. Dr. Hasan Pekdemir'e; Asistanlık hayatımda karşılaştığım zorluklarda bana yol gösteren manevi desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Cansel'e; Bizlerle olan tutumuyla, davranışlarıyla sıcak bir ortam yaratan sevgili hocalarım Doç.Dr. Jülide Yağmur ve Doç. Dr. Nusret Açıkgöz'e teşekkür ederim. Beraber çalışma şansını yakaladığım değerli asistan arkadaşlarıma bugünlere gelmemde hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve tüm kararlarımda yanımda olan anneme, babama ve her konuda desteği ve sabrıyla yanımda olan eşim Emine Ceren Yılmaz'a ; Sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Mahmut YILMAZ
Şubat 2015-MALATYA

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normotansif-prehipertansiflerde kan basıncı dağılımı.....	13
Şekil 2. JNC-7 sınıflamasına göre tüm grupta kan basıncı dağılımı	14
Şekil 3. PWV'nin hesaplanması. Δt (sn), ΔL (m)	32
Şekil 4. Aortun sistolik v diyastolik çaplarının m-mode yöntemiyle ölçülmesi	42
Şekil 5. Karotis intima mediya kalınlığı ölçümü (A: Kalınlaşmış intima mediya tabakası B: Normal intima mediya tabakası)	43

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. JNC 7 Hipertansiyon Evrelemesi (2003)	4
Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2013).....	5
Tablo 3. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri (26)	9
Tablo 4. Yaşam tarzı değişiklikleri	15
Tablo 5. Esansiyel hipertansiyon etiolojisinde suçlanan genetik bozukluklar.....	20
Tablo 6. Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması.....	26
Tablo 7. Arteriyel elastisite indeksleri	30
Tablo 8. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler.....	35
Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak gösterildi	45
Tablo 10. Hasta gruplarının ekoardiyografik verileri	47
Tablo 11. Grupların aortun elastikiyet parametreleri açısından karşılaştırılması	48
Tablo 12. Gruplar KIMK açısından karşılaştırılması.....	48
Tablo 13. Grupların NLO açısından karşılaştırılması	49
Tablo 14. Prehipertansif hasta grubunda aortun elastikiyet parametreleri, NLO , KIMK ile VKİ, kan basıncı düzeyleri, glukoz, kreatinin arasındaki ilişki.....	50
Tablo 15. Prehipertansif grupta NLO, ASİ ve KIMK arasındaki ilişki	50
Tablo 16. Normotansif hasta grubunda aortun elastikiyet parametreleri, NLO , KIMK ile VKİ, kan basıncı düzeyleri, glukoz, kreatinin arasındaki ilişki.....	51
Tablo 17. Prehipertansif grupta NLO, ASİ ve KIMK arasındaki ilişki	51

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

JNC-7	: Joint National Committee
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
DM	: Diabetes mellitus
ASİ	: Aortik stiffness indeks
KIMK	: Karotis intima media kalınlığı
KB	: Kan basıncı
MI	: Miyokard infarktüsü
KAH	: Koroner arter hastalığı
SKB	: Sistolik kan basıncı
DKB	: Diyastolik kan basıncı
HT	: Hipertansiyon
KV	: Kardiyovasküler
SoVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
RAAS	: Renin-anjiotesin-aldosteron sistemi
SSS	: Sempatik sinir sistemi
AT-1	: Anjiotensin-1
AT-2	: Anjiotensin-2
AVP	: Arjinin vazopressin
SVH	: Serebrovasküler hastalık
ESM	: Ekstrasellüler matriks
PWV	: Pulse Wave velocity
E	: Mitral akım erken diyastolik velosite
A	: Mitral akım geç diyastolik velosite
IVGZ	: İzovolumetrik gevşeme zamanı
IVKZ	: İzovolumetrik kasılma zamanı

EZ	: Ejeksiyon zamanı
DZ	: Deselerasyon zamanı
DDG	: Doku doppler görüntüleme
AoSÇ	: Aortik sistolik çap
AoDÇ	: Aortik diyastolik çap
SoVDÇ	: Sol ventrikül diyastolik çap
SoVSÇ	: Sol ventrikül sistolik çap
İVSK	: İnterventriküler septum kalınlığı
ADK	: Arka duvar kalınlığı
DSV	: Diyastol sonu volüm
SSV	: Sistol sonu volüm
VKİ	: Vücut kitle indeksi
SoVKİ	: Sol ventrikül kitle indeksi
SoAVİ	: Sol atrium volüm indeksi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prehipertansiyon terimi ilk defa JNC 7’de tanımlanmıştır. Sistolik kan basıncının 120-139 ve/veya diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg aralığında olması prehipertansiyon tanısını koydurmaktadır. Prehipertansiyon, erkeklerde ve şişmanlarda daha fazla görülmektedir. Prehipertansiyon tanısının belirlenmesi, toplumda yaşam boyu hipertansiyon gelişme riskinin anlaşılmasına ve kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Prehipertansif hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik tedaviler, hipertansiyon gelişimini önlemektedir. Tüm prehipertansif hastalara kilo verme, diyet değişikliği ve fiziksel aktiviteyi artırmak önerilmelidir (1).

Nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. NLO sistemik enflamasyonun belirteci olarak kullanılabilir. Yüksek NLO artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir. NLO miyokard infarktüsü, yüksek riskli koroner arter hastalığı ve hipertansiyonda prediktif değer taşır (2). Çalışmamızın amacı prehipertansif ve normotansif bayan hastaları karotis intima media kalınlığı ile aortik stiffness açısından karşılaştırmak ve her iki grubu nötrofil/lenfosit oranı açısından değerlendirmektir. Daha önce yapılan çalışmalarda dipper-nondipper hipertansiyon, koroner arter ektazisi, ST yükselmeli akut koroner sendrom, yeni tanı almış hipertansiyon ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bir çalışmada da arterial stiffness ile ilişkisine değinilmiştir. Pre-

hipertansif hastalarda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Prehipertansif hastalar normotansif hastalara göre belirgin artmış kardiyovasküler riske sahiptirler. Prehipertansif hastalarda aşikar hipertansiyon gelişimi engellenerek kardiyovasküler risk artışının önüne geçilebilir. Prehipertansif hasta grubu daha önce yapılan çalışmalarda ele alınan hasta grubuna göre daha geniş bir hasta grubunu içermekte olup, çalışmanın populasyon üzerine faydasının daha fazla olacağı kanısına varmak mümkündür.

Arteriyal stiffness (AS), distensibilite veya kompliyans; büyük arterlerin nabız basıncı karşısında genişleme kabiliyetinin göstergeleridir. Arteriyal stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanmanın sonucu olarak meydana gelir (3). Artmış AS veya azalmış distensibilite; damar sistemin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir (4). Arterial stiffness aortik stiffness indeksinden yararlanılarak hesaplanır. Bu değerlendirme büyük arter fonksiyonları hakkında bilgi verir. Aortik stiffness damar duvarın elastikiyetini ya da distensibilitesini gösterir. Aortik stiffness indeksi asendan aortanın M-mode görüntüsünden alınan sistolik ve diyastolik çaplar ile sistolik ve diyastolik kan basıncı kullanılarak elde edilen bir formülle hesaplanır (5).

Karotis İntima media kalınlığı (KIMK), ilk kez 1986 yılında Pignoli tarafından B-mod ultrasonografi ile ölçülmüştür (6). Ölçümlerin daha rahat yapılabilmesi ve karotis arterinin sık olarak incelenmesinden dolayı, 1990'lı yıllardan itibaren KIMK ölçümünde karotis arterinin kullanılmasına başlanılmıştır (7). O tarihten beri yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda karotis intima media kalınlığı (KIMK) aterosklerozu belirlemede yeni bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (6). İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz; medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. Sigara içimi ve yaş, karotis arter aterosklerozu gelişimi için en önemli iki risk faktörüdür. Diğerleri, önem sırasına göre, hipertansiyon, diabet, cinsiyet ve hiperlipidemidir (8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırması

Hipertansiyon (HT) dünyada oldukça yaygın ve çok yönlü bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Neden olduğu diğer organ hastalıkları aracılığı ile hasta morbiditesi ve mortalitesi üzerinde oldukça önemli etkileri vardır (9). Tüm yaş gruplarında beyin, kalp, periferik damar ve böbrekleri etkiler (10). HT sessiz bir kardiyovasküler risk faktörüdür. Kan basıncı (KB) artışı inme ve miyokart enfarktüsü (MI) riskini artırır. Hipertansif hastalarda, normotansiflere göre koroner arter hastalığı (KAH) gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncındaki artışın KAH riskini artırdığını gösteren çok sayıda kanıt vardır (11).

Tarihi kayıtlara geçmiş ilk tıbbi durumlardan biri olan kan basıncı kavramına bakış açısı ve tanımı oldukça değişiklik göstermiştir (12). Kan basıncının direk olarak ölçümü ilk kez 1707’de bir İngiliz İlahiyat öğrencisi olan Stephan Hales tarafından, hayvan arterinin içine cam bir tüpün yerleştirilmesi ile yapılmıştır. 1886’da Riva Rocci, üst kola şişirilebilen bir manşon uygulayıp, brakial arterde akımı durdurmuş, sonra manşonu radyal nabız palpe edilene kadar indirmiş ve böylece sistolik kan basıncını (SKB) ölçmüştür. Nikolai Korotkoff, 1905’de, günümüzde kullandığımız şekilde manşonun altına, brakial arter üzerine bir stetoskop yerleştirmiş ve manşon inerken

duyulan ilk sese tekabül eden manometre ölçüm değerini SKB, ses kaybolurken ölçüleni ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kabul etmiştir (13).

Güncel tanımı ile HT, SKB'nın 140 mmHg ve/veya DKB'nın 90 mmHg veya üzerinde bulunması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olmasıdır (14). Aslında HT'nin olumsuz sonuçları tespit edilen bu sınırların daha altında görülmeye başlar. Bir milyon bireyi kapsayan 61 prospektif çalışmanın alındığı bir metaanalizde KV riskin SKB 115 mmHg, DKB 75 mmHg düzeyinden itibaren başladığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada SKB'de her 20 mmHg, DKB'da her 10 mmHg artışla KV riskin 2 kat arttığı saptanmıştır (15). SKB'de her 2 mmHg düşüş, KAH nedenli mortalitede % 7, inme nedenli mortalitede %10 azalma ile ilişkili bulunmuştur (16). HT olgularında kalp yetersizliği gelişme riski erkeklerde 2 kat, kadınlarda 3 kat artmıştır (17).

Artan bilgi birikiminin getirisi olarak çeşitli organizasyonlarca pek çok kılavuz hazırlanmış ve kanıta dayalı tıp temelinde hekimlerin pratik uygulamalarında ortak yaklaşım sağlanmaya çalışılmıştır. Güncel iki farklı kılavuzdan bahsedebiliriz. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kan Basıncı Eğitim Programı tarafından 2003 yılında yayınlanan JNC 7 raporu (Tablo-1), diğeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından yayınlanan ESC/ESH 2013 kılavuzudur (Tablo-2). 2014 yılında JNC 8 yayınlanmış olup JNC 7 den farklı olarak tedavi ve öneri kısımlarında ciddi değişiklikler olmuştur. Sınıflandırmaya değinilmemiştir.

Tablo 1. JNC 7 Hipertansiyon Evrelemesi (2003)

EVRE	SİSTOLİK		DİYASTOLİK
Normal	<120	Ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥160	ve/veya	≥100

Tablo 2. ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2013)

KATEGORİ	SİSTOLİK		DİYASTOLİK
Optimal	< 120	Ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	Ve	<90

Epidemiyolojik veriler, 30'lu yaşlarda % 20-25 olan HT prevalansının, yaşla birlikte belirgin artış göstererek 60 yaş ve üzerinde % 50'lere çıktığını göstermektedir (18). Ülkemizde HT prevalansının erişkin erkeklerde % 36,3 erişkin kadınlarda % 49,1 olduğu bulunmuştur (19). HT başlıca böbrek ve KV sistemi hedef alır (2). Hedef organ tutulumları arasında kalp (konjestif kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi), böbrek (mikroalbuminüri, proteinüri), beyin (inme), periferik arterler (arteriyel anevrizma) ve göz (retinopati, papilödem) sayılabilir (20).

1993 yılında Hipertansiyon ve Ateroskleroz Derneği'nin yayınladığı Türkiye Hipertansiyon Haritası isimli kitapta, ülkemizde SKB yüksekliği sıklığı kadınlarda % 20, erkeklerde % 17 saptanırken, DKB yüksekliği sırasıyla % 32 ve % 33 bulunmuştur. Aynı makalede 56-65 yaş grubunda kadın ve erkeklerde HT sıklığı sırasıyla % 61 ve % 53'dür (21). Daha sonra yapılan "TEKHARF" (22) çalışmasına göre, HT prevalansı % 31,8 olarak bildirilirken, bu çalışmanın 2001-2002 kohortunda ise HT sıklığı erişkin erkeklerde % 36,3, kadınlarda ise % 49,1 olarak bildirilmiş, bu verilere dayanarak yaklaşık 5 milyon erkek ve 7 milyon kadında HT bulunduğu tahmin edilmiştir (22).

HT tanısı alan erkek hastaların % 38,5'i, kadınların % 54,6'sı ilaç tedavisi uyguladıklarını bildirmiş olup, KB kontrolü sağlananlar ise erkeklerde % 34,6 iken, kadınlarda % 24,2 düzeyinde kaldığı bildirilmiştir.

HT ile ilgili yapılan bir diğer çalışma ise "PATENT" (23) çalışması olup bu çalışmada HT prevalansı % 31,8 bulunmuştur. Patent çalışmasında HT prevalansı kadınlarda % 36,1 iken, erkeklerde % 27,7 saptanmıştır. Bu çalışmada HT'luların sadece % 40,7'sinin hastalıklarının farkında olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada HT'lu hastaların sadece % 31,1'inin antihipertansif tedavi aldığı tedavi alanların ise sadece % 20,7'sinde KB'nın kontrol altında olduğu saptanmıştır (23). Buna göre, HT bir dizi KV ve ilişkili hastalıklar için olduğu kadar KV riskte belirgin bir artışa neden olan hastalıklar için de başlıca bir risk faktörü olarak kabul edilmelidir (24). Bu durum ve toplumda yüksek KB prevalansının yaygınlığı, bir WHO raporunda yüksek KB'nın dünyada neden en önde gelen ölüm nedeni olarak yer aldığını açıklamaktadır (25).

Birleşik Ulusal Komite'nin 7. raporunda (JNC7) daha önceki kılavuzlardan ve ayrıca Avrupa Hipertansiyon Topluluğu/Avrupa Kardiyoloji Topluluğu 2007 kılavuzundan da belirgin farklılık gösteren ikinci bir HT tanımlamasına yer verildi (26).

Farklılıklardan biri, daha önce normal ya da yüksek normal olarak tanımlanan KB değerlerini kapsayan tek bir kategorinin oluşturulmasıdır. Bu kategori prehipertansiyon olarak adlandırılır ve nonfarmakolojik tedavi için spesifik endikasyonu vardır (26). 2003 Avrupa kılavuzları ve JNC'nin 7. raporundaki HT tanımları hastalık karakterizasyonu hakkında daha önce belirtilmemiş içerikler gösterir. Bunlardan biri KB değerleri <140/90 mmHg olan hastaların normotansif aralıkta KV riskin süregelmesine, ayrıca orta yaş dönemine yaklaşan, KB sistolik 120-139 mmHg veya diyastolik 80-89 mmHg olan hastaların geri kalan yaşamlarında hipertansif kalma riskinin yüksek olmasına bağlı olarak farklı kategorilerde sınıflanmasıdır (26).

Kardiyovasküler olay riski erkek ve kadınlar için farklıdır. Kadınlarda hipertansiyon ve neden olduğu sonuçlar önemli bir toplumsal sorundur. Birçok çalışmada ise izole sistolik ve diyastolik hipertansiyonun kadınlarda KV hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (27). Hipertansiyon vakalarının %90'ından fazlasında etyoloji net olarak bilinmemektedir ve primer hipertansiyon olarak ifade edilmektedir. Menopoz öncesi kadınlarda hipertansiyon daha nadirdir; bunun nedeni yüksek östrojen düzeyleri ve kan hacminin düşük olmasıdır (28). Kadınlarda oral kontraseptif

kullanımı ile tansiyon bir miktar yükselmektedir (29). Sorumlu mekanizma çok net bilinmemekle beraber östradiolün vazodilatör etkisi (30), östrojenin anjiyotensinojenin m-RNA ekspresyonunu indüklemeye yolu ile hepatik renin sentezini arttırması, total renin aktivitesindeki artış ve insülin direncindeki artıştır.

Conen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, normal kan basıncı olan ve yüksek-normal kan basıncı olan kadınlardaki KV risk incelenmiştir (31). Yüksek normal kan basıncı olan gruptaki kadınların KV riski diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine de yüksek-normal kan basıncına sahip kişilerin antihipertansif tedavi alması gerekliliğini kesin olarak söylemek zordur; bununla beraber söz konusu olan çalışma ve literatürdeki benzer diğer çalışmaların sonuçlarından çıkarılması gereken yorum, bu gruptaki hastaların yakından izlenmesi gerektiği ve öncelikli olarak yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması gerektiğidir.

Hipertansiyon izole bir hastalık olarak veya metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilebilir. Hipertansiyon, post menopozal kadınlarda oldukça sıktır ve bu dönem kadınlarda KV hastalıklar için riskli bir dönemdir. Metabolik sendrom, hipertansif kişilerde KV risk açısından bağımsız bir öngördürücüdür. Kadınlardaki tüm KV hastalıklarının neredeyse yarısının metabolik sendromla ilişkili olduğu söylenebilir (32). Rossi ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada post menopozal hipertansif kadınlarda KV riske metabolik sendromun katkısı değerlendirilmiştir (33). 47-60 yaş arasındaki 350 hipertansif postmenopozal kadında yapılmış bu çalışmada metabolik sendromun eşlik ettiği kadınlarda beklendiği üzere, bel çevresinin, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin, kan glukoz, trigliserid düzeyinin daha yüksek, kan HDL düzeyinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bunların yanı sıra hsCRP düzeyi daha yüksek ve endotel disfonksiyonunu gösteren akım aracılı brakiyal arter çapı ise daha düşük bulunmuştur. Aynı zamanda metabolik sendromu olan kadın grubunun antihipertansif tedaviye daha dirençli olduğu görülmüştür.

1991 yılında, Anastos ve arkadaşları, "The European Working Party on High Blood Pressure in The Elderly" (EWPHE) ve "The Australian Therapeutic Trial in Mild Hypertension"(34) çalışmalarının sonuçlarını değerlendirerek hipertansiyon tedavisine yanıtta önemli belirleyicilerden birinin cinsiyet olduğunu bildirmişlerdir. (35) Daha sonraki yıllarda Kitler, antihipertansif tedavinin kadınlarda, erkek popülasyonundaki kadar etkili olmadığını belirtmiştir (36). 1995 yılında Kaplan, kadınların antihipertansif tedaviden erkeklere göre daha az fayda gördüğünü bildirmiştir (37).

2.1.1. Etiyolojiye G6re Kan Basıncı Sınıflandırması

Sistemik arteriyel HT'nin sebepleri, primer ve sekonder olmak 6zere iki ana grupta toplanır. İlki nedeni bilinmeyen esansiyel HT, diğeri de altta yatan tanımlanabilir nedenin bulunabildiğı sekonder HT'dir. HT olgularının yaklaşık %5-10'u sekonder hipertansiyondur (38).

Ailede HT 6yk6s6 olmaması, 20 yaşımdan 6nce veya 50 yaşımdan sonra ortaya 6ıkış, ila6 tedavisine diren6, 6ncesinde d6zenli seyreden HT hastasında kontrolun bozulması, evre 3 HT olması, belirgin hedef organ hasarı varlığı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir nedeni d6ş6nd6ren bulguların mevcudiyeti bu hasta grubuna tanı konmasını sağılayan risk fakt6rleridir (38).

Tablo 3. Sekonder Hipertansiyon Nedenleri (26)

Egzojen maddeler	Oral kontraseptif ilaçlar Glukokortikoidler Glisirizininik asit Eritropoetin Siklosporin Steroid dışı anti-enflamatuvar ilaçlar Akut alkol alımı
Renal hastalıklar	Renovasküler Renal parankimal
Endokrin hastalıklar	Kortikoadrenal Hipertiroidizm ve hipotiroidizm Feokromositoma Akromegali
Aort koarktasyonu	
Gebelik	Gebelik ile ilişkili
Nörolojik hastalıklar	Akut serebrovasküler iskemi Uyku-Apne Sendromu Guillain-Barré Sendromu Kuadripleji Ailesel disotonomi

2.1.2. Hastalık Gelişimine Göre Hipertansiyon Sınıflaması

2.1.2.1. Malign Hipertansiyon

Malign hipertansiyon ilk kez Volhard ve Fahr tarafından tanımlanmıştır. Malign hipertansiyon sıklıkla plazma kreatinin seviyelerinde artış, evre 3-4 hipertansif göz bulguları, renal disfonksiyon ve yetersizlik, sol ventrikül hipertrofisi (SoVH), mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve hipertansif ensefalopatinin nörolojik bulguları ile ilişkili çok yüksek KB artışları (genellikle >200/120 mmHg) ile karakterize bir klinik tablodur (39).

2.1.2.2. Benign Hipertansiyon

Benign hipertansiyon KB değerindeki yükselmenin malign hipertansiyon görünümünde olan KB değerlerinden daha az olduğu sık karşılaşılan hipertansif bir durumdur. Benign hipertansiyon ayrıca kardiyak, renal veya KV organ hasarına dair hiçbir kanıt ve KB artışı ile ilişkili semptomların olmadığı hipertansif durumları içerir (40).

2.1.2.3. Dirençli Hipertansiyon

Yaşam tarzına yönelik önlemleri ve uygun dozlarda en az üç ilacın (tedavilerden birisi diüretik olmak şartı ile) reçetelenmesini içeren bir tedavi planı, sistolik ve diyastolik KB'nın hedeflenen düzeye düşürülmede başarısız olunduğunda, HT genellikle tedaviye dirençli veya yanıt vermeyen şeklinde tanımlanır. Bu tanıma göre, dirençli hipertansiyon prevalansı yüksektir. ALLHAT kohortunda hastaların % 8'ine 4 veya daha fazla sayıda ilaç reçetelenmiş ve en az % 15'i dirençli hipertansiyon hastası olarak değerlendirilmiştir (41).

2.1.2.4. Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Bazı hastalarda muayenehanede ölçülen KB sürekli olarak yüksek çıkarken, 24 saatlik KB veya evde ölçülen KB normal sınırlardadır. Bu durum, yaygın olarak beyaz gömlek hipertansiyonu olarak bilinmektedir (42). Toplum genelinin yaklaşık % 15'inde bulunabileceğine ve HT tanısı konulan bireylerin önemli bir bölümünde (üçte bir veya daha fazlası) rastlanabileceğine ilişkin kanıtlar mevcuttur (42,43). İzole muayenehane hipertansiyonu olan bireylerde KV riskin, hem muayenehaneki hem de ambulatuvar KB yükselmiş olan bireylere kıyasla daha düşük olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (43).

2.1.2.5. Maskeli Hipertansiyon

Beyaz gömlek hipertansiyonunun tersi bir fenomen de tarif edilmiştir. Muayenehanedeki KB normal olan (<140/90 mmHg) bireylerde yükselmiş ambulatuvar veya evdeki KB değerleri olabilir ve bu duruma izole ambulatuvar hipertansiyon veya maskeli hipertansiyon adı verilir (44). Toplumdaki prevalansı, yaklaşık olarak izole muayenehane hipertansiyonununki kadardır. Muayenehane KB değerleri normal olan her 7 veya 8 bireyden yaklaşık birinin bu kategoriye girebileceği hesaplanmıştır (EE). Sonlanım çalışmaları maskeli hipertansiyonun KV riski artırdığını düşündürmektedir. Bu risk muayenehane ve muayenehane dışı hipertansiyondaki riske yakın görünmektedir (44,45).

2.2. Prehipertansiyon

2.2.1. Tanımı

Prehipertansiyon, JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) raporunda tanımlanan kan basıncının sistolik 120-139 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının 80-89 mmHg olduğu yeni bir sınıflamadır. Bu yeni sınıflama, yaşam tarzına müdahale ederek kan basıncını düşürmek, yaşla birlikte kan basıncı yükselmesinin oranlarında

azalma sağlamak veya hipertansiyondan korunma gerektiren bireyleri teşhis etmek için tasarlanmıştır.

Prehipertansiyon bir hastalık kategorisi değildir. Hipertansiyon açısından yüksek riskli hastaları belirlemek için düzenlenmiş olup böylece hem hastalar hem de klinisyenler hipertansiyon gelişim riski açısından dikkatli olmakta, korunmaya veya hastalığın oluşumunu yavaşlatmaya çalışmaktadırlar. Prehipertansif bireyler kan basıncı değerlerine göre ilaç tedavisi için uygun olmamakla birlikte, gelecekte oluşabilecek hipertansiyon riskini azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri yapması gereken bir grubu oluşturmaktadırlar (26).

2.2.2. Prevalansı

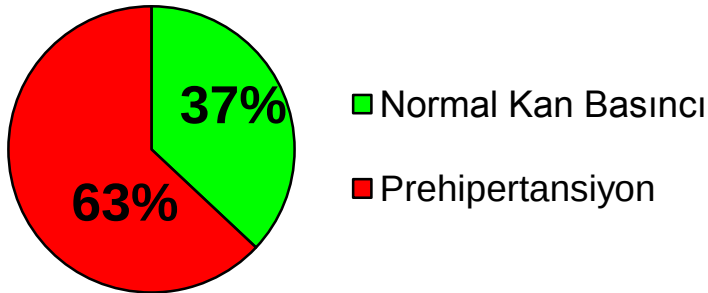
Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması veya İngilizce adının kısaltması ile PatenT (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Turkey) çalışması, ülkemizde hipertansiyonun sıklığı, dağılımı, farkındalığı, tedavi ve kontrol oranları konusunda en güncel ve kapsamlı bilgilere erişmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. 2003 yılında sonuçlandırılan bu çalışmada kan basıncı 140/90 mmHg altında olan bireylerin %63'ünün (yaklaşık 21 milyon kişi) prehipertansif aralıkta olduğu tespit edilmiştir (Grafik 1). JNC 7 sınıflamasına göre tüm toplumun %26'sı normotansif, %44'ü prehipertansif, %17'si evre 1, %12'si evre 2 hipertansif olarak bildirilmiştir (Grafik 2) (46). Yayınlanmamış Tekharf Çalışması verilerine göre Türkiye'de yaklaşık 10 milyon üzerinde prehipertansif birey olduğu tahmin edilmektedir.

Prehipertansiyon erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Nutrisyon Çalışması (NHANES-III;1999- 2000)" na göre kadınlarda %23, erkeklerde %40, yine başka bir yayına göre de erkeklerde %39, kadınlarda %23 oranında görüldüğü bildirilmiştir (47). Altmış yaş ve üzerinde prehipertansiyon gençlere göre daha az oranda görülmektedir (60 yaş ve üzerinde %24- gençlerde %34), muhtemelen bu durum yaşlı grubun çoğunluğunda (%65) hipertansiyon görülmesi ile açıklanabilir (47).

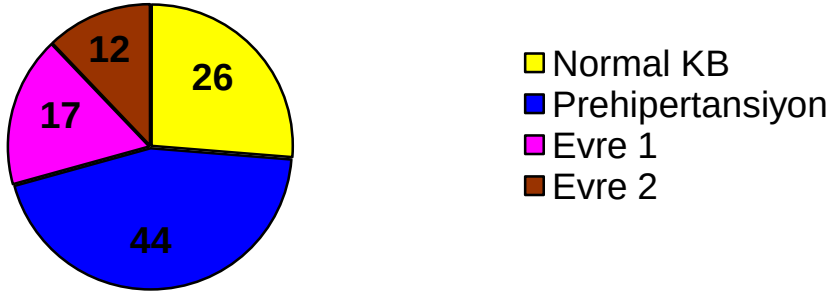
2.2.3. Prehipertansiyon ile Bağlantılı Olarak Artan Riskler

Birçok epidemiyolojik çalışma prehipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin arttığını göstermiştir (48). Yaklaşık 3000 rastgele seçilmiş ve 1972 den bu yana takip edilen sağlıklı İtalyanları (14-84 yaş) içeren Brisighella Kalp çalışmasında, sistolik kan basıncı 120 mmHg ile 139 mmHg arasında olanlar ile daha düşük kan basıncına sahip olanlar kıyaslandığında kan basıncı 120- 139 mmHg arasında olanların 1.45 kat (HR: 1.45, %95 CI 1.03- 2.06) daha fazla kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskine sahip oldukları gösterilmiştir (49).

Prehipertansiyondaki artan bu risklerin mekanizmasının hipertansiyondaki ile aynı olduğu farzedilmektedir. Prehipertansiyonun subklinik ateroskleroz (koroner arteri de içeren) ile ilişkili olduğu ve karotis arter intima-media kalınlaşmasını artırdığı bilinmektedir (47). Framingham Kalp Çalışması verilerine göre kan basıncı <120/80 mmHg olanlara göre prehipertansiflerin artmış myokard infarktüsü (rölatif risk: 3.5) ve koroner arter hastalığı (rölatif risk 1.7) riskine sahip oldukları ama inme riskinde artış olmadığı saptanmıştır (50).



Şekil 1. Normotansif-prehipertansiflerde kan basıncı dağılımı



Şekil 2. JNC-7 sınıflamasına göre tüm grupta kan basıncı dağılımı

2.2.4. Prehipertansiyon Tedavisi

2.2.4.1. Non-Farmakolojik Tedavi

JNC 7’de prehipertansiyon için nonfarmakolojik tedavi önerileri tablo 2 de belirtilmiştir. Her bir tedavinin kan basıncını önemli oranda düşürdüğü ve hipertansiyon gelişimini önlediği klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır (47).

2.2.4.2. Farmakolojik Tedavi

JNC 7’de eğer yaşam tarzı değişiklikleri DM (Diyabetes Mellitus)’i ve KAH olanlarda başarısız olursa prehipertansiyonun farmakolojik olarak tedavi edilebileceği işaret edilmektedir (51). JNC 7 yayınlandıktan sonraki 4 yıl içinde prehipertansiyonun farmakolojik olarak tedavi edilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan valsartan ile yapılan çalışma sonucunda, anti hipertansif tedavi ile kan basıncı <140/90 mmHg altında tutulan veya asemptomatik yüksek riskli prehipertansif hastalarda, erken kardiyovasküler hastalık progresyonunun yavaşlatılabildiği veya hastalığın geriye döndürülebileceği gösterilmiştir (52).

The Recent Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) çalışmasında, prehipertansif hastalarda, kandesartanla tedavinin klinik hipertansiyona ilerleyişi önleyip önleyemeyeceği araştırıldı. Sistolik kan basıncı 130-139 ve/veya diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg olan hastalar iki gruba ayrılarak, 2 yıl süresince birine plasebo diğerine kandesartan (16 mg/gün) tedavisi verildi. ikinci yıldan sonra, iki gruptaki

hastalar sadece plasebo ile tedaviye 2 yıl daha devam etti. Temel sonlanma noktası, 2 ve 4 yıllık takipler sonrasında hipertansiyon gelişmesiydi. İki yıl sonrasında kandesartan tedavisi alan grupta, rölatif riskte %66 oranında düşüş, dört yılın sonunda ise (tek başına plasebo ile) ilk iki yılda kandesartan alan grupta rölatif riskte %16 azalma saptandı (53).

2.2.4.3. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yaşam tarzında uygulanacak değişiklikler yüksek kan basıncından korunmada önemlidir ve prehipertansiyon tedavisinin vazgeçilmezidir. Bu değişiklikler; kilolu veya şişman kişilerin vücut ağırlıklarının normale getirilmesi, fizik aktivitenin artırılması, diyetteki sodyum miktarının azaltılması, DASH diyeti ve diğer yöntemlerdir. Bu öneriler tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Yaşam tarzı değişiklikleri

Değişiklik	Tavsiye	SKB azalması dağılımı
<u>Kilonun azaltılması</u>	Normal vücut kilosuna inilmesi (VKI: 18,5-24,9 kg/m ²)	5- 20 mmHg/10kg
<u>DASH diyetinin uygulanması</u>	Sature ve toplam yağ miktarının azaltıldığı düşük yağlı günlük ürünler ve meyve sebzeden zengin beslenme	8-14 mmHg
<u>Diyetteki sodyumun kısıtlanması</u>	Günlük diyetle alınan sodyum miktarının 100 mmol'e kadar düşürün (2,4 g sodyum veya 6 g sodyum klorid)	2-8 mmHg
<u>Fiziksel aktivite</u>	Belirli bir hızda yürüme (haftanın çoğu gününde günlük en az 30 dakika) düzenli aerobik fiziksel aktivite	4-9 mmHg
<u>Alkol alımının Kısıtlanması</u>	Günde 2 taneden fazla olmayacak şekilde erkeklerde ve 1'den fazla olmayacak şekilde bayanlarda ve düşük kilolu bireylerde içkinin sınırlandırılması (örn: 24 oz bira, 10 oz şarap veya 3 oz 80 derece viski)	2-4 mmHg

2.2.4.3.1. Vücut Ağırlığının Azaltılması

Yapılan çalışmalarda kan basıncı ve kilo arasında pozitif ilişki olduğu kanıtlanmıştır ve hemen hemen yapılan pekçok klinik çalışmada da kilo vermenin kan basıncını azalttığı gösterilmiştir. On bir çalışmanın incelendiği bir meta analizde, verilen her bir kilonun sistolik 1.6 mmHg, diyastolik kan basıncını 1 mmHg azalttığı gösterilmiştir (54).

2.2.4.3.2. Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitedeki artış kilo vermenin oluşturacağı yarardan bağımsız olarak kan basıncında azalma sağlar ve tersine fiziksel aktivitede azalma yüksek kan basıncı için %30-50 oranında risk artışına neden olur (53,54). 27 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde aerobik egzersizin sistolik kan basıncını net 4 mmHg azalttığı bildirilmiştir. Fiziksel aktivite aynı zamanda kilo vermeyi kolaylaştırır ve verilen kilonun idamesini sağlar. Yapılacak olan egzersiz haftanın 3 ya da 4 günü, 30 ya da 45 dakika, orta şiddette olmalıdır. Tempolu yürüyüş, bisiklet sürmek, yüzmek gibi aerobik egzersizler yapılabilir. Egzersiz süresince kalp hızı minimum %50, maksimum %75 oranında artmalıdır (55).

2.2.4.3.3. DASH Diyeti

DASH diyetinin meyve, sebze, az yağlı süt ürünleri, az miktarda total-doymuş yağ ve kolesterolden oluşan bir diyet olup kabaca hububat, kümes hayvanları, balık, az miktarda kırmızı et, kuruyemiş ve az miktarda şeker bulunduran yiyecek ve içeceklerden oluştuğu söylenebilir. DASH diyeti %18 kcal oranında proteinden, %55 kcal oranında karbohidrattan ve % 27 oranında yağdan (%6 kcal doymuş, %13 kcal tekli doymuş ve %8 kcal çoklu doymuş yağ asitleri) oluşur. Yaklaşık 2100 kcal'lık DASH diyeti 500 mg/gün magnezyum, 1240 mg/gün kalsiyum, 4700 mg/gün potasyum, 31 g/gün lifli yiyecekler ve 150 mg/gün kolesterol içerir. Bu diyet hipertansiyonu olmayan bireylerde sistolik 3.5 mmHg ve diyastolik 2.1 mmHg'lık azalma sağlar (52,56).

2.2.4.3.4. Sodyum Alımı

Yüksek oranda tuz alımının yan etkisi kan basıncında yükselmedir. Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalar şişmanlık ve fazla tuz alımının hipertansiyon için önemli bir risk faktörü olduğunu destekler (57). TONE (Trials of Non-Pharmacologic Interventions in the Elderly) ve TOHP- 2 (Trial of Hypertension Prevention- 2) çalışma sonuçlarına göre Na alımının azaltılmasının hipertansiyonu önleyebildiği ve hipertansiyon insidansını %20 azaltabildiği bildirilmiştir. Her iki çalışmada da alınan sodyum miktarı yaklaşık olarak 100 mmol/gün'dür (58,59). Son yayınlanan kılavuzlarda tuz alımı (NaCl) 6 g/gün, sodyum (Na) alımı 100 mmol/gün (2400 mg) olarak sınırlandırılmıştır. Sodyum miktarı yüksek düzeyden orta düzeye indirildiğinde kan basıncının sistolik 2.1 mmHg azaldığı gösterilmiş, orta düzeyden düşük düzeye azaltıldığında ise kan basıncının sistolik 4.6 mmHg azaldığı gösterilmiştir. DASH diyeti ile birlikte sodyum da azaltıldığında normotansiflerde sistolik 7.1 mmHg, hipertansiflerde 11.5 mmHg düşüş sağladığı bulunmuştur (60). Genel olarak kabul edilen görüş düşük sodyumlu diyetin özellikle yaşlı, hipertansif veya Afrika kökenli Amerikalılarda düşük kan basıncı ile ilişkili olduğu şeklindedir (61).

2.2.4.3.5. Alkol Tüketimi

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek miktarda alkol alımı ile kan basıncı yüksekliği arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Alkol alımının azaltılması hem normotansiflerde hem de hipertansiflerde kan basıncında azalma sağlar (54). On beş randomize çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, alkol alımının azaltılmasının sistolik kan basıncında 3.31 mmHg, diyastolik kan basıncında 2.04 mmHg kadar azalma yaptığı belirtilmiştir (61). Ayrıca bu metaanalizde kısa ve uzun dönemde alkol alımının azaltılması arasında önemli bir fark olmadığı da ifade edilmiştir (61). Alkol alımının erkeklerde günde 1 oz (30 ml) yani 2 kadeh içki, kadınlarda ve kilosu az olan bireylerde 0,5 oz yani 1 kadeh içki den fazla olmaması gerektiği belirtiliyor. Bir kadeh 12 oz bira, 5 oz şarap, 1.5 oz 80 ayar liköre denktir (26,50).

2.3. Kan Basıncı Ölçümü

HT tanısı, belirli bir zaman aralığında, farklı zamanlarda yapılan birden çok KB ölçümüne dayanmalıdır. KB ölçümlerine başlamadan önce hastanın sessiz bir odada birkaç dakika oturması sağlanmalıdır. 1-2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalı ve ilk iki ölçüm birbirinden büyük ölçüde farklıysa, ek ölçümler yapılmalıdır. Standart bir manşon (35 cm uzunluğunda ve 12-13 cm genişliğinde) kullanılmalı, ancak şişman ve zayıf kollar için de, sırasıyla daha büyük ve daha küçük manşonlar bulunmalıdır. Çocuklarda daha küçük manşon kullanılmalıdır (62). Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşon kalp düzeyinde olmalıdır. Sırasıyla, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için, faz I ve V (kayboluş) Korotkoff sesleri kullanılmalıdır. Postural hipotansiyon sık rastlanılabilen veya bu durumdan kuşkulanan ileri yaştaki, diyabet ve diğer durumların bulunduğu hastalarda KB, ayakta pozisyon alındıktan 1 ve 5 dakika sonra ölçülmelidir. Kalp hızı nabız palpasyonu ile (en az 30 sn), oturur durumdaki ikinci ölçümden sonra ölçülmelidir (62). Ambulatuvar KB ölçümü ise şu durumlarda düşünülmelidir: Aynı veya farklı muayenehane ziyaretlerindeki ölçümlerde önemli değişiklikler saptanması, diğer yönlerden toplam KV riski düşük olan hastalarda, muayenehanede ölçülen KB'nın yüksek olması, muayenehane ve evde ölçülen KB değerleri arasında belirgin uyumsuzluk bulunması, ilaç tedavisine dirençten kuşkulandırılması, özellikle ileri yaştaki ve diyabetik hastalarda hipotansif epizotlardan kuşkulandırılması, gebe kadınlarda muayenehanedeki KB'da yükselme ve preeklampsisi kuşkusu olması (63).

2.4. Hipertansiyon Fizyopatolojisi

Arteriyel KB'nın yükselmesi, kalp debisi ve/veya sistemik vasküler dirençte artma sonucunda meydana gelir (64). HT'nun başlangıç dönemlerinde ve hafif HT'da kalp debisi, kalp hızı, sol ventrikül kontraktilitesinde ve periferik vasküler dirençte artma görülür. Bu dönemde hastada hiperkinetik hemodinami söz konusudur. HT tedavi edilmediğinde yıllar geçtikçe periferik vasküler dirençte artma ve kalp debisinde azalma ortaya çıkar, hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler (65). Esansiyel HT'nun fizyopatolojisinde sempatik aktivasyon, genetik, vasküler tonus, remodeling, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS), endotel disfonksiyonu, arteriyel sertlik vb. gibi birçok mekanizma önemli yer tutmaktadır (64,65)

HT hastalarında, total periferik vasküler direnç artmıştır ve bu artış, renal, splanknik, pulmoner, iskelet kası, koronerler gibi tüm damar yataklarında görülür. Kalp hızı normal bireylere göre artmış olmasına rağmen kardiyak indeks ve atım volümü genellikle normal veya düşüktür (66).

Tanımlanabilir bir nedenin bulunmadığı kan basıncı yüksekliği tablosuna, esansiyel, primer veya idiyopatik HT denir. Aslında nedenin tanımlanabilir olmadığı önermesi kısmen doğrudur, çünkü genetik varyasyonlar, genlerin aşırı veya eksik ekspresyonlarının kan basıncı fenotipinin belirlenmesi üzerine etkileri hakkında bir miktar bilgimiz vardır. Bu genetik alt yapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyo ekonomik durumu, çevresel, demografik ve metabolik pek çok faktörün etkilişimi ile kan basıncı değişiklikleri belirlenir (67). Obezite, insülin direnci, fazla alkol tüketimi, fazla tuz tüketimi, yaşlanma, sedanter yaşam, stres, düşük potasyum alımı ve düşük kalsiyum alımı gibi bir kaç faktör kan basıncı yüksekliğine katkıda bulunabilir. Bu faktörlerin birlikte bulunması ise aditif etkileşim oluşturur (68).

2.4.1. Genetik Yatkınlık

Genetik çalışmalarda HT ile en güçlü ilişkisi olduğu bulunan genler, renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) bileşenlerini ilgilendirmektedir. Bunlar, anjiyotensinojen, anjiyotensin dönüştürücü enzim, anjiyotensin-II tip 1 reseptörü ve beta-2 adrenerjik reseptördür. Bu genetik bozuklukların ortak noktası; artmış tuz ve su tutulumu ile sonuçlanan kalıtsal renal disfonksiyondur (51). Diğer genetik varyasyonlar tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Esansiyel hipertansiyon etiyolojisinde suçlanan genetik bozukluklar

Genetik mutasyon	Mekanizma
Glukokortikoid Resöptörleri	Artan Glukokortikoidler
Anjiotensinojen Gen Polimorfizmi	Artan Anjiotensinojen
SA Geni	Bilinmiyor
Lipoprotein Lipaz	İnsülin Rezistansı
Kalitsal Hiperaldosteronizm	Artan Mineralokortikoid Etki
Doğumsal Adrenal Sendrom	Artan Mineralokortikoid Etki
Liddle Sendromu	Hipopotasemi
Gitelman Sendromu	Hipopotasemi
Polikistik Böbrek Hastalığı	Böbrek Kistleri

2.4.2. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Esansiyel HT patofizyolojisinde bir diğer araştırma konusu da nöral mekanizmaların etkileridir. Volhard, esansiyel HT'nin başlangıcında santral sinir sisteminin (SSS) aktivasyonunun önemli bir rol oynadığını ileri sürerek, yüksek bazal kalp hızı, mental stres, egzersiz veya soğuk gibi uyarılara yanıt olarak kan basıncında ve plazma katekolamin düzeylerinde artışı gösteren pek çok çalışma yaptı. Bu aktivasyondan sorumlu mekanizmalar, bozulmuş baroreseptör otoregülasyonu, çevresel uyarılara hipotalamik yanıtta artış, böbreğin aferent sempatiklerinin stimülasyonu sonucu SSS adrenerjik yollarının aktive olması, torakolumbar sempatik aktivitenin artması gibi durumlardır (69).

2.4.3. Fetal Gelişim Döneminde Etkilenme

Brenner ve ark. 1988'de nefron sayısında azalma ile HT gelişimi arasında ilişki olduğunu ileri sürdüler. Keller ve ark. ise, otopsi çalışmaları sonucunda hipertansif bireylerin normotansiflere göre böbrek başına daha az glomerüle sahip olduklarını saptadılar. Bu verilerden yola çıkarak intrauterin dönemde nefron sayısını azaltan etmenler ile karşılaşılmasının HT gelişiminin nedeni olabileceği düşünüldü (70). Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya ve sonuçta glomerüler ve sistemik HT'ye neden olabilmektedir (71,72).

Glukokortikoidler hücrel ve moleküler düzeyde çeşitli proteinlerin ekspresyonunu etkileyerek fetal gelişim ve büyümede etkili olurlar. Hayvan modellerinde, fetal steroid düzeylerinde artış, böbrek nefron sayısında azalmaya, AT1 ve AT2 reseptörlerinde ise artışa yol açabilmektedir. Wadsworth ve ark.'da düşük doğum ağırlığı ile erişkin HT'si arasında ilişkiyi bildirmişlerdir (70).

HT endotelial nitrik oksit (NO) biyoaktivitesinde azalma ve oksidatif strese artışla karakterize endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir. Eldeki bilgiler, düşük doğum ağırlığı ile endotelial disfonksiyon arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Brawley ve ark. düşük protein almış fare yavrularında, endotel bağımlı ve bağımsız nitrik oksit (NO) aracılı vasküler dilatasyonun bozulduğunu göstermişlerdir (70).

2.4.4. Vasküler Aktivitede Artış

Stres sırasında kişisel farklarla beraber sempatik aktivite artar ve stresin devam etmesi ile ortaya çıkan vazokonstriksiyon damar hipertrofisi ile sonuçlanır. Buna bağlı olarak periferik direnç artar ve KB yükselir (73).

2.4.5. Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

RAAS vücutta homeostatik birçok olayda önemli rol oynayan hem dolaşımda hem de hücrel hiyerarşik organizasyon yapısında –COOH ucunu [Ang (1-8) (ANG II), Ang (2-8), (ANG III), Ang (3-8)) ANG IV]] veya NH₂ ucunu [Ang (1-7)] aktif hormonları oluşturan enzimlerle karakterize biyokimyasal bir ağdır (74).

Finlandiyalı fizyolog Robert Tigerstedt ve öğrencisi Bergman'ın 1878'de renin'i bulmalarından bu güne RAAS anlaşılması amacıyla pek çok araştırma yapılmıştır (73). Renin, böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanır ve karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni, anjiyotensin 1'e (A-I) çevirir. A-I'de en çok akciğerde bulunan ancak kalp ve sistemik damarlarda da üretilen anjiyotensin konverting enzim ile en güçlü formu olan A-II'ye dönüştürülür. Bu yol haricinde, kalp ve sistemik arterlerde Kimaz adı verilen bir serin proteaz ile alternatif olarak A-I'in A-II'ye dönüşümü sağlanır. A-II, G protein couplet AT1 reseptörleri üzerinden çeşitli hücresel yollarla hipertansiyon ve hedef organ hasarı gelişimine neden olur. Bunlar vazokonstriksiyon, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesi, vasküler enflamasyon, vasküler ve kardiyak remodeling ve aldosteron üretimidir. A-I'in başka metabolitleri de tanımlanmıştır ancak bunların klinik etkileri hakkında net bilgiler mevcut değildir (75).

2.4.6. Aşırı Sodyum Alımı

Tuz tüketimi yüksek olan toplumlarda HT sıklığının fazla olması, tuz kısıtlaması ile KB değerlerinde düşüş görülmesi ve tuzdan fakir diyetle beslenen ilkel toplumların diyetlerindeki tuz artırıldığında yüksek KB sıklığının artması, yüksek KB etiyolojisindeki tuz faktörünü ortaya koyan bilgilerimizdir (76,77). Geleneksel bilgilerimize göre, aşırı sodyum alınması sıvı hacmini ve ön yükü artırıp bu yoldan kalp debisini yükseltir ve sonucunda yüksek KB ortaya çıkar (76). Diyetle sodyum alınması primer HT patogenezi ile yakından ilişkilidir, ancak tek başına yeterli olmayan bir faktördür. Epidemiyolojik çalışmalar diyetle tuz alımının KB'da artışa ve HT prevalansına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (55,56). Hipertansif hastalarla yapılan rastgele yöntemli kontrollü çalışmalar, hastalar arasında büyük değişiklik bulunmakla birlikte, sodyum alımının günde yaklaşık 180 mmol'lik başlangıç düzeyinden (10,5 g sodyum klorür), 80-100 mmol (4,7-5,8 g sodyum klorür) azaltmanın KB'nı ortalama 4-6 mm Hg düşürdüğünü göstermektedir (47).

Sodyum kısıtlaması, diyet konusundaki diğer tavsiyelerle birlikte uygulandığında büyük antihipertansif etki gösterebilir ve KB'nı kontrol etmek için kullanılan antihipertansif ilaç dozunun ve sayısının azaltılmasına olanak sağlayabilir (48).

2.4.7. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, glukozun periferik dokularda, özellikle iskelet kaslarında kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bir bozukluktur (78). Açlık insülin düzeyi yüksek olanlarda, kontrol grubuna göre ileride HT gelişme riski 2-3 kat fazladır (79). Normal bireylerde insülinin, hem sempatik sinir sistemini aktive ederek vazokonstriktör hem de doğrudan vazodilatasyon etkisi vardır. Ancak sonuçta net etki, kan basıncını etkilememek veya hafif bir düşüşe yol açmaktır. Ancak, hipertansiflerde, insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır, bu nedenle vazodilatör etki ortaya çıkmaz ve insülin kan basıncı yükselmesine neden olur (80,81). İnsülin direnci, diyetle alınan tuza karşı kan basıncı duyarlılığını ve böbrekten tuz ve su tutulumunu artırır. Hücre içi kalsiyum ve sodyum düzeyi, sempatik sinir sistemi aktivitesi, endotelin salınımı, anjiyotensin II (A-II)'nin vazokonstriktör ve aldosteron salınımını uyarıcı etkileri artar, damar düz kas hücre proliferasyonu uyarılır, vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalır (75).

2.4.8. Atriyal Natriüretik Hormon

Periferde damar genişletici etkisi nedeniyle KB'ı düşürür. Atriyumlarda hacim genişlemesine cevap olarak sentezlenir. Sodyum attıran etkisi glomerüler filtrasyon hızındaki artış sonucudur. Afferent arteriyolü genişletir, efferent arteriyolü daraltır. Norepinefrin, Ang II, AVP gibi ajanlar tarafından daha önce daraltılmış damarlarda gevşeme yapar. Renin ve aldosteron salınımlarını baskılar (82).

2.4.9. Sigara

Sigara içmek KB ve kalp hızında, akut bir yükselmeye neden olur. Buna yol açan mekanizma, olasılıkla santral düzeyde ve sinir uçlarında sempatik sinir sisteminin uyarımıdır (83). Bu uyarım plazma katekolamin düzeylerinde artışa paralel olarak meydana gelen sistemik KB artışıdır (84). KB'daki artış, özellikle çok sigara içenlerde daha belirgin bulunmuştur.

2.4.10. Alkol Tüketimi

Alkol tüketimi ile KB düzeyleri ve HT prevalansı arasındaki ilişki toplumlarda doğrusal olarak artmaktadır (85). Alkol, antihipertansif ilaç tedavisinin etkisini azaltır; ancak bu etki, içilen miktarın yaklaşık % 80 azaltılması durumunda 1-2 hafta içinde, en azından kısmen geri döner. Alkol tüketimini azaltma çalışmalarında, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (85).

2.4.11. Obezite

Gözlemsel çalışmalardan elde edilen önemli miktarda kanıtlar, vücut ağırlığının doğrudan KB ile ilişkili olduğunu ve aşırı vücut yağının artmış KB'na ve HT'a yatkınlık oluşturduğunu belgelemektedir (86). Kilo vermenin obez hastalarda KB'nı düşürdüğüne, insülin direnci, diyabet, hiperlipidemi, SVH ve obstrüktif uyku apnesi gibi ilişkili risk faktörleri üzerinde yararlı etkileri olduğuna ilişkin kesin kanıtlar da bulunmaktadır (87). Mevcut çalışmaların bir meta-analizinde, ortalama 5,1 kg kilo kaybı ile ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncında meydana gelen azalma, sırasıyla 4,4 ve 3,6 mm Hg olarak bulunmuştur (86).

2.4.12. Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücreleri, vasküler kas tonusunu düzenleyen gevşeme ve kasılma faktörlerini sentezleyerek HT patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. Endotel bağımlı vazodilatasyonda birincil rolü NO oynar, ayrıca tanımlanmamış endotelial hiperpolarizan faktör ve prostasiklin de katkı sağlar. Endotelden kaynaklanan konstriksiyon faktörleri ise, endotelin 1, vazokonstriktör prostanoidler, A-II ve süperoksit anyonlarıdır. Fizyolojik koşullar altında bu iki yapı denge halinde bulunur. Bu denge hali HT, ateroskleroz, DM gibi hastalıklarda bozulur ve neticede damar ve hedef organ hasarları oluşur. Özellikle HT hastalarında NO biyoyararlanımının bozulması endotel aracılı vazodilatasyonun bozulmasına yol açar ve bu durum erken aterosklerozun belirtici olabilir. Endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi için uygulanan tedavi stratejileri HT hastalarında morbitide ve mortalitede azalma sağlayabilir (88).

2.5. Toplam Kardiyovasküler Riskin Hesaplanması

Hipertansiyon tedavisinde sadece kan basıncı değeri yerine “toplam kardiyovasküler riskin” belirlenmesi konusu 2003 ve 2007 Avrupa kılavuzlarında olduğu gibi 2013 Kılavuzunda da vurgulanmıştır. Burada üzerinde durulan önemli bir nokta kardiyovasküler risk hesaplanırken yaşa göre düzeltmelerin mutlaka göz önüne alınması gerekliliğidir. Gelecekteki kardiyovasküler riskin hesaplandığı SCORE gibisistemlerde belirlenen toplam kardiyovasküler risk “hastanın yaşına” çok bağımlıdır. Dolayısıyla aslında yaşlılarına göre yüksek riske sahip genç bir hastanın “mutlak risk” düzeyi düşük çıkabilmektedir. Aksine yaşlılarına göre “göreceli riski” düşük yaşlı bir hastada ise, hesaplanan “mutlak risk” yüksek bulunabilmektedir. Bu durumda, aslında tedavi verilerek riski azaltılabilecek genç bir hastaya toplam kardiyovasküler riski düşük çıktığı için tedavi verilmeyebilmekte ve hastanın uzun yıllar boyunca bu risk faktörüne maruz kalmasına yol açılabilmektedir (89).

2013 kılavuzunda Risk faktörü / hedef organ hasarı kategori sayısı 5’e çıkarılıp, hedef organ hasarı olmayıp 3 veya daha fazla RF varlığı ayrı bir kategori olarak tanımlandı. Normal KB kategorisi için risk vermekten vazgeçildi.

Tablo 6. Toplam kardiyovasküler risk sınıflaması

Diğer risk faktörleri , asemptomatik organ hasarı veya hastalık	Kan Basıncı (mm Hg)			
	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB $\geq$ 180 veya DKB $\geq$ 110
Başka RF yok		Düşük risk	Orta derecede risk	Yüksek risk
1-2 RF	Düşük risk	Orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk
$\geq$ 3 RF	Düşük – orta derecede risk	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, KBH evre 3 veya diyabet	Orta derecede – yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek – çok yüksek risk
Semptomatik KVH, KBH evre $\geq$ 4 veya OH/RF'leri- nin eşlik ettiği diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

2.6. Aortik Stiffness

Biyofizikte elastisite teorisi bir cisime uygulanan kuvvet ve meydana getirdiği deformasyonla ilgilenir (90). Birim alana düşen kuvvete ‘stress’denir. Meydana gelen deformasyonun orijinal haline oranına ise ‘strain’ adı verilir. Strain-stress ilişkisinin eğrisi elastik modulus olarak adlandırılır.

Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa ‘elastik’dir. Pek çok madde elastik bir katı ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddelerde oluşan deformasyon stresin büyüklüğüne ve oranına göre değişir. Bu maddeler ‘viskoelastik’ olarak adlandırılır ve arter duvarı işte bu büyük sınıfa dahildir.

Arteryal damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta (hacimde) meydana gelen değişiklik olarak temsil edilir. Aralarındaki ilişki lineer olmadığı için, verilen basınçtaki eğrinin eğimi elastisite veya tam tersi stiffness’ı yansıtır. Elastisite ve stiffness her ikisi de kalitatif terimlerdir. Kantitatif karşılıkları ‘kompliyans ve distensibilite’ dir. Arteryal stiffness damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.

KVS deki büyük damarların fonksiyonları arteryel stiffness, distensibilite ve kompliyansla değerlendirilebilir. Arteryel stiffness, damar duvarının sertliği yada katılığı olup genişleme kabiliyetindeki azalmayı gösterir. Distensibilite arter duvarının gerilebilirliğini ifade eder, kompliyans ise arterin genişleyebilme yeteneğini gösterir. Bu üç terimde arter duvarının elastiklik özelliklerini gösterir (91) ve rutin pratikte hatalı olarak sıklıkla birbirine yerine kullanılır.

2.6.1. Arteryel Stiffnessin Mekanizmaları

Arteryel stiffness 3 farklı mekanizma ile artar:

- i) Arter duvarındaki elastik yapının (elastik lifler) tahribatı
- ii) Endotel / düz kas mekanizmasının bozulması
- iii) Ortalama arteryel basınç da artış

Elastik yapının tahribatı, arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisiyle olur ve yaşlanmaya bağlı stiffness artışıdaki temel sebep bu mekanizmadır. İkinci mekanizma olan endotel/düz kas etkileşimi ise arteryal sistemin stiffnessını dinamik olarak kontrol eder ve müküler (conduit) arterlerdeki arteryel stiffnessin temel mekanizmasıdır.

Ortalama arteryel basınç artışı ise pasif etki olarak bütün arteryel sistemin stiffnessını artırır. Patolojik olarak arteryel stiffness oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Mediadaki düz kas tabakasının, aşırı üretilmiş ve düzensiz dağılmış hyalinize kollajenle yer değiştirmesi ve elastik dokunun kaybı söz konusudur .

Damar duvarının yapısal iskeletini oluşturan ve stabilizasyonunu sağlayan temel unsurlar ekstraselüler matrix (ESM) bileşenleri olan kollajen ve elastin adlı iki proteindir (92). Damarın esneklik ve sertliği bu proteinlerin yapım ve yıkımının dinamik olarak kontrol edilmesiyle düzenlenir.

Vasküler hücreler ve inflamatuvar hücreler (PMN ve makrofaj gibi) bu proteinleri yıkan kollajenazları (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazları (MMP-7 ve serin proteaz) üretirler. Bununla birlikte, inflamasyon gibi sitokin ve hücresel elementlerden

zengin bir ortam bu kontrolü bozarak aşırı anormal kollajen üretimine ve elastinde bozulmaya sebep olur (93).

Stiff damarların histolojik incelemesinde, intima tabakası içinde sitokinler, intraselüler adezyon molekülleri, growth faktör (TGF)-B, artmış matriks metalloproteinazlar, mononükleer hücreler ve makrofajlar, düz kas hücresi infiltrasyonu, artmış kollajen, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, anormal ve bozulmuş endotel hücreleri ortaya çıkarılmıştır (94,95).

Kollajen ve elastin de bozulma yapan mediatörler aynı zamanda endotel hücrelerine de etki ederek endotelial disfonksiyon gelişimine sebep olur, buda artmış düz kas tonusuna, damar endoteli hasarına yetersiz cevaba, akım aracılı dilatasyonda bozulmaya, anjiogenezisde azalmaya ve aterosklerotik plak gelişimine yol açar.

Anjiotensin-II (Ag-II) ve endotelin-1 gibi vazoaaktif ajanlar ve tuz arteriyel stiffnessde etkili olan diğer faktörlerdir. Ag-II, kollajen oluşumunu stimüle eder, elastin sentezini azaltır, damar hipertrofisini ve ESM remodellingini tetikler, oksidatif stresi artırır ve nitrikoksit üretimini deprese eder.

Diğer bir vazoaaktif ajan olan endotelin-1 ise güçlü vazokonstrüktif etkiye sahiptir ve damarlarda fibrotik etki yapar.

Diyetle alınan tuz, çeşitli etkilerle arteriyel stiffnessi artırır. Kollajen ve elastin üretimini stimüle eder, vasküler düz kas hücre tonusunu artırır, nitrik oksit üretimini azaltarak endotelial disfonksiyon yapar.

Metabolik sendromlu ve diyabetik hastalarda arteriyel stifnes artışının ortaya çıkması insülin resistansı ile arteriyel stiffness arasında pozitif bir ilişki varlığını düşündürmektedir. Kronik hiperglisemi ve kronik hiperinsülinemi, anjiotensin tip 1 reseptör ekspresyonunu ve lokal olarak renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonunu artırarak fibrozis ve hipertrofiye dolayısıyla da stiffness artışına yol açar (96).

Arteriyel stiffness, total mortalitenin bir göstergesi olmanın yanısıra; renal hastalık, stroke, demans, kalp yetmezliği ve miyokard enfarktusu gibi vasküler hastalıklar için de belirleyici öneme sahiptir (97). Son zamanlarda Safar ve ark. arteriyelstiffness'ın stressle ve istirahatte olan enerji tüketimine, yalnızca katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda yaşlılarda ortostatik hipotansiyon ve daha fazla nefes darlığı oluşumuna katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir (98). Arteriyel stifness ın genetik ile yakından ilişkili olduğuda bilinmektedir. Arteriyel stiffness ile protein ve hormonların yakından

ilişkili olduğu belirlenmiştir ve genetik polimorfizmin artmış arteriyel stiffness ile birlikteliği şaşırtıcı değildir.

Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, De Stefano ve ark. artmış kronik arteriyel nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir (99).

2.6.2. Arteriyel Stiffnessin Temel Prensibleri

Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur ve periferden yansıyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder fluktuasyonlar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. Arteriyel stiffness arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar (100). Bu ise nabız dalgasının perifere daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yansıyan dalga kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla superimpose olurlar ve sistolik basınç artar, öte yandan diastolik fluktuasyonların azalması nedeni ile kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç itibariyle, arteriyel stiffness artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur. Buda koroner perfüzyonun bozulmasına yol açar.

2.6.3. Arteriyel Stiffness Ölçüm Metodları

Arteriyel nabız dalgası analizinin gündeme geldiği ilk yıllardan beri nabız dalgası kaydı ve analizi uzun süre invaziv olarak yapılmıştır. Daha sonra, ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri teknolojik gelişmeler sayesinde çeşitli noninvaziv yöntemler ortaya çıkmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sonrası bu yeni yöntemlerin geçerliliği, ispatlandıktan ve artmış arteriyel stiffnessin önemi anlaşıldıktan sonra kullanımları daha yaygınlaşmıştır. Önceleri sadece araştırma amaçlı invaziv yöntemler kullanılırken, non-invaziv cihazlar sayesinde rutin muayene esnasında da arteriyel

stiffness değerlendirilmesi'nin önü açılmıştır. Arteriyel stiffness analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir:

a) Arteriyel stiffness saptanması

1. Bölgesel stiffnes
2. Lokal stiffness
3. Sistemik stiffness

b) Dalga refleksiyon (yansıyan nabız dalgası) analizi

Sistemik arteriyel stiffness sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilir, bunun tersine bölgesel ve lokal arteriyel stiffness arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radyal arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda non-invaziv cihaz kullanılmaktadır.

Tablo 7. Arteriyel elastisite indeksleri

Nabız Dalga hızı	Arteriyel segment boyunca yayılan nabızın hızı Uzaklık/zaman farkı(cm/sn)
Arteriyel Distensibilite	Basınç artışıındaki relatif çap değişimi $\text{Çap farkı/basınc farkı} \times \text{çap}$
Arteriyel Kompliyan	Sabit damar uzunluğunda verilen basınçtaki mutlak çap değişimi $\text{Çap farkı/basınç farkı}$
Elastik Modulus	Duvar materyalinin dahili elastik özellikleri $\text{Basınç farkı} \times \text{hacim/hacim farkı} \times \text{duvar kalınlığı}$
Aortik Stiffness beta index	$\ln(\text{SBP/DBP}) / \text{strain}$ ln: doğal bir logaritma

2.6.3.1. Arterial Stiffnessin Bölgesel Değerlendirilmesi

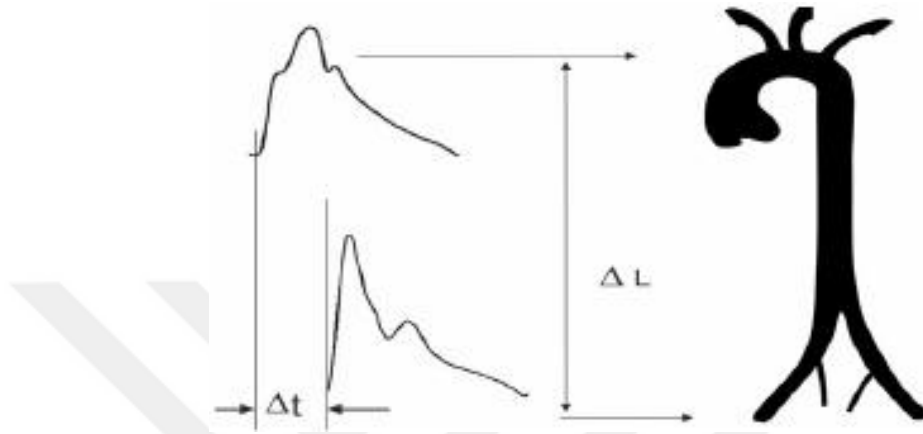
Bölgesel arteriyel stiffness saptanmasında en sık olarak aorta kullanılır, çünkü iki sebep den dolayı ilgilenilen major damardır: torasik ve abdominal aorta arteriyel tamponlama fonksiyonuna en büyük katkıyı yapar ve aortik pulse wave velosite (PWV) çok çeşitli populasyonlarda sonuçların bağımsız prediktörüdür (101). Bununla birlikte, bütün arteriyel alanlar değerlendirmede kullanılabilir. Bölgesel stiffness için kullanılan metod "Pulse wave velosite" ölçümüdür.

2.6.3.1.1. Nabız Dalga Hızı (Pulse Wave Velocity-PWV)

PWV arteriyel stiffnesin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilirliği yüksek ve arteriyel stiffness için gold standart olan noninvaziv bir yöntemdir. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm olup model olarak propagative (yayımcı) modele uymaktadır. Karotis-femoral PWV'nin epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir. Buna karşın brakiyal veya femoro-tibial PWV'nin son dönem böbrek yetersizlikli hastalarda bağımsız bir prediktör değeri bulunamamıştır (102). Karotis-femoral PWV ölçülürken genellikle sağ common karotis arteri ve sağ femoral arter kullanılır. Basınç, doppler ya da farklı dalgalar kullanılabilir (103,104). Dalgalar arasındaki mesafe(D) yüzeyel alana uyarlanmış olup kayıt alınan noktalar arasındaki mesafe ölçülerek hesaplanır. Böylece $PWV = D(\text{metre}) / t(\text{saniye})$ olarak hesaplanır. Yüzeyel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Çünkü ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Ölçümde hata payını en aza indirebilmek için araştırmacıların bu konuda birkaç önerisi vardır:

- 1) Karotis ve femoral ölçüm yapılan noktalar arasındaki mesafenin toplam ölçümü
- 2) Karotisteki kayıt noktası ile sternal çukur arasındaki mesafenin hesaplanıp bunun toplam mesafeden çıkarılması
- 3) Karotis sternal çukur arasındaki mesafenin sternal çukur femoral kayıt noktası arasındaki mesafeden çıkarılması (104).

Bazı kısıtlamaların vurgulanmasında fayda vardır. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obez, diyabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar vardır.



Şekil 3. PWV'nin hesaplanması. Δt (sn), ΔL (m)

2.6.3.1.2. Santral ve Periferik Nabız Basınçları

Brakial arterden ölçülen ve periferik basınçları gösteren sistolik nabız basınçlarıyla karotis arterden ölçülen ve santral basıncı gösteren basınçların birbirleriyle karıştırılmaması gerekmektedir. Periferik arterlerde refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Amplifikasyon fenomenine göre basınç dalgasının amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Bu yüzden genç hastalarda brakial arterler yoluyla ölçülen sistolik ve nabız basınçları santral basınçları daha yüksek gösterir (105).

2.6.4. Sistolik ve Diyastolik aplar ile Aortik Elastikiyet Parametrelerinin lümü

Bu yöntemle ölçüm yapılırken noninvaziv olarak tespit edilen iki önemli değişken dikkate alınır; kanın sistolde aortaya iletilmesi ile aort volümünde meydana gelen değişiklik ve ikinci olarak bu volüm değişikliğinin oluşturduğu basınç değişikliği. Bu lmler yapılırken eş zamanlı ölçülen sistolik ve diyastolik basının yanında MR, CT yada Ekokardiyografi ile ölçülebilen aortun sistolik ve diyastolik çapları gereklidir.

Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edilir. Her hasta icin aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edilebilir. Bu indeksler kullanılarak aortun elastik özellikleri olarak aşağıdaki parametreler hesaplanabilir.

Nabız basını (mmHg) = sistolik kan basını - diyastolik kan basını

Aortik strain (%) = 100. (AoS - AoD) / AoD

Distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³) = 2. (AoS - AoD) / nabız basını. AoD

Aortic stiffness index β = ln (SBP/DBP) / strain (ln: doğal bir logaritma)

Stefanidis ve arkadasları aortik stifnes indeks β ' nın yüksek doğruluk oranıyla invaziv metodlara benzer sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Tüm noninvaziv kardiyak görüntüleme yöntemleri (Ekokardiyografi, CT, MR) aortun farklı seviyelerinden çapraz kesitler alabilir. Bunula birlikte bu metodlardan hangisinin ön planda tercih edilmesi gerektiğiyle ilgili bilgi mevcut değildir.

2.6.5. Arteryel Stiffnesin Klinik Anlamı ve nemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteryel stifnes değerlerinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmisti (106). Yaşlı hasta popülasyonunda artmış aortik stifnes bilinç bozukluğunun bağımsız bir belirtecidir (107). Daha genç hastalarda ise artmış dalga refleksiyonları koroner arter hastalığını

gösterebilmektedir (108). Dalga refleksiyonları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile koreledir (109). Pulse pressure, ventriküler volüme dayanan basit bir arteriyel stifnes parametresidir, ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (110). Framingham çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı populasyonlarda pulse pressure koroner arter hastalığının bağımsız risk faktörü olarak gözlenmiştir (111).



Tablo 8. Arteriyel stifnesi etkileyen parametreler

1. Yas
2. Cinsiyet
3. Kardiyovasküler hastalıklar ve risk faktörleri
❖ Hipertansiyon
❖ Koroner arter hastalığı
❖ Periferik arter hastalığı
❖ Kalp yetmezliği
❖ Kardiyak sendrom X
❖ Endotelyal disfonksiyon
4. Endokrinolojik ve metabolik bozukluklar
❖ Diyabetes mellitus
❖ Bozulmuş glikoz toleransı
❖ Dislipidemi
❖ Metabolik sendrom
❖ Hipotiroidizm
❖ Hiperhomosisteinemi
5. Beslenme ve yaşam stili
❖ Yüksek oranda tuz tüketimi
❖ Obezite
❖ Sigara
❖ Kahve, kafein
❖ Kronik alkol tüketimi
❖ Sedanter yaşam tarzı
❖ 6. Diğer nedenler
❖ Genetik
❖ Menapoz
❖ Enflamasyon
❖ Son dönem böbrek hastalığı
❖ Uyku apne sendromu
❖ Ailesel aterosklerotik hastalık

2.6.7. Hipertansiyon ve Aortik Elastisite

HT ve azalmış aortik elastisite arasındaki ilişki daha önce pek çok kez ortaya konmuştur. Damar düz kas tonusunda artma, intima media kalınlaşması ve vazovazomlarda kan akımının azalması hipertansiyonla gelişen arteriyel stiffness mekanizmaları olarak kabul edilmektedir (112). HT azalmış arteriyel elastisitenin en önemli prediktörlerindendir. Bununla birlikte izole sistolik hipertansiyon ve artmış nabız basıncı da azalan arteriyel elastisitenin klinik sonuçlarındandır.

Bilindiği gibi yaşla birlikte HT prevalansı artar buna bağlı olarak da serebrovasküler ve KV olay sıklığı artar. Ortalama kan basıncının kronik artışı, çoğunlukla mediya tabakasında duvar kalınlığının artmasına yol açar. Arter duvarındaki kollajen ve elastin liflerin özelliklerinde değişiklikler oluşur ve arteriyel sertlik artışı gelişir. Hipertansiyonda kompensatuvar mekanizmalar devreye girer ki; bu mekanizmalar duvar stresini de artırır. Artmış periferik vasküler direnç ve artmış arteriyel sertlik kombinasyonu, yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyonun gelişmesine yol açar. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel stiffness değerlerinin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KV hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir (106).

2.7. Karotis İntima Media Kalınlığı (KIMK)

Karotis arter intima media kalınlığı yüksek rezolüsyonlu ultrason cihazlarıyla kolaylıkla değerlendirilir. Ateroskleroz ağırlıklı olarak intima tabakasının hastalığı olsa da otopsi çalışmalarında intima - media kalınlığı ile karotis aterosklerozu arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (113) ve karotis intima media kalınlığı ateroskleroz yükünü gösteren bir marker olarak kabul edilmiştir. Karotis intima media kalınlığı ile kardiyovasküler risk faktörleri (114), kardiyovasküler hastalığın prevalansı (115), anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığıyla (116) pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. KIMK subklinik aterosklerozu olduğu düşünülen ya da çeşitli risk sınıflamalarında orta düzeyde risk grubunda bulunan hastalarda tedavinin düzenlenmesi amacıyla şu an için araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

2.7.1. KIMK ve Kardiyovasküler Olaylar Arasındaki İlişki

Çeşitli prospektif büyük çalışmalarda artmış KIMK'nın miyokart infarktüsü, inme ve ölümlerde artışla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada artmış KIMK'nın bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur (117,118). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda ise artmış KIMK'nın tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

2.7.2. Klinik Uygulamada KIMK

Karotis intima media kalınlığı ile koroner ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki göz önüne alındığında hastaların risk değerlendirilmesinin yapılmasında ve özellikle çeşitli risk skorlamalarına göre orta risk grubunda bulunan asemptomatik bireylerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülebilir. Framingham risk skorlamasına bakıldığında burada yaş çok önemli iken aterosklerozun patogenezinde rol oynayan çeşitli kompleks durumlar göz ardı edilmektedir. Bu nedenle araştırmacılar kronolojik yaş yerine KIMK değerlerine göre hesaplanabilen vasküler yaş terimini önermektedirler (120,121). Bu tür yaklaşımla klasik Framingham risk skorlaması ile orta risk grubuna giren hastaların yaklaşık yarısının yüksek ya da düşük risk grubuna girdiği görülmüştür (120). KIMK'ı değerlendirirken dikkat edilmesi gereken birkaç önemli nokta vardır. Bunlardan belki de en önemlisi KIMK'nın tüm insanlarda standart bir değerinin olmadığı, KIMK değerlerini karşılaştırırken mutlaka yaş ve cinsiyetin göz önüne alınması gerektiğidir. Yine KIMK toplumlar arasında farklılık gösterebilir. Her ne kadar bildirilen ortalama KIMK değerleri arasında farklılıklar olsa da erişkinlerde 12 mm ve üzeri KIMK değerinin anormal olduğu kabul edilmektedir (122). Yıllık KIMK'daki artışın $\leq 0,03$ mm/yıl olduğu ve bunun üzerindeki bir artışın kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (123).

2.8. Yeni Biyobelirteç Olarak Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır (124).

Son yıllarda, hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (125).

Nötrofil/lenfosit oranının koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (126,127). ST yükselmeli miyokart enfarktüsü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde NLO'nun uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (128).

Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (129,130). inflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. Nötrofil/lenfosit oranı inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü adı verilmiştir. Artmış NLO'nun kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO ' da yükselmeye birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir (131,132).

Esansiyel hipertansiyonun nedeni multifaktöriyel olmakla birlikte, inflamasyon hipertansiyon patogeneğinde önemli derecede rol almaktadır (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popölasyonu

Çalışmaya 01 Ocak 2014-01 Temmuz 2014 tarihleri arasında kan basıncı 120-139 mmHg ve/veya 80-89 mmHg arasında olan prehipertansif 50 hasta ve 120/80 mmHg altında normotansif 50 hasta olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm bireyler bayan cinsiyetteydi. Çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Faköltesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve ayrıca çalışmaya alınan tüm kişilere çalışma ile ilgili detaylı bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin detaylı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca çalışmaya katılan tüm bireyler yaş, cinsiyet ve diğer kardiyak risk faktörleri açısından da sorgulandı. Hastalar çalışmaya çağrılmadan 15 gün öncesinde bilgilendirildi. Günlük tansiyon takibi yapılan bireyler takip sonuçlarına göre prehipertansif ve normotansif olarak iki gruba ayrıldı. Çalışma günü kan basınçları ölçülmeden önce hasta 5 dakika dinlendirildi. Son 30 dakika içinde kahve, çay ya da sigara içip içmedikleri soruldu. Her iki koldan kan basınçları ölçüldü, yüksek çıkan koldan takip eden ölçümler yapıldı. Her bireyde 15 dakika ara ile 3 ölçüm yapıp ortalaması alındı. Ölçümler civalı sfingomanometre ile yapıldı.

3.2. Çalışmanın Dışlanma Kriterleri

Bireyler çalışmaya alınırken izole prehipertansif-normotansif bireyler olmalarına dikkat edildi. Bu bağlamda;

- 1- Koroner arter hastalığı tanısı olmayan bireyler (Ayrıntılı anamnezde koroner arter hastalığı için risk taşıyan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır)
- 2- Kalp kapak hastalığı olan bireyler (minimal derecede mitral ve aort kapak yetmezliği olan bireyler hariç)
- 3- Kan basıncının 140/90 üzerinde olan bireyler
- 4- Normal sinüs ritmi dışında ritmi olan bireyler
- 5- Sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmuş bireyler
- 6- Sol ventrikül diyastolik fonksiyonu bozulmuş bireyler
- 7- Böbrek yetmezliği , karaciğer yetmezliği olan bireyler
- 8- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımı olan bireyler
- 9- Romatizmal ve kronik inflamatuvar hastalığı olanlar
- 10- Aktif enfeksiyonu olan bireyler
- 11- Hematolojik hastalığı olan bireyler
- 12- Diabetes mellitus tanısı olan bireyler (açlık kan glukozu 105 ve altında olan bireyler çalışmaya alındı)
- 13- Hiperlipidemisi olan bireyler
- 14- Aortu tutan sistemik hastalıklar (Marfan, Ehler-Danlos sendromu gibi) ve aort anevrizması olan bireyler
- 15- Konjenital kalp hastalığı olan bireyler
- 16- Sigara ve alkol içen bireyler
- 17- Stroke öyküsü olan bireyler çalışma kapsamı dışında tutuldu.

Dışlama kriterleri göz önüne alınarak hastalar iki gruba ayrıldı.

Grup 1: Normotansif 50 hasta

Grup 2: Prehipertansif 50 hasta

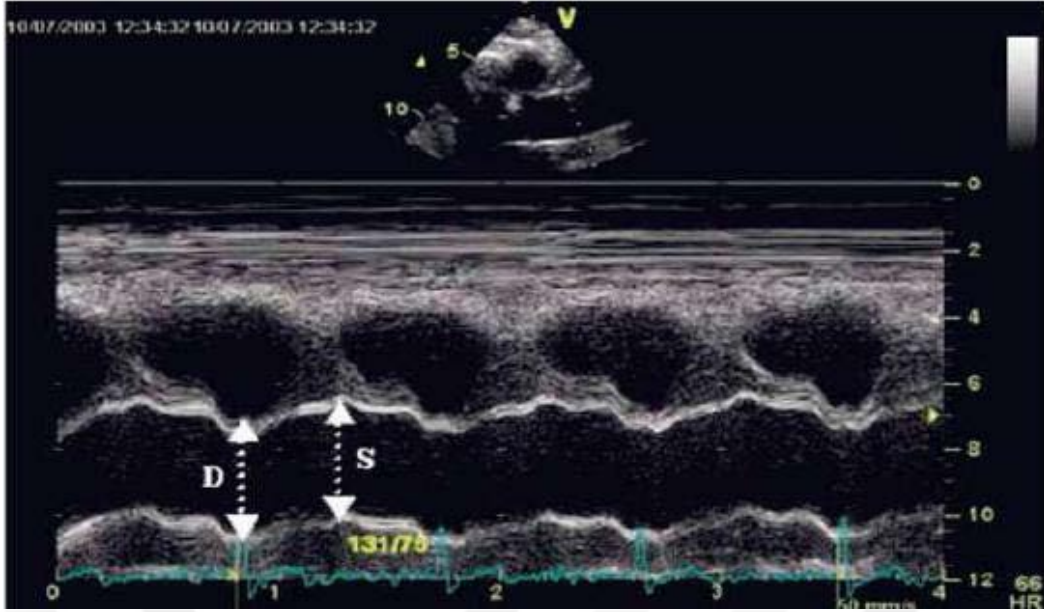
3.3. Transtorasik Ekokardiyografi

Tüm standart transtorasik ekokardiyografik ve doku Doppler ölçümleri hasta sol yanına yatar pozisyonda iken gerçekleştirildi. Standart ekokardiyografik ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Kılavuzlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Uygulama Philips IE33 (Bothell WA, USA) ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Görüntüler parasternal uzun ve kısa eksen ile apikal iki, dört ve beş boşluk görüntüde kaydedildi. Doppler kayıtları 100 mm/sn kayıt hızında gerçekleştirildi. Bütün ölçümler ardışık üç siklusta yapıldı ve bunların ortalamaları kaydedildi. Tüm Doppler ölçümleri, akım parametrelerinin solunumdan etkilenmemesi için ekspiryum sonunda gerçekleştirildi.

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonları için ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik fonksiyonları için ise doku Doppler ile E dalgası, A dalgası, E/A oranı, izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), izovolumetrik kasılma zamanı (İVKZ) , ET, Deselerasyon zamanı (DZ) ölçümü doku doppler görüntüleme (DDG) aktif hale getirilerek, apikal dört boşluk görüntüde, örneklem volüm sol ventrikül lateral duvarının mitral anulus ile kesiştiği noktaya yerleştirilerek yapıldı.

Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mode ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M mod asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı (Şekil8).

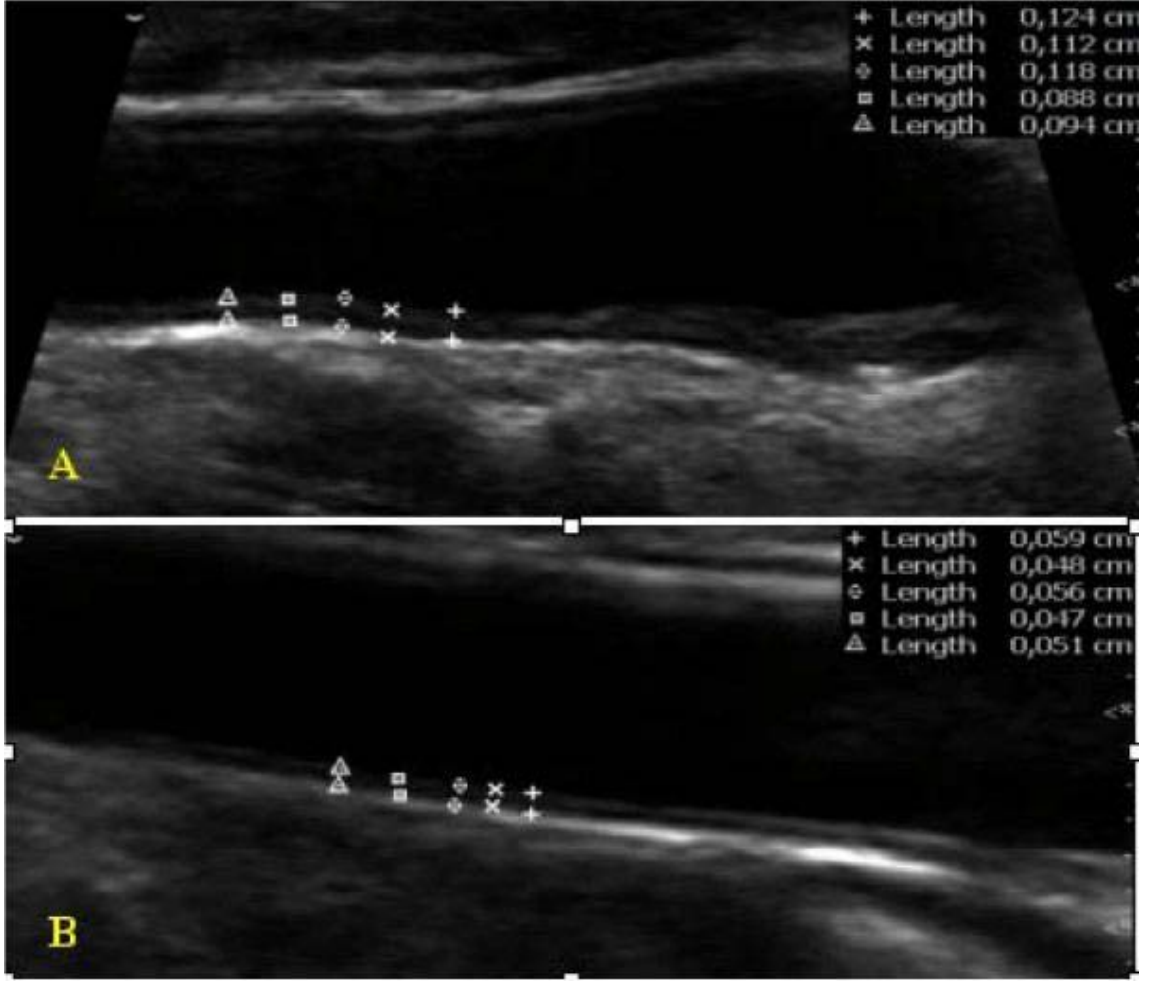
Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (Şekil 8). Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı. Aort elastik parametreleri aort fonksiyonunun göstergeleri olarak kabul edildi. Her hasta için aort sistolik (AoS) ve diyastolik (AoD) indeksleri sistolik ve diyastolik aort çaplarının vücut kitle indeksine bölümü ile elde edildi.



Şekil 4. Aortun sistolik v diyastolik çaplarının m-mode yöntemiyle ölçülmesi

3.4. KIMK Ölçümü

Hastalar supine pozisyonunda Vivid S6N cihazı kullanılarak sağ kommon korotis arter incelemesi yapıldı. Arterin yakın ve uzak duvarları transducere manipülasyon verilerek birbirine paralel olması sağlandı. Karotis bifürkasyonunun 1 cm proksimali hedef alındı. Longitudinal ekseninde arterlerin yakın ve uzak duvarlarının birbirlerine paralel olarak görülmesinden sonra görüntüler donduruldu. Ayrıntılı değerlendirme yapılabilmesi için görüntüler büyütüldü. İntima media kalınlığı 1 mm'lik mesafelerle 4 farklı noktalardan ölçülüp ortalaması alındı.



Şekil 5. Karotis intima mediya kalınlığı ölçümü (A: Kalınlaşmış intima mediya tabakası B: Normal intima mediya tabakası)

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmaya alınan tüm hastaların tam kan sayımı, total kolesterol (TOTAL-K), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K), VLDL kolesterol (VLDL-K), trigliserid, kreatinin, açlık kan şekeri değerleri ele alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmelerinde SPSS 17.0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) for windows programı kullanılmıştır. Sayısal (nicel) değişkenlerin tanımlanmasında ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanılmıştır.

Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında değişkenlerin normal dağılım gösterdiği shapiro- wilk normallik testi ile saptandı. ($p>0,05$). Çalışma grupları arasında değişkenlerin karşılaştırılmasında unpaired-T testi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmede anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Prehipertansiyon grubu ve normal grup için değişken parametreler arasında ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya 01 Ocak 2014 – 01 Temmuz 2014 tarihleri arasında Malatya ili genel popülasyonundan seçilen ve dahil olma kriterlerine uyan bayan cinsiyette 50 tane prehipertansif hasta ve kontrol grubunu oluşturan 50 tane normal bayan birey ele alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri gösterilmiştir. Sayısal değişkenler aritmetik ortalama $\pm$ standart deviasyon (SD) olarak gösterildi

	NORMOTANSİF (ORT $\pm$ SS)	PREHİPERTANSİF (ORT $\pm$ SS)	P DEĞERİ
Yaş (yıl)	41,6 $\pm$ 12,02	41,76 $\pm$ 12,28	0,94
Boy (m)	1,64 $\pm$ 0,62	1,61 $\pm$ 0,64	0,044
Kilo (kg)	59,18 $\pm$ 6	68,16 $\pm$ 11,21	0,001
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	21,83 $\pm$ 1,58	25,9 $\pm$ 3,18	0,001
Bel çevresi (cm)	92,36 $\pm$ 4,34	95,84 $\pm$ 4,88	0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	106,5 $\pm$ 7,74	129,72 $\pm$ 2,68	0,001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	69,8 $\pm$ 5,89	83,3 $\pm$ 3,84	0,001
Nabız basıncı (mmHg)	36,7 $\pm$ 7,45	46,4 $\pm$ 5,0	0,001
Ortalama kan basıncı (mmHg)	82,3 $\pm$ 5,54	98,77 $\pm$ 2,58	0,001
Kalp hızı (vuru/dk)	74,62 $\pm$ 11,94	73,46 $\pm$ 9,64	0,594
Glukoz (mg/dl)	85,7 $\pm$ 12,6	94,88 $\pm$ 9,64	0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,70 $\pm$ 0,11	0,81 $\pm$ 0,11	0,001
Trigliserid (mg/dl)	182,64 $\pm$ 21,82	196,5 $\pm$ 24,98	0,496
Total kolesterol (mg/dl)	182,94 $\pm$ 18,43	190,70 $\pm$ 20,80	0,051
LDL- Kolesterol (mg/dl)	81,94 $\pm$ 11,57	103,02 $\pm$ 10,56	0,005
HDL-Kolesterol (mg/dl)	43,14 $\pm$ 3,57	40,26 $\pm$ 3,10	0,001
VLDL-Kolesterol (mg/dl)	30,44 $\pm$ 4,94	30,52 $\pm$ 4,73	0,056

Çalışmaya dahil edilen normotansif hastaların yaş ortalaması $41,6 \pm 12,02$ iken, prehipertansif hastaların $41,76 \pm 12,28$ idi. Normotansif hastaların sadece % 4' ü (2 birey) pre-obez ($25-29,99 \text{ kg/m}^2$) iken, prehipertansif hastaların %40' ı (20 hasta) pre-obez di. Prehipertansif hastaların %16' sında (8 hasta) VKİ 30 kg/m^2 den fazla olup obez kategorisine girmektedir. Hastaların bel çevresi ortalaması normotansiflerde $92,36 \pm 4,34$, prehipertansiflerde $95,84 \pm 4,88$ ölçüldü. Normotansif grubun SKB ortalaması $10,6 \pm 7,74$ DKB ortalaması $69,8 \pm 5,89 \text{ mmHg}$ saptandı. Aynı şekilde prehipertansif grupta SKB ortalaması $129,72 \pm 2,68$ DKB ortalaması $83,3 \pm 3,84$ saptandı. Ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,001$). Nabız basıncı normotansif grupta $36,7 \pm 7,45$ iken prehipertansif grupta $46,4 \pm 5,0$ olarak ölçüldü. İki grup arasında nabız basıncı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p:0,001$). Hasta grupları arasında glukoz ve kreatinin değer ortalamaları açısından anlamlı fark saptanırken ($p:0,001$), total kolesterol ve trigliserid değer ortalamaları açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p:0,051$; $p:0,496$).

4.2. Ekokardiyografik Veriler

Hastalar ekokardiyografik olarak aortun elastik özelliklerini hesaplamak amacıyla aortun sistolik ve diyastolik çapı, diyastolik yetmezlik parametreleri ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu açısından değerlendirildi. Saptanan değerler Tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hasta gruplarının ekoardiyografik verileri

	NORMOTANSİF (ORT±SS)	PREHİPERTANSİF (ORT±SS)	P DEĞERİ
AoSÇ (mm)	27,66±1,67	30,76±17,7	0,001
AoDÇ (mm)	24,30±1,54	27,04±1,72	0,001
SoVDÇ (mm)	42,70±3,96	44,88±3,69	0,001
SoVSÇ (mm)	25,48±2,27	27,22±3,08	0,001
İVSK (cm)	0,81±0,10	0,97±0,095	0,001
ADK (cm)	0,75±0,092	0,90±0,10	0,001
DZ(msn)	154,88±8,42	179,12±12,45	0,005
EZ (msn)	184,64±20,30	224,04±15,30	0,77
İVGZ (msn)	85,78±7,63	96,34±7,22	0,001
İVKZ (msn)	72,42±8,10	80,80±7,61	0,001
E (cm/sn)	80,97±9,96	76,40±8,96	0,018
A (cm/sn)	54,24±9,02	68,77±10,04	0,001
E/A	1,50±0,15	1,12±0,14	0,001
DSV(ml)	93,90±5,59	100,82±7,68	0,001
SSV (ml)	32,22±4,63	37,54±5,36	0,001
EF(%)	65,79±3,48	63,90±3,00	0,062
SoVKİ(gr/m2)	61,24±10,98	77,12±16,26	0,006
SoAVİ (ml/m2)	22,94±2,34	30,74±2,51	0,001

AoSÇ: Aortik sistolik çap, **AoDÇ:** Aortik diyastolik çap, **SoVDÇ:** Sol ventrikül diyastolik çap, **SoVSÇ:** Sol ventrikül sistolik çap, **İVSK:** interventriküler septum kalınlığı, **ADK:** Arka duvar kalınlığı, **DZ:** Deselerasyon zamanı, **EZ:** Ejeksiyon zamanı, **İVGZ:** İzovolumetrik gevşeme zamanı, **İVKZ:** İzovolumetrik kasılma zamanı, **E :** Mitral akım erken diyastolik velosite, **A :** Mitral akım geç diyastolik velosite, **DSV:** Diyastol sonu volüm, **SSV:** Sistol sonu volüm, **SoVKİ:** Sol ventrikülkütle indeksi, **SoAVİ:** Sol atrium volüm indeksi

Hasta grupları aortik çaplar açısından karşılaştırıldığında normotansif grupta AoÇ ortalaması 27,66±1,67, prehipertansif grupta 30,76±1,77 mm olarak hesaplandı. Her iki grup arasında AoS açısından anlamlı fark vardı (p:0,001). AoD normotansif grupta 24,30±1,54 , prehipertansif grupta 27,04±1,72 olarak ölçüldü. Aynı şekilde AoD açısından anlamlı fark mevcuttu (p:0,001)

Prehipertansif ile normotansif grup sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından değerlendirildi. İki grup arasında E/A, SoVKİ ve SoAVİ açısından istatistiksel olarak fark saptandı (sırasıyla p:0,001; p:0,006; p:0,001).

Ekokardiyografik olarak hesaplanan aortik elastikiyet parametreleri aortik strain, elastikiyet ve stiffnes (sertlik) açısından hasta grupları karşılaştırıldı. Normotansif

grupta aortik strain açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta grupları arasında AoS ile AoD arasında anlamlı fark olmaması strain açısından farklılık olmamasına neden oldu. Aortik distensibilite(elastikiyet) açısından değerlendirildiğinde normotansif grup ile prehipertansif grup arasında anlamlı fark gözlemlendi (p:0,001). Aortik stiffness (sertlik) her normotansif gruptan prehipertansif gruba göre daha düşük izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Aortun elastikiyet parametreleri açısından grupların karşılaştırılması Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların aortun elastikiyet parametreleri açısından karşılaştırılması

	NORMOTANSİF (ORT±SS)	PREHİPERTANSİF (ORT±SS)	P DEĞERİ
Aortik strain(%)	13,89±3,55	13,83±2,87	0,922
Aortik distensibilite (cm ² .dyn-1)	7,83±2,50	6,03±1,40	0,001
Aortik stiffness	3,94±0,26	4,14±0,21	0,001

4.3. KIMK Kalınlığı Değerlendirmesi

Ultrasonografik olarak yapılan ölçümlerde KIMK normotansif grupta 0,55± 0,065, prehipertansif grupta 0,73±0,097 olarak ölçüldü. İki grup arasında KIMK açısından anlamlı derecede fark saptandı (p:0,001)

Tablo 12. Gruplar KIMK açısından karşılaştırılması

	NORMOTANSİF (ORT±SS)	PREHİPERTANSİF (ORT±SS)	P DEĞERİ
KIMK (mm)	0,55±0,065	0,73±0,097	0,001

KIMK: Karotis intima media kalınlığı

4.4. Nötrofil Lenfosit Oranı Açısından Değerlendirme

Normotansif grupta NLO $2,44\pm0,27$, prehipertansif grupta $2,94\pm0,45$ olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,004$). Diğer dikkat çeken nokta normotansif grupta nötrofil değeri prehipertansif gruba göre daha az saptandı. Lenfosit değerinin kan basıncının artması ile azalması diğer ilgi çeken noktaydı.

Tablo 13. Grupların NLO açısından karşılaştırılması

	NORMOTANSİF (ORT $\pm$ SS)	PREHİPERTANSİF (ORT $\pm$ SS)	P DEĞERİ
N	4,49 $\pm$ 0,54	5,14 $\pm$ 0,65	0,001
L	1,85 $\pm$ 0,18	1,76 $\pm$ 0,21	0,001
NLO	2,44 $\pm$ 0,27	2,94 $\pm$ 0,45	0,004

N: Nötrofil , **L:** Lenfosit, **NLO:** Nötrofillenfosit oranı

4.5. Korelasyon Analizleri

Normotansif grup ile prehipertansif grup ayrı ayrı değerlendirildi. KIMK , ASİ, NLO'daki artışın kan basıncı yüksekliğine paralel olarak arttığı saptandı. VKİ , Kan şekeri, kolesterol ve kreatinin deki artışın KIMK, ASİ ve NLO'daki artışla ilişkili olup olmadığına bakıldı.

Prehipertansif grupta aortik distensibilitenin SKB, DKB ve nabız basıncı'nda ki artış ile ters orantılı olarak azaldığı ve bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (SKB; $p:0,02/r:-0,424$)(DKB; $p:0,016/r:-0,338$)(NB; $p:0,000/r:-0,487$). Aynı şekilde aortik stifness SKB ve NB ile pozitif korelasyona sahipken, DKB ile negatif korelasyona sahip bulundu (SKB; $p:0,03/r:0,308$)(DKB; $p:0,011/r:-0,357$)(NB; $p:0,001/r:0,439$). Burada dikkat çekici nokta NB' ndaki artışın SKB'ndaki artıştan daha çok aortun elastikiyet ve sertliğini etkilediğiydi. Diğer parametrelerin aortun elastikiyet parametreleri ile ilişkili olabileceği ama bu ilişkinin istatistiksel olarak anlam ifade etmeyeceği sonucuna varıldı.

Prehipertansif grupta KIMK ile kan basıncı , VKİ, glukoz, kreatinin ve kolesterol açısından anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. SKB deki artışın NLO' daki artış ile aynı

yönde artışa neden olduğu izlendi, ilişki derecesi anlamlıydı . (p:0,17/r:0,337). Diğer parametreler ile NLO arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

NLO ,ASİ ve KIMK arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Aortik distensibilite ve stiffness daki artışın KIMK ve NLO artışı ile pozitif yönde korelasyona sahip olduğu izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlam ifade etmemekteydi. KIMK deki artışında NLO ile aynı yönde olduğu, anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

Tablo 14. Prehipertansif hasta grubunda aortun elastikiyet parametreleri, NLO , KIMK ile VKİ, kan basıncı düzeyleri, glukoz, kreatinin arasındaki ilişki

		VKİ	SKB	DKB	NB	GLU	KOL	HDL	LDL
Aortik Strain	Korelasyon katsayısı	,052	-,154	-,027	-,061	-,064	-,119	,123	,015
	P değeri	,725	,287	,850-	,672	,660	,412	,393	,916
Aortik Distensibilite	Korelasyon katsayısı	,172	-,424	-,338	-,487	,083	-,116	,197	,090
	P değeri	,708	,002	,016	,000	,567	,421	,171	,534
Aortik stiffness	Korelasyon katsayısı	,054	,308	-,357	,439	-,070	,075	,252	,036
	P değeri	,708	,03	,011	,001	,629	,605	,078	,803
KIMK	Korelasyon katsayısı	,389	,053	,173	-,105	,431	,069	-,023	,193
	P değeri	,005	,717	,229	,468	,002	,633	,875	,179
NLO	Korelasyon katsayısı	-,076	,337	,190	,035	-,042	-,023	,063	,108
	P değeri	,598	,017	,186	,811	,770	,872	,662	,455

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **NB:** Nabız basıncı, **GLU:** Glukoz, **KOL:** Kolesterol, **HDL-K:** HDL-kolesterol, **LDL-K:** LDL-kolesterol, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **KIMK:** Karotis intima media kalınlığı

Tablo 15. Prehipertansif grupta NLO, ASİ ve KIMK arasındaki ilişki

		KIMK	NLO
Aortik Strain	Korelasyon katsayısı	-,040	,135
	P değeri	,781	,350
Aortik Distensibilite	Korelasyon katsayısı	,019	-,008
	P değeri	,897	,958
Aortik stiffness	Korelasyon katsayısı	-,114	-,122
	P değeri	,429	,400
NLO	Korelasyon katsayısı	-,125	
	P değeri	,388	

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **KIMK:** Karotis intima media kalınlığı

Normotansif grup kendi içinde değerlendirildi. Buna göre aortun elastikiyet parametreleri, KIMK, ASİ' nin VKİ, kan basıncı düzeyleri, glukoz, kolesterol, kreatinin düzeyleri ile pozitif yada negatif korelasyon gösterdiği ancak bu korelasyonun anlamlı olmadığı sonucuna varıldı. Aynı şekilde NLO, ASİ ve KIMK arasındaki korelasyonunda anlamlı olmadığı görüldü. Normotansif hasta grubunda korelasyon analizi Tablo 16 Ve Tablo 17'de gösterilmiştir.

Tablo 16. Normotansif hasta grubunda aortun elastikiyet parametreleri, NLO , KIMK ile VKİ, kan basıncı düzeyleri, glukoz, kreatinin arasındaki ilişki

		VKİ	SKB	DKB	NB	GLU	KOL	HDL-K	LDL-K
Aortik Strain	Korelasyon katsayısı	-,003	-,043	-,284	,179	,003	-,092	-,012	,270
	P değeri	,986	,766	,146	,213	,986	,572	,935	,058
Aortik Distensibilite	Korelasyon katsayısı	-,085	-,489	,016	-,521	-,013	-,196	-,094	,264
	P değeri	,556	,521	,912	,052	,930	,272	,515	,064
Aortik stiffness	Korelasyon katsayısı	,061	,245	,016	,242	-,049	,016	-,043	,213
	P değeri	,672	,086	,910	,091	,736	,910	,756	,138
KIMK	Korelasyon katsayısı	,167	,027	,204	-,133	-,150	,085	,346	,010
	P değeri	,245	,851	,155	,357	,298	,559	,014	,943
NLO	Korelasyon katsayısı	-,015	-,086	-,038	-,059	,077	-,299	,355	,188
	P değeri	,916	,554	,793	,684	,597	,055	,011	,191

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SKB:** Sistolik kan basıncı, **DKB:** Diyastolik kan basıncı, **NB:** Nabız basıncı, **GLU:** Glukoz, **KOL:** Kolesterol, **HDL-K:** HDL-kolesterol, **LDL-K:** LDL-kolesterol, **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **KIMK:** Karotis intima media kalınlığı

Tablo 17. Prehipertansif grupta NLO, ASİ ve KIMK arasındaki ilişki

		KIMK	NLO
Aortik Strain	Korelasyon katsayısı	-,117	,205
	P değeri	,420	,153
Aortik Distensibilite	Korelasyon katsayısı	,002	,189
	P değeri	,990	,189
Aortik stiffness	Korelasyon katsayısı	,008	-,173
	P değeri	,955	,230
NLO	Korelasyon katsayısı	,268	
	P değeri	,060	

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, **KIMK:** Karotis intima media kalınlığı

4.TARTIŞMA

Hipertansiyon izole bir hastalık olarak veya metabolik sendromun bir parçası olarak kabul edilebilir. Hipertansiyon, post menopozal kadınlarda oldukça sıktır ve bu dönem kadınlarda KV hastalıklar için riskli bir dönemdir. Metabolik sendrom, hipertansif kişilerde KV risk açısından bağımsız bir öngördürücüdür. Kadınlardaki tüm KV hastalıklarının neredeyse yarısının metabolik sendromla ilişkili olduğu söylenebilir (32).

Yakın geçmişte yapılan az sayıda vaka içeren küçük çaplı çalışmalardan elde edilen verilere göre prehipertansiyon'un KVH riskini arttırdığı ve hedef organ hasarı yapabileceği bildirilmektedir (26). Ayrıca prevalansının yüksek olması ve her geçen gün giderek artması, erken tanı konulup tedavi edilmediği takdirde hipertansiyona ilerlemesi nedeniyle ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Prehipertansif hastaların normotansiflere göre daha kilolu olduğu daha fazla insülin direnci, diabetes mellitus ve metabolik sendrom ve lipid profili bozuklukları bulunduğu aşıkardır (134).

Bir çok çalışmada prehipertansif grubun vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi ortalamalarının normotansif gruptan daha yüksek olduğu saptanmıştır (135). Bizim çalışmamızda normotansif bayanlarda VKİ $21,83 \pm 1,58 \text{ kg/m}^2$, prehipertansif bayanlarda VKİ $25,9 \pm 3,18 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlı olarak saptanmıştır. Aynı şekilde normotansif bayanlarda bel çevresi $92,36 \pm 4,34 \text{ cm}$, prehipertanif bayanlarda ise $95,84 \pm 4,88$ olarak saptanmıştır.

Dislipidemi ve hipertansiyon birlikteliği sık görülmekle beraber dislipideminin hipertansiyonun etyolojisinde oynadığı rol net değildir. Aterojenik dislipidemi hipertansiyonu bazı mekanizmalar ile ortaya çıkarabilir. Ateroskleroz, büyük arterlerde yapısal bozukluklar ve elastisite kaybına neden olabilir (136). Hiperlipidemi, endotel

disfonksiyonuna neden olarak hipertansiyonu ortaya çıkarabilir (137,138). Ayrıca dislipidemi renal mikrovaskülatürde hasar yaparak hipertansiyona neden olabilir (139). 2005 yılında Sesso ve arkadaşları tarafından yapılmış bir başka çalışmada orta ve ileri yaşta 16.130 kadında hipertansiyon ve dislipidemi ilişkisi incelenmiştir; sonuç olarak kadın popülasyonunda hipertansiyonun ortaya çıkışı ile özellikle HDL-kolesterol düzeyi ve total kolesterol/HDL-kolesterol oranının ilişkisi ortaya konmuştur (140).

Lipit profili açısından prehipertansif grup ile normotansif grup karşılaştırıldığında; yapılan çalışmaların neredeyse tamamında total kolesterol ve LDL-K ortalaması prehipertansif grupta daha yüksek, HDL-K ortalaması ise anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (141). Triglicerit düzeyi ise Erdoğan ve ark.nın yaptığı çalışma dışındakilerde prehipertansif grupta daha yüksek bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda da normotansif bayanlarda LDL-K $81,94 \pm 11,57$, prehipertansif bayanlarda LDL-K $103,02 \pm 10,56$ olarak bulunmuş olup aradaki fark anlamlıydı. Aynı şekilde HDL-K normotansif bayanlarda $43,14 \pm 3,57$, prehipertansif bayanlarda $40,26 \pm 3,10$ olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlam ifade etmekteydi. Prehipertansif bayanlarda total-K ortalaması $190,70 \pm 20,80$, normotansif bayanlarda ise $182,94 \pm 18,43$ olarak saptandı. Her iki grup arasında trigliserid düzeyleri açısından fark saptanmadı.

Prehipertansiflerdeki DM oranına bakıldığında farklı sonuçlar bulunmuştur. Chrysohoou ve ark.nın yaptığı çalışmada DM prevalansı hipertansif grupta %14, prehipertansif grupta % 5, normotansif grupta %3 ($p < 0.01$) olarak saptanmış olup prehipertansif grupta normotansiflere göre daha yüksek olarak bulunmuştur (142). Oysaki Qureshi ve ark.nın yaptığı çalışmada ise DM oranı prehipertansif grup ile normotansif grupta aynı oranda (%1) bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda ise prehipertansif bayanlarda glukoz değeri $94,88 \pm 9,64$ mg/dl, normotansif bayanlarda ise $85,7 \pm 12,6$ mg/dl saptanmış olup aradaki fark anlamlıydı.

Hipertansiyonun patogenezinde enflamatuvar mekanizmalar da rol oynamaktadır. Sesso ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada, normotansif kadınlarda serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ile hipertansiyonun ortaya çıkışı arasında güçlü ve pozitif bir korelasyon saptanmıştır. İnterlökin-6 (IL-6) ve CRP düzeylerinin artışı endotelde nitrik oksit (NO) azalmasına bu da dolaylı olarak vazomotor regülasyonun bozulmasına ve hipertansiyonun ortaya çıkışına neden olmaktadır. (143,144) Nitekim Sesso ve arkadaşlarının 2006 yılında yapmış oldukları bir diğer çalışmada 400 normotansif kadında IL-6 ve CRP gibi önemli iki parametrenin hipertansiyonun ortaya çıkışındaki rolü belirgin olarak ortaya konmuştur (145).

NLO kardiyovasküler hastalıklar için yeni kullanılmaya başlanmış prediktif değeri olan bir belirteçtir (146). Yüksek NLO düzeyi artmış kardivasküler olay riski ile bağımsız ilişkilidir. Ölüm, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı riski ve hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (147) Sunbul ve ark.nın 166 hasta (83 hasta dipper, 83 hasta non-dipper hipertansiyon) üzerinde yaptığı bir çalışmada non-dipper grupta NLO dipper gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Literatürde non-dipper ve dipper hipertansiyon NLO açısından birbiriyle karşılaştırılmış fakat prehipertansif grup çalışmalara dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda prehipertansif bayanlarda normotansif bayanlara göre daha yüksek NLO saptanmıştır. Buna göre prehipertansif bayanlarda NLO ortalaması $2,94 \pm 0,45$, normotansif bayanlarda ise $2,44 \pm 0,27$ olarak bulundu. aradaki fark anlamlıydı. Bu sonuçlar kan basıncı artışı ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki olduğunu, bu durumun prehipertansif kadınlarda bile gözlenebileceğini işaret etmektedir.

Karotis intima mediya kalınlığı, hem intimal aterosklerotik süreç hakkında hem de mediyal hipertrofiyi de içine alan karotis arterlerdeki morfolojik değişimler hakkında bilgi verir . Avrupa Kardiyoloji Derneği' nin son yayınlanan kılavuzunda ise, KİMK' nin 0.9 mm den büyük olması hipertansif hastalarda hedef organ hasarı olarak kabul edilmiştir (148) Manios ve arkadaşlarının prehipertansif hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada KİMK normotansiflere göre daha yüksek bulunmuştur (149). Bizim çalışmamızda da buna benzer bir durum söz konusudur. KİMK prehipertansif bayanlarda $0,73 \pm 0,097$, normotansif bayanlarda ise $0,55 \pm 0,065$ olarak saptanmıştır. Her ne kadar Avrupa kardiyoloji derneği iprehipertansif kadınlardaki uç organ hasarı sınırı olarak KİMK değerini 9 mm vermiş olsa da, prehipertansif grupta KİMK değeri anlamlı şekilde artmaktadır.

Bilindiği gibi arteriyel sertlik; damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (150). Arteriyel sertliğin , HT ve DM gibi bir çok hastalıkta mortalite ve morbiditeye katkı yaptığı ve bağımsız prediktif değere sahip olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (151). Çelik ve arkadaşlarının genç prehipertansiflerde yaptığı bir çalışmada normotansiflere göre daha düşük aortik strain ve distensibilite, önemli ölçüde daha yüksek arteriyel sertlik saptanmıştır (152). Bizim çalışmamızda iki grup aortik gerilim açısından değerlendirildiğinde anlamlı bir fark saptanmadı. Aortik elastikiyet prehipertansif bayanlarda $6,03 \pm 1,40$ olup normotansif gruba $7,83 \pm 2,50$ göre daha düşüktü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aortik sertlik normotansif grupta $3,94 \pm 0,26$,

prehipertansif grupta $4,14 \pm 0,21$ olarak saptandı. Normotansif bayanlarda aortik sertlik daha az saptandı ve iki grup arasında aortik sertlik açısından anlamlı fark bulunmuştur.

Literatürde karotis intima media kalınlığı, aortik stiffnes ve NLO'nın birbiriyle karşılaştıran ve aralarındaki ilişkiyi sorgulayan fazla sayıda çalışma yoktur. Öztürk ve arkadaşlarının Behçet hastaları üzerine yaptığı bir çalışmada NLO ve KIMK arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (153). Bizim çalışmamızda prehipertansif bayan hastalarda KIMK, aortik stiffness ve NLO arasında pozitif korelasyon olduğu fakat anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varıldı.

Çalışmamızda prehipertansif bayanlarda LDL-K, HDL-K ve VKİ değerleri normotansif bayanlara göre daha yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Bu üç parametrenin ASİ, KIMK ve NLO'yu pozitif yönde etkileyeceği beklenebilir. Ancak yaptığımız korelasyon analizlerinde sadece VKİ ile KIMK arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gözlemlendi. Yani her iki grup arasında farklı olarak gözlenen lipid parameterleri ve VKİ ile ASİ, KIMK ve NLO arasında belirgin bir ilişki saptanmamış olması bu değişkenler açısından sadece kan basıncını bağımsız bir parameter olarak ileri çıkartmaktadır. oikare önemli bir parameter olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın kısıtlı yönleri: Hasta sayısının az olması ve kesitsel bir dizaynı olması çalışmanın en önemli kısıtlı yönleridir. Ayrıca her iki grubun bazı parametreler (örn VKİ..) yönünden farklı olması bir diğer önemli faktördür. Ancak yaptığımız korelasyon analizlerinde bazal olarak farkı saptanan parametlerin ASİ, KIMK ve NLO üzerine bağımsız olarak etkileyici olmadığını saptadık.

6. SONUÇ

Bayan prehipertansif ve normotansif hastaları aortun elastikiyet özellikleri , KIMK ve NLO açısından karşılaştırdığımız çalışmada prehipertansif hastalarda aortik stifness, KIMK ve NLO normotansiflere göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca her üç parametre kendi aralarında karşılaştırılmış ve gerek normotansif grupta gerekse prehipertansif grupta aralarında pozitif korelasyon olmasına rağmen anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Aortik stifness, KIMK ve NLO'yu etkilecek diğer faktörler (kreatin, glukoz, VKİ, kolesterol) her iki çalışma grubunda her bir grupta ayrı ayrı korelasyon analizi yapılmış ve bu faktörler ile aortik stifness, KIMK ve NLO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonucun oluşmasında çalışmamıza diyabetik hipertansif ve böbrek yetmezliği olmayan hasta grubunu dahil etmememizin rolü vardır. Çalışmamız izole prehipertansif grubu normotansif grupla karşılaştırması açısından önemlidir.

7.ÖZET

Giriş ve Amaç:

Prehipertansif hastalar normotansif hastalara göre belirgin artmış kardiyovasküler riske sahiptirler. Prehipertansif hastalarda aşık hipertansiyon gelişimi engellenerek kardiyovasküler risk artışının önüne geçilebilir. Prehipertansif hasta grubu daha önce yapılan çalışmalarda ele alınan hasta grubuna göre daha geniş bir hasta grubunu içermekte olup, çalışmanın populasyon üzerine faydasının daha fazla olacağı kanısına varmak mümkündür. Prehipertansiyon tanısının belirlenmesi, toplumda yaşam boyu hipertansiyon gelişme riskinin anlaşılmasına ve kardiyovasküler komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olmaktadır. Hastalık gelişimi multifaktöriyel olmakla birlikte ateroskleroz ve inflamasyon bilinen en önemli nedenlerdendir. Aortun elastik özellikleri, karotis arter intima media kalınlığı ve inflamasyonda yeni bir belirteç NLO'YA bakılarak hastalığın şiddetini anlamak mümkündür.

Materyal ve Metod:

Çalışmaya Malatya ili genel populasyonundan seçilen kan basıncı 120/80 mmHg ile 139/89 mmHg arasında olan bayan cinsiyette prehipertansif 50 hasta ve 120/80 mmHg altında normotansif olan 50 hasta olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin detaylı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Her iki koldan kan basınçları ölçüldü, yüksek çıkan koldan takip eden ölçümler yapıldı. Sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp hızları not edildi. Ekokardiyografik olarak aortun elastik özellikleri(aortik diensibilite, aortik stiffness, aortik strain) ni hesaplamaya yönelik aortun sistolik ve diyastolik çapları ölçüldü. Ayrıca bütün hastaların LVSC, LVDÇ, IVS, PW, EDV,

ESV, E, A, E/A, EF ölçümleri alındı. Ultrasonografik yöntemle KIMK ölçüldü. Tam kan sayımı yapıldı. Buradan çıkan sonuçla nötrofil ve lenfosit sayıları ve NLO hesaplandı.

Bulgular:

Her iki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Prehipertansif grupta yaş ortalaması $41,76 \pm 12,28$, normotansif grupta ise $41,6 \pm 12,02$ olarak saptandı. Hastaların hepsi bayandı. Prehipertansif grupta aortik stifness indeksi $4,14 \pm 0,21$ normotansif grupta $3,94 \pm 0,26$ saptandı. Prehipertansif grupta KIMK $0,73 \pm 0,097$ normotansif grupta ise $0,55 \pm 0,065$ olarak hesaplandı. Bir diğer parametre olan NLO prehipertansif grupta $2,94 \pm 0,45$ normotansif grupta $2,44 \pm 0,27$ idi. Aortik stifness, KIMK ve NLO arasında pozitif korelasyon olmakla birlikte anlamlı değildi. Aynı ayrı gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde bu 3 parametre ile kreatinin, glukoz, kolesterol, VKİ arasında pozitif yönde ilişki olduğu ama istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

Sonuç:

Prehipertansif hastalar ile normotansif hastaları aortik stiffness, KIMK ve NLO açısından karşılaştırdığımız çalışmada edindiğimiz sonuç hastalarda prehipertansiyon gelişimi ile birlikte ekokardiyografik, ultrasonografik ve biyokimyasal ölçümlerle hastalığın şiddetini, artmış kan basıncı ile olan ilişkisini saptamak ve erken tanı ile aşikar hipertansiyon gelişimini önlemek olduğuydu.

8. SUMMARY

Introduction and Objective:

Prehypertensive patients have a more increased overt cardiovascular risk when compared to normotensive ones. In prehypertensive patients, the increased cardiovascular risk can be avoided by preventing the overt/apparent development/emergence of hypertension. The prehypertensive patient population comprises a larger group of patients in comparison to the one discussed in the previously conducted studies, and it is possible to be of the opinion that the study in question will be of more use to the population in this respect. Establishing the diagnosis of prehypertension allows for understanding the risk of a lifetime development of hypertension within the society and for minimizing the cardiovascular complications. Apart from the fact that the development of the disease is multifactorial, atherosclerosis and inflammation are the major known causes of the disease. It is possible to understand the severity of the disease by taking into consideration the elastic properties of the aorta, the carotid artery intima-media thickness (CIMT) and the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) , a new determinant for inflammation.

Material and Method

Selected from the general population of the city of Malatya, a total of 100 patients, 50 of whom were female prehypertensive patients whose blood pressure ranged between 120/80 mmHg and 139/89 mmHg and 50 of whom were normotensive patients with blood pressure below 120/80 mmHg, were incorporated in the study. The detailed history of all the individuals involved in this study were received, and their physical examinations were also performed. Their blood pressures were measured from both

arms, and the follow-up measurements were performed on the arm with the highest BP. The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure, the average/mean BP and heart rates were taken down. The systolic and diastolic diameters of the aorta to calculate echocardiographically the elastic properties of the aorta (aortic distensibility, aortic stiffness, aortic strain) were measured.

Separately, the LVSC, LVDÇ, IVS, PW, EDV, ESV, E, A, E/A, and EF measurements of all the patients were made. KIMK was measured via ultrasonography. The complete blood count (CBC) was performed. The number of neutrophiles and lymphocytes along with the NLR were calculated according to the result obtained from these measurements.

Findings:

No statistically significant difference was determined in terms of the demographic characteristics between both of the groups. The mean age in the prehypertensive patient population was $41,76 \pm 12,28$, whereas in the normotensive population, it was determined as $41,6 \pm 12,02$. All the patients were female. The aortic stiffness index was determined as $4,14 \pm 0,21$ in the prehypertensive population and as $3,94 \pm 0,26$ in the normotensive one. The KIMK in the prehypertensive population was calculated as $0,73 \pm 0,097$, while in the normotensive one, it was $0,55 \pm 0,065$. Another parameter, NLR was $2,94 \pm 0,45$ in the prehypertensive population and $2,44 \pm 0,27$ in the normotensive one. The correlation among the aortic stiffness, KIMK and NLR, despite being positive, proved to be insignificant. It was concluded that when the separate populations were evaluated within themselves, there was a positive correlation among creatinine, glucose, cholesterol and BMI along with these 3 parameters; however, this was found to be statistically insignificant.

Result:

The result we acquired in our study where we compared the prehypertensive patients with the normotensive ones in terms of their aortic stiffness, KIMK and NLR suggested that with the development of prehypertension in the patients, the severity of the disease and its relevance with the increased blood pressure (BP) needed to be determined through echocardiographic, ultrasonographic and biochemical

measurements and the development of overt hypertension required to be prevented through early diagnosis.



9. KAYNAKLAR

1. Pimenta E, Oparil S. Prehypertension: epidemiology, consequences and treatment. *Nature Reviews Nephrology* 6. 2010;21-30.
2. Karaman M, Balta S, Ahmet AY S, Cakar M, Naharci I and Demirkol S et al. The Comparative Effects of Valsartan and Amlodipine on vWf Levels and N/L Ratio in Patients with Newly Diagnosed Hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2013;35:516-522.
3. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA*. 1999;281:634–639.
4. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. 1999; 99: 2434 – 2439.
5. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic Properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. 1992;13:1040 -1045.
6. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal Plus Medial Thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399- 1406.
7. O’Leary DH, Polak JF. Intima- Media Thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol*. 2002; 90: 18- 21.

8. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney and brain as target organs in hypertension. *Current Problem of Cardiology. Hypertension*. 2003; 28: 156- 93.
9. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275: 1571-1576.
10. Andros V. Uncontrolled blood pressure in a treated, high-risk managed care population. *Am J Manag Care*. 2005; 11: 215-219.
11. Hipertansiyon tanımı ve sınıflandırması. (<http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k03.html>).
12. Holden E. The sphygmography: Its Physiological and Pathological Indications. Philadelphia, Post anulus : Lindsay and Blakiston 1874
13. Comroe JH. Exploring the Heart: Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure, New York, Norton, 1983.
14. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2413-2446.
15. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R . Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 287:1003-1010.
16. NICE clinical guideline Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. Issue date: August 2011
17. Kannel WB, Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Failure Rewiev*. 2000; 5: 167-173.
18. Burt VL, Cutler JA, Higgins M. Trends in the prevelance, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population: data from health examination surveys. *Hypertension*. 1995; 26: 60-69.
19. Onat A, Doğan Y, Uyarel H. Erişkinlerimizde kan basıncı ve kontrol altında tutulması yönünde gelişme. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002; 30: 749-57.

20. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality results from the Framingham Study. *Cardiology*. 1992; 81(4-5):291-298.
21. Erdine S, Acar Türk E, Cordan J, Soydan Ğ, Lülecı C, Değer N ve ark. Türkiye Hipertansiyon Haritası, İstanbul 1993.
22. Onat A. TEKHARF Çalışması 2001 Yılı Takibi Kısmi Sonuçları: Erişkinlerimizde Kan Basıncı ve Kontrol Altında Tutulması Yönünde Gelişme. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2000; 30: 748-757.
23. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, Derici Ü, Karatan O and Turgan C et al. Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension*. 2005; 23:1817-1823.
24. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H and Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003; 289:2363-2369.
25. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ. Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*. 2002; 360:1347–1360.
26. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289:2560-72.
27. Feibach NH, Hebert PR, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B et al. Prospective study of high blood pressure and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol*. 1989;130:646-654.
28. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Chien S, Alderman MH et al. Gender differences in left ventricular anatomy, blood viscosity and volume regulatory hormones in normal adults. *Am J Cardiol*. 1991;68:1704-1708.
29. Weir RJ. Hypertension secondary to contraceptive agents. In: Amery A, Fagard R, Lijnen P, Staessen J, eds. Hypertensive Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Treatment. Boston, Mass: Martinus Nijhoff Publishers; 1982:612-628.

30. Sealey JE, Thaler I, Rubattu S, James GD, August P, Itskovitz I. Gross activation of the renin-aldosterone system in normal women by endogenous estradiol (E2) and progesterone (P4) without perturbation of electrolyte homeostasis. *J Hypertens.* 1992;10(suppl 4): S48. Abstract.
31. Conen D, Ridker PM, Buring JE, Glynn RJ. Risk of cardiovascular events among women with high normal blood pressure or blood pressure regression: prospective cohort study. *BMJ.* 2007;335:432.
32. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999;159:1104–1109.
33. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena MG. Metabolic syndrome affects cardiovascular risk profile and response to treatment in hypertensive postmenopausal women. *Hypertension.* 2008;52:865-872.
34. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Report by the Management Committee. *Lancet.* 1980;1:1261-1267.
35. Anastos K, Charney P, Charon RA, Cohen E, Jones CY, Marte C et al. Hypertension in women: what is really known? The Women's Caucus, Working Group on Women's Health of the Society of General Internal Medicine. *Ann Intern Med* 1991;15:287-293.
36. Kitler ME. Differences in men and women in coronary artery disease, systemic hypertension and their treatment (Editorial). *Am J Cardiol.* 1992;70:1077-1080.
37. Kaplan NM. The treatment of hypertension in women. *Arch Intern Med.* 1995;155:563-567.
38. Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am. Fam. Physician.* 2003;67: 67-74.
39. Seedat YK., Manica G, Chalmers J, Julius S, Saruta T, Weber M et al. *Manual of Hypertension.* London: Churchill Livingstone. 2002: 623-634.
40. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *J Am Med Assoc.* 1996; 275:1571–1576.
41. The ALLHAT Officers, Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The

Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997.

42. Pickering T, James GD, Boddie C, Hrashfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA*. 1988; 259:225-228.

43. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, Parati G, Pomidossi G, Ferrari A, Gregorini L, Zanchetti A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet*. 1983; 2:695-698.

44. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005;19: 801-807.

45. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure monitoring and risk of cardiovascular disease: a population based study. *Am J Hypertens*. 2006; 19:243-250.

46. Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş , Altun B ve ark. Türk Hipertansiyon Prevelans Çalışması. 2003; 25-44.

47. Svetkey LP. Management of Prehypertension. *Hypertension*. 2005;45: 1056- 1061.

48. Zhang Y, Lee ET, Devereux RB, Yeh J, Best LG, Fabsitz RR, Howard BW et al. Prehypertension, diabetes, and cardiovascular disease risk in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2006; 47: 410-414.

49. Borghi C, Dormi A, Ambrosioni E, Gaddi A. Relative role of systolic, diastolic and pulse pressure as risk factors for cardiovascular events in the Brisighella Heart Study. *J Hypertens*. 2002; 20: 1737-1742.

50. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA. Prevalence and trends of prehypertension and hypertension in United States: National Health and Nutrition Examination Surveys 1976 to 2000. *Med Sci Monit*. 2005;11: 403- 409.

51. Soydam Ş. Hipertansiyonla İlgili TEKHARF Çalışması Verileri ve Yorumu. In: Onat A. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. 2005; 60- 71.

52. Duprez DA, Florea ND, Jones K, Cohn JN. Beneficial effects of valsartan in asymptomatic individuals with vascular or cardiac abnormalities: the DETECTIV Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 835- 839.

53. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelsan EL, Kacirolu N et al; The Recent Trial of Preventing Hypertension Study Investigators. Feasibility of Treating Prehypertension with an Angiotensin Receptor Blocker. *N Engl J Med*. 2006; 354: 1685- 1697.

54. Apel LJ. Lifestyle Modification as a Means to Prevent and Treat High Blood Pressure. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14: 99–102

55. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of Aerobic Exercise on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med.* 2002;136: 493- 503.
56. Miller ER, Erlinger TP, Young DR, Jehn M, Charleston J, Rhodes D et al. Results of the Diet, Exercise, and Weight Loss Intervention Trial (DEW-IT). *Hypertension* 2002; 40: 612- 618.
57. He J, Whelton PK, Appel LJ, Charleston J, Klag MJ. Long-Term Effects of Weight Loss and Dietary Sodium Reduction on Incidence of Hypertension. *Hypertension.* 2000; 35: 544- 549.
58. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, Phase II. *Arch Intern Med.* 1997;157: 657–667.
59. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate W, Ettinger W, Kostis JB et al.(Collaborative Research Group). Efficacy of sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: Main results of the randomized, controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). *JAMA.* 1998; 279: 839–846.
60. Paul R. Conlin Dietary modification and changes in blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2001;10: 359- 363.
61. Whelton PK, Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI. Effects of Alcohol Reduction on Blood Pressure. *Hypertension.* 2001; 38: 1112- 1117.
62. Sega R, Cesana G, Bombelli M, Grassi G, Stella ML, Zanchetti A et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni. *J Hypertens.* 1998; 16:1585-1592.
63. Modesti PA, Morabito M, Bertolozzi I, Massetti L, Panci G, Lumachi C et al. Weather-related changes in 24-hour blood pressure profile: effects of age and implications for hypertension management. *Hypertension.* 2006; 47:155-161.
64. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis. Ed: Braunwald E In: Heart Disease. 6th Edition . W.B. Saunders Company. 2001; 941-71.
65. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J.*1994; 127: 906-913.
66. J. Mayet, A.Hughes. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart.* 2003; 89: 1104–1109.

67. Harrap SB. Blood pressure Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, Post anulus: WB Saunders; 1999:ch.4
68. Carretero OA, Oparil S. Clinical Cardiology: New Frontiers Essential Hypertension Part I: Definition and Etiology. *Circulation*. 2000;101:329-335.
69. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. *J Hyperten*. 2008; 26: 381-391.
70. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. *AJP- Regu Physiol*. 2006; 290: R1-R10.
71. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM et al. Fetal, Infant, and Childhood Growth and Adult Blood Pressure A Longitudinal Study From Birth to 22 Years of Age. *Circulation*. 2002;105:1088-1092.
72. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1994;23:171-175.
73. Enar R. Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Hipertansiyon. 2007: 730-739
74. Campbell DJ. Tissue renin–angiotensin system: sites of angiotensin formation. *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 1987; 10: 1-8.
75. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. Clinical Hypertension. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994; 47-108
76. Blake GH. Primary hypertension: The role of individualised therapy. *Am Fam Physcian*. 1994; 50: 138-146.
77. Braunwald: Heart Disease. 5th Ed. USA, 1997.
78. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S. Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, and Blood Pressure Role of Age and Obesity. *Hypertension*. 1997;30: 1144-1149.
79. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, Stern MP. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. *Hypertension*. 1992; 20:38-45.
80. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension*. 1993;21:129-35.
81. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension*. 1997;29:700-705.

- 82.** Prins BA, Biesiada E, Levin ER. Natriuretic peptides and hypertension. *Cur Opin Ne-plirol Hypertens.* 1996;5:170.
- 83.** Groppelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992; 10: 495-499.
- 84.** Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994; 90:248–253.
- 85.** Puddey IB, Beilin LJ, Rakie V. Alcohol, Hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol.* 1997; 2:159–170.
- 86.** Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol.* 1991; 1:347-362.
- 87.** Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003; 42:878-884
- 88.** Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.* 2000;55: 221-232.
- 89.** Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2012;33:1635–1701.
- 90.** Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864-2869.
- 91.** Nichols WW, O'Rourke M: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, ed 4. London, Arnold. 1998;54:401.
- 92.** Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2007;116:148-304.
- 93.** Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW, Iguchi A. Glycation cross-links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia.* 2001;44(4):433-436.

- 94.** Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status affect on artery stiffness: a prospective study. *Hypertens Res.* 2006;29:673–678.
- 95.** Nickenig G, Roling J, Strehlow K, Schnabel P, Böhm M. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation.* 1998;98(22):2453-2460.
- 96.** Lehmann ED, Gosling RG, Sönksen PH. Artery wall compliance in diabetes. *Diabetic Medicine.* 1992; 9:114 –119.
- 97.** Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens.* 2001;14:798–803.
- 98.** Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation.* 2003;107:2864-2869.
- 99.** Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H et al. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension.* 2000;36(4):477-483.
- 100.** Gow BS: The influence of muscular smooth muscle on the viscoelastic properties of blood vessels; in Bergel DH(ed): Cardiovascular Fluid Dynamics London Academic Press. 1972:66-97.
- 101.** Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 2005;45:592–596.
- 102.** Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM et al. Assessment of artery distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension.* 1995;26:485–490.
- 103.** Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortol LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension.* 2000;35:637–642.
- 104.** London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of artery wave reflections. *Hypertension.* 1992;2:10–19.
- 105.** Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of artery stiffness during beta adrenergic stimulation. *J Hypertens.* 2004;22:511–517.

- 106.** Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M. Arteryl stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens.* 2005;23:1211–1216.
- 107.** Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R et al. Arteryl stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2004;109:184–189.
- 108.** Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002;20:2407–2414.
- 109.** Benetos A, Safar M, Rudnichie A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* 1997;30:1410–1415.
- 110.** Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease: the Framingham heart study. *Circulation.* 1999;100:354–360.
- 111.** Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects.70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:2046–2050.
- 112.** Safar ME, Girerd X and Laurent S. Structural changes of large conduit arteries in hypertension. *J Hypertens.*1996;14:545-555
- 113.** Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.*1981;74:1399–1406.
- 114.** Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Effect of exercise on aortic input impedance and pressure wave forms in normal humans. *Circ Res.*1981;48(3):3434-3436.
- 115.** Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness:a populationbased ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.*1991;229:225– 231.
- 116.** Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG et al. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation.*1998;98:1504-1509.
- 117.** Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart.* 2004;90:1286-1290.

- 118.** Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179:325-231.
- 119.** Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.
- 120.** Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437.
- 121.** Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin Cardiol*. 2004;27:388-392.
- 122.** Stein JH. Carotid intima-media thickness and vascular age: you are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:686-689.
- 123.** Jacoby DS, Mohler IE, Rader DJ. Noninvasive atherosclerosis imaging for predicting cardiovascular events and assessing therapeutic interventions. *Curr Atheroscler Rep*. 2004;6(1):20-26.
- 124.** Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1996;78:945-948.
- 125.** Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;105:186-191.
- 126.** Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. 2012;63:213-217.
- 127.** Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;110:621-627.
- 128.** Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglues M, Celik T, Gunebakmaz O et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. *Int J Cardiol*. 2013;168:1154-1159.
- 129.** Birkenhager AM, van den Meiracker AH. Causes and consequences of a non-dipping blood pressure profile. *Neth J Med*. 2007;65:127-131.

130. Liu M, Takahashi H, Morita Y, Maruyama S, Mizuno M, Yuzawa Y et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:563–569.
131. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in endorgan damage. *J Hypertens Suppl*. 2003;21:17–23.
132. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Blunted sleeptime relative blood pressure decline increases cardiovascular risk independent of blood pressure level – the “Normotensive Non-dipper” paradox. *Chronobiol Int*. 2013;30:87–98.
133. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I et al. . Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens*.(Greenwich) 2013;15:7–13.
134. Kaplan NM. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1381-1383.
135. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
136. Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*. 2003;139:761-776.
137. Rubba P, Mancini M. Lipit-lowering treatment: effects on endothelial dysfunction. *Curr Opin Lipidol*. 1995;6:348-353.
138. Pearson TA, Swan HJ. Lipit lowering: the case for identifying and treating the high- risk patient. *Cardiol Clin*. 1996;14:117-130.
139. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, Baigent C et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2084-2091.
140. Sesso HD, Buring JE, Chown MJ, Ridker PM, Gaziano JM. A prospective study of plasma lipit levels and hypertension in women. *Arch Intern Med*. 2005; 165:2420-2427.
141. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, Lee ET, Best LG, Russel M et al. Cardiac and Systemic Hemodynamic Characteristics of Hypertension and Prehypertension in Adolescents and Young Adults. *Circulation*. 2007; 115: 221-227.

142. Chrysoshoou C, Pitsavos C, Panagiotakos DB, Skoumas J, Stefanadis C. Association Between Prehypertension Status and Inflammatory Markers Related to Atherosclerotic Disease. *AJH*. 2004;17:568–573.
143. Verma S, Anderson TJ. The ten most commonly asked questions about endothelial function in cardiology. *Cardiol Rev*. 2001;9:250-252.
144. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003;107:398-404.
145. Sesso HD, Wang L, Buring JE, Ridker PM, Gaziano JM. Comparison of IL-6 and C-reactive protein for the risk of developing hypertension in women. *Hypertension*. 2007;49:304-310.
146. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102:653–657.
147. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45: 1638-1643.
148. Campuzano R, Moya JL. Endothelial dysfunction and intima-media thickness in relation to cardiovascular risk factors in patients without clinical manifestations of atherosclerosis. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56:546-554.
149. Manios E, Tsivgoulis G, Koroboki E, Stamatelopoulos K, Papamichael C et al. Impact of Prehypertension on Common Carotid Artery Intima-Media Thickness and Left Ventricular Mass. *Stroke*. 2009;40:151-1518.
150. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation*. 1990;81:700-702.
151. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.

- 152.** Celik T, Iyisoy A, KursakliogluH, Turhan H, Cagdas Yuksel U, Kilic S et al. Impaired aortic elastic properties in young patients with prehypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2006;11:251-255.
- 153.** Ozturk C, Balta S, Balta I, Demirkol S, Çelik T, Turker T et al . Neutrophil–Lymphocyte Ratio and Carotid–Intima Media Thickness in Patients With Behçet Disease Without Cardiovascular Involvement. *Angiology*. 2014;

