

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Hasan GÖK
ANABİLİM DALI BAŞKANI

METABOLİK SENDROMLU HASTALARDA NONDİPPER KAN BASINCI
SEYRİNİN HEDEF ORGAN HASARI ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan GÜLEÇ

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Ahmet SOYLU

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1.KISALTMALAR	3
2. GİRİŞ	4
3. GENEL BİLGİLER	5
3.1. Metabolik Sendrom.....	5
3.1.1. Tanımı, Bileşenleri, Prevelansı.....	5
3.1.2. Santral Obezite.....	7
3.1.3. Glukoz Metabolizmasında Bozulma, Bozulmuş Glukoz Dengesi.....	8
3.1.4. Metabolik Sendrom Kriteri Olarak Kan Basıncı Yüksekliği.....	9
3.1.5. Lipid Metabolizmasında Bozulma.....	10
3.2.Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu	13
3.3. Subklinik Organ Hasarı	16
3.3.1. Kardiyak Subklinik Organ Hasarı.....	17
A. Sol Ventrikül Hipertrofisi.....	17
B. Diyastolik Disfonksiyon.....	18
C. Miyokardiyal Performans İndeksi.....	21
3.3.2. Renal Subklinik Organ Hasarı.....	22
4. MATERYAL –METOD	25
5. BULGULAR	31
6. TARTIŞMA	37
7. ÖZET	41
8. SUMMARY	42
9.KAYNAKLAR	43
10.TEŞEKKÜR	55

1.KISALTMALAR:

ADA: Amerika Diyabet Birliği

AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

DDG: Doku Doppler Görüntüleme

DM: Diyabetes Mellitus

EGİR: Avrupa İnsülin Resistansı Çalışma Grubu

ESH/ESC: Avrupa hipertansiyon Cemiyeti/ Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

GFR: Glomerül Filtrasyon Oranı

HT: Hipertansiyon

IDF: Uluslar arası Diyabet Fedarasyonu

IFG: Bozulmuş Açlık Glukozu

IGH: Bozulmuş Glukoz Dengesi

IGT: Bozulmuş Glukoz Toleransı

JNC-7: Birleşik Ulusal Hipertansiyon Komitesi-7. Raporu

MPI: Miyokard Performans İndeksi

MS: Metabolik Sendrom

NCEP-ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Paneli-Yetişkin Tedavi Paneli III

NIDDK: Ulusal Diyabet, Sindirim ve Böbrek Enstitüsü

RAAS: Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi

SV: Sol Ventrikül

VKI: Vücut Kitle İndeksi

WHO-ISH: Dünya Sağlık Öğütü-Uluslararası Hipertansiyon Cemiyeti

2.GİRİŞ

Temel olarak obezite, artmış kan basıncı, bozulmuş glukoz ve lipid metabolizması bileşenlerinden oluşan metabolik sendrom (MS) kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa yol açan önemli ve yaygın bir halk sağlığı sorunudur. MS'li hastalarda kardiyovasküler hedef organ hasarı daha sık görülmekte ve daha hızlı seyretmektedir (1). Yapılmış olan çalışmalarda; MS'li bireylerde sol ventrikülde konsantrik yeniden biçimlenme, sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma, kalp boşluklarında ve aortada genişleme, idrarla albümin atılımında artma olduğu gösterilmiştir (2,3). MS'nin önemli bir komponenti olan kan basıncı yüksekliği tek başına çeşitli kardiyovasküler hedef organ hasarlarına sebep olmakla birlikte 24-saatlik ambulatuar kan basıncı monitorizasyonu (AKBM) ile yapılmış olan birçok çalışmada gece kan basıncındaki azalışın yetersiz olduğu kişilerde (nondipper) hedef organ hasarının daha belirgin olduğu görülmüştür (3). Normotansif kişilerde bile hedef organ hasarına neden olduğu gösterilmiş olan (4) nondipping durumunun MS ile ilişkisi ulaşılabildiğimiz literatürlerde yeterince araştırılmamıştır.

Çalışmamızın amacı, MS'li kişilerde gece kan basıncı düşüşündeki yetersizliğin yani nondipping durumunun diğer faktörlerden bağımsız olarak hedef organ hasarı ile ilişkisini araştırmaktır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Metabolik Sendrom

3.1.1. Tanımı, Bileşenleri, Prevalansı

Tek başına bulunduğu belirgin bir hastalık tablosuna yol açmayan ancak bir arada bulunduğu bireyin sahip olduğu kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabetes mellitus (Tip 2 DM) gelişme riskinde katlanarak artışa yol açabilen santral obezite, artmış sistemik kan basıncı, bozulmuş lipid ve glukoz metabolizması bileşenlerinden oluşan riskler kümesine “metabolik sendrom” denilmektedir. MS’ye sahip bireylerde normal bireylere göre miyokard infarktüsü ve inme riski 3 kat, bu hastalıklarla ilişkili ölüm riski 2 kat (5) ve Tip 2 DM insidansı 5 kat artmıştır (6). Ülkemizdeki MS sıklığı, 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) (7) verilerine göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde % 35, diğer bir çalışma olan Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) (8) çalışmasında ise 30 yaş ve üstü erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir.

Son 10 yıl içinde MS için çeşitli uluslararası organizasyonlar tarafından tanımlamalar yapılmıştır. WHO (1999) (9), EGİR (1999) (10), NCEP-ATP III (2001) (11) ve IDF (2005) (12) tarafından yapılan tanımlamalarda kullanılan tanı kriterleri birbirinden farklı olmakla birlikte obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon (HT) kriterleri hepsinde ortak olarak yer almaktadır.

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yayınlanan MS tanı kriterleri, klinik olarak kolay uygulanabilen ve en güncel tanımlama olarak görünmektedir. Bu kılavuza göre santral obeziteye eşlik eden en az iki kriter varlığında MS tanısı konmaktadır. Tablo-1’de IDF-2005 MS tanı kriterleri görülmektedir. Yine bu kılavuzda temel tanı kriterleri yanında klinik pratikte uygulanmayan ancak artmış kardiyovasküler riskle ilişkili olduğu gösterilmiş olan diğer faktörler de “platin kriterler” olarak yer almaktadır (12). Tablo-2’de platin kriterler görülmektedir

Tablo-1: IDF-2005 MS Tanı Kriterleri

Santral obezite

(bel çevresi Avrupalı erkekler için ≥ 94 cm, Avrupalı kadınlar için ≥ 80 cm, bel çevresi etnik farklılıklar gösterebilir.)

Ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır

Artmış açlık plazma glukozu ≥ 100 mg/dl veya önceden tanı konmuş Tip 2 DM

Artmış kan basıncı: sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya önceden tanı konmuş hipertansiyon için tedavi alıyor olmak

Artmış trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl veya bu lipid bozukluğu için spesifik tedavi almak

Azalmış HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde < 40 , kadınlarda < 50 mg/dl) veya bu lipid bozukluğu için spesifik tedavi almak

Tablo-2: IDF-2005 MS tanısı için araştırılması önerilen ek kriterler

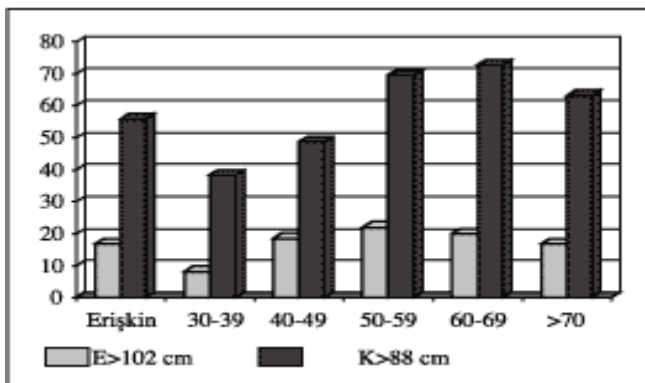
Anormal yağ dokusu dağılımı	Genel vucut yağ dağılımı (DEXA), Santral yağ dağılımı (CT/MRI) Yağ dokusu belirteçleri (leptin, adiponektin), Karaciğer yağ içeriği (MRS)
Aterojenik dislipidemi (TG ve HDL nin ötesinde)	Apo B (veya non-HDL kolesterol) Küçük LDL partikülleri
Disglisemi	OGTT (Oral glukoz tolerans testi)
İnsülin direnci (artmış açlık glukozu harici)	Açlık insülin /proinsülin düzeyleri, HOMA-IR Bergman Minimal modeline göre insülin direnci, Artmış serbest yağ asidi
Vasküler regülasyonda bozulma (artmış kan basıncının ötesinde)	Endotel disfonksiyonun değerlendirilmesi Mikroalbüminüri
Proinflamatuvar durum	Artmış yüksek sensitif-CRP, Artmış inflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) Azalmış adiponektin plazma düzeyi
Protrombotik durum	Fibrinolitik faktörler (PAI-1 gibi), Pıhtılaşma faktörleri (fibrinjen gibi)
Hormonal faktörler	Hipofiz-adrenal sistem

3.1.2. Santral Obezite

MS'nin temel bileşeni santral obezitedir. Santral obezite için değişik tanı kriterleri olmakla birlikte en sık kullanılan parametreler vucüt kitle indeksi (VKİ) ve bel çevresi ölçümüdür. Vucüt kitle indeksi, bireyin kilosunun boyunun karesine bölünmesiyle elde edilir ve birimi kg/m^2 dir. MS tanı kriteri olarak bazı uluslararası kuruluşlar bu parametreyi kullanmaktadır. Santral obezite, IDF-2005 MS kılavuzunda "bel çevresi ölçümü" ile değerlendirilmektedir. Bu tanıma göre son kaburga ile krista iliaka arasındaki mesafenin tam ortasından yapılan ölçümde bel çevresinin erkeklerde 94 cm. ve üzeri, kadınlarda 80 cm. ve üzeri olması santral obezite olarak ifade edilmektedir. Öte yandan toplumlar arasında bel çevresi için sınır değerlerde farklılıklar olabileceği belirtilmiştir (12).

WHO tarafından $\text{VKİ} > 25 \text{ kg/m}^2$ olması fazla kilolu, $\text{VKİ} > 30 \text{ kg/m}^2$ olması ise obezite olarak tanımlanmaktadır. TEKHARF verilerine göre ülkemizde VKİ için sınır değer 30 kg/m^2 olarak kabul edildiğinde 30 yaş üzerindeki Türk erkeklerinin dörtte birinde (%25.2), kadınların da yarıya yakınında (%44.2) obezite mevcuttur (13). Şekil-1'de TEKHARF 2000 verilerine göre ATP-III MS tanı kriterleri esas alındığında Türkiye'deki erişkinlerde abdominal obezite prevalansı görülmektedir.

Şekil-1: Türkiye'deki erişkinlerde abdominal obezite prevalansı (TEKHARF 2000)



3.1.3. Glukoz Metabolizmasında Bozulma, Bozulmuş Glukoz Dengesi

Bozulmuş glukoz metabolizması IDF-2005 MS kılavuzunda “*artmış açlık plazma glukozu (≥ 100 mg/dl) veya önceden tanı konmuş Tip 2 DM*” olarak yer almaktadır. Tip 2 DM, azalmış insülin sekresyonu ve azalmış insülin duyarlılığının kombinasyonunun neden olduğu, erken dönemlerinde insülin direnci nedeniyle postprandiyal hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Yetişkinlerdeki diyabetin %90 ını oluşturan Tip 2 DM tipik olarak orta yaş sonrası, sıklıkla obez ve fiziksel inaktif bireylerde görülmektedir (14).

Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 200 milyon (yetişkin nüfusun yaklaşık %5 i) DM hastası olup kontrol altına alınmazsa 2025 yılında tüm dünyadaki diyabetik hasta popülasyonunun 333 milyon kişiye (yetişkin nüfusun yaklaşık % 6.3 ü) ulaşacağı tahmin edilmektedir (15).

Her yıl tüm dünyada 3.2 milyon kişi diyabet komplikasyonlarına bağlı olarak hayatını kaybetmektedir. Diyabetik hasta popülasyonunun %90 ını Tip 2 DM'ye sahip hastalar oluşturmakta olup bu bireylerin %80 nin kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hayatını kaybedeceği öngörülmektedir (16).

Glikometabolik durum için WHO (1999) (17) ve ADA (1997 ve 2003) (18,19) kılavuzlarında aşikar diyabet öncesi dönemde bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (IGT) dönemleri tanımlanmaktadır. Bu her iki duruma birden bozulmuş glukoz dengesi (IGH) denilmektedir. Tablo-3'de WHO (1999) ve ADA (1997 ve 2003) kılavuzlarında glikometabolik sınıflandırma için önerilen eşik değerler görülmektedir.

Tablo-3: Glikometabolik Sınıflandırma Kriterleri

Glikometabolik kategori	Kaynak	Sınıflama kriteri (mg/dl)
Normal glukoz regülasyonu	WHO (1999)	APG<110+2. saat PG<140
	ADA (1997)	APG<110
	ADA (2003)	APG<100
Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	WHO (1999)	APG \geq 110 ve <126+2. saat PG<140
	ADA (1997)	APG \geq 110 ve <126
	ADA (2003)	APG \geq 100 ve <126
Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	WHO (1999)	APG <126 +2. saat PG >140 ve <200
Bozulmuş glukoz dengesi (IGH)	WHO (1999)	IGF veya IGT
Diyabetes Mellitus	WHO (1999)	APG \geq 126 veya 2. saat PG \geq 200
	ADA (1997)	APG \geq 126
	ADA (2003)	APG \geq 126

APG: açlık plazma glukozu, IFG: bozulmuş açlık glukozu, IGT: bozulmuş glukoz toleransı IGH: Bozulmuş Glukoz hemostazisi, ADA: Amerika Diyabet Cemiyeti, WHO: Dünya Sağlık Örgütü

Kan glukoz düzeylerinde henüz diyabet tanısı koymak için gereken düzeyde bir artışın olmadığı dönemlerde bile hiperglisemi ve bununla ilişkili kan lipidlerinde (artmış trigliserid düzeyi ve azalmış HDL kolesterol düzeyi) ortaya çıkan değişiklikler sonucu bireyin kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır (20).

Bununla ilişkili olarak ADA ve NIDDK 45 yaş üzeri ve BMI \geq 25 kg/m² olan bireylerde yüksek kan glukozuna yönelik tetkik yapılmasını ve prediyabetik durum tespit edilmesi halinde kilo kaybı sağlamaya yönelik beslenme tarzı değişikliği ve egzersiz programı yapılmasını önermektedir (21).

3.1.4. Metabolik Sendrom Kriteri Olarak Kan Basıncı Yüksekliği

IDF-2005 MS tanı kriterleri içinde “sistolik kan basıncı \geq 130 mm Hg veya diyastolik kan basıncı \geq 85 mm Hg veya önceden tanı konmuş HT için tedavi alıyor olmak” olarak ifade edilen HT kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. HT'nin evrelendirilmesinde sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri gözönünde

bulundurulmaktadır. Tablo-4’de 2007 ESC/ESH Arteriyel HT Tanı ve Tedavi Kılavuzu (22) önerilerine göre kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması görülmektedir. 2007 ESC/ESH arteriyel HT kılavuzu HT ile ilişkili kardiyovasküler risk değerlendirmesi için sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin tek başına yeterli olmadığını, “toplam kardiyovasküler riskin” değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu belirtmektedir. Buna göre HT’ye eşlik eden “ek risk faktörleri” bireyin risk düzeyini daha üst katmanlara taşımaktadır. Şekil-2’de HT’ye eşlik eden durumlara göre kardiyovasküler riskin katmanlandırılması görülmektedir.

Tablo-4: Kan Basıncı Düzeylerinin Tanımları ve Sınıflandırması (2007 ESC/ESH Arteriyel HT Tanı ve Tedavi Kılavuzu)

Kategori	Sistolik kan basıncı değeri	ve	Diyastolik kan basıncı değeri
Optimum	<120		<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1.derece HT	140-159	ve/veya	90-99
2.derece HT	160-179	ve/veya	100-109
3.derece HT	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

Şekil-2: HT’ye eşlik eden durumlara göre kardiyovasküler riskin katmanlandırılması

Kan basıncı (mmHg)					
	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110
Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık					
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş KV veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

OH:organ hasarı, MS:Metabolik Sendrom, KV: Kardiyovasküler

Toplam kardiyovasküler risk yaklaşımı daha düşük sistemik kan basıncı değerlerinde bile artmış kardiyovasküler riske sahip bireylerde tedaviye daha erken dönemde başlanması ve tedavinin bireyselleştirilmesini önermektedir. Buna göre MS'li bireylerin “normal” olarak tanımlanan kan basıncı düzeylerinde bile HT ile ilişkili kardiyovasküler risklerinin orta düzeyde arttığı görülmektedir.

3.1.5. Lipid metabolizmasında Bozulma

Lipid profilinde bozulma, IDF-2005 MS tanı kriterleri içinde “*artmış trigliserid düzeyi (≥ 150 mg/dl) veya bu lipid bozukluğu için spesifik tedavi almak ve azalmış HDL kolesterol düzeyi (erkeklerde < 40 , kadınlarda < 50 mg/dl) veya bu lipid bozukluğu için spesifik tedavi almak*” olarak iki ayrı kriter halinde yer almaktadır.

NCEP-ATP III kılavuzunda hastaların 10 yıllık kardiyovasküler olay gelişme riskleri gözönüne alınarak dislipidemide öncelikli tedavi hedefi olarak LDL düzeyinin esas alınması önerilmektedir. Tek başına HDL kolesterol veya TG düzeyi tedavi hedefi olarak belirtilmemesine rağmen artmış trigliserid düzeyleri ve azalmış HDL kolesterol düzeylerinin ayrı ayrı koroner kalp hastalığı gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmekte (23,24), artmış kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 DM gelişme insidansı nedeniyle MS ve non-HDL kolesterol düzeyleri ikincil tedavi hedefleri olarak önerilmektedir.

MS'nin bir bileşeni olan trigliserid düzeyini arttıran durumlar içinde en sık karşılaşılanlar; fazla kilo ve obezite, fiziksel inaktivite, sigara, aşırı alkol tüketimi, yüksek karbonhidratlı beslenme (enerjinin %60 ından fazlasını içeren), Tip 2 DM, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, bazı ilaçlar ve genetik faktörlerdir (25,26). Bu durumlardan hiçbirinin bulunmadığı bireylerde trigliserid düzeyleri tipik olarak 100 mg/dl nin altında olmaktadır (27). Sayılan durumlardan bazılarının -sıklıkla fazla kilo, obezite ve fiziksel inaktivitenin- varlığı ile trigliserid düzeyleri 150-199 mg/dl düzeyine çıkmaktadır. Trigliserid

düzeyleri özellikle 200 mg/dl düzeyinin üzerine ulaştığında VLDL (aterojenik, kalıntı lipoprotein) düzeylerinde de belirgin bir artış olmaktadır (28,29).

Pek çok epidemiyolojik çalışmada düşük HDL düzeyleri ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişki gösterilmiştir. Epidemiyolojik veriler HDL düzeyindeki %1 lik düşüşün koroner kalp hastalığı riskinde % 2-3 lük bir artışa yol açtığını göstermektedir (30).

Düşük HDL kolesterolün nedeni %50 genetik yatkınlıktır. Diğer %50 neden ise sıklıkla fazla kilo ve obezite, fiziksel inaktivite, yüksek karbonhidratlı beslenme (enerjinin %60 ından fazlasını içeren), Tip 2 DM, bazı ilaçlar (β - blokerler, steroidler, progestasyonel ilaçlar) ve sigaradır (31). Genetik faktörler bir kenara bırakıldığında düşük HDL nin en önemli nedeni fazla kilo ve obezitedir (32).

Düşük HDL düzeyi için henüz tanımlanmış kesin bir alt sınır olmamakla birlikte NCEP-ATP II kılavuzunda 35 mg/dl olarak önerilen alt sınır NCEP-ATP III kılavuzunda her iki cinsiyet için de ortak olmak üzere 40 mg/dl olarak önerilmiştir. Yapılan bu öneri çerçevesinde kadınların erkeklere göre daha yüksek HDL düzeylerine sahip olması nedeniyle, kadınların 1/5 i, erkeklerin 1/3 ü düşük HDL grubuna girmektedir. IDF-2005 MS tanı kriterlerinde ise düşük HDL düzeyi için alt sınır her iki cinsiyet için ayrı ayrı değerlendirilmekte ve alt sınır kadınlarda 50 mg/dl, erkeklerde 40 mg/dl olarak tanımlanmaktadır (12).

Ülkemizde TEKHARF verilerine bakıldığında kan lipid düzeyleriyle ilişkili koroner kalp hastalığı gelişme riskinin düşük olmadığı görülmektedir. Bu verilere göre total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL kolesterol değerleri düşük bulunurken özellikle trigliserid düzeyi ve apo B düzeyi yüksek olarak bulunmuştur. Ayrıca koroner kalp hastalığı için güçlü bir öngördürücü olan total kolesterol/HDL oranının ülkemiz kadınlarında 4.5, erkeklerinde 5.3 olduğu görülmüştür (33). Framingham Kalp Çalışmasında total kolesterol/HDL oranının

3.5'in altında olması halinde koroner kalp hastalığı için riskin en düşük düzeyde olduğu, 4.5'in üzerinde olması halinde ise riskin orta düzeyde arttığı gösterilmiştir (34).

3.2.Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü

Fizyolojik olarak gün içinde fiziksel aktivite düzeyiyle ilişkili değişiklik gösteren sistemik kan basıncı değerleri gece uyku esnasında tüm günün en düşük değerlerine ulaşmakta ve sistemik kan basıncında %10-20 lik bir düşüş olmaktadır. Uykudan uyanma döneminde ise sistemik kan basıncında keskin bir artış izlenmektedir. Uyku esnasında fizyolojik olarak gerçekleşen kan basıncındaki bu düşüşe “dipper durum” denilmektedir. Öte yandan patolojik bir süreç olarak kabul edilen ve klinik önemi giderek artan, kan basıncında gerçekleşmesi beklenen en az %10 luk düşüşün olmaması veya tam tersine kan basıncında artış olması durumuna ise “non-dipper durum” denilmektedir (35,36). Dipper/non-dipper sınıflaması ilk kez O'Brien ve arkadaşları (37) tarafından nondipper olarak tanımlanan kan basıncı profiline sahip hastalarda daha sık inme insidansı görülmesiyle yapılmıştır.

Kan basıncı değerlerinin gün içinde sürekli bir değişim içinde olması HT tanısı konmasında, tedavisine karar verilmesinde ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kesitsel bir değerlendirme yerine zamana yayılmış bir ölçümün daha üstün olduğunu düşündürmektedir. Bu amaçla 40 yılı aşkın süredir kullanımda olan ve artık günümüzde tamamen otomatik, çoğunlukla osilometrik teknikle çalışan, ölçüm aralıkları ayarlanabilen, günlük aktivitelere engel olmayan ve ölçüm süresi sonunda bir bilgisayar aracılığıyla ayrıntılı hem gündüz hem gece kan basıncı profilleri, gündüz-gece kan basıncı farkı, sabah kan basıncı artışı ve kan basıncındaki değişkenlik hakkında bilgi veren “ambulatuvar kan basıncı cihazları” kullanılmaktadır (42).

Ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonunun (AKBM) klinik değeri olan bileşenleri:

- Sabah kan basıncındaki keskin artış
- Gece kan basıncında düşme (dipper/nondipper durum)

- Tüm gün içinde gerçekleşen kan basıncı dalgalanmaları
- Nabız basıncı

Yirmidört saatlik ambulatuvar kan basıncı takibiyle elde edilen verilerin hangisinin kardiyovasküler riski daha iyi öngördüğü tam olarak bilinmemektedir (39). Ancak gece kan basıncı ölçümünün prognoza yönelik değerinin gündüz kan basıncı ölçümünden daha fazla olduğu gösterilmiştir (40-42). Pek çok çalışmada kardiyovasküler hastalık (43), sol ventrikül hipertrofisi (44,45), sessiz serebrovasküler hastalıklar (46,47), mikroalbüminüri (58,49) ve renal hasarın ilerlemesinin (50) nondipper bireylerde daha fazla olduğu bulunmuştur.

Klinik ölçümlere kıyasla ambulatuvar kan basıncı takibi;

- HT ile ilişkili organ hasarı ve tedavi ile bu hasarda elde edilen düzelme ile daha yakın ilişkilidir (51-53).
- Kardiyovasküler riski değişik hasta gruplarında, tedavi edilen ve edilmeyen hipertansiflerde daha iyi düzeyde öngördürmektedir (54-59).
- Tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle tedavi ile elde edilen düşüşü daha doğru göstermektedir (60).
- Plasebo ve beyaz gömlek etkisi ihmal edilebilir düzeydedir (59,60).

24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu endikasyonları farklı kılavuzlarda şu şekilde belirtilmektedir;

2007 ESC/ESH arteriyel HT kılavuzu önerilerine göre AKBM Endikasyonları

- Muayene ölçümlerinde önemli değişiklikler saptanması (aynı veya farklı ziyaretlerde)
- Toplam kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda muayenede ölçülen kan basıncının yüksek bulunması
- Muayene ve evde ölçülen kan basıncı değerleri arasında belirgin uyumsuzluk olması
- İlaç tedavisine dirençten şüphelenilmesi
- İleri yaştaki ve diyabetik hasta gruplarında hipotansif epizotlardan şüphelenilmesi

- Gebelerde muayenede yüksek kan basıncı tespit edilmesi ve preeklampsi şüphesi

Tablo-5: JNC-7 (61) ve WHO-ISC (62) önerilerine göre AKBM Endikasyonları

Endikasyon	JNC-7	WHO-ISC
Beyaz önlük HT'si	+	+
Labil HT	+	+
Dirençli HT	+	+
Hipotansif epizodlar	+	+
Postural hipotansiyon	+	-

HT tanısı koymak için gereken eşik değerler evde, muayenede ve ambulatuvar yöntemle elde edilen ölçümler için farklılık göstermektedir (22). Tablo-6 da farklı ölçüm tiplerinde sistemik HT için eşik değerler görülmektedir.

Tablo-6: Farklı ölçüm tiplerinde sistemik HT için eşik değerleri

Ölçüm tipi	Sistolik kan basıncı (mmHg)	Diyastolik kan basıncı (mmHg)
Muayene ve klinikte	140	90
24 saatlik AKBM	125-130	80
Gündüz	130-135	85
Gece	120	70
Ev	130-135	85

Aynı bireyde ofiste, evde ve ambulatuvar ölçümle elde edilen kan basıncı değerlerindeki farklılıklar HT alanında iki güncel tanımlamayı da beraberinde getirmiştir. Bunlardan ilki muayene ve klinikte yapılan kan basıncı ölçümlerinde yüksek kan basıncı değerleri elde edilmesine rağmen evde veya 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı takibiyle elde edilen kan basıncı değerlerinin normal olduğu “izole ofis hipertansiyonu” veya “beyaz önlük

hipertansiyonu” dur. Diğeri ise bunun tam tersine muayene veya klinikte normal aralıktaki bulunan ölçümlere rağmen evde veya 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ile elde edilen kan basıncı değerlerinin yüksek olduğu “maskeli hipertansiyon” dur.

Bu iki yeni HT tipinin organ hasarı ile ilişkisi ve bu durumların klinik önemine yönelik yapılan çalışmaların bazılarında izole ofis HT'nin serebral ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olmadığı (63,64) bazılarında ise tamamen normotansif bireylere göre izole ofis HT'si tespit edilenlerde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı (65,66) gösterilmiştir.

3.3.Subklinik Organ Hasarı

DM veya HT'nin seyirinde bazı organların fonksiyonlarında erken dönemde klinik belirti vermeksizin subklinik olarak ilerleyen bir hasar oluşmaktadır. Özellikle kalp, böbrek, beyin ve göz gibi vasküler yönden zengin organlarda izlenen bu durum “subklinik organ hasarı” olarak adlandırılmaktadır. Subklinik organ hasarının varlığı halinde altta yatan hastalığın seyri, evresi ve tedavisi konusunda takınılacak tutum daha farklı olmaktadır. Tablo-7 de subklinik organ hasarı varlığını tespit etmeye yönelik yapılabilecek tetkikler görülmektedir.

Tablo-7: Subklinik organ hasarı ilgili tetkikler

Sol ventrikül hipertrofisi	Elektrokardiyografik olarak Sokolow-Lyon >38 mm, Cornell >2440 mm x msn veya ekokardiyografik olarak sol ventrikül kitle indeksi E ≥ 125 g/m ² , K ≥ 110 g/m ²
Mikroalbuminüri	30-300 mg/24 saat veya albümin /kreatinin oranı ≥ 22 (E), ≥ 31 (K) mg/g olması
Plazma kreatininde hafif artış	E: 1.3-1.5 mg/dl, K: 1.2-1.4 mg/dl
Tahmini glomerül filtrasyon hızı	<60 ml/dak./1.73 m ² olması (MDRD formülü ile) veya kreatinin klirensinin <60 ml/dk. olması (Cockcroft-Gault formülü ile)
Karotis duvarında kalınlaşma	IMK > 0.9 mm veya plak yapısı
Karotis-femoral nabız dalga hızı	>12 m/sn.
Ayak bileği/Brakial KB indeksi	<0.9

Hedef organ hasarını ortaya koymada yapılabilecek tetkikler arasında sol ventrikül hipertrofisi ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi, mikroalbüminürinin tespiti ve tahmini GFR hesaplanması kolay ulaşılabilir ve kardiyovasküler risk için yüksek öngördürücü değere sahip tetkiklerdir (22).

Mikroalbüminüri için tarama yapılması hem bütün hipertansif hastalarda hem de MS'li bireylerde, kan basıncı düzeyi yüksek normal aralıkta bile olsa uygulanacak rutin testler arasında önerilmektedir. Kardiyak hedef organ hasarına yönelik araştırılması önerilen konsantrik sol ventrikül hipertrofisinin bulunması HT ile ilişkili kardiyovasküler riskin belirgin şekilde arttığını gösteren yapısal bir parametredir (22).

3.3.1.Kardiyak Subklinik Organ Hasarı

HT ile ilişkili kardiyak hasar sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül kitlesinde artış, kalp boşluklarında genişleme, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında bozulma olarak ortaya çıkmaktadır. HT'ye eşlik eden sol ventrikül hipertrofisinin kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğu hem Framingham Kalp Çalışmasında hem de pek çok elektrokardiyografik ve ekokardiyografik çalışmada gösterilmiştir (67).

HT ile ilişkili kardiyak hasarı ortaya koymada en sık elektrokardiyografi ve ekokardiyografi kullanılmaktadır. Hipertansif hastalarda elektrokardiyografi rutin yapılması gereken tetkikler arasındadır. Bununla birlikte elektrokardiografinin sol ventrikül hipertrofisini ortaya koymadaki duyarlılığı düşüktür (68). Ekokardiyografi, sol ventrikül hipertrofisi tanısı koyulması (69) ve kardiyovasküler riskin öngörülmesinde (70) elektrokardiyografiden daha duyarlıdır.

A) Sol Ventrikül Hipertrofisi

Ekokardiyografi kalp duvarlarının kalınlıklarının iki boyutlu olarak ölçümü, sol ventrikül kitlesinin hesaplanması, sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının

değerlendirilmesine imkan sağlar. M-mode ve 2-boyutlu ekokardiyografik değerlendirme ile elde edilen “sol ventrikül kitlesi” için sol ventrikül hipertrofinde sınır değer erkeklerde 125 g/m², kadınlarda 110 g/m² olarak yaygın biçimde kabul edilmektedir. (71) Öte yandan hipertrofiler 3 ayrı şekilde sınıflandırılmaktadır:

- Konsantrik hipertrofi (artmış sol ventrikül kitlesiyle birlikte duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥ 0.42)
- Eksantrik hipertrofi (artmış sol ventrikül kitlesiyle birlikte duvar kalınlığının yarıçapa oranı < 0.42)
- Konsantrik yeniden biçimlenmenin (normal sol ventrikül kitlesiyle birlikte duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥ 0.42)

Her üç hipertrofi tipinde de kardiyovasküler hastalık insidansı artmıştır. Özellikle konsantrik hipertrofi varlığında kardiyovasküler hastalık riski belirgin olarak artmaktadır (72).

Ekokardiyografi ayrıca sol ventrikül sistolik fonksiyonunun göstergesi olan ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalmanın değerlendirilmesine de imkan vermektedir. Her iki değer kardiyovasküler hastalığı öngörmeye kullanılabilecek ek tahmin faktörleri olarak önerilmektedir (73).

B) Diyastolik Disfonksiyon

Konvansiyonel Ekkardiyografi:

Doppler ekokardiyografik değerlendirmede sol ventrikül doluş şekilleri “pulsed” dalga doppler mitral akım kayıtları ile elde edilmektedir. Bu kayıt ile erken diyastolik transmitral akım hızı (E), geç diyastolik transmitral akım hızı (A), erken dolum deselerasyon zamanı (EDZ) ve ayrıca pulmoner ven kayıtlarından pulmoner ven A dalgası süresi (Asüresi) elde edilebilmektedir.

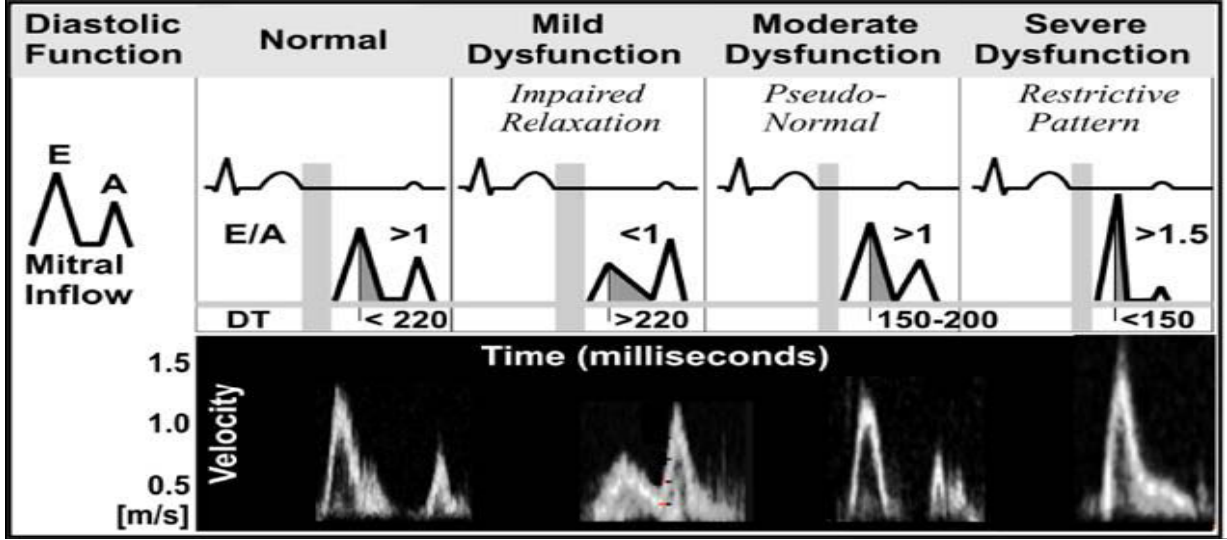
Sağlıklı bireylerde mitral akım hızları, intrakardiyak doluş basınçlarına, yaşa ve kalp hızına bağlı değişiklikler göstermektedir. İlerleyen yaşla birlikte LV gevşemesi yavaşlamakta,

E dalgası azalmakta ve A dalgasında artış olmaktadır. Normal E/A oranı 0.75 - 1.50 arasında iken altıncı dekatta sağlıklı bireylerin çoğunda E ve A dalgaları eşit hale gelmektedir (74). Erken dolum deselerasyon zamanı (EDZ) erken diyastoldeki sol ventrikül kompliyansını yansıtmaktadır ve normal süresi 220 ms. nin altıdır.

Pulsed dalga Doppler ile elde edilen E ve A dalga büyüklüklerinin birbirlerine oranı, önyüğü değiştiren manevralarla ortaya çıkan değişim, erken dolum deselerasyon zamanı (EDZ) ve pulmoner ven A dalgası süresi diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi vermektedir. Yapılan değerlendirme sonucunda diyastolik disfonksiyon dört farklı evrede sınıflandırılmaktadır (75).

Evre 1 diyastolik disfonksiyonda sadece relaksasyon bozulmuştur ve “bozulmuş relaksasyon evresi” olarak adlandırılır. *Evre2 diyastolik disfonksiyonda* ise E/A oranında var olan bozulma gizlenmiştir ve E/A dalga oranı normal olarak izlenir, önyüğü azaltan manevralar ile E/A oranındaki bozulma görünür hale gelir, bu nedenle bu evreye “pseudonormal evre” denmektedir. *Evre 3 diyastolik disfonksiyonda* E/A oranı normalden daha yüksektir ancak önyüğü değiştiren manevralar ile E/A oranı azalarak normale dönebilmektedir bu evreye “geridönüşümlü tip restriktif diyastolik disfonksiyon” denilmektedir. *Evre 4 diyastolik disfonksiyonda* ise artmış E/A oranı önyüğü değiştiren manevralar ile azalmamaktadır. Bu evreye “sabit tip restriktif diyastolik disfonksiyon” denilmektedir. Şekil-3 ve Tablo-8’da diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılmasında kullanılan kriterler görülmektedir (75).

Şekil-3: Diyastolik disfonksiyonun konvansiyonel doppler ekokardiyografik olarak sınıflandırılması



E: Erken diyastolik transmitral akım hızı, A: Geç diyastolik transmitral akım hızı, DT: erken dolun deselerasyon zamanı

Tablo-8: Diyastolik Disfonksiyon Sınıflandırmasında Kullanılan Kriterler

	Normal (genç)	Normal (erişkin)	Gecikmiş relaksasyon evre 1	Pseudo normal dolun Evre 2	Restriktif dolun Evre 3-4
E/A	>1	>1	<1	1-2	>2
EDZ	<220	<220	>220	150-200	<150
IGZ	<100	<100	>100	60-100	<60
Pulmoner ven S/D	<1	≥1	≥1	<1	<1
Pulmoner ven AR	<35	<35	<35	>35	≥25
Em (cm/sn), lateral mitral anulus	>12	>8-10	<8	<8	<8
SV relaksasyonu	Normal	Normal	↓	↓	↓
SV dolun basıncı	Normal	Normal	↑	↑	↑

EDZ: Erken dolun deselerasyon zamanı, IGZ: İzovolumetrik relaksasyon zamanı, Pulmoner ven AR: pulmoner ven A dalga süresi, Em: Doku doppler erken diyastolik transmitral akım hızı, SV: sol ventrikül

Doku Doppler Ekokardiyografi

Mitral doluş şekilleri intrakardiyak doluş basınçlarına, yaşa ve kalp hızına bağlı olarak değişmekte ve patolojik durumların normal veya yalancı normal durumlardan ayırt edilmesi karmaşık hale gelmektedir. Önyüğü arttıran bazı manevralar ile bu ayırım kısmen yapılabilmekteyken “doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme” (DDG) bu ayırımı oldukça etkin olarak kullanılmaktadır. Tekrarlanabilirliğinin yüksek olması nedeniyle diyastolik disfonksiyonun değerlendirilmesinde en sık lateral mitral halkadan elde edilen miyokardiyal doku doppler görüntüleri kullanılmaktadır (76).

Elde edilen E_m değeri önyükteki değişimlerden daha az etkilenmekte ve sol ventrikül relaksasyonu ile ilgili değerli bilgiler veren bir indeks olarak kullanılmaktadır. 8 cm/sn. den daha küçük bir E_m değeri diyastolik disfonksiyonla uyumludur. E/E_m oranının 15 den büyük olması artmış sol atriyal basınç için oldukça spesifik iken bu değerin 8 den küçük olması normal sol atriyal basıncı göstermek için oldukça sensitiftir (77).

C) Miyokardiyal Performans İndeksi

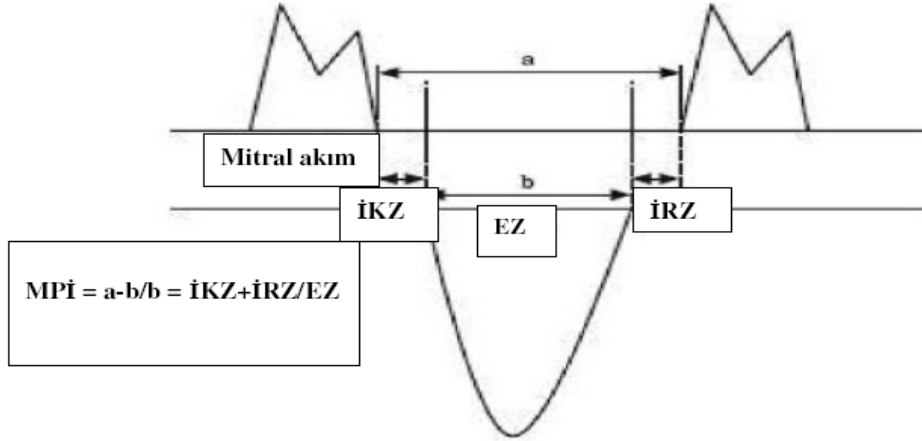
Miyokardiyal performans indeksi (MPI), sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının birlikte değerlendirilebildiği, birçok kalp hastalığında prognostik değeri olan nispeten yeni bir doppler ekokardiyografik parametredir. Kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, koroner kalp hastalığı, kalp transplantasyonu varlığında hem sol kalp hem de sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MPI nin normal değeri 0.39 ± 0.05 dir. MPI nin ventrikül fonksiyonlarının invaziv ölçümü ile iyi korele olduğu hayvan modeli üzerinde gösterilmiştir (78).

Tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olması, özellikle kardiyomiyopati ve kalp yetmezliğinde mortalite ve morbidite için iyi bir prediktör olması MPI nin avantajlarıdır. Öte yandan volüm-bağımsız olmaması dezavantajdır, bu nedenle tek başına kullanılmak yerine diğer ventriküler fonksiyonlar ile birlikte değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir (75).

Hem “Pulsed” dalga Doppler ekokardiyografi hem de doku Doppler ekokardiyografi ile elde edilen MPI değerlerinin birbirleriyle uyumlu olduğu görülmüştür (79).

Ekokardiyografik olarak elde edilen “Pulsed” dalga Doppler trasesinden izovolumetrik kontraksiyon zamanı (IKZ), ejeksiyon zamanı (EZ) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IGZ) ölçülerek MPI hesaplanabilmektedir. Şekil-4 de MPI'nin hesaplanması görülmektedir.

Şekil-4: MPI'nin hesaplanması



İKZ: izovolumetrik kontraksiyon zamanı, İRZ: izovolumetrik gevşeme zamanı, EZ: Ejeksiyon süresi

3.3.2. Renal Subklinik Organ Hasarı

Hipertansiyonla ilişkili olarak ortaya çıkan renal hasarın ortaya konması azalmış böbrek fonksiyonu ve/veya idrarda artmış albümin atılımının tespitine dayanmaktadır (80).

Bazı hastalarda normal serum kreatin değerleri söz konusu olduğunda var olan renal bozulma gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle azalmış böbrek fonksiyonları 24 saatlik idrar tetkiki veya Cockcroft-Gault (81) formülüyle kreatinin klerensi hesaplanarak ya da MDRD formülüyle (82) “tahmini glomerül filtrasyon hızının” hesaplanmasıyla tespit edilebilmektedir. Cockcroft-Gault ve MDRD formülleriyle bireyin yaşı, cinsiyeti, vucüt ağırlığı, etnik kökeni ve serum kreatinini gibi parametreler kullanılarak idrar biriktirmeye gerek kalmadan normal aralıktaki kreatinin değerleri varlığında bile bozulmuş renal fonksiyonlar tespit edilebilmektedir.

24 saatlik idrar toplanarak kreatinin klirensi tayini:

Kreatinin klirensi, daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur.

Kreatinin klirensi (ml/dk) =

$$\text{İdrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{Günlük idrar hacmi (ml)} / \text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440$$

Cockcroft-Gault Formülü ile kreatinin klirensi tayini:

Cockcroft-Gault formülünde serum kreatinin, yaş, cinsiyet ve kilo kullanılarak ml/dk cinsinden kreatinin klirensi hesaplanır. Yirmidört saat idrar toplamaya gerek yoktur.

Kreatinin klirensi (ml/dk) =

$$(140\text{-yaş}) \times \text{Vucüt Ağırlığı(kg)} / 72 \times \text{Serum kreatinin(mg/dl)} \times (\text{kadınlar için } 0.85)$$

MDRD Formülü(ml/dk.) ile tahmini GFR hesaplanması:

Bu eşitlik boy, kilo ve 24 saatlik idrar toplamayı gerektirmez. Eğer hasta siyah ırktan veya kadınsa katsayı ile çarpılır.

$$\text{Tahmini GFR hesaplanması} = 186 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \quad (\text{Kadın } \times 0.742, \text{ Zenci } \times 1.212)$$

Mikroalbüminüri; 24 saat içinde idrarla atılan albümin miktarının 30-300 mg olması veya spot idrarda albümin/kreatinin oranının 30-300 microgram/miligram (veya miligram/gram) olması olarak tanımlanmaktadır. 24 saatte 300 mg dan daha yüksek düzeyde atılım makroalbüminüri veya proteinüri olarak tanımlanırken 30 mg dan daha az miktarda olan atılım için normoalbüminüri terimi kullanılmaktadır. Her ne kadar normoalbüminüri denilse de bu düzeydeki albümin atılımının masum bir klinik durum olmadığı artık bilinmektedir. Bu nedenle normoalbüminüri yerine “düşük dereceli albüminüri” teriminin kullanılması önerilmektedir (83).

Mikroalbüminüri diyabeti olan veya olmayan hipertansif hastalarda kabul edilen eşik değerlerin altında bile olsa artmış kardiyovasküler hastalık riskini göstermektedir (84,85).

Framingham Kalp Çalışmasında diyabetik ve hipertansif olmayan bireylerin spot idrarda albümin/kreatinin oranlarına bakıldığında normoalbüminüri olarak kabul edilen aralıkta bile cinsiyete göre ortalama değerlerin üzerine çıktığında (ortalama değerler; erkekte ≥ 3.9 mg/g, kadında ≥ 7.5 mg/g) kardiyovasküler hastalık riskinin 3 kat arttığı görülmektedir (86).

2007 ESC/ESH arteriyel HT kılavuzunda bütün hipertansif hastalarda glomerül filtrasyon hızının hesaplanması ve çubuk testiyle idrarda protein araştırılması (çubuk testi ile protein tespit edilememesi durumunda düşük dereceli albüminüri varlığına yönelik en az iki farklı ölçüm daha yapılması) önerilmektedir.

4.MATERYAL VE METOD

Çalışmanın Planlanması Ve Hastaların Seçimi

Çalışmaya 01.02.2007-01.03.2008 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran MS'li kişiler arasından çalışmaya alınma kriterlerine uyan toplam 82 kişi dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm kişilere çalışmayla ilgili bilgi verildi ve gönüllü olarak katılımlarına dair sözlü ve yazılı onayları alındı.

Öncelikli olarak değerlendirmeye alınan kişilerden ayrıntılı tıbbi öykü alındı. Yaş, cinsiyet, hastalık ve izlem süreleri, sigara alışkanlığı, kullandıkları ilaçlar, özgeçmişleri, soygeçmişte kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili verileri kaydedildi.

Değerlendirmeye alınan kişilerin ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları oturur pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Kan basıncı yüksek saptanan kişilerin 10 dakika sonra tekrar kan basıncı ölçüldü. Kan basıncı yüksekliği için eşik değer IDF-2005 kılavuzu MS tanı kriterleri önerisine göre sistolik kan basıncı ≥ 130 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olarak kabul edildi. Antropometrik ölçümlerden boy, ağırlık, bel çevresi ve kalça çevresi, açken ve ayakta standart ölçüm aletleri kullanılarak aynı kişi tarafından ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy²-kg/m²) hesaplandı. Bel çevresi, arkus kostarium ile spina iliaka anterior superior arasındaki en dar çap, kalça çevresi ise arkada gluteus maksimusların ve önde simfizis pubisin üzerinden geçen en geniş çap olarak kabul edildi ve yapılan ölçümler kaydedildi.

Rutin kan biyokimyasında MS tanı kriterlerinin varlığına yönelik 8 saatlik açlık sonrası sabah 08.00-10.00 saatleri arasında kan glukozu ve lipid profiline yönelik tetkikler yapıldı.

Bu ilk değerlendirme sonucunda IDF-2005 MS tanı kriterlerine göre MS olan ve çalışmaya alınma kriterlerine sahip 30-60 yaş arası hastalarda diğer tetkiklerin (24 saatlik idrar toplanması, 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu ve ekokardiyografik değerlendirme) yapılmasına devam edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- IDF-2005 MS tanı kriterlerine göre MS olması
- 30-60 yaş arasında olması
- Bilgilendirme formunu okuyup kendi iradesiyle çalışmaya katılım onayı vermesi

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Tip 1 DM
- Sekonder HT
- Atrial fibrilasyon
- Kronik böbrek yetmezliği
- 3 yıldan uzun süreli Tip 2 DM veya kontrolsüz diyabet (açlık plazma glukozu > 200 mg/dl)
- HT nedeniyle en az 1 yıldır tedavi alıyor olması (ESC 2007 Arteriyal HT kılavuzu kriterlerine göre evre 1 ve zeri HT)
- Bilinen veya dökümante koroner arter hastalığı olması (EKG sinde veya anamnezinde geçirilmiş miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim öyküsü veya koroner angiyo grafide %50 den fazla darlık oluşturan lezyon varlığı)
- Bilinen veya dökümante kalp yetmezliği öyküsü olması (SV ejeksiyon fraksiyonu < %50)
- Malignite yks
- Obstriktif uyku apnesi sendromu (hastanın kendisi ve/veya eşinden alınan anamneze dayalı değerlendirmeyle)

Kan ve İdrar Örneklerinin tetkiki

Hastalara randevudan birgün önce sabah saat 08.00 dan başlayarak ilk idrarı dışarı yapıp ertesi gün saat 08.00 a kadar olan idrarını biriktirmeleri ve sabah saat 10.00 dan önce başvurmaları söylendi. Sabah geldiklerinde biyokimyasal parametreler için antekübital ven yoluyla kan alındı. Hastaların 24 saat süreyle toplamış olduğu idrar miktarı ölçülerek 20 cc. idrar örneği hastalardan biyokimyasal testler için alınan venöz kan ile eşzamanlı olarak Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarına gönderildi. Hastaların tamamında üre, kreatinin, sodyum, potasyum ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, protein miktarı ve albumin miktarı çalışıldı. Daha önceki değerlendirmede çalışılmış olan açlık kan glukoz ve lipid profili ile birlikte elde edilen tüm veriler hasta takip formuna kaydedildi.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitorizasyonu

Hastalara 24 saatlik AKBM için Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Holter laboratuvarında Tracker NIBP2 (Delmar Reynolds) tansiyon holteri cihazı takıldı ve 24 saat süreyle kan basıncı ölçümü yapıldı. Bu ölçümler sonucunda 07.00 – 22.59 saatleri arasında 20 dakika zaman aralığında ölçülerek kaydedilen kan basıncı değerleri gündüz, 23.00 – 06.59 saatleri arasında 30 dakika zaman aralığında ölçülerek kaydedilen kan basıncı değerleri gece kan basıncı değerleri olarak değerlendirmeye alındı. Hastaların ambulatuvar kan basıncı takibi sonuçlarına göre HT yönünden gruplandırılmasında 2007 ESC/ESH arteriyel HT kılavuzu ambulatuvar kan basıncı için önerilen eşik değerler (ortalama sistolik KB >130 mmHg, ortalama diyastolik KB >80 mmHg) esas alındı.

Çalışmaya alınan MS'li 82 hasta AKBM sonuçlarına göre dipper ve nondipper olarak iki gruba ayrıldı (35 dipper, 47 nondipper).

- “Dipper” olarak gruplanan Kan Basıncı seyri: Gece periyodunda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinin her birinin gündüz değerlerine göre %10 dan daha fazla düşüş göstermesi (gündüz -gece kan basıncı farkı $> \%10$)
- “Non-Dipper” olarak gruplanan Kan Basıncı seyri: Gece periyodunda ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalama değerlerinden en az birinin gündüz değerlerine göre yetersiz oranda (%10 ve daha az) düşüş göstermesi veya gece kan basıncında artış olması (gündüz-gece kan basıncı farkı $\leq \%10$)

Ekokardiyografik Değerlendirme

Hastaların tümüne aynı doktor tarafından Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında 2-boyutlu, M-mod, pulse-wave Doppler, renkli Doppler ve doku doppler ekokardiyografik (Philips HD11 ekokardiyografi cihazı, 2-4MHz phased array transducer) inceleme yapıldı.

Parasternal uzun aks görüntülerinde mitral kapağın hemen altından geçen kesitte M—mode incelemesi ile interventriküler septum kalınlığı (IVS), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (ADK), SV sistol sonu çapı (SVSÇ) ve SV diyastol sonu çapı (SVDC) ölçüldü (87). İki boyutlu ekokardiyografide apikal 4 boşluktan modifiye simpson yöntemi ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ölçüldü (88).

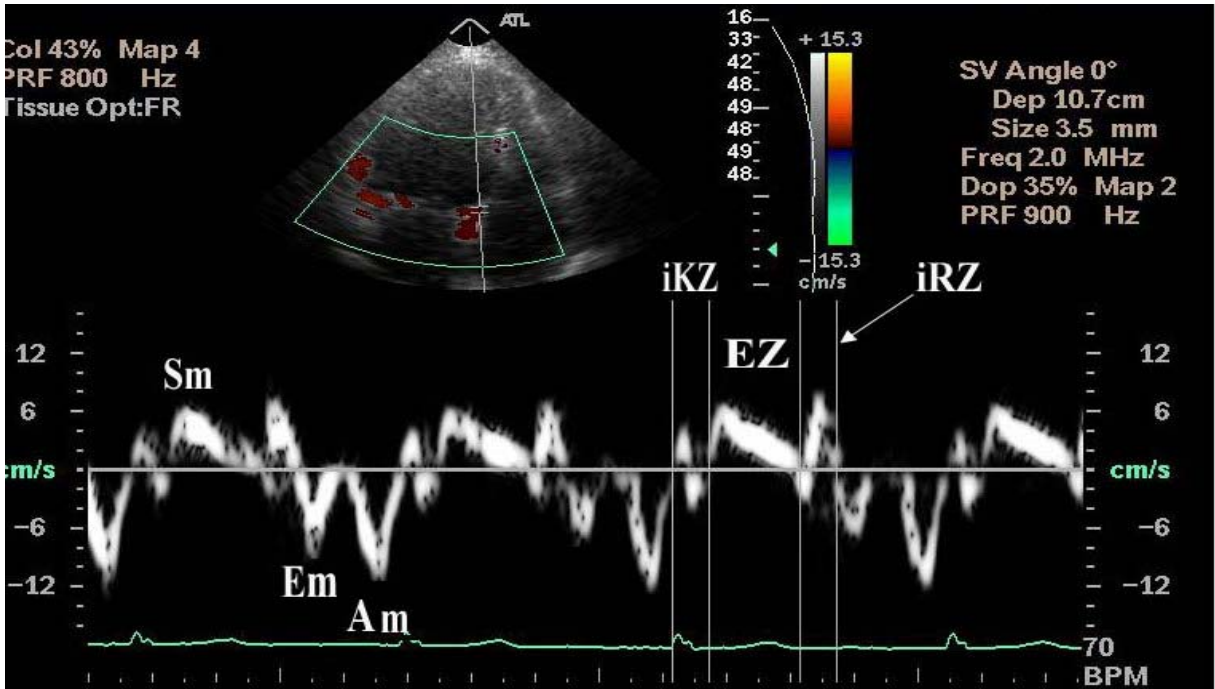
Sol ventrikül kitlesi (SVK) Penn Convention formülü (89) $(1.04[(IVS+ADK+SVDC)^3-(SVDC)^3]-13.6)$ ile hesaplandı. Sol ventrikül kas kitlesi “ $0.007184 \times \text{weight (kg)}^{0.425} \times \text{height (cm)}^{0.725}$ ” formülü ile hesaplanan vücut yüzeyi alanına bölünerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) saptandı. Ayrıca “ $(2 \times ADK)/SVDC$ ” formülü ile rölatif duvar kalınlığı (RDK) hesaplandı.

Mitral akım velositeleri, diyastolde ve kursorün örnek aralığı kapakların koaptasyon noktasına gelecek şekilde ayarlanarak pulse-wave Doppler ekokardiyografi ile apikal dört boşluktan ölçüldü. Pik erken diyastolik akım velositesi (E), pik geç diyastolik akım velositesi

(A), E/A oranı ve E dalgasının deselerasyon zamanı (EDZ) ölçümleri yapıldı. Yapılan tüm bu ölçümlerde üç ardışık kayıt alınarak elde edilen değerlerin aritmetik ortalamaları değerlendirme için esas alındı.

Doku Doppler yöntemiyle septum ve sol ventrikülün lateral duvar mitral anulusundan pik sistolik miyokardiyal (S_m), pik diyastolik erken miyokardiyal (E_m), pik diyastolik geç miyokardiyal (A_m) doku velositeleri, izovolumetrik gevşeme (IGZ), izovolumetrik kasılma (IKZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) değerleri kaydedildi (Şekil-5). Tüm bu değerler üç ardışık ölçümün ortalaması alınarak kaydedildi. Septal ve lateral duvarlardan elde edilen her bir parametrenin aritmetik ortalaması alınarak sol ventrikül ortalama değerleri elde edildi. Ayrıca bu ortalama değerler kullanılarak “(IGZ+IKZ)/EZ” formülü aracılığı ile SV ortalama MPI değeri hesaplandı.

Şekil-5: Doku Doppler Ekokardiyografi Görüntüleme Örneği



S_m : Pik sistolik miyokardiyal doku velositesi, E_m : Pik diyastolik erken miyokardiyal doku velositesi, A_m : Pik diyastolik geç miyokardiyal doku velositesi, IRZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı, IKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı ve EZ: Ejeksiyon zamanı

İstatistiksel İncelemeler

Veriler ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca (25., 75. yüzdeler) veya sayı ve yüzde olarak gösterildi. Gruplar “Independent-Samples T test” veya “Mann-Whitney *U* test” ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise χ^2 (chi square) test kullanıldı. Bağımlı değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ayrıca hedef organ hasarı üzerinde etkili olabileceği düşünülen parametrelerin değerlendirilmesinde çok değişkenli “stepwise lineer regresyon analizi” kullanıldı. Tüm testler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizlerde SPSS 13.0 paket yazılımı kullanıldı.

5.BULGULAR

Grupların demografik özellikleri Tablo-9’da görülmektedir. Dipper ve nondipper gruplar arasında yaş, vucüt kitle indeksi, DM varlığı, klinik ve 24 saatlik kan basıncı, gece ve gündüz kan basıncı değerleri, plazma lipid seviyeleri ve sigara kullanımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Beklendiği gibi nondipper grupta gece sistolik ve diyastolik kan basıncı seviyeleri daha yüksekti.

Tablo-9: Grupların demografik özellikleri

	Dipper (n = 35)	Nondipper (n = 47)	p
Yaş (yıl)	48.4±6.4	50.4±4.7	0.11
Kadın, n (%)	19 (54.3)	35 (74.5)	0.06
VKİ (kg/m ²)	31.5±3.3	32.0±3.6	0.50
Bel çevresi (cm)	102.5±7.0	102.9±7.5	0.82
HT, n (%)	12 (34.3)	19 (40.4)	0.60
DM, n (%)	10 (28.6)	15 (31.9)	0.75
Dislipidemi, n (%)	10 (28.6)	9 (19.1)	0.32
Sigara, n (%)	6 (17.1)	12 (25.5)	0.36
T.Kolesterol (mg/dl)	207.6±35.9	200.7±30.8	0.35
AKŞ (mg/dl)	104 (92, 119)	107 (99, 117)	0.33
HDL (mg/dl)	42.3±8.2	45.2±9.7	0.15
LDL (mg/dl)	130.6±29.9	124.1±27.6	0.31
TG (mg/dl)	168.0±77.0	171.8±84.0	0.83
Klinik SKB (mmHg)	132.2±16.3	136.0±19.5	0.354
Klinik DKB (mmHg)	83.6±10.0	84.5±13.7	0.74
24-saatlik SKB (mmHg)	123.0±13.2	124.1±10.2	0.67
24- saatlik DKB (mmHg)	75.4±8.2	76.5±7.8	0.50
Gündüz SKB (mmHg)	129.4±13.7	126.7±10.9	0.32
Gündüz DKB (mmHg)	80.5±9.3	78.8±8.2	0.38
Gece SKB (mmHg)	110.6±12.1	119.1±9.8	<0.01
Gece DKB (mmHg)	65.6±7.5	72.2±7.5	<0.01

HT: Hipertansiyon, DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus, VKİ: Vücut Kitle indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik kan Basıncı AKŞ: Açlık Kan Şekeri

Tablo 10’da her iki grupta bel çevresi dışındaki MS kriterlerinin oranları görülmektedir. Gruplar arasında her bir MS kriterinin oranı ve toplam MS kriteri sayısında anlamlı fark yoktu.

Tablo-10: Grupların metabolik sendrom kriterleri yönünden karşılaştırılması

	Dipper (n = 35)	Nondipper (n = 47)	p
TG kriteri, n (%)	18 (51.4)	26 (55.3)	0.73
HDL kriteri, n (%)	23 (65.7)	26 (55.3)	0.34
KB kriteri, n (%)	17 (48.6)	28 (59.6)	0.32
AKŞ kriteri, n (%)	22 (62.9)	37 (78.7)	0.11
BÇ dışındaki ortalama MS kriteri sayısı	2.29±0.46	2.49±0.72	0.15

TG: Trigliserid, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, KB: Kan Basıncı, BÇ: Bel çevresi, MS: Meabolik sendrom

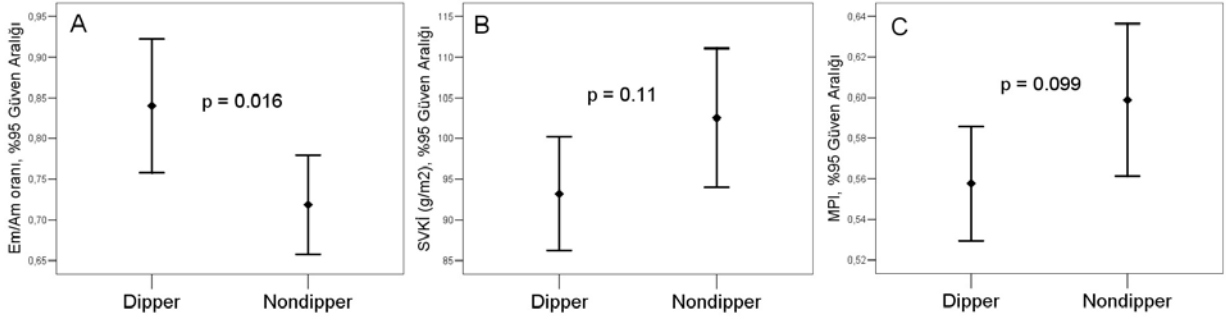
Ekokardiyografik parametrelerden SV ortalama Em/Am değeri istatistiksel olarak anlamlı şekilde nondipper grupta daha düşük bulundu ($p=0.016$) (Şekil-6A). Diğer ekokardiyografik parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte SVKİ ve MPİ değerleri nondipper grupta daha yüksek olma eğilimindeydi (sırasıyla $p=0.110$ ve 0.099) (Şekil-6B, 6C) (Tablo-11).

Tablo-11: Grupların ekokardiyografik parametreler yönünden karşılaştırılması

Ekokardiyografik Parametreler	Dipper (n = 35)	Nondipper (n = 47)	P
EF (%)	64.4±1.6	64.3±2.2	0.881
SVK (g)	180.3±47.1	193.8±60.3	0.276
SVKİ (g/m ²)	93.2±20.3	102.5±29.1	0.110
RDK	0.43±0.07	0.42±0.07	0.393
E (cm/s)	73.6±19.4	70.6±18.7	0.485
A (cm/s)	82.2±19.0	85.3±17.9	0.457
E/A	0.90±0.19	0.84±0.22	0.190
EDZ (ms)	159.0±31.4	162.8±40.6	0.641
Sm (cm/s)	8.72±1.42	8.29±1.32	0.173
Em (cm/s)	8.94±2.12	8.17±2.19	0.115
Am (cm/s)	10.9±2.12	11.5±1.9	0.186
Em/Am	0.84±0.23	0.71±0.20	0.016
E/Em	8.68±2.68	8.96±3.12	0.664
IGZ (ms)	79.55±13.5	84.86±15.0	0.103
IKZ(ms)	69.95±12.7	74.34±15.5	0.177
EZ(ms)	269.77±22.0	269.57±29.7	0.974
MPI	0.55±0.081	0.59±0.12	0.099

EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, SVK: Sol ventrikül kitlesi, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, E: Erken diyastolik transmitral akım hızı, A: Geç diyastolik transmitral akım hızı, EDZ: E dalgası deselerasyon zamanı, Sm: peak sistolik miyokardiyal velosite, Em: Diyastolik erken peak miyokardiyal velosite, Am: Diyastolik geç peak miyokardiyal velosite, IGZ: Izovolumetrik gevşeme zamanı, IKZ: Izovolumetrik kasılma zamanı, EZ: Ejeksiyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, RDK: Rölatif duvar kalınlığı.

Şekil-6: Her iki gruptaki Em/Am oranı, SVKİ ve MPI karşılaştırması



Em: Diyastolik erken peak miyokardiyal velosite, Am: Diyastolik geç peak miyokardiyal velosite, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi, MPI: Miyokardiyal performans indeksi

Em/Am oranını etkilemesi muhtemel faktörlerin (yaş, cins, VKİ, HT, DM, MS kriteri sayısı, dipper-nondipper durumu, klinik SKB, klinik DKB, 24 saatlik SKB, 24 saatlik DKB, gündüz SKB, gündüz DKB, gece SKB ve gece DKB) bu parametreye olan bağımsız etkileri çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Bu analiz sonucunda yaş artışı ve nondipper olma durumunun diğer faktörlerden bağımsız olarak Em/Am oranında azalmaya sebep olduğu görüldü (sırasıyla; $\beta = -0.25$, $p = 0.020$ ve $\beta = -0.22$, $p = 0.042$). Yaşın Em/Am oranı üzerine olan etkisi nondipper duruma göre daha belirgindi ($p = 0.020$ 'ye karşın $p = 0.042$) (Tablo 12).

Tablo-12: Em/Am oranını etkilemesi muhtemel parametrelerin çok değişkenli regresyon analizi sonuçları *

Değişken	β	p
Em/Am oranı		
Yaş	-0.25	0.020
Dipper-nondipper durumu #	-0.22	0.042

Am = geç diyastolik mitral anulus velositesi; Em = erken diyastolik mitral anulus velositesi

* Çok değişkenli analize dahil edilen değişkenler: yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, HT, DM, MS kriteri sayısı, dipper-nondipper durumu, klinik sistolik ve diyastolik KB değerleri, 24-saatlik ortalama sistolik ve diyastolik KB değerleri, gündüz sistolik ve diyastolik KB değerleri, gece sistolik ve diyastolik KB değerleri. Sadece istatistiksel olarak anlamlı olanlar tabloda gösterildi.

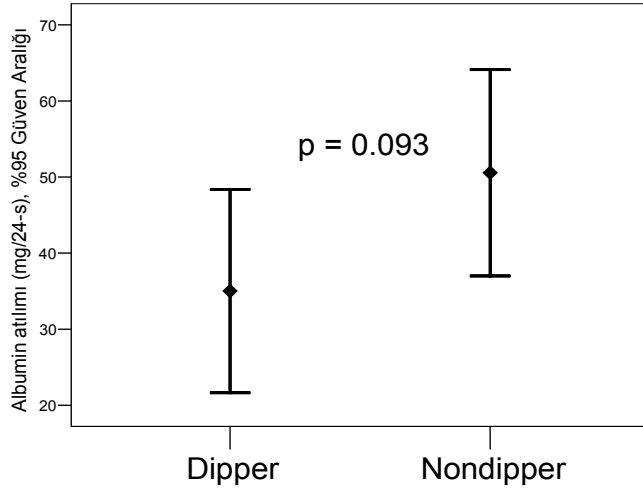
SPSS’de dipper durum “1”, nondipper durum ise “2” olarak tanımlandı. Bu nedenle negatif sonuç dipper-nondipper durum ile Em/Am oranı arasında ters ilişki olduğunu yani nondipper durumda Em/Am oranının azaldığını göstermektedir.

Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla ölçülen 24 saatlik idrar albümin atılımı istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte nondipper grupta daha yüksek olma eğilimindeydi (p=0.093). Böbrek fonksiyonlarını gösteren diğer parametreler yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Tablo-13 de grupların renal fonksiyonlarını gösteren parametreler görülmektedir. Şekil-7’de ise 24 saatlik idrar albümin atılımı yönünden gruplar arasındaki fark grafik olarak görülmektedir.

Tablo-13: Grupların renal fonksiyonlar yönünden karşılaştırılması

	Dipper (n = 35)	Nondipper (n = 47)	p
Üre (mg/dl)	23.5±5.8	26.2±8.32	0.106
Plazma Kreatinin (mg/dl)	0.82±0.15	0.84±0.17	0.518
Kreatinin klerensi (ml/dk)	116.48±30.37	106.87±27.80	0.140
İdrar albumin atılımı (mg/24 saat)	16.8(10.0, 40.5)	27.6(12.3, 84.0)	0.093

Şekil-7: Her iki grupta 24 saatlik idrarda albümin atılım miktarı



6.TARTIŞMA

Metabolik sendromlu kişilerde hedef organ hasarı üzerine nondipper kan basıncı seyriinin etkisini araştırdığımız çalışmamızda nondipper MS'li kişilerde diyastolik disfonksiyonun daha belirgin olduğu bulunmuştur. Ayrıca istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte SVKİ, MPI ve 24 saatlik idrar ile atılan albümin miktarının da nondipper grupta daha yüksek olduğu görülmüştür.

Metabolik sendromlu kişilerde kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmektedir (1). Hedef organ hasarı varlığına yönelik yapılmış olan bazı çalışmalarda MS'nin sol ventrikül kitlesi ve idrar albümin atılımında artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (2,90,91). Hem artmış sol ventrikül kitlesinin hem de artmış idrar albümin atılımının kardiyovasküler olay riskini artırdığı (70,86) düşünüldüğünde bu kişilerde daha iyi bir risk değerlendirmesi yapılabilmesi için hedef organ hasarı varlığının araştırılması önem kazanmaktadır (22). Organ hasarının gelişiminde MS'nin hangi bileşeninin daha fazla rol oynadığı kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir risk faktörü olan kan basıncı yüksekliği bu kişilerdeki hedef organ hasarı gelişiminde de önemli rol oynamaktadır (92).

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM) ile elde edilen KB değerleri klinikte ölçülen KB değerlerine göre hedef organ hasarı ile daha yakın bir ilişkiye sahiptir (40,42,45,51). Ayrıca AKBM ile kan basıncı sirkadiyen ritmi değerlendirilebilmekte ve olumsuz kardiyovasküler prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiş olan bazı anormallikler tespit edilebilmektedir (39-42). Kan basıncı sirkadiyen ritmindeki bu anormalliklerin en önemlilerinden biri olan nondipping durumunun hem hipertansif hem de normotansif kişilerde hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (93-95). MS'li kişilerde yapılmış olan bazı çalışmalarda da ambulatuvar kan basıncı takibi ile HT'nin varlığı ve şiddeti

değerlendirilmiş olmasına rağmen bu kişilerde nondipping durumunun hedef organ hasarı ile ilişkisi yeterince araştırılmamıştır (90, 92,96-98).

Bilindiği gibi konvansiyonel Doppler görüntüleme yöntemine kıyasla doku Doppler görüntüleme (DDG) yöntemi ile diyastolik disfonksiyon daha erken dönemde ve daha doğru olarak tespit edilebilmektedir (99). Çalışmamızda da her iki grubun konvansiyonel Doppler parametreleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen doku Doppler ile tespit edilen Em/Am oranı nondipper grupta anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bu bulgu nondipper olan MS'li kişilerde SV diyastolik disfonksiyonunun daha belirgin olduğunu göstermektedir (100). Global (hem sistolik hem de diyastolik) miyokard fonksiyonları hakkında bilgi veren (101) MPI nondipper grupta istatistiksel anlamlılığa yakın düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p=0.099$). Her ne kadar MPI'nin hesaplanmasında kullanılan parametreler (IGZ, IKZ ve EZ) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olmasa da en fazla farkın IGZ'ları arasında olması (Tablo 11) MPI'deki bu kısmi artışın daha çok diyastolik fonksiyonlardaki bozulmadan kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca nondipper MS'li kişilerde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da sol ventrikül kitle indeksinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Hem diyastolik disfonksiyonun hem de sol ventrikül kitlesindeki artışın olumsuz kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu dikkate alındığında (102,103) elde ettiğimiz bu bulgular MS'li kişilerde kardiyovasküler hastalık riskindeki artışı kısmen açıklayabilir.

Renal hasara yönelik yapılan incelemede nondipper kişilerde 24 saatlik idrar albümin atılımının artma eğiliminde olduğu görülmüştür. İdrar albumin atılımındaki artışın renal hasarın erken bir bulgusu olduğu (104,105) ve normal seviyelerde bile olsa albüminüri seviyesindeki artışın kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bilinmektedir (83). Bu nedenle nondipper MS'li kişilerde tespit edilmiş olan artmış albuminüri seviyesi hem bu kişilerde

renal hasarın daha belirgin olduğunu hem de kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını gösterebilir.

Metabolik sendrom ile nondipper kan basıncı seyri arasındaki muhtemel ilişkiye yönelik yapılmış olan bazı çalışmalarda MS kriteri sayısı arttıkça nondipper kan basıncı paterni ihtimalinin de arttığı görülmüştür (97,98). Bu nedenle MS'li kişilerdeki hedef organ hasarı hem MS kriteri sayısının fazlalığı ile (106) hem de bununla orantılı olarak mevcut olma ihtimali artan nondipping durumu ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda dipper ve nondipper gruplar arasında MS kriterlerine sahip olma yönünden fark yoktu (Tablo 10). Ayrıca çok değişkenli analizde de MS kriteri sayısının Em/Am oranı üzerine etkisi olmadığı görüldü. Çalışmamızda tespit edilmiş olan bu bulgular nondipping durumu ile ilişkili hedef organ hasarı üzerine MS kriteri sayısının belirgin bir etkiye sahip olmadığını düşündürmektedir.

Metabolik sendromlu kişilerdeki nondipping durumunun hangi mekanizmalar ile hedef organ hasarına neden olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte KB sirkadiyen ritminin nondipper olmasına neden olan mekanizmalar ile ilişkili olması muhtemeldir. Nondipper kan basıncı seyrinin patofizyolojisinde artmış sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve renin anjiotensin aldesteron sisteminin (RAAS) rol oynadığını belirten yayınlar mevcuttur (107,108). Bilindiği gibi anjiotensin II olumsuz bazı kardiyovasküler etkilere yol açabilmektedir. Kardiyomiyosit hipertrofisi, apoptozis, miyokardiyal fibrozis, endotel disfonksiyonu ve vazokonstriksiyon bunlar arasındadır (109). Ayrıca yüksek aldosteron düzeyleri de kan basıncı artışından bağımsız olarak miyokarddaki mineralokortikoid reseptörleri aracılığıyla ekstraselüler matriks ve kollajen miktarında artışa ve böylece kardiyak hipertrofiye neden olabilmektedir (110). Bu nedenle hem anjiotensin II hem de aldosteron miyokardiyal fibrozisi ve kollajen miktarını artırarak hem SV kitlesinde artışa hem de diyastolik disfonksiyona yol açabilir (111,112).

Sonuç olarak, metabolik sendromlu kişilerdeki nondipping durumu kan basıncı ykseklėi ve diğer MS bileşenlerinden bağımsız olarak hem kardiyak hem de renal hasar ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte nondipper gruptaki diyastolik disfonksiyonunun albüminüri seviyesindeki artıştan daha belirgin olması kardiyak hasarın renal hasardan daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hasta sayısının azlığı çalışmanın en önemli kısıtlılığıdır. Bir diğer önemli kısıtlılık ise ambulatuar kan basıncı monitorizasyonun tekrarlanmamış olmasıdır. Ayrıca doku Doppler incelemesinin SV dört duvarından değilde sadece septal ve lateral duvarlardan yapılmış olması ekokardiyografik değerlendirme yönünden bir eksikliktir.

7.ÖZET

Amaç: Nondipper kan basıncı seyrinin MS'li bireylerde hedef organ hasarı üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Metabolik sendrom tanısı konan 82 hasta 24 saatlik ambulatuar kan basıncı monitorizasyonuna göre dipper (n = 35) ve nondipper (n = 47) olarak iki gruba ayrıldı. Tüm çalışma grubunda kardiyak hasar konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile renal hasar ise 24 saatlik idrarda albümin atılımı ve kreatinin klerensi ile değerlendirildi.

Bulgular: Sol ventrikül ortalama Em/Am değeri nondipper grupta daha düşük bulundu (p = 0.016). Ayrıca çok değişkenli analiz sonucunda nondipping durumun diğer faktörlerden bağımsız olarak Em/Am oranında azalmaya sebep olduğu görüldü ($\beta = -0.22$, p = 0.042). SVKİ, MPI ve 24 saatlik idrar albümin atılımı nondipper grupta daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (sırasıyla p = 0.110, p = 0.099 ve p = 0.093).

Sonuç: Metabolik sendromlu kişilerdeki nondipping durumu kan basıncı yüksekliği ve diğer MS bileşenlerinden bağımsız olarak hem kardiyak hem de renal hasar ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte nondipper gruptaki diyastolik disfonksiyonunun albüminüri seviyesindeki artıştan daha belirgin olması kardiyak hasarın renal hasardan daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir.

8. SUMMARY

Purpose: We sought to establish the effect of nondipper blood pressure on target organ damage in patients with Metabolic Syndrome.

Methods: 82 patients with Metabolic Syndrome divided into two-groups as dipper (n:35) and nondipper (n:47) based on 24 hours Ambulatory Blood Pressure Monitoring(ABPM). In all study groups cardiac damage assessed with conventional and tissue doppler, and renal damage with 24 hours urinary albumine excretion and creatinine clearance.

Results:Left ventricle mean Em/Am ratio was lower in nondipper group than those of dipper($p=0.016$).Likewise,as a result of multivariate analyses revealed that nondipping status results lowering in Em/Am ratio independent of other factors. Although the LVMI, LV MPI and 24 hours urinary albumine excretion were higher in nondipper groups, there was no significant difference between two groups ($p=0.110$, $p=0.099$ and $p=0.093$ respectively).

Conclusion:The nondipping status may have association with cardiac and renal organ damage in patients with Metabolic Syndrome independent of high blood pressure and other Metabolic Syndrome criterias. Although the majority of diastolic dysfunction compared to microalbuminuria levels in nondipper groups indicates us that cardiac damage may be of importance compared to renal damage.

9. KAYNAKLAR

1. Schillaci G, Pirro M, Pucci G, Mannarino MR, Gemelli F, Siepi D, Vaudo G, Mannarino E. Different Impact of the Metabolic Syndrome on Left Ventricular Structure and Function in Hypertensive Men and Women. *Hypertension* 2006; 47: 881-886.
2. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Leonetti G, Magrini F, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *Journal of Hypertension* 2004; 22: 1991–1998.
3. Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory Blood Pressure and Metabolic Abnormalities in Hypertensive Subjects With Inappropriately High Left Ventricular Mass. *Hypertension* 1999; 34: 1032-1040.
4. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension*. 2007; 49: 1265-70.
5. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
6. Stern MP, Williams K, González-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004; 27: 2676-81.
7. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
8. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın başsuçlusunu metabolik sendrom: Sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yüksek risk kriterleri. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 8-15.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation 1999.

10. Balkau and M.A. Charles, Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *Diabet Med* 1999; 16: 442–443.
11. National Cholesterol Education Program Coordinating Committee, Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, *Circulation* 2002; 106: 3143–3421
12. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Available at: URL: http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf
13. Onat A, Keleş İ, Sansoy V ve ark. Yetişkinlerimizin 10- yıllık takibinde obezite göstergeleri artışta: Beden kitle indeksi erkeklerde koroner olayların bağımsız öngördürücüsü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 430-6.
14. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulindependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 736–744.
15. Wild S, Roglic G, Green A et al. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
16. World Health Organization. Prevention of diabetes mellitus. Technical Report Series no. 844. WHO, Geneva, 1994.
17. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report no. 99.2. Geneva: World Health Organisation; 1999.
18. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
19. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
20. Diabetes Atlas, second edition, International Diabetes Federation, 2003.
21. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases. The prevention or delay of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 742–749.

22. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2007; 28: 1462–1536.
23. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
24. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456-60.
25. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117-41.
26. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 259-78.
27. Heiss G, Tamir I, Davis CE, Tyroler HA, Rifkind BM, Schonfeld G, Jacobs D, Frantz ID Jr. Lipoprotein cholesterol distributions in selected North American populations: the Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980; 61: 302-15.
28. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res.* 1998; 6: 461-2
29. Berg A, Halle M, Franz I, Keul J. Physical activity and lipoprotein metabolism: epidemiological evidence and clinical trials. *Eur J Med Res* 1997; 2: 259-64
30. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
31. Chait A, Brunzell JD. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 259-78.
32. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults - the evidence report. *Obesity Res* 1998; 6 : 51S-209.

33. Lipids, lipoproteins and apolipoproteins among turks, and impact on coronary heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4: 236-245.
34. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1109–112.
35. Weber MA, Drayer YM, Makamura DK, Wyle FA. The circadian blood pressure pattern in ambulatory normal subjects. *Am J Cardiol* 1994; 45: 115–119.
36. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990; 81: 700–702.
37. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2: 397.
38. O'Brien E, Pickering T, Asmar R, et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit* 2002; 7: 3-17.
39. Pickering G, Phil D, Shimbo D, Haas D. Ambulatory Blood-Pressure Monitoring *N Engl J Med* 2006; 354: 2368-74.
40. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with Office blood pressure in the general population: follow-up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111: 1777–1783.
41. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of out of- the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663–1666.
42. Kikuya M, Ohkubo T, Asayama K, Metoki H, Obara T, Saito S, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure and 10-year risk of cardiovascular and noncardiovascular mortality. The Ohasama Study. *Hypertension* 2005; 45: 240–245.
43. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-9.

44. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990; 81: 528–536.
45. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1992; 5: 180–186.
46. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens*. 1992; 10: 875–878.
47. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive subjects: advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996; 27: 130–135.
48. Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*. 1994; 12: 947–953.
49. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1994; 7: 23–29.
50. Timio M, Venanzi S, Lolli S, Lippi C, Verdura E, Guerrini E, Monarca C. Night-time blood pressure and progression of renal insufficiency. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 1994; 3: 39–44.
51. Mancia G, Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Benemio G, De Cesaris R, Fogari R, Pessina A, Porcellati C, Rappelli A, Salvetti A, Trimarco B. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997; 95: 1464–1470.
52. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 9: 22–29.

53. Redon J, Baldo E, Lurbe E, Bertolin V, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM. Microalbuminuria, left ventricular mass and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S81–S84.
54. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, de Leeuw PW, Duprez DA, Fagard RH, Gheeraert PJ, Missault LH, Braun JJ, Six RO, Van Der Niepen P, O'Brien E. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Engl J Med* 2003; 348: 2407–2415.
55. Fagard RH, Celis H. Prognostic significance of various characteristics of outof-the-office blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22: 1663–1666.
56. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46: 156–161.
57. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality. A population-based study. *Hypertension* 2005; 45: 499–504.
58. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood pressure monitoring. *New Engl J Med* 2006; 354: 2368–2374.
59. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, Pascual JM, Ruilope LM. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: a prospective study. *Hypertension* 1998; 31: 712–718.
60. Coats AJS, Radaelli A, Clark SJ, Conway J, Sleight P. The influence of ambulatory blood pressure monitoring on the design and interpretation of trials in hypertension. *J Hypertension* 1992; 10: 385–391.
61. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
62. 1999 World Health Organization– International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
63. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Porcellati C. Prognostic significance of the white-coat effect. *Hypertension* 1997; 29: 1218 –1224.

64. Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1071–1076.
65. Strandberg TE, Salomaa V. White coat effects, blood pressure and mortality in men: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2000; 21: 1714–1718.
66. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 508–515.
67. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561–1566.
68. Levy D, Salomon M, D’Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994; 90: 1786–1793.
69. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391–1398.
70. Sierra C, Sierra A. Early detection and management of the high-risk patient with elevated blood pressure. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4: 289–296.
71. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. American Society of Echocardiography’s Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography. European Society of Cardiology. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
72. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment

adversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–738.

73. De Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259–265.
74. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
75. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366
76. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
77. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 448-54.
78. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th edition.
79. Tekten T, Onbasılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Discigil B. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20: 503-10.
80. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
81. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41
82. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 84–93.

83. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
84. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
85. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T, Wagener G. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2459–2464.
86. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969–975.
87. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J AM Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
88. Quinones MA, Waggoner AD, Reduto LA, Nelson JG, Young JB, Winters WL Jr, et al. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1981; 64: 744-53.
89. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-8.

90. Grandi AM, Maresca AM, Giudici E, Laurita E, Marchesi C, Solbiati F, Nicolini E, Guasti L, Venco A. Metabolic Syndrome and Morphofunctional Characteristics of the Left Ventricle in Clinically Hypertensive Nondiabetic Subjects. *Am J Hypertens*. 2006; 19: 199-205.
91. Mulè G, Nardi E, Cottone S, Cusimano P, Incalcaterra F, Giandalia ME, Palermo A, Mezzatesta G, Cerasola G. Impact of metabolic syndrome on left ventricular mass in overweight and obese hypertensive subjects. *Int J Cardiol*. 2007; 121: 267-75.
92. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives; *Journal of Hypertension* 2004; 22: 1991–1998
93. Palmieri V, de Simone G, Roman MJ, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Ambulatory blood pressure and metabolic abnormalities in hypertensive subjects with inappropriately high left ventricular mass. *Hypertension* 1999; 34: 1032-40.
94. Relation Between Nocturnal Decline in Blood Pressure and Mortality: The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201–1207
95. Soyulu A, Akif Duzenli M, Yazici M, Ozdemir K, Tokac M, Gok H. The Effect of Nondipping Blood Pressure Patterns on Cardiac Structural Changes and Left Ventricular Diastolic Functions in Normotensives. *Echocardiography* 2008.
96. Giuseppe Mancia, Rita Facchetti, Michele Bombelli, Guido Grassi, Roberto Sega: Long-Term Risk of Mortality Associated With Selective and Combined Elevation in Office, Home, and Ambulatory Blood Pressure; *Hypertension* 2006; 47: 846-853.
97. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Kyvelou SM, Adamopoulos DN, Deligeorgis AD, Spanos PG, Pietri PG, Cokkinos DF, Stefanadis CI. Nocturnal blood pressure fall and metabolic syndrome score in hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring* 2007; 12: 351–356.
98. Vyssoulis G, Karpanou E, Adamopoulos D, Kyvelou SM, Gymnopoulou E, Cokkinos D, Stefanadis C. Nocturnal blood pressure fall and metabolic syndrome score in patients with white coat hypertension. *Blood Pressure Monitoring* 2008; 13: 251–256.
99. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, et al: Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy and provides a

- novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. *Circulation* 2001; 104: 128–130.
100. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194–202.
 101. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al: New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357–366
 102. Ruilope LM, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and clinical outcomes in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008; 21: 500-8
 103. Agabiti-Rosei E, Muiesan ML. Left ventricular hypertrophy: how to influence an important risk factor in hypertension. *J Hypertens Suppl*. 1998; 16: 53-8
 104. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 97-108.
 105. Leoncini G, Ratto E, Viazzi F, Conti N, Falqui V, Parodi A, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. *J Hypertens*. 2008; 26: 427-32.
 106. Eguchi K, Schwartz JE, Roman MJ, Devereux RB, Gerin W, Pickering TG. Metabolic syndrome less strongly associated with target organ damage than syndrome components in a healthy, working population. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007; 9: 337-44.
 107. Routledge F, McFetridge-Durdle J. Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: a review of the literature. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6: 9–26.
 108. White WB: Importance of blood pressure control over a 24-hour period. *J Manag Care Pharm* 2007; 13: 34–39.
 109. Symeonides P, Koulouris S, Vratsista E, et al: Both ramipril and telmisartan reverse indices of early diabetic cardiomyopathy: a comparative study. *Eur J Echocardiogr* 2007; 8: 480–486.

110. Slight SH, Joseph J, Ganjam VK, et al: Extra-adrenal mineralocorticoids and cardiovascular tissue. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31: 1175–1184.
111. Motz W, Strauer BE: Left ventricular function and collagen content after regression of hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 1989; 13: 43–50.
112. Gottdiener JS: Left ventricular mass, diastolic dysfunction, and hypertension. *Adv Intern Med* 1993; 38: 31–56.

10. TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta bölüm başkanım Prof. Dr. Hasan Gök olmak üzere değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Kurtuluş Özdemir, Prof. Dr. Bülent Behlül Altunkeser, Prof. Dr. M. Sıddık Ülgen, Doç. Dr. Mehmet Tokaç, Doç. Dr. M.Akif Düzenli, Doç. Dr. Mehmet Yazıcı, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu, Yrd. Doç. Dr. İlknur Can, Yrd. Doç. Dr. Umuttan Doğan, Uzm. Dr. Mehmet Kayrak ve Uzm. Dr. Nazif Aygöl'e teşekkürlerimi bildiririm.

Gerek ihtisas sürem boyunca gerekse de tez süresince desteğini esirgemeyen, çalışkanlığı ve bilimselliği ile her zaman örnek bir kişilik olan değerli hocam ve sevgili ağabeyim Yrd. Doç. Dr. Ahmet Soylu'ya katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında beni koşulsuz bir sevgiyle destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime de ayrıca teşekkürlerimi bildiririm.

İhtisas sürem boyunca destekleri ve ömür boyu unutmayacağım dostlukları için asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bildiririm.

Hayatta yürüdüğüm yolda asla yalnız olmadığımı ve bir gün mutlaka yollarımızın keşişeceğine inandığım tüm yol arkadaşlarım ve O'na...