

ORJİNAL YAZI

Tedavi Alan Hipertansif Olgularda Diürnal Kan Basıncı Değişikliğinin Efor Testi Sonrası Kalp Hızı Toparlanmasına Etkisi*

Yusuf AKTÜRK, Dilek YEŞİLBURSA, Hakan UÇAR, Enver YÜCEL,
Osman ÖZDABAKOĞLU, Salih ERYILMAZ, Barış ŞENSOY,
O. Akın SERDAR, Ali AYDINLAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Kan basıncı (KB) kontrollü olan ve gece ölçülen kan basıncında yeterli düşme olmayan (non-dipper) hipertansiflerin egzersiz testi sonrası kalp hızı toparlanmasında gecikme gösterip göstermediği incelendi. Tüm hastalara Bruce protokolüne göre maksimal efor testi uygulandı. Kalp hızı toparlanması (KHT), efor testi bittiğindeki kalp hızı ile bir dakika sonraki kalp hızı arasındaki fark olarak tanımlandı. Sirkadiyen KB, 24 saatlik ambulatuvar KB monitörizasyonu ile tespit edildi. Dipper KB profili olan hastaların “non-dipper” olanlara göre gece ortalama sistolik ve diyastolik KB daha düşük, sistolik ve diyastolik KB gece gündüz farkı yüzdesi ise daha yüksekti. Dipper olanların KHT değerleri “non-dipper” bireylerden daha yüksekti ($34.36 \pm 14.55/\text{dak} - 32.48 \pm 8.60/\text{dak}$, $p=0.025$). Ortalama gece sistolik-diyastolik KB değerleri ve KB gece gündüz farkı yüzdesi ile KHT arasında korelasyon yoktu. Sonuç olarak “Non-dipper” durum ile KHT gecikmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak klinik açıdan çok da önemli olmayan bir ilişki vardır. Bu bulgular “non-dipper” durumun düzeltilmesinden çok KB kontrolünün önemini gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon. Non-dipper. Kalp hızı toparlanması.

The Effect of Diurnal Blood Pressure Pattern on Heart Rate Recovery After Exercise Testing in Treated Hypertensives

ABSTRACT

It was investigated that whether or not hypertensive patients with controlled blood pressure (BP) and blunted nighttime BP fall show attenuated heart rate (HR) recovery after exercise. All subjects underwent a maximal exercise testing according to Bruce protocol. The heart rate recovery (HRR) was defined as the difference in HR between the end of the exercise and 1 minute after exercise. 24-h ambulatory BP monitoring determined the circadian BP pattern. Patients with dipper BP status had lower average nighttime systolic-diastolic BP values; and higher values of percentage of systolic-diastolic BP reduction compared to non-dippers. Dippers had also higher HRR values than non-dippers ($34.36 \pm 14.55/\text{min} - 32.48 \pm 8.60/\text{min}$, $p=0.025$). There were no correlation between HRR and average nighttime systolic-diastolic BP and percentage of systolic-diastolic BP reduction. To sum up there is statistically significant but not clinically so important association between non-dipper phenomenon and a slowed HRR. This may demonstrate the importance of BP control rather than correcting the non-dipper condition.

Key Words: Hypertension. Non-dipper. Heart rate recovery.

Geliş Tarihi: 26.02.2008
Kabul Tarihi: 03.04.2008

* Bu çalışma 19-23 Ekim 2007 tarihinde gerçekleştirilen XXIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Yusuf AKTÜRK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Görüle BURSA
Tel.: 0 224 295 16 40-41
E-posta: ysfakturk@hotmail.com

Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (AKBM)'nin ofiste yapılan kan basıncı (KB) ölçümüne göre fizyolojik olarak daha doğru ve daha güvenilir olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır¹. Hipertansif bireylerde KB 24 saat süresince değişiklik gösterir² ve sempatovagal tonus bu değişikliğin majör biyolojik belirleyicisidir³. Sirkadiyen KB değişimlerine göre, AKBM metodu kullanılarak hipertansifler gruplandırılabilir. Gündüz ölçümlerine göre gece sistolik ve diyastolik KB ölçümlerinde belirgin azalma olması “dipper” durum olarak nitelendi-

rilir. Diğer taraftan hastaların bir kısmında bu azalma görülmez, bunlar “non-dipper” olarak adlandırılır⁴. Gece ölçülen KB’de azalma olmaması kardiyak, renal, serebral ve vasküler hedef organ hasarı riskini artırmaktadır⁵ ve bu 24 saatlik KB ortalamasından bağımsız olabilir⁶. “Non-dipper” KB profili mortalite artışı için de bir risk faktörüdür⁷.

Egzersiz sonrası kalp hızının yavaşlamasını kontrol eden çeşitli intrinsek, nöral ve humoral faktörler arasında kompleks bir ilişki vardır^{8,9}. Bununla birlikte parasempatik reaktivasyon başta olmak üzere otonom sinir sistemi aracılı yanıtlar kalp hızı toparlanması (KHT) için majör belirleyicilerdir¹⁰. Egzersiz sonrası gecikmiş KHT azalmış parasempatik aktivitenin bir göstergesidir¹¹ ve uzun dönem mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptanmıştır^{12,13}.

Bu çalışmanın amacı, gece ölçülen KB’de beklenen azalmanın olmaması ile egzersiz testi sonrası KHT gecikmesi arasında ilişki olup olmadığını göstermektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğinde takibi yapılan 54 hipertansif hasta dahil edildi. Hastalar anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) monoterapisi altındaydı ve tümü ilaçlarını sabah alıyordu. Şüpheli veya bilinen koroner veya valvüler kalp hastalığı, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, beta bloker, kalsiyum kanal blokleri veya diğer antiaritmik ilaç tedavisi alanlar, sigara içenler, dislipidemisi olanlar ve vücut kitle indeksi 30 kg/m² üzerinde olanlar çalışmadan dışlandılar. Tüm hastalardan imzalı onam alındı ve üniversitemiz etik kurulu çalışma protokolünü onayladı.

Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu: Non-invaziv 24 saatlik AKBM taşınabilir, kompakt, dijital Agilis Ambulatory Blood Pressure Monitor (Ela SNIA Group, Le Plessis-Robinson, France) ile gerçekleştirildi ve analizler Agilis CD software (version 2.4, Ela SNIA Group, Le Plessis-Robinson, France) ile yapıldı. Her bir hasta için uygun boyutta manşon seçildi. 08:00-23:00 saatleri arası gündüz dönemi, 23:00-08:00 saatleri arası ise gece dönemi olarak belirlendi, cihaz gündüz her 15 dakikada bir gece ise her 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı. 24 saat boyunca yapılan ölçümlerden elde edilen gece, gündüz ve 24 saatlik KB değerleri analiz edildi. Gece ölçülen KB ortalaması, gündüz ölçümü ortalamasının % 10’undan daha düşük ise bu bireyler “non-dipper”, aradaki fark % 10 veya üzerinde ise bireyler “dipper” olarak tanımlandı⁴.

Egzersiz Testi: Egzersiz testi Bruce protokolüne göre planlandı. Hastalar, yaşa göre hesaplanmış maksimum kalp hızının % 85’ine ulaşana kadar efora devam ettiler. Test esnasında ve sonrasında semptomlar, kalp hızı ve kan basıncı ile ilgili veriler kaydedildi, test süresince ve toparlanma döneminde sürekli elektrokardiyogram monitörizasyonu yapıldı. Egzersiz sonrası kalp hızı toparlanması; egzersiz sonu kalp hızı ile toparlanma dönemi birinci dakika sonundaki kalp hızı arasındaki fark olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz: Analizler SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı (Chicago, IL, US). Değerler ortalama ±standart sapma olarak verildi. Değişkenlerin dağılımlarının normalliği Kolmogorov-Smirnov tek örnek testi ile incelendi. “Dipper” ve “non-dipper” bireyler için ortalama değerler Student’s t testi ile karşılaştırıldı. 24 saatlik AKBM’den elde edilen değişkenler ile KHT arasındaki bağıntı Pearson korelasyon katsayısı ile incelendi ve p değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tablo I’de hastaların temel klinik özellikleri gösterilmektedir. Hastaların 25’i “dipper”, 29’u “non-dipper” gruptaydı. Tablo II’de hastaların KB sonuçları verilmiştir. Ortalama 24 saatlik, gündüz ve gece sistolik KB ve 24 saatlik ve gündüz diyastolik KB değerleri, iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu. Diğer taraftan “dipper” hipertansif bireylerin “non-dipper” olanlara göre ortalama gece sistolik ve diyastolik KB değerleri daha düşük, sistolik ve diyastolik KB’deki yüzde değişiklikler ise daha yüksekti. Egzersiz testi bulguları da Tablo II’de verilmiştir. Hastaların hiçbirinde test esnasında angina veya ST segment değişikliği olmadı. Zirve egzersiz kalp hızları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (“dipper” olanlarda 148.92± 9.53/dak., “non-dipper” olanlarda 147.72± 12.71/dak.). “Dipper” hipertansiflerle karşılaştırıldığında “non-dipper” bireylerin egzersiz sonrası 1. dakikadaki KHT anlamlı oranda daha yavaştı (34.36±14.55/dak. ve 32.48±8.60/dak, p=0.025). Korelasyon analizinde KHT ile ortalama gece sistolik KB (r=-0,044, p=0,74), ortalama gece diyastolik KB (r=0,040, p=0,77), gece sistolik KB’deki azalma yüzdesi (r=-0,069, p=0,61) ve gece diyastolik KB’deki azalma yüzdesi (r=0,006, p=0,96) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. (Şekil 1)

Hipertansiflerde Diüurnal Kan Basıncının Kalp Hızına Etkisi

Tablo I. Hastaların temel klinik özellikleri

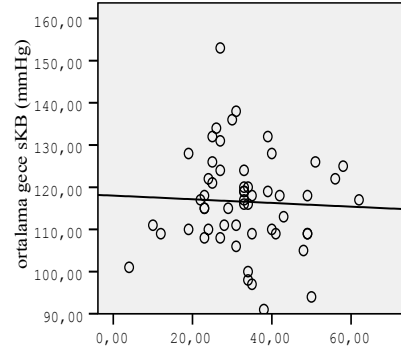
Değişken	Dipper	Non-dipper	P değeri
Bay/Bayan (sayı)	7/19	5/23	AD
Yaş (yıl)	52±6	54±8	AD
Beden kitle indeksi (kg/m ²)	28.2±5.1	27.9±3.3	AD
Toplam Kolesterol (mg/dl)	209±20	209±33	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	54±10	55±9	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	130±28	123±27	AD
Trigliserid (mg/dl)	124±48	143±56	AD
Açlık glukozu (mg/dl)	96±9.4	93±11.7	AD
Ürik asit (mg/dl)	4.3±1.2	3.9±1.2	AD

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AD: Anlamlı Değil

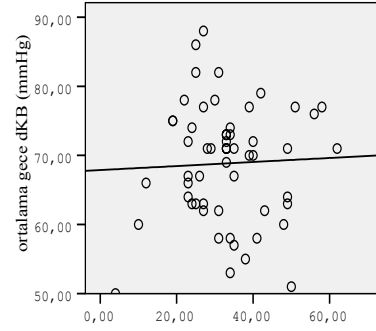
Tablo II. AKBM ve egzersiz testi verileri

Değişkenler	Dipper	Non-dipper	P değeri
Ortalama 24saatlik sKB (mmHg)	124.5±12	127.1±12.1	AD
Ortalama gündüz sKB (mmHg)	129.6±10.8	128.2±12.4	AD
Ortalama gece sKB (mmHg)	110.1±9.8	123.6±12.1	0.001
Gece sKB azalmasının yüzdesi (%)	14.98±4.29	3.68±4.35	0.001
Ortalama 24 saatlik dKB (mmHg)	71.6±16.7	76.9±7	AD
Ortalama gündüz dKB (mmHg)	78.7±7.2	78.2±6.9	AD
Ortalama gece dKB (mmHg)	64.6±8	73.2±8.1	0.001
Gece sKB azalmasının yüzdesi (%)	17.98±5.79	6.46±5.25	0.001
Zirve egzersiz kalp hızı (vuru/dak)	148.92±9.53	147.72±12.71	AD
Egzersiz sonrası 1. dakikada kalp hızı azalması	34.36±14.55	32.48±8.60	0.025

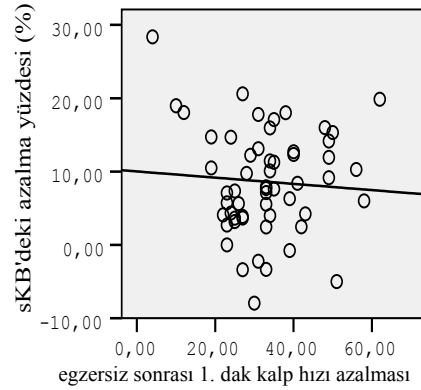
AKBM: Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu, sKB: sistolik kan basıncı, dKB: diyastolik kan basıncı, AD: Anlamlı Değil



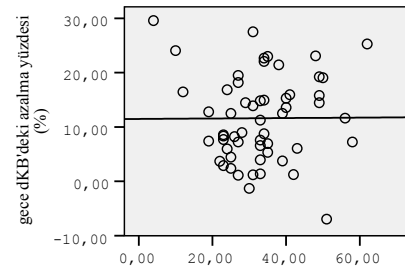
egzersiz sonrası 1. dak kalp hızı azalması



egzersiz sonrası 1. dak kalp hızı azalması



egzersiz sonrası 1. dak kalp hızı azalması



egzersiz sonrası 1. dak kalp hızı azalması

sKB: sistolik kan basıncı, dKB: diyastolik kan basıncı

Şekil 1.

Egzersiz sonrası 1. dakikada kalp hızındaki azalma ile gece sKB ve dKB'deki azalma yüzdesi ve gece ortalama sKB ve dKB arasındaki korelasyon

Tartışma

Bu çalışmada elde edilen temel sonuç, kan basıncı kontrolü sağlanmış ve bir ACE inhibitörü veya bir ARB ile tedavi edilen hipertansif olgularda “non-dipper” olarak adlandırılan gece KB’de azalma olmaması ile egzersiz sonrası KHT gecikmesi arasında ilişki olduğudur.

Bildiğimiz kadarıyla, gece KB’deki azalmayla egzersiz sonrası KHT arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Polonia ve ark.’nın yaptığı, 219 hafif-orta düzeyde hipertansif hastayı içeren bu çalışmada gece KB’deki azalma yüzdesi ile toparlanma dönemi birinci dakikadaki mutlak kalp hızı azalması ve kalp hızındaki düşme yüzdesi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Hastaların % 63’ü antihipertansif tedavi alıyordu ve KB kontrollü değildi. Bizim çalışmamızdaki hastaların KB kontrolü mevcuttu ve her hasta bir ACE inhibitörü veya bir ARB tedavisi alıyordu. Bu çalışma gece sistolik KB’deki azalma yüzdesi ile egzersiz sonrası 1. dakikadaki KHT arasında anlamlı korelasyon saptarken ($r = 0.579$, $p < 0.001$), biz bu değişkenler arasında bir korelasyon saptamadık ($r = -0,069$, $p = 0,61$). İki çalışmanın hipertansif hasta grubu birebir benzerlik göstermekle birlikte bizim çalışma grubumuz daha homojen bir yapıya sahipti ve iki çalışma da gece KB düşmesinde azalma ile egzersiz sonrası KHT gecikmesi arasında ilişki olduğunu ortaya koyuyordu¹⁶.

Sempatik aktivasyon artışı veya parasempatik aktivasyonun azalması olarak ifade edilen otonom disfonksiyon “non-dipper” KB profili ile hemen daima ilişkilidir¹⁷⁻¹⁹ ve otonom fonksiyonlardaki bozulma aynı zamanda KHT gecikmesi için de majör bir belirleyicidir¹².

Çalışma grubumuzdaki “dipper” ve “non-dipper” bireylerin kan basınçları kontrollüydü (sırasıyla 24 saatlik ortalama sistolik KB (mmHg) 124.5 ± 12 ve 127.1 ± 12.1 ; ortalama 24 saatlik diyastolik KB (mmHg) $71.6 \pm 16,7$ ve 76.9 ± 7) ve tüm hastalar bir ACE inhibitörü veya bir ARB alıyordu. Daha önce hem ACE inhibitörlerinin hem de ARB’lerin parasempatik aktiviteyi artırıp sempatik aktiviteyi baskılayarak otonomik fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir^{20,21}. Bu nedenle “dipper” ve “non-dipper” bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte KHT değerlerinin birbirine yakın olması kullandıkları RAAS blokerleri ile ilintili olabilir.

Gece KB’de yeterli düzeyde azalma olmaması kardiyovasküler morbidite ve mortalite riski artışı ile ilişkilidir^{6,22}. Benzer bir şekilde KHT gecikmesinin hem normal bireylerde¹⁴, hem koroner arter hastalığı olanlarda²³ hem de kalp yetersizliği hastalarında²⁴ mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim

çalışmamız kesitsel olarak yapıldığı için uzun dönemdeki prognoz açısından bir hükme ulaşamamaktadır.

Bir kez yapılan 24 saatlik AKBM ile hastaları “dipper” ve “non-dipper” olarak grupladık. Bireylerin uyku kalitesinin gece ölçülen KB değerlerini etkilediği bildirilmiştir²⁵. SAMPLE çalışmasında “dipper” veya “non-dipper” olarak sınıflandırılan hastaların bir yıl sonra yapılan ölçümlerinde % 40’ının durumlarının değiştiği gösterilmiştir²⁶. Dolayısıyla tek bir kayıta dayalı olarak yapmış olduğumuz sınıflama çalışmamızı sınırlandıran bir faktör olarak belirlemektedir.

Bu çalışma egzersiz sonrası KHT gecikmesi ile nokturnal KB düşüşünün azalması arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Fakat KHT değerleri arasındaki fark çok da belirgin görünmemektedir. Bu durum hastaların KB’lerinin kontrollü olmasıyla ilişkilendirilebilir. Dolayısıyla KB kontrolünün “non-dipper” durumun düzeltilmesinden daha önemli olabileceği sonucuna varılmaktadır.

Kaynaklar

1. Whelton A: Ambulatory blood pressure monitoring: a new window to decision-making in hypertension. *Clin Cardiol* 1992;15(suppl 2):II14–II17.
2. O’Brien ET, Murphy J, Tyndall A, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the allied Irish bank study. *J Hypertens* 1991;9:355-60.
3. Cooke-Ariel H. Circadian variations in cardiovascular functions and their relation to the occurrence and timing of cardiac events. *Am J Health Syst Pharm* 1998;15 Suppl 3:S5-11.
4. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. *Circulation* 1990;81:700-2.
5. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Pres Monit* 2000;5(suppl):S17-S23.
6. 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.
7. Pickering TG. Clinical aspects of twenty-four-hour-ambulatory blood pressure monitoring. *Blood Press Monit* 1996;1:17-21.
8. Spies C, Otte C, Kanaya A, Pipkin SS, Schiller NB, Whooley MA. Association of metabolic syndrome with exercise capacity and heart rate recovery in patients with coronary heart disease in the heart and soul study. *Am J Cardiol* 2005;95:1175-9.
9. Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Blackstone E, Hoogwerf B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults: a population-based study. *Diabetes* 2002;51:803-7.
10. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132–H141.
11. Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529–35.
12. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351–7.

Hipertansiflerde Diürnal Kan Basıncının Kalp Hızına Etkisi

13. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-5.
14. Polonia JT, Amaral C, Bertoquini S, Martins L. Attenuation of heart rate recovery after exercise in hypertensive patients with blunting of the nighttime blood pressure fall. *International Journal of Cardiology* 2006;106:238-43.
15. Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM. Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999;17:1805-11.
16. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, et al. Nondipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2001;88:181-6.
17. Kohara, K., Nishida, W., Maguchi, M., Hiwada, K. Autonomic nervous function in nondipper essential hypertensive subject. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension* 1995;26:808-14.
18. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20(3):355-61.
19. Karas M, Lacourcière Y, LeBlanc AR, et al. Effect of the renin-angiotensin system or calcium channel blockade on the circadian variation of heart rate variability, blood pressure and circulating catecholamines in hypertensive patients. *J Hypertens* 2005;23(6):1251-60.
20. White WB. Ambulatory blood pressure as a predictor of target organ disease and outcome in the hypertensive patient. *Blood Press Monit* 1999;4:181-4.
21. Deepak PV, Eugene HB, Claire EP, Michael SL. J. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *Am Coll Cardiol* 2003;42:831-8.
22. Bilsel T, Terzi S, Akbulut T, Sayar N, Hobikoglu G, Yesilcimen K. Abnormal heart rate recovery immediately after cardiopulmonary exercise testing in heart failure patients. *Int Heart J* 2006;47(3):431-40.
23. Dimsdale JE, Herren MM. How reliable is nighttime blood pressure dipping? *Am J Hypertens* 1998;11:606-9.
24. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998;16:733-8.