

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İSKEMİK KALP HASTALIĞI OLAN
HASTALARDA KARDİYAK
REHABİLİTASYONUN 24 SAATLİK KAN
BASINCI DEĞİŞKENLİĞİ ÜZERİNE ETKİSİ

DR. BURAK BİTER

İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİHAL AYDEMİR

ÇORUM 2023

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. NİHAL AYDEMİR

Yardımcı Araştırmacılar

Prof. Dr. Yusuf KARAVELİOĞLU, Hitit Üniversitesi Erol OLÇOK Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Nihal AYDEMİR

Hitit Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. İbrahim DOĞAN

Hitit Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Barış ESER

Hitit Üniversitesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN

Dekan

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan, başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nihal AYDEMİR'e olmak üzere diğer tüm öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Prof. Dr. Nihal AYDEMİR'e tekrar en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın istatistik aşamalarında bilgi ve tecrübeleriyle beni aydınlatan, yol gösteren Doç. Dr. Zeynep YAVUZ ' a teşekkür ederim.

Birlikt çalıştığımız sürede, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime katkıda bulunan tüm dahiliye uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım, hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak sağlam dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, iyi ve kötü günlerimde yanımda olan maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde (☺) emekleri büyük olan SARIHAN ailesi ve BEBEK ailesine şükranlarımı sunarım.

Bizi hiç yalnız bırakmayan, neşe ve huzur kaynağımız, canım kedim Olcayto'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık sınavı ve tez yazım sürecinin hemen öncesinde hayatımıza giren ve bu sürecin getirmiş olduğu stresi, gerilimi, karamsarlığı ortadan kaldıran (☺) canım oğlum, yavru aslanım Cedi Aslan BİTER'e çok teşekkür ederim.

Ve tüm bu güzelliklerin asıl mimarı, her anımda yanımda olan, bana eş ve baba olma duygularını tattıran, yol arkadaşım, biricik eşim Duygu BİTER'e ♥ sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR.....	I
II. İÇİNDEKİLER.....	II
III. ÖZET.....	V
IV. ABSTRACT.....	VII
V. KISALTMALAR.....	IX
VI. TABLO LİSTESİ.....	XI
VII. RESİM LİSTESİ.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İskemik Kalp Hastalığı.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Klinik Göstergeler.....	4
2.1.3.1. Kararlı Anjina Pektoris.....	4
2.1.3.2. Sessiz İskemi.....	5
2.1.3.3. Kardiyak X Sendrom.....	6
2.1.3.4. Vazospastik Anjina.....	6
2.1.4. Etyoloji.....	6
2.1.5. Patofizyolojisi.....	7
2.1.6. Risk Faktörleri.....	11
2.1.7. Tanı Yöntemleri.....	11
2.1.8. Tedavi.....	12
2.1.8.1 Farmakolojik Olmayan Tedavi.....	12
2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi.....	13
2.1.8.3. Cerrahi Tedavi.....	13
2.2. Hipertansiyon.....	13
2.2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırılması.....	13
2.2.2. Primer Hipertansiyon ve Risk Faktörleri.....	15
2.2.3. Sekonder Hipertansiyon.....	15
2.2.4. Hipertansiyon Epidemiyolojisi.....	15
2.2.5. Hipertansiyonda Tanısal Değerlendirme.....	16
2.2.6. Komplikasyonlar.....	17

2.2.7. Tedavi	18
2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	19
2.2.7.2. Farmakolojik Tedavisi	19
2.3. Kan Basıncı Değişkenliği	21
2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma	21
2.3.2. Patofizyoloji.....	21
2.3.3. Ölçüm Yöntemleri	22
2.3.4. Kan Basıncı Değişkenliğinin Önemi	26
2.3.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Antihipertansif İlaçlar	27
2.4. Kardiyak Rehabilitasyon.....	27
2.4.1. Tanım.....	27
2.4.2. Tarihçe.....	27
2.4.3. Ana Bileşenler	29
2.4.3.1. Hastanın değerlendirilmesi	29
2.4.3.2. Fiziksel aktivite önerileri.....	30
2.4.3.3. Egzersiz eğitimi	30
2.4.3.4. Diyet danışmanlığı	31
2.4.3.5 Kilo kontrolü	31
2.4.3.6. Lipit düşürücü tedavi	31
2.4.3.7 Kan basıncı kontrolü	32
2.4.3.8 Sigara bıraktırma	32
2.4.3.9 Diyabet kontrolü	33
2.4.3.10 Psikososyal destek	33
2.4.4 Kardiyak Rehabilitasyonun Fazları	34
2.4.5 Kardiyak Rehabilitasyonun Faydaları.....	35
2.4.6 Kontraendikasyonlar ve riskler	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma Grubu	38
3.2. Yöntem	39
3.3. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	74
7. KAYNAKLAR	77

8. TEZ ETİK KURUL ONAM FORMUHata! Yer işareti tanımlanmamış.
9. BİLİMSEL ÇALIŞMA İZİN FORMUHata! Yer işareti tanımlanmamış.



III. ÖZET

Amaç: Hipertansif hastalarda kan basıncı değişkenliğinin kan basıncı düzeyinden bağımsız olarak hedef organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların uzun dönemde herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarında anlamlı düşüş olduğu gösterilmiş olup kardiyak rehabilitasyonun kan basıncı değişkenliği üzerine etkisi henüz netleştirilememiştir. Bu nedenle iskemik kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda kardiyak rehabilitasyonun kan basıncı değişkenliği üzerine etkisi incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yerel etik kurul onayı (tarih ve no: 05.10.2022-169) alındıktan sonra başlandı. Çalışma retrospektif olarak planlandı ve çalışmaya hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı tanıları ile takipli koroner stent ve/veya koroner By-pass öyküsü bulunan, kardiyak rehabilitasyon programına alınmış toplam 151 hasta dahil edildi. Ambulatuvar kan basıncı ölçüm cihazları kullanılarak üç aylık kardiyak rehabilitasyon programı öncesinde ve sonrasında 24 saat boyunca gündüz 15 dakika, gece 30 dakika aralıklarla kan basıncı ölçümleri alınmış olan hastaların ölçümlerinden matematiksel hesaplama ile kan basıncı değişkenliğini gösteren ortalama gerçek değişkenlik (ARV) (sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı) değeri elde edildi. Kardiyak rehabilitasyon ile ARV arasındaki korelasyon değerlendirildi.

Bulgular: Başlangıç ölçümlerine göre kardiyak rehabilitasyon programı sonrası hastaların 24 saatlik sistolik, diyastolik ve ortalama arteriyel kan basınçlarındaki düşüş anlamlı saptandı (hepsi için $p < 0,001$). Aynı şekilde başlangıç ARV değerlerine göre 24 saatlik sistolik, diyastolik, ortalama arteriyel, gece sistolik ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş de anlamlı saptandı (hepsi için $p < 0,001$). Diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, obezite, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, kullanılan antihipertansif tedavi çeşidi, koroner stent ve/veya By-pass öyküsü açısından alt grup analizlere bakıldığında kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası kan basıncı değişkenliği açısından anlamlı farklılık saptanmadı (hepsi için $p > 0,05$).

Sonuç: Kardiyak rehabilitasyon sonrası 24 saatlik sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı, gece sistolik ve gece diyastolik kan basıncı değişkenliklerinde başlangıca göre düşüş saptandı. Bu sonuçlar eşliğinde, kardiyak rehabilitasyonun 24 saatlik kan basıncı

değişkenliği üzerinde regülatuar rol oynayabileceği ve dolaylı olarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltabileceği düşünöldü.

Anahtar kelimeler: İskemik kalp hastalığı, Kan basıncı değişkenliği, Hipertansiyon, Kardiyak rehabilitasyon



IV. ABSTRACT

Aim:It is known that blood pressure variability in hypertensive patients is associated with target organ damage and cardiovascular mortality independent of blood pressure level. Studies have shown that there is a significant decrease in long-term mortality from any cause after cardiac rehabilitation, and the effect of cardiac rehabilitation on blood pressure variability has not been clarified yet. Therefore, the effect of cardiac rehabilitation on blood pressure variability in hypertensive patients with ischemic heart disease was investigated.

Materials and Methods:The study was started after the approval of the local ethics committee (date and no: 05.10.2022-169). The study was planned retrospectively, and a total of 151 patients with a diagnosis of hypertension and ischemic heart disease, who had a history of coronary stent and/or coronary By-pass followed, and who were included in the cardiac rehabilitation program were included in the study. Showing the blood pressure variability mean true variability (ARV) (systolic, diastolic, mean arterial pressure, night timesystolic and nighttime diastolic) values were obtained by mathematical calculation from the measurements of the patients whose blood pressure measurements were taken at 15-minute intervals during the day and 30-minute intervals for 24 hours before and after the three-month cardiac rehabilitation program using ABPM devices. Correlation between cardiac rehabilitation and ARV was evaluated.

Results:According to the baseline measurements, the decrease in the 24-hour systolic, diastolic and mean arterial blood pressures of the patients after the cardiac rehabilitation program was significant ($p < 0.001$ for all). Similarly, decreases in 24-hour systolic, diastolic, mean arterial, nocturnal systolic, and nocturnal diastolic ARV values were also found to be significant compared to baseline ARV values ($p < 0.001$ for all). When subgroup analyzes were analyzed in terms of diabetes mellitus, congestive heart failure, obesity, age, gender, smoking, type of antihypertensive treatment used, coronary stent and/or By-pass history, no significant difference was found in blood pressure variability before and after cardiac rehabilitation ($p > 0,05$ for all).

Conclusion:After cardiac rehabilitation, a decrease was detected in 24-hour systolic, diastolic, mean arterial pressure, nocturnal systolic and nocturnal diastolic blood

pressure variability compared to baseline. Based on these results, it was thought that cardiac rehabilitation may play a regulatory role on 24-hour blood pressure variability and indirectly reduce the risk of cardiovascular disease.

Keywords: Ischemic heart disease, blood pressure variability, hypertension, cardiac rehabilitation



V.KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ADP	: Adenozin Di-Fosfat
AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörü
ARV	:Ortalama Gerçek Değişkenlik
ASKH	: Aterosklerotik Kalp Hastalığı
ATP	: Adenozin Tri-Fosfat
CAG	: Koroner Anjiyo Grafi
CABG	: Koroner Arter Bypass Greft
CRP	: C Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetis Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EKBÖ	: Ev Kan Basıncı Ölçümü
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
HGB	: Hemoglobin
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Protein
HT	: Hipertansiyon
İKH	:İskemik Kalp Hastalığı
İSH	: İzole Sistolik Hipertansiyon
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAP	: Kararlı Anjina Pektoris
KBD	: Kan Basıncı Değişkenliği
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü

KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yemezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Yoğunluklu Protein
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
NRT	: Nikotin Replasman Tedavisi
NO	: Nitrik Oksit
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
OKBÖ	: Ofis Kan Basıncı Ölçümü
SDBH	: Son Dönem Böbrek Hastalığı
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SS	: Standart Sapma
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
TEKHARF	:Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
VK	: Varyasyon Katsayısı
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VO₂max	: Maksimum O ₂ Tüketim Hızı

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kanada Kardiyovasküler Derneği anjina sınıflaması.....	5
Tablo 2. İskemik kalp hastalığı etyolojik nedenleri.....	7
Tablo 3. İskemik kalp hastalığı / Ateroskleroz risk faktörleri	11
Tablo 4. İskemik kalp hastalığı tanı yöntemleri	12
Tablo 5. Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (ESH / ESC Kılavuzu 2023) (60)	14
Tablo 6. JNC VIII Kılavuzu 2014 Hipertansiyon sınıflaması	14
Tablo 7: Ölçüm yöntemlerine göre HT tanısı (ESC/ESH 2023) (75).....	17
Tablo 8. 2023 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi	18
Tablo 9. Eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri (87).....	19
Tablo 10. KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri	24
Tablo 11. Kan basıncı değişkenliği ölçüm yöntemleri, prognostik önemi, önerilen yöntemler*	25
Tablo 12: Kolesterol tedavisinde hedef düzeyler (124).....	32
Tablo 13: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 14: Hastaların antihipertansif ilaç kullanım özellikleri	42
Tablo 15. Hastaların laboratuvar özellikleri	43
Tablo 16. Hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBÖ ölçümleri ve ARV değerleri.....	44
Tablo 16. Hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBÖ ölçümlerinde değerlendirilen diğer parametreler.....	45
Tablo 17: Cinsiyete göre hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ve sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	46
Tablo 18 : DM olan ve DM olmayan popülasyona göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	48
Tablo 19 : Obezite durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	50
Tablo 20: Kontrol kilo ölçümüne göre ARV değerlerindeki farklar	52
Tablo 21 : KKY durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	53
Tablo 22: Yaş durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	55

Tablo 23: KKB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	57
Tablo 24: BB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	60
Tablo 25: Koroner stent ve koroner By-pass öyküsüne sahip hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri	63



VII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Koroner arter lezyonunun progresyonu	9
Resim 2 . Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi.....	10
Resim 3: Kardiyak rehabilitasyon programında yapılan egzersiz çeşitleri	35



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye sebep olabilen önemli ve yaygın bir sağlık sorunudur. Kan basıncı yüksekliği dışında günlük veya gün içi saatlik kan basıncı değişkenliğinin(KBD) de, kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak HT'ye bağlı hedef organ hasarı ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.Son çalışmalar, KBD'deki bir artışın, sonraki kardiyovasküler olaylar ve komplikasyonlarda bir artış ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür (1).

Kan basıncı gün içerisinde sirkadiyen bir değişikliğe sahiptir. Sağlıklı kişilerde sabah en yüksek seviyelerde ölçülür, gün içinde yavaş bir azalış gösterir ve gece en düşük değerlerdedir (2).KBD'nin ölçümü günlük veya kısa dönem olabilir. KBD'nin etyopatogenezi karmaşık olup çevresel, davranışsal, duygusal, sinirsel ve humoral faktörlerin (anjiotensin II, bradikinin, endotelin-1, insülin, nitrik oksit (NO)) etkileşimi bu değişkenlikte sorumlu tutulmaktadır. Bununla birlikte KBD'nin kesin mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir (3, 4).

Frattola ve ark. (5) yedi yıl süren bir çalışmadaHT'si olan hastalarda 24 saatlik arter içi kan basıncı kayıtlarını toplayıp, sonuçlarını bu hastalarda hedef organ hasarı gelişimi açısından analiz etmişler. Daha yüksek derecede KBD olanlarda ekokardiyografi (EKO) kullanılarak sol ventrikül indeksi ile ölçüm yapıldığında , daha düşük KBD olan gruba kıyasla daha ciddi kardiyak hedef organ hasarı geliştiği saptanmıştır.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü (AKBÖ), tansiyon holter cihazı ile 24-48 saat boyunca gündüz yarım saatte, gece saatte bir yapılan kan basıncı ölçümüne dayalı bir metoddur (6). Bu periyotta alınan ölçümler bilgisayar ortamına aktarılarak holter programı yardımıyla gündüz gece ve günlük ölçümler olarak gruplanmaktadır (7).

Çağımızda yaşam koşulları gereği, güncel streslerin artması ve teknolojik gelişmelere paralel olarak daha sedanter bir hayat şekli, insanları koroner kalp hastalığı(KKH) yönünden tehdit etmektedir. Nitekim KKH günümüzde, özellikle uygar ülkelerde ölüm nedenlerinin ilk sırasını oluşturmaktadır (8).

Kardiyak rehabilitasyon, kardiyovasküler hastalığa (KVH) sahip olan kişilerin, mevcut hastalıklarının izin verdiği ölçüde fiziksel, sosyal, emosyonel ve mesleki açıdan optimal düzeye ulaşabilmelerini amaçlayan, multidisipliner bir rehabilitasyon programıdır.

Kardiyak rehabilitasyon programları, kardiyovasküler risk faktörleri ve mortalite ile morbidite üzerine olumlu etkiler sağladığının gösterilmesiyle günümüzde giderek önem kazanmıştır (9). Yapılan çalışmalarda kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların uzun dönemde herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarından anlamlı düşüş olduğu gösterilmiştir (10). Aerobik egzersiz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinde sırası ile 4-6 mmHg ve 3 mmHg düşüşe neden olduğu meta-analizler sonucunda gösterilmiştir (11).

Yapılan çalışmalarda kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların uzun dönemde herhangi bir nedene bağlı ölüm oranlarında anlamlı düşüş olduğu gösterilmiş olup kardiyak rehabilitasyonun kan basıncı değişkenliği üzerine etkisi henüz netleştirilememiştir. Bu nedenle çalışmada iskemik kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda kardiyak rehabilitasyonun KBD üzerinde regüle edici rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İskemik Kalp Hastalığı

2.1.1. Tanım

İskemik Kalp Hastalığı (İKH), ana neden çoğunlukla ateroskleroz olmakla birlikte koroner arterlere perfüze olan ve miyokardın metabolik ihtiyacını karşılayan kan akımında azalma olarak tanımlanır (12). Bu tanımlamanın bir diğer karşılığı %90 ve üzerinde epikardiyal arterlerde oluşan aterosklerotik plaklarının neden olduğu aterosklerotik kalp hastalığıdır (ASKH) (13).

Kararlı anjina pectoris (KAP), asemptomatik (sessiz) iskemi, vazospatik anjina, kardiyak sendrom X, iskemik kardiyomiopati gibi klinik durumlar aterosklerotik olmayan İKH nedenleri arasında yer alır. Bunlara ek olarak aterosklerotik olmayan İKH'nin daha nadir görülen nedenleri arasında sistemik vaskülitlere bağlı koroner arterit, miyokardiyal köprüleşme, koroner arterlerin konjenital anomalileri, radyasyona bağlı koroner arter hastalığı (KAH) gibi klinik durumlar sayılabilir (14).

2.1.2. Epidemiyoloji

Dünya geneline bakıldığında İKH prevalansı Doğu Avrupa ve Asya ülkelerinde giderek artmaktadır. Ekonomisi gelişmiş düzeyde olan Kuzey Amerika, Kuzeybatı Avrupa ve Avustralya ülkelerinde ise yine yüksek prevalans değerlerine sahip olmakla birlikte son yıllarda düşüşe geçtiği görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) diğer ölüm nedenleri ile kıyaslandığında koroner hastalığa bağlı ölüm oranı 1/1.6 saptanmış olup 2004 yılı genel sağlık harcamalarına bakıldığında toplam maliyetin yaklaşık yarısını İKH'ye yönelik harcamaların oluşturduğu tahmin edilmektedir. Batı ülkelerinde postmortem bir çalışmada, koroner ateroskleroz patolojik düzeyde sıklıkla 20 yaşın altında başlamakta olup yaşam süresince asemptomatik erişkinlerde de yaygınlığı gösterilmiştir (15). İKH yaş ve cinsiyet farketmeksizin en önemli ölüm nedenidir. Ani ölümlerin en sık nedeni kardiyak patolojiler olup bunlarında başında yine İKH gelmektedir. ABD'de tüm ani kardiyak ölümlerin %80'den fazlası koroner ateroskleroz sonucudur. 1-13 yaş aralığındaki ani ölümlerin (doğal ölümler arasında) %20'si kardiyak nedene bağlıdır. Bu oran 14-21 yaş arasında %30, orta ve ileri yaş

gruplarında %88'e kadar ulaşır (16). Genç ve orta yaş popülasyonda cinsiyetler arasında ani ölüm oranları farklıdır. Ancak fark ileri yaş gruplarında giderek azalır. Nitekim 45-64 yaş grubunda oran erkek/kadın:7 iken, 65-74 yaşları arasında yaklaşık olarak 2:1 olur.7. ve 8. dekadlarda hem KKH hem ani kardiyak ölüm oranları her iki cinsiyet için yaklaşık olarak eşitlenir. Risk faktörleri de her iki cinsiyet için benzerlik göstermektedir (17).

Ülkemizde İKH' ye yönelik iki önemli çalışma yer almaktadır. İlk çalışma "Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi" olup Sağlık Bakanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü desteğiyle 2004 yılında gerçekleştirilmiştir (18). Diğer çalışma "Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri" (TEKHARF) çalışmasıdır. TEK HARF çalışması 1990 yılında kesitsel taramalar şeklinde başlayıp 8 yıllık verilerin bütününe yansıtılmaktadır (19). Toplanan verilerin ışığında yıllık yaklaşık 400.000 yeni koroner hastalık vakası meydana gelmekte ve bu hastaların yaklaşık yarısı koroner hastalığa bağlı vefat etmektedir. Sonuç olarak her yıl İKH tanılı hasta sayısı ortalama 150.000- 200.000 civarında artmaktadır. Yine TEK HARF çalışmasına göre ülkemizde meydana gelen ölüm nedenlerine bakıldığında İKH'ye bağlı ölümler ilk sırada yer almaktadır. Tüm ölümlerin yaklaşık %43'den sorumlu olduğu saptanmıştır. Ülkeler arasında olduğu gibi coğrafi bölgeler arasında da dağılım farklılık göstermektedir. Ülkemizde Karadeniz ve Marmara bölgelerinde İKH sıklığı daha fazla görülmekteyken, İç Anadolu ve Akdeniz bölgelerinde bu oranlar daha düşük seyretmektedir (20). Ülkemizde koroner hastalıklara bağlı ölümlerde diğer gelişmiş ülkelerle paralellik göstermektedir. Malesef Avrupa ülkeleri arasında, 45-74 yaş aralığındaki toplumda İKH'ye bağlı ölümlerde birinci sırada yer almaktayız (21,22).

2.1.3. Klinik Göstergeler

2.1.3.1. Kararlı Anjina Pektoris

KAP tipik olarak retrosternal yerleşim gösteren, başta efor (egzersiz) ya da duygusal gerilim nedenleri olmak üzere soğuk hava, sigara, yemek sonrası gibi durumlarda görülen, 3 ile 5 dakika arasında seyreden, istirahat, duygusal gerilimin sonlanması ya da nitrogliserin uygulama sonrası düzelen klinik bir sendromdur. Ağrının lokalizasyonu çoğunlukla göğüsün ortasında olup hasta tarafından baskılayıcı, sıkıştırıcı tarzda bir ağrı olarak tariflenir (23).

Komşu torakal yapılar (akciğer, özefagus) ya da koroner kaynaklı olmayan diğer kardiyak durumlarda da(aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati) benzer karakterde ağrı olabileceği unutulmamalıdır. Ağrı lokalizasyonu göğüs bölgesi dışında, omuz, çene, sırt, kollarda ya da epigastrik bölge gibi değişkenlik gösterebilir (24,25). Fiziksel ve duygusal stres ile miyokardın oksijen ihtiyacı artar. Sempatik aktivite altında, koroner kan akımı azalır ve miyokard için tehlike artar. Noradrenalin, endotelin, serotonin, tromboksan a₂, anjiotensin-II, nöropeptid-Y gibi nöromodülatörler hem trombosit agregasyonu üzerinden etki gösterirler hem de iskemik tabloya katkıda bulunarak patofizyolojide rol oynarlar. Kanada Kardiyovasküler Derneği şiddetine göre anjinayı 4 gruba ayırmıştır (26,27). Bu sınıflama Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Kanada Kardiyovasküler Derneği anjina sınıflaması

SINIF 1	Normal fiziksel aktivite (yürüme, merdiven çıkma) ile anjina ortaya çıkmaz; yorucu, hızlı veya uzun süreli efor ile anjina olur
SINIF 2	Normal fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık; anjina hızla veya yokuş yukarı yürürken, hızla merdiven çıkarken, yemek sonrası eforda, soğuk havada, duygusal stres altındayken veya sadece uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde olur
SINIF 3	Normal fiziksel aktivitede belirgin kısıtlılık; 1 veya 2 blok yürüme (100-200 m'ye eşdeğer) veya normal koşullarda normal bir tempoda 1 kat merdiven çıkınca anjina olur
SINIF 4	Herhangi bir fiziksel aktivite sırasında semptomatik olur istirahat hali veya minimal aktivite ile de anjina olabilir

2.1.3.2. Sessiz İskemi

Mekanizması net olarak bilinmemektedir. Anjina ya da anjina benzeri belirtiler vermemesi (%70-80’i bu şekilde) nedeni ile sessiz iskemi olarak adlandırılır. Başlangıçta miyokard perfüzyonu azalır ve bunu sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu izler. KAP’ların yaklaşık %75’inin bu grup hasta olduğu gösterilmiştir. Holter monitörizasyonu ile gösterilebildiği gibi başka tanısal stres testleri ile de gösterilebilir (28,29). Kasılma fonksiyonlarında bozulmanın süresi ya da normale dönmesinin süresi uzun zaman alabilir. Klinik olarak karşımıza asemptomatik, miyokard infarktüsü (Mİ) sonrası ve semptomatik iskemi şeklinde gelebilir (30).

2.1.3.3. Kardiyak X Sendrom

Koroner arterlerin miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı bir durumda perfüzyonu arttıramaması olarak tanımlanan sendromdur. Egzersiz stres testi ile anlamlı elektrokardiyografi (EKG) bulguları vardır ancak hastanın koroner arterleri anjiyografik olarak açıktır (31,32). Bu hastalarda çekilen talyum sintigrafisinde görülen geri dönüşümlü perfüzyon defektleri ve radyonükleid ventrikülografide saptanan global ve bölgesel sol ventrikül işlevlerinin geçici bozukluğu miyokard iskemisinin bir göstergesidir. Sendrom X'li hastaların yaş ve cinsiyet baz alınarak normal popülasyon ile karşılaştırıldığında yaşam süreleri arasında belirgin fark görülmemiştir (33). Hastalar farklı kliniklerle prezente olabilir. Bu durum endotel disfonksiyonu, mikrovasküler patolojiler, interstisyel ve perivasküler fibrozis, koronerin yapısındaki değişiklikler gibi farklı patolojilerden kaynaklanıyor olabilir. Mortalite yönünden düşük riskli profili olan sendrom X hastalarında morbidite profili daha yüksek seyretmektedir (34).

2.1.3.4. Vazospastik Anjina

Efordan bağımsız dinlenme anında görülen lokalize ağrı ile kendini gösteren kliniklidir. “Varyant anjina ” ya da “prinzmetal anjina” olarak da bilinir. Göğüs ağrısı nedeni ile anjiyografi yapılan hastaların % 2'si bu gruba girmektedir ve bu hastalarda koroner arterler ya normal ya da minimal patoloji vardır (35,36). Ana neden fokal koroner spazm olarak gösterilmiştir ve geçici miyokardiyal perfüzyon bozukluğu ile ST yükselmesine neden olur (37). Nitrat verildiğinde klinik düzelme görülür. Koroner arterlerdeki patolojinin yaygınlığı ile klinik doğru orantılıdır. Tanısında ST segment değişimi, provakasyon testleri dikkate alınır. “Asetil kolin” provakasyon testinde en sık kullanılan ajandır (38).

2.1.4. Etyoloji

Etyolojik nedenler arasında miyokard hücrelerine ulaştırılan oksijen miktarı ve bunun kullanımında oluşabilecek patolojiler, hematolojik patolojiler ve çok daha nadir gözlenen miyokardiyal kontüzyon (ezilme) ile normal koronerlere eşlik eden Mİ yer alır. Etyolojik nedenlerin bilinmesi kliniği şiddetlendirecek komorbiditelerin tayini ve tedavinin planlanması açısından önem arz etmektedir (39). Etyolojide rol oynayan hastalıklar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. İskemik kalp hastalığı etyolojik nedenleri

Koroner Arter Hastalığı	Miyokardın O ₂ Sunumu ve Kullanımındaki Patojiler	Hematolojik Nedenler	Nadir Nedenler
Ateroskleroz	Aort darlığı	Polisitemia Vera	Miyokardiyal kontüzyon
Arteritis (Takayasu, Poliarteritis Nodosa)	Aort kapak gelişim bozukluğu	Trombositoz	
Koroner arter travmaları	Aort yetmezliği	Dissemine intravasküler koagülopati	
Metabolik, intimal proliferatif hastalık	Tirotoksikoz	Hiperkoagülabilité	Normal koroner arterlere eşlik eden miyokard infarktüsü
Koroner artere emboli	Uzamış hipotansiyon	Tromboz	
Konjenital koroner arter anomalileri	Karbonmonoksit zehirlenmesi	Trombotik trombositopenik purpura	

2.1.5. Patofizyolojisi

Miyokard hücreleri enerji ihtiyaçlarının hemen hemen tamamını aerobik metabolizmadan sağlar. Çizgili kaslardaki gibi birden fazla enerji kaynağı yolu ya da depo enerji kaynağı yoktur (40).

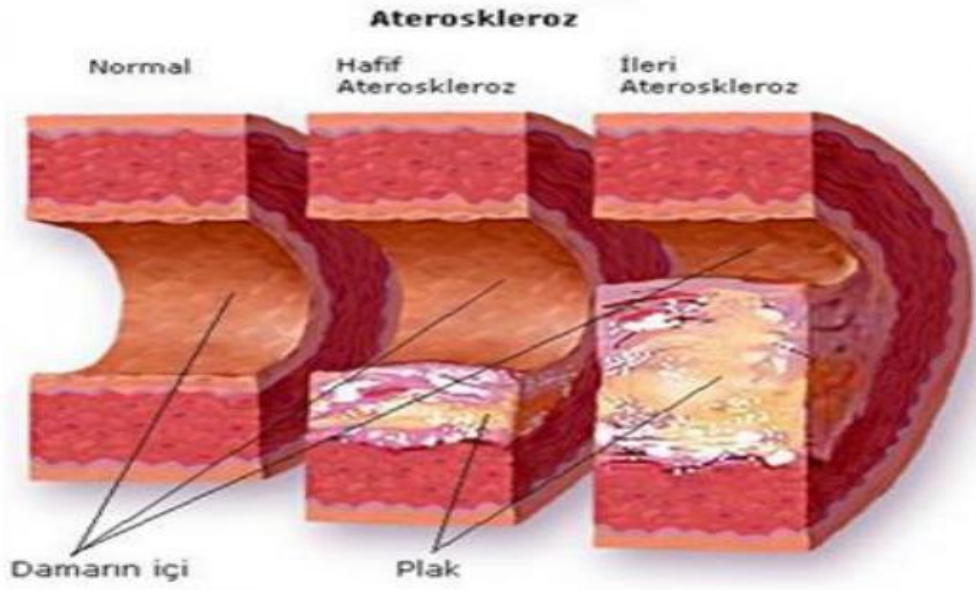
Metabolik aktivitenin arttığı durumlarda (taşikardi, duvar stresi, duvar kontraktilesinde artış) oksijen gereksinimi de doğru orantılı artar ve koroner arterlerin bunu kompanse edebilmesi için kan akımını arttırması gerekir (41,42).

Koronerlerde daralmanın akabinde miyokard hücrelerine oksijen ulaşımı doğrudan düşüşe geçer. Bunun sonucunda sol ventrikül disfonksiyonu gelişir. Disfonksiyonun hücresel mekanizmasında kalsiyum iyonu önplandadır. Diyastolik evrede beslenen miyokardiyal hücreler iskemi sonrası disfonksiyone olacağı için ventriküler diyastolik yetersizlik ortaya çıkar. Sol ventrikül refleks cevap olarak iç basıncı arttırmaya çalışır ve sonuçta pulmoner konjesyon belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olur. Koroner akımın engellendiği epikardiyal darlıklarda distal damarlarda

dilatasyon olması, önceden gelişmiş olan kollaterallerden kan akımını artırmak için dengeleyici bir mekanizma olarak rol oynar. Bu mekanizma esasında koroner akım rezervini daha da azaltmakta ve miyokardın oksijen gereksiniminin arttığı durumlarda ihtiyaç-sunum dengesizliği sonucu iskemi tablosunun ortaya çıkışını kolaylaştırır (43).

Vazodilatör rezervler subendokardiyal hücrelerde daha azdır. Bu yüzden koroner dolum basıncındaki düşüşü tam olarak kompanse edemez. Sonuç olarak, subendokardiyal iskemi ventriküler kontraktilesini azaltarak miyokardın gerilmesine neden olur ve ventriküler sistol anında miyokardın paradoksal uzamasına yol açar. Orta derecede iskemi sırasında miyokardın depresyonuna kardiyak miyositlerdeki K-Adenozin tri-fosfat (ATP) kanalları aracılık ediyor gibi görünmektedir. Epikardiyal arterin tıkanmasına bağlı miyokardiyal kan akımının engellenince akabinde fizyolojik ve metabolik değişimler olur. Miyokardiyal enerji metabolizması, düşük perfüzyonlu doku oksihemoglobin ve oksimiyoglobini tükettikçe enerji üretimi aerobik ya da mitokondriyal metabolizmadan anaerobik glikolize kayar. Enerji deplesyonu ile birlikte, miyokardiyal kontraksiyon azalır ve durur. Sonraki her sistolde miyokard kasılmaktan ziyade genişler. Hücresel membran potansiyeli azalır ve EKG’de iskemiye özgü değişiklikler ortaya çıkar (44,45).

İskemik bölgedeki yeni yüksek enerjili fosfatların % 80’i anaerobik glikolizden gelir. Bu enerji ihtiyacını karşılamaya yetmez ve yüksek enerjili fosfat depoları azalır. Doku ATP’si metabolize olur ve adenozin difosfat (ADP) birikir. Bir yüksek enerji kaynağı olan kreatinin fosfat hızla azalırken ATP daha dereceli olarak düşer. Geri dönüşümlü iskemide, başlangıçta var olan ATP’nin % 70-80’i harcanır. Ekstrasellüler sıvıda kalan glukoz çok az olduğu için, anaerobik glikolize substrat olarak glukoz-1-fosfatı girer. Devam eden iskemi sonrasında glikojen depoları azalır, anaerobik glikoliz artar, laktat salınır ve ADP’den ATP oluşumu azalır. Bradikinin, anjiyotensin, opioid ve norepinefrin salınımı artar. İskemi sırasında hücre içi kalsiyum artar. Sonuç olarak, iskemi metabolik ve biyokimyasal değişikliklerle başlayıp diastolik işlev bozukluğuna, sonrasında bozulmuş sistolik fonksiyona, ST değişiklikleri ile EKG’de değişikliklere, bunu takiben artmış diastol sonu basıncı ile sol ventriküler dissenkroni, hipokinezi, akinezi veya diskineziye ilerleyen tipik patolojik süreç ilerler (44,45). Resim 1’de koroner arter lezyonunun progresyonu gösterilmektedir (46).



Resim 1. Koroner arter lezyonunun progresyonu (46)

Resimde damar kesitlerinde ateroskleroz gelişmesini görmekteyiz. Damardaki ateroskleroz sonucu oluşan plak dediğimiz yapılar zaman içinde büyüyebilir ve damar boşluğunu daraltır. Damardaki daralma da içinden geçen kan miktarını azaltacağından dolayı kalbin beslenme bozukluğuna bağlı problemler gelişir.

Media katmanı arterden artere yapısal farklılıklar gösterir ancak tümünde baskın komponent kontraktıl elemanlardır. Adventisia fibroblast ve diğer hücreleri ile bu yapıyı destekler. Ateroskleroz, intima tabakasından başlayarak tüm arter yapısının etkilenebileceği sistemik bir hastalıktır. Lipit birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibrozisle karakterizedir. Genellikle düzensiz aralıklarda fokal tutulumlar şeklinde görünür (47). Ateroskleroz, patolojik olarak zamanla değişen morfolojisine göre 8 tipte görülebilir (48).

Tip-I. Erken lezyon, minimal yağ birikimi ve makrofajlar görülür

Tip-II. Hücre proliferasyonu vardır.

Tip-III. Hücre dışı yağ birikintileri de vardır ve aterom oluşumu görülür.

Tip-IV. Hücre barındırmayan yağ birikintileri, bağ doku ve düz kas hücreleri ile çevrelenmiştir.

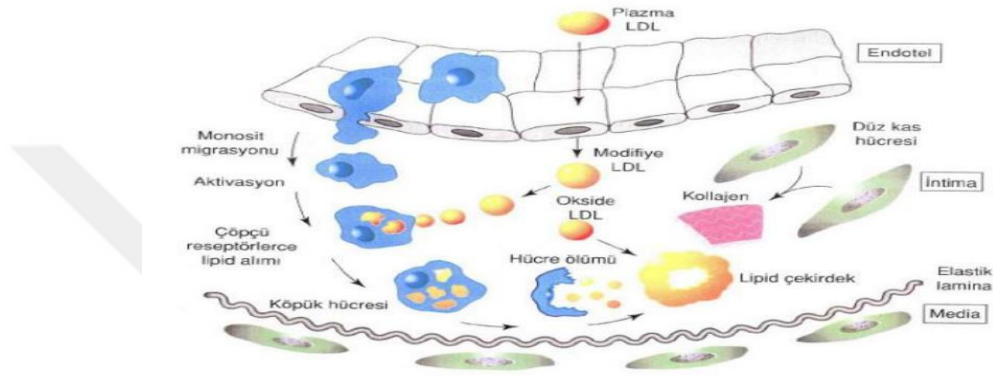
Tip-V. Lipit çekirdek ve üzerinde fibröz kapsül karakterize olup vaskülarizasyon belirginleşir.

Tip-VI. Tip-V Hasarlanmış lezyon üzerine trombositlerin tutunduğu görülür

Tip-VII. Mineralizasyonun, özellikle kalsifikasyonun gözleendiği evredir

Tip-VIII. Doku fibrotik hal alır

Resim 2’de aterosklerotik lezyonun ilerlemesi gösterilmiştir.



Resim 2 .Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi(49)

Ateroskleroz, normal endotel yapısında disfonksiyona neden olur. Damar çapında %75’lik bir tıkanma, kan akımı tam olsa bile, miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaz. Bu tıkanma > %80 olması halinde istirahat kan akımı da azalabilir ve kan akımındaki minimal değişimler bile koroner akımda azalmaya yol açarak miyokard iskemisine neden olabilir. Bu perfüzyon azlığına sekonder olarak miyokarda geçici olarak mekanik, biyokimyasal ve elektriksel disfonksiyonlar görülebilir. Tam veya tama yakın tıkanıklıklarda ani gelişen ciddi iskemi kasın kontraktilesinde bozulmaya neden olur.

İskemik sürein 20 dakikadan az olması halinde hasar geri dönüşümlü iken, bu sürenin üzerinde kalıcı olur. Subendokard kalbin diğer bölgelerine göre nispeten perfüzyonunun daha zayıf olması nedeni ile iskemiye en hassas tabakadır. Geçici iskemik ataklar anjina pectoris şeklinde kendini gösterebilir. İskemik sürecin uzaması ile miyokard nekrozu ve skar gelişimi görülür. Koroner ateroskleroz fokal bir olaydır ve sıklıkla miyokarda homojen olmayan iskemi oluşturur (47,48).

2.1.6. Risk Faktörleri

KAH'asahip kişilerin %90'dan fazlasında risk faktörlerinden en az biri bulunmaktadır (50). KVVH'lere bağılı ölümlerin yarısından fazlasında hiperkolesterolemi, diyabetis mellitus (DM), HT, obezite ve sigara içmenin oluşturduğu değiştirilebilen risk faktörleri saptanmıştır (51). Tablo 3'teki risk faktörleri olmayan bireylerde KAH görölme ihtimali çok düşüktür (52).

Tablo 3.İskemik kalp hastalığı / Ateroskleroz risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri		
	Majör	Minör	Yeni tanımlanan
Yaş Erkek>45 , Kadın>55	HT	Obezite	High sensitif C reaktif protein (h-CRP)
	DM	A tipi kişilik	Lipoprotein-a Apoprotein-A Aporotein-B
Cinsiyet	Sigara	Sedanter yaşam	Homosisteinemi
Aile öyküsü	Dislipidemi	Aşırı alkol tüketimi	Hiperfibrinojenemi

HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus

2.1.7. Tanı Yöntemleri

İKH olan hastalarda tanıya gitmede invazif /non-invazif tanı yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Bunlar tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.İskemik kalp hastalığı tanı yöntemleri

Girişimsel olmayan tanı yöntemleri	Girişimsel tanı yöntemleri
1-Semptom ve bulgular	1-Konvansiyonel anjiyografi
2-EKG a)İstirahat EKG' si b)Egzersiz stres EKG' si	2-İntravasküler ultrasonografi
3-Ekokardiyografi a)İstirahat ekokardiyografisi b)Stres ekokardiyografisi	3-Optik koherens tomografisi
4- Nükleer görüntüleme teknikleri	4-Fraksiyonel akım rezervi
5- Manyetik rezonans görüntüleme ile koroner anjiyografi	5-İnstantaneous wave-free ratio
6-Çok kesitli bilgisayarlı tomografi ile koroner anjiyografi ve Ca++ skorlaması	6-Near infrared spektroskopisi

2.1.8. Tedavi

İKH tedavisi farmakolojik olmayan , farmakolojik ve cerrahi tedavi şeklinde sınıflandırılabilir.

2.1.8.1Farmakolojik Olmayan Tedavi

Hastaya, İKH konusunda bilgi verilmeli, gelişebilecek komplikasyonlar ve hastalığın tedavi yöntemleri anlatılmalıdır. Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC), sigarayı bırakmayı, öğünleri meyve,sebze,balık ve kümes hayvanları ürünlerini içeren “Akdeniz” tipi diyeti, düşük yoğunluklu lipoprotein(LDL) kolesterol düzeyi < 100 mg/dl hedeflemeyi, DM’si olan grup hastalarda hbA1c düzeyi <% 6,5 - kan basıncı düzeyini < 130/85 mm/Hg hedeflemeyi önermektedir (sınıf I öneri).

Obeziteye dikkat edilmesi, yüksek kilolu hastalarda kilo verdirici yöntemlerin uygulanması önerilmektedir. Antioksidanlar ve diğer vitaminlerle takviyeler tavsiye edilmemektedir (sınıf III). Fiziksel aktivite egzersiz toleransını artırma, semptomları

azaltma ve kilo, lipid profili, tansiyon, insülin direnci üzerinde iyileşme gibi olumlu etkileri yönünden en az 3–4 gün/hafta önerilmektedir (sınıf I öneri) (53).

2.1.8.2. Farmakolojik Tedavi

Medikal tedavinin temel amacı, hastanın anjinal semptomların baskılanması, oluşabilecek kardiyovasküler olayların önüne geçilmesidir. Anjina ve iskemiye önlemede başta beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), nitratlar, ranolazin, ivabradin, trimetazidin, nicorandil gibi anti anjinal ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar tek başına verilebileceği gibi kombinasyon tedavileri olarak da kullanılabilir. (54) Kardiyovasküler olaylarda, mortalite ve morbidite üzerindeki pozitif etkileri kanıtlanmış ilaçlar; antitrombotik ilaçlar, beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ,anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) ve statinlerdir. Hastaların kliniği belirli zaman aralıkları ile takip edilmelidir (55).

2.1.8.3. Cerrahi Tedavi

Stabil koroner arter hastalarında revaskülarizasyondan önce optimal medikal tedavi uygulanmalıdır. Koroner aterosklerozun neden olduğu kronik kararlı anjinanın tedavisi için revaskülarizasyonda iki yerleşik yaklaşım sözkonusudur.Uygulanan revaskülarizasyon yöntemleri perkutan koroner girişim ve koroner arter bypass greftleme (CABG) 'dir. Bu yöntemler iskemiye yol açtığı kanıtlanmış kritik darlığı olan hastalarda, iskemiye bağlı oluşabilecek olayları ve komplikasyonları engellemek amacıyla kullanılır. Revaskülarizasyon, alternatif değil tamamlayıcı tedavi yöntemidir (56).

2.2. Hipertansiyon

2.2.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırılması

HT arteriyel kan basıncının normal sınırların üstünde kalıcı olarak seyretmesi olarak tanımlanır. 1999 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klavuzunda HT'yi antihipertansif ilaç kullanmayan kişilerde kan basıncı seviyesinin sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg veya üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır (57). Tanı, tekrarlayan kan basıncı ölçümleri ile konur. HT sınıflandırılması sistolik kan

basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncının (DKB) en yüksek ölçümlerine göre yapılır. Ama SKB ve DKB değerleri farklı sınıfları kapsıyor ise hastanın sınıflamasında yüksek olan değer baz alınır(58).Kılavuzlara göre klinik kan basıncı seviyelerine göre sınıflandırma farklılık gösterebilir “Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği” (ESH/ESC) kılavuzu (Tablo 5) ve “American Joint National Committee” (JNC) sınıflaması (Tablo 6) en sık kullanılanlar arasında yer alır(59,60).

Tablo 5.Ofis kan basıncı değerlerinin tanımları ve sınıflaması (ESH / ESC Kılavuzu 2023) (60)

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İSH	≥ 140	ve	<90
İDH	< 140	ve	≥ 90

ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği, HT: Hipertansiyon
İSH: İzole sistolik hipertansiyon

Tablo 6. JNC VIII Kılavuzu 2014 Hipertansiyon sınıflaması

Kanbasıncı sınıflaması	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	ve	≥100

HT: Hipertansiyon

Ülkemizde de 2019 yılında yayınlanan Türk Hipertansiyon Uzlaşma Raporu’ nda da JNC VIII kılavuzuna benzer şekilde evre 1 HT ve evre 2 HT olarak hipertansiyon sınıflandırılması önerilmiştir.

Temelde HT etyolojisi primer (esansiyel, idiyopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer HT’ de organik bir neden yoktur ve hastaların %90-95’i bu sınıfta yer

alır. Genellikle orta yaş döneminde görülür ve hastalıkta ailesel yatkınlık rol oynar(60-63).

2.2.2. Primer Hipertansiyon ve Risk Faktörleri

Kan basıncı, organ perfüzyonunun korunmasında önemli role sahiptir. Kan basıncının bileşenleri sempatik sinir sistemi, renin anjiotensin aldosteron sistemi ve plazma hacmidir. Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olup renal ve kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlar üzerinde birçok genetik ve çevresel faktörün etkileri sonucu oluşur.

Primer HT'nin etyolojisi kesin olarak bilinmesede gelişimine neden olabilecek risk faktörleri mevcuttur. Yaş, obezite, aile öyküsü, ırk, azalmış nefron sayısı, hiperürisemi, yüksek miktarda sodyum tüketimi, aşırı alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik bunlar arasında yer almaktadır. Yaşlanma ve obezite risk faktörleri arasında en sık birliktelik gösteren kan basıncı artışı belirleyicileridir (64,65). Bunun yanında hipertansif ebeveyne sahip kişilerin kendisinde hipertansiyonun görülme riski iki kat artmış olarak saptanmıştır. Genetik faktörlerin popülasyondaki kan basıncını %30 oranında etkilediğini çeşitli epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir (66,67).

2.2.3. Sekonder Hipertansiyon

Kan basıncı yüksekliğine neden olup, kan basıncı regülasyonunun sağlanamadığı durumlar sekonder HT olarak tanımlanır.

Sekonder HT'de mutlaka altta yatan bir neden vardır ve renal nedenler bunlardan en sık olanıdır. Hastaların yaklaşık %5-10'unda görülür. Çoğunlukla genç yaş hastalarda saptanır. Sekonder HT nedenleri arasında renovasküler hastalıklara ek olarak endokrin nedenler ve ilaçlar görülmektedir.

2.2.4. Hipertansiyon Epidemiyolojisi

HT prevalansı genel toplumda %30-45 aralığında olup; hastanın yaşı, irksal yapısı ve diyet alışkanlıklarına göre değişkenlik göstermektedir (68,69). Artmış kan basıncı sıklığı, DSÖ verilerine göre 18 yaş ve üzeri kadınlarda yaklaşık %20, erkeklerde %24 civarındadır (70). 2012 yılında yapılan Patent2 çalışmasına göre Türkiye'de HT prevalansı genel popülasyonda %30,3'tür ve bu oran kadınlarda (%32,3), erkeklerde (%28,4) oranında saptanmıştır (71,72). Patent T2 çalışmasında 65 yaş üstü bireylerde

HT prevalansı %75,1 olarak bulunmuştur ve prevalansın yaş ile belirgin olarak arttığı gösterilmiştir.

2.2.5. Hipertansiyonda Tanısal Değerlendirme

Kan basıncı yüksekliği genelde asemptomatik kişilerde tarama esnasında saptanır. HT'nin erken tanı ve komplikasyonlarının önlenmesi açısından "Periyodik Sağlık Muayenesi ve Tarama Testleri Kılavuzu" önerisi ile 18 yaş ve üzeri bireylerde HT tanısının erken konması ve komplikasyonların önlenmesi için yıllık en az bir defa kan basıncı ölçülmesi gerekmektedir (73). Kan basıncı düzeylerinin ölçülmesi, anamnez, laboratuvar testleri, fizik muayene ve yapılan tetkikler neticesinde şüphe var ise HT'nin sekonder nedenlerinin araştırılması ve bunların yanında kardiovasküler risk faktörleri ve hedef organ hasarının değerlendirilmesi tanısal yaklaşımın bütünü oluşturur.

Anamnez alınırken hastanın tanı aldığı tarih, kullandığı antihipertansif ilaçlar ve diğer kullandığı ilaçlar, eşlik eden hastalıklar, gebelik durumu, sigara kullanımı ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplanarak kan basıncı ölçümü, nabız palpasyonu, renal arter ve kalp oskültasyonu yapılmalıdır. Laboratuvar incelemelerinde hemoglobün (Hgb), açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve LDL kolesterol, ürik asit, idrarda protein ve mikroalbuminüri, EKG tetkikleri yapılmalıdır. Hastada HT'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar araştırılmalı ve eşlik eden durumlar belirlenmelidir.

Uygun kan basıncı ölçümünün kuralları aşağıda belirtildiği gibidir (74,75).

- Ölçümden 30 dakika öncesine kadar çay, kahve ve sigara içilmemiş, mümkünse yemek yenmemiş olmalıdır.
- Sessiz bir odada en az 5 dakika dinlenilmeli ve sonrasında ölçüm yapılmalıdır.
- Her iki koldan en az iki ölçüm yapılmalı ve ortalaması alınmalıdır.
- Tansiyon aleti manşonunun kese bölümü erişkinlerde eni 12 cm, boyu 35 cm boyutunda olmalıdır.
- Kol çevresi kaslı kişilerin ve obez bireylerde kullanılan kesenin eni 20 cm, boyu 40 cm boyutunda olmalıdır.

- Manşon kolun çevresini %80 oranında sarmalıdır.

İki kol arası tansiyon ölçüm farkının SKB için 20 mmHg'dan fazla ya da DKB için 10 mmHg'den daha fazla saptanması durumunda vasküler anormallikler araştırılmalıdır.

AKBÖ, evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) ve ofis kan basıncı ölçümü gibi çeşitli kan basıncı ölçüm yöntemleri vardır. HT tanısı konulurken bu ölçüm yöntemlerinin her biri farklı eşik kan basıncı değeri göstermektedir. Tablo 7'de kan basıncı ölçüm yöntemleri ve kan basıncı eşik değerleri gösterilmiştir (76). Ölçüm yöntemleri arasında gündüz ve gece 24 saat kan basıncı ölçümü yaptığı için AKBÖ altın standart olarak kabul edilmektedir (76). Normalde gece ölçülen kan basıncı değerlerinde gündüz ölçülen kan basıncı değerlerine göre % 10'luk bir düşüş beklenir. Bu durum fizyolojiktir ve dipper olarak ifade edilir. Dipper görülmemesi KVH için kötü prognoz göstergesidir ve yaşlılık, kronik böbrek hastalığı (KBH), uyku apnesi sendromu, fazla kilo, fazla tuz tüketimi, diyabetik nöropati, uyku bozuklukları, ortostatik hipotansiyon, otonom işlevlerde bozukluk gibi durumların bulgusu olarak ortaya çıkabilir (58,76).

Tablo 7: Ölçüm yöntemlerine göre HT tanısı(ESC/ESH 2023) (76)

Kategori	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Ofis	≥140	ve/veya	≥90
Ev	≥135	ve/veya	≥85
Ambulatuvar kan basıncı			
24 saatlik ortalama	≥130	ve/veya	≥80
Gündüz ortalaması	≥135	ve/veya	≥85

DKB: Diyastolik kan basıncı, ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği, HT: Hipertansiyon, SKB: Sistolik kan basıncı

2.2.6. Komplikasyonlar

HT renal ve kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir ve erken kardiyovasküler komplikasyonlar arasında en sık olan risk faktörüdür. HT, genellikle KVH'ler açısından diğer risk faktörleri (obezite, sağlıksız beslenme, fiziksel

hareketsizlik) ile birlikte bulunur (77). Bu nedenle olumsuz kardiyovasküler olay riskini artırır (78). HT ilişkili komplikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

- Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) (79, 80)
- Kalp yetersizliği, hem azalmış ejeksiyon fraksiyonu (sistolik) hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonu (diyastolik) (81)
- İskemik inme (82)
- İntraserebral kanama (82, 83)
- Mİ ve koroner girişimler dahil İKH (77, 82)
- KBH ve SDBH

2.2.7. Tedavi

HT'ye bağlı gelişebilecek organ hasarını önlemek amaçlı tedavide kan basıncını kontrol altına almak, yaşam tarzı değişikliği, değiştirilebilir risk faktörleri ile mücadele ve farmakolojik tedavi kullanılmaktadır.

Tedavide hedeflediğimiz SKB değeri 140 mmHg'nın, DKB değeri 90 mmHg'nın altıdır, ancak 60 yaşın üstündeki hipertansif hastalarda hedef SKB 150 mmHg'nın altı, DKB 90 mmHg'nın altıdır (60). 2013 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi tablo 8'de verilmiştir (60).

Tablo 8. 2023 ESH/ESC Kılavuzu'na göre farklı kan basıncı seviyelerinde hastalara başlanacak tedavi

Yüksek-normal kan basıncı	Evre 1 HT	Evre 2 HT	Evre 3 HT
Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri	Yaşam şekli önerileri
KAH, KVH olan çok yüksek riskli hastalarda ilaç tedavisi düşün	KVH, renal hastalık olan yüksek veya çok yüksek riskli hastalarda acil ilaç tedavisi	Tüm hastalarda acil ilaç tedavisi	Tüm hastalarda acil ilaç tedavisi
	KVH, renal hastalık veya hedef organ hasarı olmayan düşük orta riskli	Hedef 3 ayda kan basıncı kontrolü sağlamak	Hedef 3 ayda kan basıncı kontrolü sağlamak

hastalarda 3-6 ay yaşam tarzı değişikliği sonrası KB kontrol altında değilse ilaç tedavisi		
--	--	--

ESH / ESC: Avrupa Hipertansiyon Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği, HT: Hipertansiyon

2.2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Tüm hipertansif hastalarda evresine bakılmaksızın yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir ancak KVH'ler açısından yüksek riskli olan hastalara medikal tedavi başlanmasında gecikilmemelidir (76). Yapılan çalışmalarda kan basıncı düşürülmesinde etkili olan yaşam tarzı değişikliklerinde hastalararasigara kullanımının bırakılması, tuz tüketiminin kısıtlanması, alkoltüketimin sınırlandırılması, kilo kaybının sağlanması, düzenli beslenme ve fiziksel aktivite önerilmelidir (76).

2.2.7.2. Farmakolojik Tedavisi

Hipertansif hastalarda monoterapi, kombinasyon tedavisi, tedavide seçilecek antihipertansif ilaç sınıfı belirlemede hastanın yaşı, cinsiyeti, kan basıncı değeri, gebelik gibi durumlar sorgulanmalıdır. Bazı çalışmalar kombinasyon tedavisinin yüksek doz monoterapi rejimine göre daha etkili olduğunu göstermiştir (84). Klavuzların çoğunda farmakolojik tedavide 4 ilaç grubu önerilir. Bunlar; tiazid veya tiazid benzeri diüretikler, ACEİ, ARB, KKB'dir. Bu ilaç grupları arasında kardiyovasküler mortalite açısından yapılan çalışmalarda fark saptanmamıştır (85). Azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği veya İKH olmayan hastalarda beta bloker tedavisi artık başlangıçta önerilmemektedir (86). Hastanın SKB değeri hedefin 20 mmHg, DKB 10 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi halinde tedavide direk kombinasyon seçenekleri tercih edilebilir. ACEİ ve ARB'lerin beraber kullanımı uygun değildir (87). Daha az tercih edilmekle birlikte alfa blokerler, santral etkili ajanlar ve minerelokortikoid reseptör antagonistleri de kullanılmaktadır. Türk Hipertansiyon Uzlaşı Raporu'nun eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri Tablo 9'de gösterilmiştir (88).

Tablo 9. Eşlik eden hastalıktan bağımsız yaşa göre ilaç tedavisi için eşik ve hedef kan basıncı düzeyleri (88)

Yaş Grubu (yıl)	Eşik Kan Basıncı (mmHg)	Hedef Kan Basıncı (mmHg)
-----------------	-------------------------	--------------------------

18-64	$\geq 140/90$	120-130/70-80
65-79	$\geq 140/90$	130-140/70-80
≥ 80	≥ 150	130-140/70-80

Gebelerde HT tedavisinde metildopa, labetalol, KKB tercih edilmesi önerilen ilaçlardır (87).

Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ACEİ'leri renin-anjiyotensin sistemi bloke ederek, NO salınımını artırarak ve bradikininin parçalanmasını önleyerek tansiyonu düşürür (63,89). ACEİ'nin yan etkileri; öksürük, anjioödem, hiponatremi, hipotansiyon, böbrek perfüzyonunda bozulma ve hiperkalemidir. ACEİ'ler glomerül basıncını düşürerek glomerüler filtrasyon hızında azalma yaparak serum kreatinini geri dönüşümlü %30 artırabilir.

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

Etki mekanizmaları ve yan etkileri ACEİ grubu ilaçlar ile aynıdır. Renin-anjiyotensin sistemi bloke ederler. Yan etki profilinde ACEİ' den farklı olarak genellikle öksürük yapmazlar ve anjioödem riski daha düşüktür.

Diüretikler

Diüretikler sodyumun renal tübüllerden geri emilimini engelleyerek su atılımını artırır. Bunun sonucunda kardiyak debi ve plazma hacmi azalır. Ek olarak periferik vasküler direnci azaltarak antihipertansif etki sağlarlar. ACEİ'leri veya ARB'ler ile kombine edilerek kullanılmaları yan etkilerini azaltır. Diüretiklerin yan etkileri arasında poliüri, hipotansiyon, baş dönmesi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperglisemi, hiperürisemi görülebilir (63,87).

Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKB'ler; dihidropiridin grubu ve nondihidropiridin grubu ilaçlardan oluşmaktadır (63,90,91). Dihidropiridin grubu ilaçlar damar üzerine gevşetici etkileri daha önplandadır ve bu grupta amlodipin, nifedipin, nikardipin yer alır. Nondihidropiridin grubu ilaçların ise kardiyak etkileri (kalp hızı, kasılması) daha belirgin olup verapamil, diltizem gibi ilaçlar bu grupta bulunmaktadır. KKB'lerin etki

mekanizması arteriyel düz kas hücrelerindeki L kanalları üzerinden olur ve kalsiyum iyonlarının içe doğru akışı bloke ederek antihipertansif etki etmektedirler. Periferik ödem yan etkiler arasında en önemlisidir. Nondihidropiridin KKB'leri kalp yetmezliği olan hastalarda önerilmemektedir.

Beta Blokerler

Beta blokerler böbrekten renin salınımını ve kalp debisini azaltarak antihipertansif etki gösterir. Yan etki profilinde; yorgunluk, glukoz intoleransı, egzersiz toleransında azalma ve libido kaybı görülür. (63,92). Kalp yetmezliği, Mİ, anjina pectoris tedavisinde güçlü klinik etkinlikleri vardır.

Diğer Antihipertansif İlaçlar

Alfa reseptör blokerleri ve santral etkili ajanlar da etkili antihipertansif ilaçlardır. Alfa metil dopa ve klonidin santral etkili antihipertansif ilaçlar arasındadır. Bu ilaçların etki mekanizması merkezi sinir sisteminden sempatik çıkışı azaltma üzerinedir, ancak diğer medikal tedavilere göre daha az sıklıkta kullanılmaktadırlar (87). Alfa reseptör blokerleri hem dirençli HT tedavisinde hem de prostat hipertrofisi olan yaşlı erkeklerde kullanılabilen antihipertansif tedavinin değerli bir parçasıdır (63).

2.3. Kan Basıncı Değişkenliği

2.3.1. Tanım ve Sınıflandırma

Kan basıncı düzeyindeki artış azalış durumları kabaca KBD olarak tanımlanır. Bu ölçümler gün içerisinde veya vizitten vizite çeşitli seviyelerde değişkenlik gösterebilir (93). Kan basıncı aralıklarına göre KBD sınıflaması yapılır. Çok kısa dönem KBD, atımdan atıma olan değişkenliği ifade eder. Kısa dönem KBD, 24 saat içinde dakikadan dakikaya, saatten saate ve günden geceye olan değişkenliktir. Orta dönem KBD, günden güne olan değişkenliği ifade eder. Uzun dönem KBD ise haftalar, aylar veya yıllar boyunca olan vizitten vizite değişkenliktir (93,94).

2.3.2. Patofizyoloji

İntrinsik mekanizmalar ve ekstrinsik faktörler KBD seviyelerinin belirleyicileridir. Sürekli ve yeterli organ perfüzyonu bu mekanizmaların düzgün işleyişi ile sağlanır. KBD'yi etkileyen faktörler arasında sempatik aktivitede artış, kardiyovasküler reflekslerin azalması, humoral faktörler (anjiyotensin II, bradikinin, endotelin-1, insülin, NO), arteriyel kompliansta azalma, kan viskozitesindeki değişimler, fiziksel aktivite ve emosyonel stres yer almaktadır (3,4,95-98). DM ve HT birlikteliğinde nokturnal kan basıncının düşüşü daha az ,KBD'nin daha yüksek olduğu saptanmıştır (99). KBD'deki artışın, hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylar ve mortalitede artışa neden olduğu bildirilmiştir.

2.3.3. Ölçüm Yöntemleri

Kan basıncı seviyeleri ve KBD, ölçüm yapılan arteriyel bölge ve ölçüm zamanıyla ilişkilidir (100). Kan basıncı seviyesi ve KBD'yi belirlemede invaziv ve non invaziv yöntemler vardır.

İnvaziv yöntemde, intraarteriyel yerleşimli bir kateterin üzerinden kan basıncı ve KBD ölçümü yapılır (91). Non invaziv yöntemlerde kan basıncı, manşon bazlı ölçümlerle hesaplanır ve ölçümlerinin ortalaması alınır. Non invaziv yöntemlerin avantajları dezavantajları vardır. Uygulanabilirliğinin ve kullanımının kolaylığı açısından avantajları olsada, kol pozisyonu, manşon boyutu ve hasta hareketi gibi faktörler manşon ile ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Günümüzde, HT teşhis ve yönetimi açısından non invaziv üst kol manşonu ile yapılan kan basıncı ölçümleri referans yöntem olarak kabul edilmektedir (101).

Non invaziv ölçüm yöntemlerinde ofis, ev ve 24 saatlik kan basıncı ölçümü vardır. Ofis kan basıncı ölçümü aralarında en sık kullanılan yöntemdir. Ofis kan basıncı ölçümü, antihipertansif tedavi alan hastalarda uzun dönem KBD (vizitten vizite) ve kan basıncı kontrolünü değerlendirmek için kullanılır. Ofis kan basıncı ölçümü, vizitler arası geçen süre ve antihipertansif tedavilerin yanlış kullanımından etkilenir (93,94). Burada yapılan tek bir ölçüm, kan basıncı düzeylerindeki dinamik dalgalanmaları gösterememektedir ve yöntemin en büyük kısıtlılığıdır.

Kan basıncı seviyelerinin evde izlenmesi birden fazla kan basıncı ölçüm değeri olmasını sağlar, beyaz önlük ve maskelenmiş HT fenomenini önler. EKBÖ cihazları kullanılırken kişiye cihaz hakkında eğitim vermek ve uygulamanın gözetim altında

olması gerekmektedir. En az 3 gün ve 12 kan basıncı ölçümü alınması gerekir. Sadece anlık sabit pozisyonda ölçümler alındığı için uykuda, rutin günlük aktivite sırasında veya iş yerinde yapılamaz. Bu kısıtlılıklara rağmen EKBÖ ile ofis kan basıncı ölçümüne göre daha fazla kan basıncı değeri alındığı için daha doğru KBD ölçümü yapılabilir.

HT tanısı için 24 saatlik AKBÖ altın standart olarak kabul edilir (87,102,103). 24 saatlik kan basıncı dalgalanmalarını tayin etmede kullanılan en iyi non invaziv yöntemdir. Uyku zamanı dahil olmak üzere 15-30 dakika aralıklarla çok sayıda kan basıncı ölçümü AKBÖ ile mümkündür. Bu sayede beyaz önlük ve maskeli HT fenomeni de değerlendirilmiş olur. Günlük aktivitelerde ve uykuda kan basıncı ölçümü yapıldığı için kısa dönem KBD değerlendirmelerinde daha uygundur. Bireyin günlük aktivitelerindeki değişkenlik, kan basıncı düzeyleri ve KBD ölçümlerinde yanıltıcı sonuçlara neden olabilir. AKBÖ ile 48 saat boyunca vesik kan basıncı ölçümü (15 dakikada bir) yapılarak KBD'de sonuçların güvenilirliği artırılabilir (104,105).

Hem AKBÖ hem de EKBÖ ile günlük aktivitelerde dahil olmak üzere birden fazla kan basıncı ölçümü alınır. Sonuçlar ofis kan basıncı ölçümlerine göre daha kapsamlıdır. Tamamlayıcı yöntemler olarak bu iki yöntem kullanılabilir.

Teknolojinin ilerlemesi ile manşonsuz giyilebilir kan basıncı ölçüm cihazları geliştirilmiştir. Bu cihazlar nabız geçiş süresi, nabız dalga analizi, fotopletismografi ve aplanasyon totometri gibi birkaç farklı parametre ve teknik kullanarak kan basıncı ölçümü yapar (106,107). Bu cihazlar ile rutin aktiviteler sırasında manşonun sıkışması gibi sorunlar yoktur ve günler, haftalar veya aylar boyunca çoklu ve sürekli ölçümler elde edilebilir. Böylece gerçek kan basıncı profili ve tüm KBD türleri (kısa ve uzun KBD dahil) hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir.

Ortalama arteriyel basınç (OAB) ve KBD arasında doğrusal bir ilişki vardır (108). KBD'nin değerlendirilmesi ve ölçülmesi için çok sayıda endeks önerilmiştir. KBD endeksleri genel değişkenliği ölçme, kan basıncı ölçümlerinde dağılım ve sıra, gece kan basıncındaki düşme, gece gündüz kan basıncı seviyeleri arası oran ve sabah kan basıncındaki dalgalanma gibi spesifik KBD modellerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır (93,94).

Standart sapma (SD), kan basıncı değerlerinin dağılım tahmini ve hesaplama kolaylığı avantajları ile en sık kullanılan yöntemdir. SD'de kan basıncı seviyelerinin ortalama değeri önemlidir. (93,94). KBD'nin hesabında kullanılan bir değer parametre,

SD'nin ortalama kan basıncına bölünmesi ile bulunan varyasyon katsayısıdır (VK) (93,94).

Ortalama gerçek değişkenlik (ARV), 24 saatlik süre içerisinde ardışık kan basıncı düzeyleri arasındaki mutlak farkların ortalaması alınarak hesaplanır. Diğer ölçüm parametreleri arasında ARV ve SD, KBD'yi göstermede daha üstün bulunmuştur (109). ARV'nin ise SD'ye göre hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk tahmininde daha güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır (110).

Ortalamadan bağımsız değişkenlik (VIM), doğrusal olmayan regresyon analizi ile belirlenir. Popülasyona özgü denklem katsayıları üretilmesi gerekmektedir. Bu nedenle bireysel düzeyde kullanım için pratik değildir. KBD'de hesaplama yöntemleri tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri

KBD değerlendirilmesi için kullanılan hesaplama yöntemleri

ARV₂₄: Ardışık ölçümler arası farkın mutlak değerinin ortalamaları ile hesaplanır (109).

SD_{dn}: Gece ve gündüz sürelerine göre ağırlıklı SD ortalaması (111).

SD₂₄: 24 saatlik ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (109).

SD_n: Gece ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (109).

SD_d: Gündüz ardışık kan basıncı ölçümlerinin standart sapması (109).

VK: SD'nin ortalama kan basıncına bölünmesi ile bulunur.

VIM: Doğrusal olmayan regresyon analizinden türetilen ortalamadan bağımsız değişkenlik

ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, KBD: Kan basıncı değişkenliği, SD: Standart sapma, VIM: Ortalamadan bağımsız değişkenlik, VK: Varyasyon katsayısı

KBD farklı kan basıncı aralıklarında sınıflandırılır ve ölçülür. Çok kısa vadeli (atımdan atıma), kısa vadeli (24 saat içinde, dakikadan dakikaya, saatten saate ve günden geceye), orta vadeli (günden güne) ve uzun vadeli (haftalar, aylar ve yıllar boyunca vizitten vizite) olmak üzere dört grupta incelenir (93,94). KBD ölçüm yöntemleri, prognostik önemi ve önerilen yöntemler Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Kan basıncı değişkenliği ölçüm yöntemleri, prognostik önemi, önerilen yöntemler*

Karakteristik	Çok kısa dönem KBD (atımdan atıma)	Kısa dönem KBD (24 saat)	Uzun dönem KBD (günden güne)	Uzun dönem KBD (vizitten vizite)
Ölçüm metodu	Sürekli kan basıncı kaydı	Sürekli kan basıncı kaydı	≥ 48 saat AKBÖ EKBÖ	AKBÖ EKBÖ Ofis Kan basıncı ölçümü
Ölçüm aralığı	Atımdan atıma (1 dk- 24 saat)	15-30 dk arayla 24 saat	Günbegün, günler, haftalar, aylar	Muayene sıklığında (hafta, ay, yıl)
Avantajlar	Otonomik kardiyovasküler modülasyon tayini	24 sa kan basıncı profili Sirkadyen kan basıncı varyasyonunun tanımlanması	Uzun dönem monitörizasyona uygun	Uzun dönem monitörizasyona uygun
Dezavantaj	Ölçümler laboratuvar dışında stabil olmayabilir	Sık tekrarlanamaz	EKBÖ için hasta eğitimi ≥ 48 saat AKBÖ tolerasyonu düşük ve kabul edilmeyebilir	Ofis kan basıncı ölçümü ve EKBÖ kan basıncı profili hakkında limitli bilgi verir
KBD belirteci	SS Otonomik modülasyonun spektral analizi	24 sa gündüz ve gece SS ve VK 24 sa ağırlıklı SS Gündüz-gece kan basıncı değişimi	SS VK	SS VK

Öngörülen mekanizmalar	Santral sempatik aktivite artış Arteriyel/kardiyopulmoner reflekste azalma Humoral/reolojik faktörler Davranışsal/duygusal faktörler Aktivite/uyku Ventilasyon	Santral sempatik aktivitede artış Arteriyel ve kardiyopulmoner reflekste azalma Humoral/reolojik faktörler Davranışsal/duygusal faktörler Aktivite/uyku Arteriyel kompliyansa azalma Hatalı/değişen Antihipertansif ilaç dozu	Arteriyel kompliyansa azalma Hatalı/değişen Antihipertansif ilaç dozu İlaç uyumsuzluğu KB ölçüm hataları	Hatalı veya değişen Antihipertansif ilaç dozu İlaç uyumsuzluğu KB ölçüm hataları Mevsimsel değişiklik
-------------------------------	--	--	--	--

KBD: Kan basıncı değişkenliği, AKBÖ: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü, EKBÖ: Evde kan basıncı ölçümü SS: standart sapma, VK: varyasyon katsayısı, *Parati ve arkadaşlarının çalışmasından alınmıştır (93).

2.3.4. Kan Basıncı Değişkenliğinin Önemi

HT'ye bağlı kardiyovasküler olaylar ile ortalama kan basıncı düzeyi arasında bir ilişki vardır.KBD'nin ortalama kan basıncından bağımsız olarak da kardiyovasküler olaylar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (93). Geçmiş çalışmalara sistolik ve diyastolik KBD'deki artışın ölçüm yöntemlerine bakılmaksızın hedef organ hasarı, kardiyovasküler olaylarla birlikte kardiyovasküler mortaliteyi önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (109,112). Bu nedenle KBD de tedavi için yeni HT tedavi stratejileri geliştirilmesi önemlidir. Prognostik öneminin gösterilmesine rağmen KBD'nin hala klinik pratikte kullanımı yaygın değildir.

KBD'deki artışın kardiyovasküler olaylara ek olarak bilişsel bozukluk, inme, demans, intraserebral kanama gibi nörolojik olaylarla da ilişkisi gösterilmiştir (113-115). Ayrıca HT olmayan hastalarda yapılan bir çalışmada, artmış KBD'nin optik sinirin hipoperfüzyonu nedeniyle glokomatöz optik nöropati ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (116). Güncel bir çalışmada COVID-19 nedeniyle hastaneye yatmış, 79 hipertansif hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş. Günden güne KBD SD, VK ve VIM yöntemleriyle ölçülmüş. Hastaların benzer antihipertansif ilaç kullanımı ve benzer kan basıncı ortalaması olmasına rağmen, sistolik ve diyastolik KBD'nin taburcu olan hastalara göre yoğun bakım ünitesinde yatan veya mortal seyreden kritik hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (117).

2.3.5. Kan Basıncı Değişkenliği ve Antihipertansif İlaçlar

Antihipertansif ilaçların kan basıncı düzeyleri üzerine benzer etkileri olmasına rağmen KBD üzerindeki etkileri farklıdır. KBD artmış mortalite, kardiyovasküler olaylar ve hedef organ hasarı ile ilişkili olduğundan KBD'yi azaltmak için ilaçların bölünmüş dozlarda veya kombine kullanılması ve KBD üzerinde daha çok etkisi olan antihipertansif ilaçların tercih edilmesi önerilir (3). KBD'yi düşürmek amacı ile antihipertansif ilaçların çoğu tercih edilebilir ama yapılan çalışmalarda KKB'lerin KBD'yi daha çok azalttığı görülmüştür (118).

HT ve kardiyovasküler risk faktörleri olan 19.257 hastada KKB grubundan amlodipin ve beta bloker ilaç grubundan atenololu karşılaştıran ASCOT çalışmasında amlodipinin atenolole kıyasla KBD'yi daha fazla azalttığı görülmüş (119). Diğer çalışmalarda KKB ve diüretiklerin KBD'yi azaltmada diğer antihipertansif ilaç tedavilerine göre daha etkili olduğu doğrulanmıştır (120-124).

2.4. Kardiyak Rehabilitasyon

2.4.1. Tanım

Kardiyak rehabilitasyon, yaşam tarzı değişiklikleri ve kardiyoprotektif ilaç tedavilerinin seçici kullanımını kapsayan sistematik, kanıta dayalı ikincil koruyucu sağlık programı olarak tanımlanabilir (125). DSÖ 1993 yılında kardiyak rehabilitasyonu “Hastanın toplumda normal bir yer edinmesi ve yaşamını aktif olarak sürdürebilmesi için, sadece fiziksel risk faktörlerinin değil mental ve sosyal iyilik halinin de iyileştirilmesi için yapılacak faaliyetlerin toplamı” olarak tanımlamıştır (126).

Kardiyak rehabilitasyon programı kişiye özgü hazırlanır ve uygulanması için KVH'ler hakkında tıbbi bilgisi ve tecrübesi yeterli olan özel bir ekip gerekir (127). Bu kapsamda kardiyak rehabilitasyon ekibi içerisinde fiziyatrist, kardiyolog, egzersiz fizyoterapisti, hemşire ve sekreter bulunmaktadır. Yine bu alanda tecrübesi olan psikiyatrist, diyetisyen, psikolog, iş uğraşı terapisti ve sosyal hizmetler uzmanı da ekibe destek verir. Hastalar için gereklilik halindedahiliye, endokrinoloji, kalp damar cerrahisi, göğüs hastalıkları, ortopedi ve nöroloji doktorlarından da görüş alınabilmeli ve ilgili bölümün doktorları ile beraber program yürütülebilmelidir (125).

2.4.2. Tarihçe

Egzersiz ve kalp hastalıkları arasındaki ilişki uzun yıllardır sorgulanmakla birlikte kardiyak rehabilitasyon hakkında ilk tanımlamalar 1940'lı yıllarda yapılmıştır. Daha eski dönemlerde ise Hipokrat, Plato ve Sokrates' in eserlerinde sedanter yaşam şeklinin sağlığı olumsuz etkilediğine dair bilgilere ulaşmak mümkündür (128). Bernardino Ramazzini 1700'lü yılların başlarında, posta dağıtıcıları ve koşucuların terzilere göre daha az KVH riskine sahip olduğunu yazmıştır (129). Heberden ise 1772 yılında anjina pectorisi tanımlamış ve bundan 4 yıl sonra hergün yarım saat odun taşıma işi ile uğraşan hastanın şikayetlerinin azaldığını bildiren bir makale yazmıştır. Aktif fiziksel hayatın yararları birçok çalışmada gösterilmesine rağmen uzun yıllar doktorlar kardiyak patolojisi olan hastalarda hareket kısıtlaması modalitesini benimsemiştir. Öyleki; 1900-1940 yılları arasında ani gelişen koroner olayları takiben 6 hafta aralıksız yatak istirahati rutin yaklaşım olarak önerilmiştir.

Levine ve Lown (130) 1940'lı yılların sonunda, akut miyokard enfarktüsü sonrası yatak istirahati yapan hastalar ile ilk 10 gün belirli süreler ile sandalyede oturtulan hastaları karşılaştırmış ve sandalyede oturan hastalardaki komplikasyon, morbidite, mortalite oranlarında azalmanın yanısıra bu durumun hastalar üzerinde psikolojik olumlu etkilerinin olduğunu gözlemlemiştir. "Sandalye oturma tedavisi" olarak tanımladıkları bu model modern anlamda kardiyak rehabilitasyonun temeli sayılmaktadır.

Sonraki süreçte, 1950'li yıllardaki koroner olaydan 4 hafta sonra hastalara günlük 3-5 dakikalık yürüyüş egzersizleri önerilmiştir. O dönemde yapılan araştırmalar erken aktivitenin riski arttırmadığı gibi yatak istirahatinin getirdiği çoğu komplikasyonu önlediğini göstermiştir. Morris (131) 1953'te yaptığı çalışmada otobüs şoförleri ile otobüste sürekli hareket halinde olan bilet satıcılarını koroner hastalık riski açısından kıyaslamış ve şoförlerde riskin arttığını gözlemlemiştir. Uzamış immobilizasyonun zararları, astronot adaylarında uzay uçuşlarının etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda daha da ön plana çıkmıştır.

Saltin (132) 1968'de, uzamış yatak istirahatinin zararlarını gösteren Dallas Yatak İstirahati ve Egzersiz Çalışması'nı yayınlamıştır. Sonrasında Braunwald, Sarnoff, Sonneblick, Hellerstein (133), Naughton ve diğer birçok araştırmacı fizyolojik temellerine değinerek egzersizin faydalarını açıklamıştır ve kardiyak rehabilitasyon kavramı multidisipliner bir yaklaşım olarak KVH'lerin iyileşmesine, hastaların

fonksiyonel ve mental durumlarının optimal düzeylere ulaşmasını sağlamıştır. DSÖ 1967 yılında KKH'nin sosyal hayata olumsuz etkisini vurgulayarak kardiyak rehabilitasyonun günümüzde de geçerliliğini koruyan temellerini belirlemiştir.

Kardiyak rehabilitasyon kavramı 1970'li yıllardan sonra genişlemiş, morbidite ve mortalite üzerine olumlu etkileri açıkça gösterilmiş olup kardiyojoloji pratiğinde ve kalp hastalıkları rehberlerinde yerini almıştır. Günümüzde de EKO ve koroner anjiyografi (CAG) gibi tekniklerin yaygın olması, hızlı etkili ilaçların (beta blokörler, kalsiyum blokörleri, trombolitikler vs.) üretimi ve çeşitliliğinin artması, kardiologların rehabilitasyon programlarını önplana çekmesini geciktirmektedir. Rehabilitasyona olan ilginin tekrar artmasına sebep olmuştur (134). Türkiye'de ise kardiyak rehabilitasyona ilgi 1970'li yıllarda başlamış ve ilk bilimsel çalışma 1977 yılında Gürses ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (135, 136).

Günümüzde kardiyak rehabilitasyon programları modern kardiyojolojik tedavinin yapıtaşlarından biridir. Çok sayıda kardiyovasküler derneğin güncel rehberlerinde kardiyak rehabilitasyon sınıf I derecesinde kuvvetle önerilmektedir.

2.4.3. Ana Bileşenler

Kardiyak rehabilitasyon etkinliğinin benimsenmesi üzerine birçok hastalığın tedavisinin düzenlenmesi ve daha ileri araştırmaların kolay planlanabilmesi adına kardiyak rehabilitasyon KVH risk faktörleri açısından alt bileşenlere ayrılmıştır. Bu bileşenler aşağıda özet olarak açıklanmıştır (136).

2.4.3.1. Hastanın değerlendirilmesi

Kardiyak rehabilitasyon programının başında her hastaya ayrıntılı fizik muayene ve mental değerlendirme yapılması gerekir. Bu hastaların ileri dönemde tedaviyi içselleştirmesi açısından önem arz etmektedir. Aynı zamanda bu değerlendirme, tedavinin güvenliği, risk faktörlerinin ve tedavideki hedef noktalarının belirlenmesine de yardımcı olacaktır.

Hastaların komorbid hastalıkları sorgulanmalı, nefes darlığı ve göğüs ağrısı varlığı araştırılmalı ve bu semptomlar var ise şiddet sınıflamalarına göre derecelendirilmeli medikal tedavi uyumu, kardiyovasküler, psikolojik ve mesleki risk faktörleri araştırılmalıdır. Her hastanın kardiyak rehabilitasyon başlangıcında ve süreç

içerisinde vücut kitle indeksi, nabız, kan basıncı ölçümleri yapılmalı ve başta kardiyopulmoner, ortopedik ve nörolojik sistem olmak üzere tüm sistemler ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Tedavi programına başlamadan, EKG ve kardiyak görüntüleme (2D ve Doppler EKO) ile kalp sağlığı değerlendirilmelidir. Hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, açlık kan şekeri, elektrolit, trigliserid (TG), total, LDL ve HDL kolesterol düzeylerinin tayini için kan tahlili yapılması gerekmektedir. Tedavi öncesi diyagnostik, prognostik ve terapötik amaçlarlasemptom limitli egzersiz testi yapılmalıdır (137).

2.4.3.2. Fiziksel aktivite önerileri

Hastanın yaşı, geçmiş alışkanlıkları, komorbiditeleri, kişisel tercihleri ve hedeflerine uygun olarak bireyselleştirilmiş aktiviteler önerilmeli, sedanter yaşamın riskleri ve egzersizin faydaları öğretilmelidir. Haftada en az 2,5 saat, orta düzeyde aerobik aktivite teşvik edilmelidir. Bu aktivitenin 10 dakikanın altında olmayan periyotlar şeklinde olması ve haftada en az 4-5 gün olacak şekilde tüm haftaya yayılması önerilmektedir. Özellikle grup egzersizleri ve eğlenceli aktivitelere daha kolay uyum sağlanmaktadır (125).

2.4.3.3. Egzersiz eğitimi

Bilimsel veriler, egzersiz tedavisinin fiziksel kapasiteyi artırdığını açıkça göstermektedir. Meyers ve arkadaşları fonksiyonel kapasitede 1 metabolik eşdeğer artışın mortalitede %12 oranında azalma sağladığını göstermiştir (137). Yakın dönemde Jolly ve arkadaşları (138) yaptıkları çalışmada mortalite ile ilişkisi bilinen anormal kalp hızı toparlanma indeksinin egzersiz tedavisi ile normale dönebildiği ve böylece mortaliteyi azalttığını göstermişlerdir. Bu yüzden hastaya uygun reçetelenmiş ve düzgün yönetilmiş egzersiz tedavisi kardiyak rehabilitasyonun anahtar bileşeni olarak tanımlanmaktadır. Egzersiz reçetesi düzenlenirken egzersiz tipi, süresi, sıklığı ve düzeyi belirtilmelidir.

Büyük kas gruplarının kullanıldığı yürüyüş, yavaş koşu, tempolu koşu, merdiven çıkma, bisiklet sürme, yüzme, kürek çekme gibi kardiyorespiratuar dayanıklılığı

artırmayı amaçlayan aerobik egzersizler öne çıkmakla birlikte rezistans egzersizleri ve solunum egzersizleri de programa dahil edilmelidir. Kardiyovasküler patolojisi olan hastalara genellikle submaksimal düzeyde egzersiz önerilmektedir. Egzersize, maksimal yükün veya maksimal oksijen tüketiminin (VO₂max) %50-60'ı ile başladıktan sonra yorgunluk hissiyatına göre şiddeti ayarlanmalıdır. Özellikle unstabil veya düşük kapasiteli hastalarda başlangıç döneminde gözlem altında hastanede egzersiz programı uygundur. Tedavi öncesinde, süresince ve bitiminde fiziksel muayene, kalp hızı, kan basıncı ve ritim takip edilmelidir (125, 134, 139).

Fiziksel kapasitenin tayini için maksimal ve submaksimal egzersiz testleri, hedeflerin gerçekleşip gerçekleşmediğinin kontrolü ve uzun dönem takip açısından yararlı olacaktır.

2.4.3.4. Diyet danışmanlığı

Hastalara besinlerin sağlık üzerine etkilerini anlatmak ve sağlıklı besinleri seçmelerine yardımcı olmak amaçlanmaktadır. Avrupa Kardiyovasküler Korunma ve Rehabilitasyon ve Amerikan Kalp Birliği'nin güncel diyet önerileri birbiri ile benzerdir. Günlük kalori ihtiyacı VKİ'ni 20-25 kg/m² arasında tutacak şekilde ayarlanmalıdır. Yağ tüketiminin günlük kalori ihtiyacının %30'unu aşmayacak şekilde sınırlandırılması ve yağların üçte birinden daha az kısmının doymuş yağ asitlerinden oluşmalıdır. Sebze, meyve, kepekli hububatlar, balık (özellikle yağlı), yağsız et ve düşük yağlı süt ürünlerini içeren tuz içeriği az Akdeniz diyeti önerilmektedir (125). Tekli veya çoklu doymamış yağların sebze ve deniz ürünlerinden karşılanmasına özen gösterilmelidir. Sağlıklı beslenme kurallarına uyan hastalarda besin destek ürünlerine ihtiyaç yoktur (140).

2.4.3.5 Kilo kontrolü

Obezite ve fazla kilonun KVH riskini arttırdığı gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (141, 142). Obez (VKİ \geq 30 kg/m²) veya fazla kilolu (VKİ \geq 25 kg/m²) hastalarda özellikle ek risk faktörü mevcudiyetinde kilo verilmesi önerilmektedir (143).

2.4.3.6. Lipit düşürücü tedavi

Total ve LDL kolesterol düzeylerinin düşürülmesi aterosklerozdan bağımsız, tüm hastalarda KVVH'lere bağımlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Yusuf ve ark. (144) yaptıkları bir çalışmada her 1 mmol/L(38,7 mg/dl) LDL kolesterol azalmasının kardiyovasküler olaylarda %21 oranında azalmaya sebep olduğunu göstermişlerdir. Diyet ve yaşam tarzı değişikliği önerilerine ek olarak gerekli durumlarda LDL kolesterol hedeflerine ulaşabilmek için farmakolojik tedaviler planlanabilir (134, 145). Hedef kolesterol düzeyleri tablo 12'de özetlenmiştir (125).

Tablo 12: Kolesterol tedavisinde hedef düzeyler (125)

Total plazma kolesterolü	<5 mmol/L (<190 mg/dl)
LDL (düşük ve orta riskli bireyler)	<3 mmol/L (<115 mg/dl)
LDL (yüksek riskli bireylerde)	<1,8 mmol/L (<70 mg/dl)

Abdominal obezite, glikoz metabolizması bozuklukları, kan basıncı yüksekliği, düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyleriyle seyreden metabolik sendrom da aterosklerotik KVVH riskini arttırmakta ve dislipidemi tedavisinde ikincil hedefi oluşturmaktadır (139).

2.4.3.7 Kan basıncı kontrolü

HT, kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal hastalıkların gelişimine katkıda bulunan önemli bir risk faktörüdür (146). Kan basıncının hedeflenen düzeylerde tutulması KVVH'lere bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (147). Eforla gelişen HT'den şüphelenildiği takdirde egzersiz sırasında da kan basıncı takibi önerilmektedir.

Sistolik kan basıncı 130-139 mmHg veya diyastolik kan basıncı 85-89 mmHg arasında ise hastalara hayat tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu öneriler egzersiz, kilo kontrolü, sodyum sınırlaması, alkol tüketiminin azaltılmasını (Erkeklerde 30 g/gün kadınlarda 15g/gün altı) içerir. Eğer sistolik kan basıncı 140 mmHg üzerinde ve/veya diyastolik 90 mmHg üzerindeyse yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak ilaç tedavisi eklenebilir (125).

2.4.3.8 Sigara bırakırma

Sigaranın bırakılması, KVVH'lerin önlenmesinde maliyet etkinliği en yüksek yaşam tarzı değişikliğidir. Birçok gözlemsel çalışmada ve bir meta-analizde sigara bırakıldıktan sonra mortalitede önemli düşüş gözlenmiştir. Sigarayı bırakanlarda bu risk ilk birkaç yılda %50 oranında azalırken 5-15 sene sonra içmeyenlerle aynı düzeye

gelmektedir (140, 148, 149) Hastaların sigara bırakmak için özelleştirilmiş programlara yönlendirilmeleri ve gerekli görülen durumlarda farmakoterapi başlanmasını önermektedir (140, 150)

Nikotin replasman tedavisinin (NRT) tüm formları (sakız, transdermal nikotin bantları, nazal spreyleyler, inhaler, sublingual tabletler) sigaranın bırakılmasında etkili bulunmuştur. Sistemik bir derlemede NRT'lerin kullanılan yöntemden bağımsız olarak sigara bırakma oranını %50-70 oranında arttırdığını göstermiştir (140, 151). Bupropion ve vareniclinin de benzer etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur. İhtiyaç halinde kombinasyon tedavileri kullanılabilir (140).

2.4.3.9 Diyabet kontrolü

Kardiyak rehabilitasyona yönlendirilen hastaların %26'sında DM mevcudiyeti gösterilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda ek risk faktörü bulunmakta (%34 obezite, %40 aşırı kilo, %51 hiperkolestrolemi, %16 sigara, %54 hipertansiyon) ve hastalar görece yüksek risk profiline sahiptirler (152). DM tedavisi ile kardiyovasküler mortalite ve morbidite oranları azaltılabilir. Diyet ve farmakolojik ajanların yardımıyla HbA1c konsantrasyonunu %7'nin altında tutmak amaçlanmaktadır (150).

2.4.3.10 Psikososyal destek

Kalp hastaları genellikle psikolojik ve sosyal problemlerle karşı karşıyadır. Depresyon, anksiyete ve inkâr %20 oranında bulunur. Psikososyal stres kan basıncını, kan şekere-lipit düzeylerini artırarak ve kilo alımına neden olarak KVH sürecini etkiler. Ateroskleroz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonunda artışa neden olur (153). INTERHEART çalışması stresin koroner risk faktörleri arasında lipit ve sigaradan sonra 3. sırayı aldığını göstermiştir (154).

Bu yüzden kardiyak rehabilitasyon programı stres faktörlerinin tanımlanması, stresten kaçınma ve stresle baş etme konusunda hastalara rehberlik etmektedir. Aerobik egzersizler, gevşeme teknikleri, yoga ve nefes egzersizleri gibi yöntemler de psikososyal stresin azalmasına yardım etmektedir. Medikal, sosyal ve psikolojik girişimlerin bireysel problemlerin çözülmesine yardımcı olarak prognozu iyileştirdiği gözlenmiştir (155). Tüm bileşenlerin iyi yönetimi klinik stabilite ve semptom kontrolüne yardımcı olmakta, kardiyovasküler riskleri azaltmakta, ilaç uyumunu ise artırmaktadır.

2.4.4 Kardiyak Rehabilitasyonun Fazları

Kardiyak rehabilitasyon geleneksel olarak 4 faza ayrılır. Güncel rehberlerde bu fazlar önemini yitirmektedir. Ayrıca kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi kronik hastalıklarda faz yaklaşımı mümkün olmamaktadır. Daha çok akut miyokard enfarktüsü sonrası uygulanmakta olan fazlar aşağıda özetlenmiştir.

Faz 1: Hastane içi dönem: Akut gelişen hastalıklarda klinik durumun stabil hale gelmesi ile başlar. Bu fazda erken mobilizasyon ile hastanın kendi bakım aktivitelerini yapabilecek düzeye erişmesi hedeflenmektedir. Modern kardioloji pratiğinde azalan yatış süresi faz 1 uygulamalarını zorlaştırmaktadır. Günümüzde bu faz hasta ve yakınlarının eğitimi, postür ve solunum egzersizlerine ek olarak hastanın mobilizasyonu ile sınırlı kalmaktadır (134). Birinci fazda egzersiz kapasitesi artış hedeflenmez. Pasif eklem hareket açıklığı egzersizleri ile başlanıp daha sonra aktif eklem hareket açıklığı egzersizlerine geçilir. Erken mobilizasyon venöz tromboemboli riskinin ve ortostatik hipotansiyonun azalmasına yardımcıdır (156). Egzersizler sırasında hastada göğüs ağrısı veya dispne, siyanoz, aritmi, kan basıncında düzensizlikler (SKB'de 20 mm Hg'dan daha fazla azalma gibi) olması durumunda fiziksel aktivite seviyesi azaltılır veya durdurulur (157).

Faz 2: Taburculuk sonrası erken dönem: Hastanın taburculuğuyla başlayan ikinci faz 3-6 ay arasında sürer. Hastaların bireysel olarak düzenlenmiş, devamlı veya aralıklı EKG izlemi ile, kardiyak rehabilitasyon ünitesi içeren bir merkezde doktor gözetiminde submaksimal egzersizin (hastanın yaşına göre hesaplanmış hedef kalp hızına ulaşamayan egzersiz) yaptırıldığı dönemdir. Bu dönemde risk faktörlerinin tespiti ve yaşam stili değişiklikleri ön plandadır. Amaç; kardiyovasküler fonksiyonu, fiziksel kapasiteyi, egzersize dayanıklılığı ve fleksibilitiyi arttırmak, ayrıca egzersiz boyunca EKG değişikliği ve aritmeyi değerlendirmek, hastaları özel egzersiz teknikleri konusunda eğitmek, sağlıklı yaşam tarzını oturtmak için hasta ve aile ile çalışmak, hastaları normal aile yaşamına ve sosyal rollerine dönmeleri için hazırlamaktır. Düşük şiddetle başlayıp kademeli olarak artırılan yürüyüş, bisiklet gibi aerobik egzersizler önerilir. Ağırlık kaldırma egzersizinden; cerrahi geçiren hastalarda en az 3 ay, miyokard enfarktüsü sonrasında ise 4-8 hafta kaçınılmalıdır (134, 158).

Faz 3: Egzersiz eğitim dönemi: Dayanıklılık egzersiz eğitiminin ön planda olduğu dönemdir. Hastanede gözlem altında aerobik egzersiz ve agresif risk faktörü

azaltılması amaçlanır (134). Erken dönemde haftada 2 kez, sonraki dönemlerde en fazla 3 kez, 15-60 dk/seans, seans öncesi ve sonrası 10 dakika ısınma ve soğuma dönemleri uygulanarak yapılır. Hastalar önceki fazlara göre kardiyak ve hemodinamik olarak stabil olup sürekli ve sık aralıklı EKG takibi gerekmez.



Resim 3: Kardiyak rehabilitasyon programında yapılan egzersiz çeşitleri(hmh-medikal-custo-cardio-concept.jpg)

Faz 4: İdame dönemi: Faz 3’de yapılan egzersizlerin ev ve/veya spor salonunda yapılacak şekilde tekrar düzenlenir. Bu fazda amaç kardiyovasküler olayın tekrarlama riskini azaltmak, egzersiz kapasitesini arttırmak, sekonder risk faktörlerini ortadan kaldırmak, hastanın kendini iyi hissetmesini sağlamaktır. Faz 4, hekim kontrolünün azaldığı, bireyin hastalık takibini kendi eline aldığı dönemdir. Aerobik egzersiz, yürüyüş, yüzme, dirençli egzersizler uygun egzersiz seçenekleridir. Faz 4 hayatın kalan kısmına entegre edilmeye çalışılmalıdır çünkü öğrenilen egzersizler ihmal edildiği takdirde, egzersiz eğitimi ile sağlanmış olan kardiyovasküler dayanıklılık birkaç hafta ile 6 ay içinde gerileyerek kaybolacaktır. Bu nedenle öğrenilen egzersizlerin düzenli yapılması gerektiği, aksi takdirde egzersiz eğitimi ile elde edilen kazanımların geçici olacağı hastaya açık bir şekilde anlatılmalıdır.

2.4.5 Kardiyak Rehabilitasyonun Faydaları

Kardiyak rehabilitasyonKVH’lere bağlı mortaliteyi anlamlı derecede azaltmaktadır. Yakın dönemde 21295 hastanın incelendiği bir meta-analizde 12 aylık izlemde rekürren miyokard enfarktüsünde %17 azalma, 24 aylık izlemde ölüm oranında %43 azalma tespit edilmiştir (159). Başka bir meta-analizde ise 48 randomize çalışmadan toplam 8940 hasta incelenmiş ve kardiyak rehabilitasyonun tüm nedenlere

bağlı mortalitede (OR =0.80; %95 CI 0.68 - 0.93) ve kardiyak mortalitede (OR =0.74; %95 CI 0.61-0.96) belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir (160).

Egzersiz kardiyak rehabilitasyon bileşenleri arasında mortaliteyi azaltan en önemli bileşendir ve etkinin yaklaşık yarısından sorumludur. Egzersiz tedavisi ile VO₂max'ın %16, metabolik eşitlik değerinin%33 oranında arttığı gösterilmiştir. Sigaranın bırakılması da bu etkiyi anlamlı ölçüde artırmaktadır (161). Ek olarak göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi semptomları azaltması, stresin kontrolü ve psikososyal iyilik halini artırması egzersizin yaşam kalitesini üzerindeki önemini artırmaktadır.

Kardiyak rehabilitasyon etkin olmasının yanında ucuz bir tedavi seçeneğidir. Ades ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda kardiyak rehabilitasyonun lipit düşürücü ilaçlar, trombolitik tedavi ve koroner bypass cerrahisinden daha maliyet etkin olduğunu gösterilmiştir.

2.4.6 Kontraendikasyonlar ve riskler

Kardiyak rehabilitasyon düşük riskli bir tedavi protokolü olarak değerlendirilmektedir. 2003 yılında 65 kardiyak rehabilitasyon merkezinden 25000 üzerinde hastanın katılımı ile yapılan çalışmada her 8484 egzersiz testine 1, her 50000 saat aerobik egzersize 1 kardiyak olay ve 1 milyon egzersiz saatine karşılık sadece 1,3 kardiyak arrest gelişmiştir (77). Amerikan Kalp Derneği'nin 2007 yılında yayınladığı makalede kardiyak rehabilitasyona bağlı majör kardiyovasküler olay riski (kardiyak arrest, ölüm veya miyokardiyal enfarktüs) 60000 – 80000 egzersiz saatine karşılık 1 vaka olarak raporlanmıştır (162).

Miyokard iskemisi devam eden, kompleks sol ventriküler aritmileri bulunan, ejeksiyon fraksiyonu %35 altında olan ve New York Kalp Derneği sınıf III veya IV olan hastalar daha fazla risk altındadır. Bu hasta grubunda rehabilitasyonun hekim gözetiminde yapılması daha fazla önem kazanmaktadır.

Kardiyak rehabilitasyon bileşenleri arasında egzersize karşı kontrendike durumlar olabilir. Bunlar; unstabil anjina, dekompanse kalp yetmezliği, kompleks ventriküler aritmiler, intrakardiyak trombüs varlığı, ciddi obstruktif kardiyomyopatiler,

tromboflebit, kontrol altında olmayan inflamatuvar ve enfeksiyöz patolojiler ve egzersize engel kas iskelet sistemi patolojileridir (163). Diğer bileşenlere ise tüm hastalarda devam edilmesi gerekmektedir.

Rehabilitasyon merkezlerine yönlendirilen hastaların büyük bölümü tedaviye uygundur (134). Ancak bazı hastalar çeşitli faktörler nedeni ile rehabilitasyona katılım göstermemektedirler. Bu faktörler hasta ya da sistem kaynaklı olabilir. Hastanın tedavi reddi, depresyon, sosyal izolasyon, yetersiz finansal kaynaklar ve ulaşım eksikliği hasta kaynaklı katılım engeli oluşturan faktörler olup sistem kaynaklı engeller arasındayakın mesafede kardiyak rehabilitasyon programı uygulanan merkezin olmaması, ulaşım desteğinin yetersizliği ve programın sağlık güvencesi tarafından desteklememesi gibi durumlar yer almaktadır (140).

Sonuç olarak modern kardiyak rehabilitasyon; uygulanabilirliği kolay, güvenli, majör komplikasyon riskleri çok düşük olan bir modalite olarak değerlendirilmektedir (134). Kardiyak rehabilitasyonun, KKH'de, konjestif kalp yetmezliği (KKY), kardiyovasküler cerrahi ve girişimler sonrası, pulmoner hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, yardımcı yapay kalp kullanımı gibi birçok hastalıkta faydası gösterilmiştir ve önerilmektedir. Her geçen gün yeni klinik araştırmalar neticesiyle kardiyak rehabilitasyon endikasyonları da genişlemektedir (125).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma retrospektif olarak planlanmış olup çalışma ile ilişkili veriler 01.01.2016-01.06.2022 yılları arasında Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nin kardiyak rehabilitasyon ünitesinde kayıtlı hasta belgeleri üzerinden alınmıştır. Çalışmaya toplam 151 hasta dahil edildi. Hasta grubu İKH tanısı ile takipli koroner stent ve/veya koroner By-pass öyküsü bulunan, kardiyak rehabilitasyon programına alınmış olan hastalardan seçildi. Çalışmamız için Hitit Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.09.2022 tarihinde 2022-203 sayılı başvuru üzerine 2022-20 karar numarası ile onay alınmıştır.

Koroner stent ya da koroner By-pass öyküsü bulunmayan, hipertansiyon tanısı olmayan, kardiyak rehabilitasyon seanslarını tamamlayamayan, AKBÖ cihazına uyum

sağlayamayan ve geçerli ölçüm yüzdesi < %70 olan, kardiyak rehabilitasyon programının öncesinde ve / veya sonrasında 24 saatlik AKBÖ yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Yöntem

Kardiyak rehabilitasyon ünitesi arşivinden hipertansiyon tanısı olan, koroner stent ve / veya koroner By-pass öyküsü bulunan hastaların AKBÖ verileri retrospektif olarak incelendi.

07:00 – 00:00 saatleri (gün içinde) arasında 15 dakika aralıklarla , 00:00 – 07:00 saatleri (gece) arasında 30 dakika aralıklarla ölçüm yapılmış olan ve ölçüm başarı yüzdesi > %70 olan , rehabilitasyon programının öncesinde ve sonrasında 24 saatlik kan basıncı ölçümleri bulunan ve aynı tip programın uygulandığı, ardışık 3 ay boyunca haftada 3 kez kardiyak rehabilitasyon ünitesine giriş yapan hastaların verileri kaydedildi.Uyku süresi boyunca kan basıncında gündüz ölçümlerine göre %10'dan fazla azalma görülmeyen hastalar non dipper kabul edildi.

Çalışma verilerine hastaların rehabilitasyon öncesinde ve sonrasında yapılan 24 saatlik AKBÖ'nün planlandığı gün çalışılan glukoz, üre, kreatinin, total kolesterol, TG, HDL, LDL, Hgb, CRP parametreleri de eklendi. Hastaların yaş, cinsiyet, kilo, kronik hastalık öyküsü, kullandığı antihipertansif ilaçlar, sigara kullanım durumu gibi demografik ve klinik bilgileri de kaydedildi.

Hastaların kardiyak rehabilitasyonöncesi ve sonrası yapılan kan basıncı ölçümleri ile ARV formülü kullanılarak ayrı ayrı kan basıncı değişkenlikleri hesaplandı. Bunlar;

- 24 saatlik Sistolik kan basıncı değişkenliği
- 24 saatlik Diyastolik kan basıncı değişkenliği
- 24 saatlik ortalama arteriyel kan basıncı değişkenliği
- Gece sistolik kan basıncı değişkenliği
- Gece diyastolik kan basıncı değişkenliği

ARV değerleri aşağıdaki formül üzerinden hesaplandı.

$$ARV = \frac{1}{N-1} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$$

Formülde;

ARV: ortalama gerçek değişkenlik

n = BP okumalarının sayısı

BP = Kan basıncı (Blood pressure)

k = Aralıklar 1'den n-1'e kadar

w = BP_k ile BP_{k+1} arasındaki zaman intervali

Kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası elde edilen ARV değerleri arasındaki korelasyon ve diğer demografik / klinik durumlar ile ARV değerleri arasındaki korelasyon istatistiksel olarak değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için ise sayı (yüzde) olarak sunulmuştur. Rehabilitasyon etkisinin tüm hasta grubu için incelenmesinde (önce-sonra) parametrik test varsayımlarının sağlanma durumuna göre Eşleştirilmiş Örneklerde t veya Wilcoxon İşaretli Sıralar testleri kullanılırken, gruplar arasında rehabilitasyon etkisi; grup sayısının iki olması durumunda Mann-Whitney U, ikiden fazla olması durumunda ise Kruskal-Wallis testi ile incelenmiştir. Rehabilitasyon öncesinde gruplar arasında farklılık gösteren değişkenler için bu farklılığın sebebiyet vereceği yanlılığı gidermek amacıyla fark yüzdeFark (%) =

$$\frac{\text{Rehabilitasyon Öncesi Değer} - \text{Rehabilitasyon Sonrası Değer}}{\text{Rehabilitasyon Öncesi Değer}} * 100 \text{]değerlerinin}$$

karşılaştırılmasına ilişkin p değerleri sunulurken, rehabilitasyon öncesinde gruplar arasında farklılık göstermeyen değişkenlerde fark[Fark =

$$\text{Rehabilitasyon Öncesi Değer} - \text{Rehabilitasyon Sonrası Değer} \text{]değerlerinin}$$

karşılaştırılmasına ilişkin p değerleri sunulmuştur. Kategorik değişkenler için rehabilitasyon öncesi ve sonrası kıyaslamalarında McNemar testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.. Hitit Üniversitesi)

yardımla gerçekleştirilmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 151 hasta dahil edildi. Hastaların %72,8'i (n=110) erkek, %27,2'si (n=41) kadın idi.Tüm hastaların yaş ortalaması $60,4 \pm 7,4$ yıl idi.Hastaların mevcut hastalıkları değerlendirildiğinde, %100'nde (n=151) HT tanısı vardı. %62,9'u (n=95) izole koroner stent, %23,8'i (n=36) izole koroner By-pass,%13,3' (n=20) stent veBy-pass hastasıydı.Genel dağılımda hastalar komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde %45'inde (n=68) DM , %82,8'inde (n=125) hiperlipidemi, %25,8'inde (n=39) KKY tanısı vardı.Sigara kullanımı açısından değerlendirilen hastaların %24,5'i (n=37) aktif sigara kullanmakta olup, %41,7'si (n=63) hiç sigara içmeyen hastalardı.Hastaların VKİ ortalaması $30,5 \pm 5,0$ kg/m² idi.Hastalara ait demografik ve klinik veriler Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

n=151	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	41 (27,2)
Erkek	110 (72,8)
Yaş (yıl)	
Ortanca	61,0
VKİ (kg/m²)	
Ortanca	29,8
Sigara Kullanımı, n (%)	
Evet	37 (24,5)
Hayır	63 (41,7)
Bırakmış	51 (33,8)
Koroner Arter Hastalığı, n (%)	
İzole koroner stent	95 (62,9)
İzole koroner By-pass	36 (23,8)
Koroner stent + koroner By-pass	20 (13,3)
Komorbid Hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	151(100)
Hiperlipidemi	125 (82,8)
Diabetes Mellitus	68 (45)
Konjestif Kalp Yetmezliği	39 (25,8)

SS: Standart Sapma, VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar antihipertansif ilaç kullanmakta olup; %45,7'si (n=69) ACEİ, %42,4'ü (n=64) ARB, %25,8'i (n=39) KKB, %89,4'ü (n=135) beta bloker (BB), %11,3'ü (17) alfa bloker, %21,8 (33) diüretik kullanmaktaydı. Hastaların antihipertansif tedavi özellikleri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: Hastaların antihipertansif ilaç kullanım özellikleri

n=151	
Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)	
Evet	39 (25,8)
Hayır	112 (74,2)
ARB, n (%)	
Evet	64 (42,4)
Hayır	87 (57,6)
ACEİ, n (%)	
Evet	69 (45,7)
Hayır	82 (54,3)
Beta Bloker, n (%)	
Evet	135 (89,4)
Hayır	16 (10,6)

Alfa Bloker, n (%)	
Evet	17(11,3)
Hayır	134 (88,7)
Diüretik, n (%)	
Evet	33 (21,8)
Hayır	118 (78,2)

ARB: Anjiyotensin reseptör blokleri, ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15.Hastaların laboratuvar özellikleri

n=151	Ortalama ± Standart sapma	Ortanca (Minimum değer; maksimum değer)
Glukoz-1 (mg/dL)	122,6± 44,4	106,5 (77,0; 339,0)
Glukoz-2 (mg/dL)	122,3± 41,4	107,0 (75,0; 304,0)
Üre-1 (mg/dL)	33,9± 10,3	33,0 (12,0; 81,0)
Üre-2 (mg/dL)	35,2± 12,2	33,0 (8,0; 109,0)
Kreatinin-1 (mg/dL)	0,93± 0,2	0,9 (0,6; 1,7)
Kreatinin-2 (mg/dL)	0,92± 0,2	0,9 (0,5; 1,9)
Total Kolesterol-1 (mg/dL)	183,5± 32,9	159,0 (130,0; 279,0)
Total Kolesterol-2 (mg/dL)	174,7± 30,2	160,0 (120,0; 284,0)

1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası, LDL: Düşük yoğunluklu protein, HDL: Yüksek yoğunluklu protein, CRP: C reaktif protein, Hgb: Hemoglobin

Tablo 15“devam”:Hastaların laboratuvar özellikleri

n=151	Ortalama± Standart sapma	Ortanca (Minimum değer; maksimum değer)
LDL-1 (mg/dL)	98,7± 34,4	84,5 (73,0; 198,0)
LDL-2 (mg/dL)	93,0± 30,5	80,0 (64,0; 173,0)
HDL- 1(mg/dL)	45,1± 9,8	54,0 (44,0; 60,0)
HDL- 2(mg/dL)	46,3± 11,1	65,0 (54,0; 72,0)
Trigliserid-1 (mg/dL)	153,1± 48,3	172,0 (146,0; 323,0)
Trigliserid-2 (mg/dL)	139,8± 44,1	168,0 (144,00; 306,00)
Hgb-1 (g/dl)	14,0± 1,5	14,0 (10,40; 17,50)

Hgb-2 (g/dl)	13,7± 1,6	13,8 (9,60; 17,50)
CRP-1 (mg/L)	6,2± 5,4	3,1 (3,00; 17,00)
CRP-2 (mg/L)	4,6± 4,4	3,1 (3,00; 13,20)

1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası, LDL: Düşük yoğunluklu protein, HDL: Yüksek yoğunluklu protein, CRP: C reaktif protein, Hgb: Hemoglobin

Kardiyak rehabilitasyon programı öncesi hastaların %21,2'si (n=32) dipper, %78,8'u (n=119) non-dipper olarak saptandı. AKBÖ sonuçlarına göre hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ortalama 24 saatlik SKB 122,93± 13,65 mmHg, DKB 75,05± 8,33 mmHg, OAB 96,79± 10,12 mmHg, nabız basıncı 47,88± 10,31 mmHg idi. Yine kardiyak rehabilitasyon öncesi ARV hesaplamalarına bakıldığında, 24 saatlik sistolik ARV ortalaması 12,91 ± 2,87, OAB ARV 9,71± 2,24, diyastolik ARV 9,72± 2,63, gece sistolik ARV 20,10± 4,47, gece diyastolik ARV 14,51± 3,36 idi.

Kardiyak rehabilitasyon programı sonrası veriler değerlendirildiğinde; hastaların %31,8'i (n=48) dipper, %68,2'si (n=103) non-dipper olarak saptanmış olup başlangıca göre fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$, Tablo 16). AKBÖ sonuçlarına göre hastaların kardiyak rehabilitasyon sonrası ortalama 24 saatlik SKB 117,70± 11,09 mmHg, DKB 72,01± 7,20 mmHg, OAB 92,90± 8,00 mmHG, nabız basıncı 45,73± 8,97 mmHg saptanmış olup başlangıca göre değerlerdeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi. (Hepsi için $p<0,001$, Tablo 16). Yine kardiyak rehabilitasyon sonrası ARV hesaplamalarına bakıldığında, 24 saatlik sistolik ARV ortalaması 11,35± 2,55, OAB ARV 8,40± 2,08, diyastolik ARV 8,33± 1,68, gece sistolik ARV 17,04± 3,62, gece diyastolik ARV 12,08± 2,62 saptanmış olup kardiyak rehabilitasyonun KBD üzerinde etkisi istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı bulunmuştur (Hepsi için $p<0,001$, Tablo 16). Hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası AKBÖ ölçümleri, ARV hesaplamaları ve bu değerlerin rehabilitasyon öncesi ile sonrası arasındaki fark, fark yüzdeleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBÖ ölçümleri ve ARV değerleri

n: 151	Kardiyak rehabilitasyon öncesi	Kardiyak rehabilitasyon sonrası	Fark	Fark (%)	p
24 saat sistolik ARV	12,91± 2,87 12,75 (5,48; 22,59)	11,35± 2,55 11,24 (5,03; 19,91)	1,56± 2,35 1,53 (-6,88; 7,57)	10,18± 20,99 11,64 (-116,13; 47,61)	< 0,001
24saat diyastolik ARV	9,72± 2,63 9,43 (5,29; 28,64)	8,33± 1,68 8,13 (4,27; 12,89)	1,39± 2,15 1,03 (-5,31; 15,74)	11,88± 18,41 10,80 (-94,02; 54,97)	< 0,001
Gece sistolik ARV	20,10± 4,47 19,60 (11,18; 35,75)	17,04± 3,62 16,64 (8,35; 29,14)	3,05± 3,71 2,41 (-4,67; 20,50)	13,55± 15,75 12,50 (-39,29; 57,86)	< 0,001
Gece diyastolik ARV	14,51± 3,36 14,07 (8,50; 25,14)	12,08± 2,62 11,50 (7,58; 20,56)	2,43± 3,10 1,79 (-5,56; 15,00)	14,47± 18,33 14,94 (-64,03; 59,66)	< 0,001
24 saat OAB ARV	9,71± 2,24 9,38 (4,64; 19,42)	8,40± 2,08 8,06 (4,30; 19,69)	1,31± 1,80 1,12 (-5,05; 4,83)	11,84± 19,59 11,68 (-77,39; 51,56)	< 0,001
24 saat SKB	122,93± 13,65 123,00 (90,00; 166,00)	117,70± 11,09 117,00 (89,00; 149,00)	5,22± 10,80 4,00 (-31,00; 37,00)	3,74± 8,35 3,39 (-27,43; 23,72)	< 0,001
24 saat DKB	75,05± 8,33 74,00 (51,00; 100,00)	72,01± 7,20 72,00 (46,00; 91,00)	3,04± 6,78 3,00 (-19,00; 25,00)	3,58± 8,56 3,85 (-26,39; 25,25)	< 0,001
24 saat OAB	96,79± 10,12 95,00 (66,00; 129,00)	92,90± 8,00 92,00 (74,00; 116,00)	3,89± 8,61 3,00 (-28,00; 30,00)	3,46± 8,91 3,37 (-42,42; 24,00)	< 0,001

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. SS: Standart sapma, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, Wilcoxon işaretli sıralar testi

Tablo 16. Hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası 24 saatlik AKBÖ ölçümlerinde değerlendirilen diğer parametreler

n: 151	Kardiyak rehabilitasyon öncesi	Kardiyak rehabilitasyon sonrası	Fark	Fark (%)	p
24 saat nabız	69,07± 9,43 69,00 (41,00; 99,00)	66,78± 8,47 67,00 (37,00; 88,00)	2,28± 7,66 2,00 (-16,00; 44,00)	2,64± 10,19 2,70 (-30,19; 44,44)	0,001 ^a
24 saat nabız basıncı	47,88± 10,31 47,00 (29,00; 95,00)	45,73± 8,97 45,00 (27,00; 74,00)	2,15± 6,17 2,00 (-17,00; 21,00)	3,46± 12,00 4,62 (-39,53; 32,79)	<0,001 ^b
Dipper n (%)	32 (21,2)	48 (31,8)			<0,001 ^c

Non- dipper n (%)	119 (78,8)	103 (68,2)			
----------------------	------------	------------	--	--	--

Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. ^a: Eşleştirilmiş örneklerde T testi, ^b: Wilcoxon işaretli sıralar testi, ^c: McNemar testi

Cinsiyetler arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde kadınlar ve erkekler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Kadınlarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de 1,71 (min;maks: -6,88;6,28) düzeyinde bir düşüş sağlanırken erkeklerde bu düşüş 1,47 (min;maks: -6,36;7,57) düzeyinde olup kadınlar ve erkekler arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,805$, Tablo 17). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için $p>0,05$, Tablo 17).

Tablo 17: Cinsiyete göre hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ve sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Kadın (n= 41)	Erkek (n= 110)	p
24 saat sistolik ARV – 1	13,68 \pm 3,17 13,13 (6,39; 22,59)	12,63 \pm 2,71 12,37 (5,48; 21,08)	0,805
24 saat sistolik ARV – 2	12,26 \pm 2,49 11,56 (7,50; 19,91)	11,01 \pm 2,49 11,15 (5,03; 16,93)	
24 saat sistolik Fark	1,42 \pm 2,54 1,71 (-6,88; 6,28)	1,61 \pm 2,28 1,47 (-6,36; 7,57)	

24 saat sistolik fark yüzde	7,65± 22,65 12,22 (-80,8; 43,46)	11,13± 20,3 11,27 (-116,1; 47,61)	
24 sa. diyastolik ARV – 1	10,08± 2,64 9,55 (5,42; 20,96)	9,58± 2,63 9,32 (5,29; 28,64)	0,970
24 saat diyastolik ARV – 2	8,73± 1,48 8,33 (5,04; 12,18)	8,17± 1,73 7,91 (4,27; 12,89)	
24 saat diyastolik fark	1,35± 2,43 1,07 (-5,31; 8,78)	1,41± 2,05 0,92 (-2,07; 15,74)	
24 saat diyastolik fark yüzde	9,43± 24,33 11,59 (-94,0; 46,96)	12,79± 15,69 10,41 (-39,2; 54,97)	
24 saat OAB ARV – 1	10,03 ± 2,42 9,45 (4,64; 17,55)	9,59 ± 2,16 9,36 (4,99; 19,42)	
24 saat OAB ARV – 2	8,82 ± 1,76 8,28 (4,59; 13,74)	8,24 ± 2,18 7,94 (4,30; 19,69)	
24 saat OAB fark	1,21 ± 1,81 1,14 (-5,05; 4,80)	1,35 ± 1,80 1,11 (-4,39; 4,83)	
24 saat OAB fark yüzde	9,25 ± 22,39 11,25 (-77,3; 46,19)	12,80 ± 18,45 12,44 (-66,2; 51,56)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri cinsiyetler arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Tablo 17 “devam”: Cinsiyete göre hastalar arasıkardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ve rehabilitasyon sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Kadın (n= 41)	Erkek (n= 110)	p
Gece sistolik ARV – 1	21,27± 5,23 19,86 (14,50; 35,75)	19,65± 4,09 19,31 (11,18; 32,00)	0,650
Gece sistolik ARV – 2	17,55± 3,09 16,65 (11,27; 25,00)	16,86± 3,79 16,45 (8,35; 29,14)	
Gece sistolik fark	3,73± 4,83 2,50 (-4,67; 20,50)	2,80± 3,20 2,41 (-4,65; 12,23)	

Gece sistolik fark yüzde	14,72± 17,16 11,78 (-25,4; 57,86)	13,12± 15,26 12,81 (-39,2; 54,79)	0,680
Gece diyastolik ARV – 1	15,03± 3,98 14,89 (8,69; 25,14)	14,32± 3,10 13,92 (8,50; 24,78)	
Gece diyastolik ARV – 2	11,92± 2,16 11,30 (7,58; 17,92)	12,14± 2,78 11,70 (7,73; 20,56)	
Gece diyastolik fark	3,12± 4,27 1,79 (-5,57; 15,00)	2,18± 2,51 1,88 (-5,47; 10,37)	
Gece diyastolik fark yüzde	14,72± 17,16 11,78 (-25,4; 57,86)	13,89± 16,12 15,05 (-41,5; 47,38)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri cinsiyetler arasında Mann- Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

DM olan ve olmayanlar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. DM olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 12,40 (min;maks: -80,8;45,92) düzeyinde bir düşüş sağlanırken DM olmayan hastalarda bu düşüş 10,27 (min;maks: -116,1;47,61) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,130). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için p>0,05, Tablo 18).

Tablo 18 : DM olan ve DM olmayan popülasyona göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	DM olan (n= 68)	DM olmayan (n= 83)	p
24saat sistolik ARV – 1	13,84± 3,15 13,44 (6,29; 22,07)	12,15± 2,38 12,04 (5,48; 22,59)	0,130*
24saat sistolik ARV – 2	11,81± 2,43 11,56 (5,16; 17,39)	10,97± 2,59 10,81 (5,03; 19,91)	
24saat sistolik Fark	2,03± 2,26 1,58 (-5,17; 7,57)	1,17± 2,36 1,08 (-6,88; 6,16)	

24saat sistolik fark yüzde	12,70± 18,00 12,40 (-80,8; 45,92)	8,12± 23,04 10,27 (-116,1; 47,61)	
24saat diyastolik ARV – 1	9,72± 2,07 9,58 (5,42; 15,53)	9,72± 3,03 9,33 (5,29; 28,64)	0,170
24saat diyastolik ARV – 2	8,23± 1,61 8,11 (4,53; 11,80)	8,40± 1,73 8,20 (4,27; 12,89)	
24saat diyastolik Fark	1,49± 1,52 1,15 (-2,41; 5,82)	1,32± 2,57 0,79 (-5,31; 15,74)	
24saat diyastolik fark yüzde	13,84± 14,61 12,19 (-44,4; 44,67)	10,26± 20,97 8,71 (-94,02; 54,97)	
24 saat OAB ARV – 1	10,03± 2,16 10,01 (4,64; 15,28)	9,44± 2,27 9,13 (4,99; 19,42)	0,172*
24 saat OAB ARV – 2	8,48± 1,83 8,20 (4,53; 12,82)	8,33± 2,28 7,97 (4,30; 19,69)	
24 saat OAB Fark	1,56± 1,53 1,39 (-3,50; 4,83)	1,11± 1,97 0,92 (-5,05; 4,73)	
24 saat OAB fark yüzde	14,09± 16,60 14,84 (-75,4; 51,56)	9,99± 21,66 10,42 (-77,39; 47,10)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark ve fark yüzde değerleri DM olan ve DM olmayan gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.*: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, DM: Diabetes mellitus, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Tablo 18 “devam”: DM olan ve DM olmayan popülasyona göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	DM olan (n= 68)	DM olmayan (n= 83)	p
Gece sistolik ARV – 1	21,08± 4,84 20,45 (12,00; 35,75)	19,28± 3,99 18,69 (11,18; 32,11)	0,520*
Gece sistolik ARV – 2	17,60± 3,52 17,16 (11,27; 29,14)	16,59± 3,65 16,21 (8,35; 26,75)	
Gece sistolik fark	3,49± 3,82 2,52 (-4,67; 20,50)	2,69± 3,61 2,17 (-4,65; 11,97)	

Gece sistolik fark yüzde	14,84± 13,83 12,63 (-25,4; 57,86)	12,50± 17,18 12,50 (-39,29; 54,79)	0,123
Gece diyastolik ARV – 1	14,42± 3,71 14,16 (8,69; 25,14)	14,58± 3,07 13,92 (8,50; 22,87)	
Gece diyastolik ARV – 2	11,67± 2,42 11,22 (7,58; 19,29)	12,41± 2,74 11,80 (7,73; 20,56)	
Gece diyastolik fark	2,75± 3,12 2,57 (-5,56; 15,00)	2,17± 3,08 1,58 (-5,47; 11,90)	
Gece diyastolik fark yüzde	16,21± 18,62 16,96 (-64,0; 59,66)	13,05± 18,07 12,62 (-41,56; 59,16)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark ve fark yüzde değerleri DM olan ve DM olmayan gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.*: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, DM: Diabetes mellitus, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Obezite durumu olan ve olmayanlar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Obezitesi olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,68 (min;maks: -5,17; 6,28) düzeyinde bir düşüş sağlanırken obezitesi olmayan hastalarda bu düşüş 1,28 (min;maks: -6,88; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,130). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için p>0,05, Tablo 19).

Tablo 19 : Obezite durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Obezite olan (n= 78)	Obezite olmayan (n= 73)	P
24saat sistolik ARV – 1	13,33± 2,96 12,82 (6,39; 22,59)	12,52± 2,75 12,39 (5,48; 21,08)	0,348
24 saat sistolik ARV – 2	11,70± 2,43 11,30 (5,16; 19,91)	11,03± 2,63 10,75 (5,03; 16,93)	
24saat sistolik fark	1,63± 2,29 1,68	1,49± 2,41 1,28	

	(-5,17; 6,28)	(-6,88; 7,57)	
24saat sistolik fark yüzde	10,39± 19,02 12,42 (-80,8; 45,92)	9,99± 22,79 10,45 (-116,1; 47,61)	
24saat diyastolik ARV – 1	9,93± 2,22 9,64 (5,42; 20,96)	9,52± 2,97 8,92 (5,29; 28,64)	0,777*
24saat diyastolik ARV – 2	8,51± 1,64 8,46 (4,53; 12,18)	8,16± 1,70 7,95 (4,27; 12,89)	
24saat diyastolik fark	1,42± 1,92 1,09 (-2,41; 8,78)	1,37± 2,36 0,79 (-5,31; 15,74)	
24saat diyastolik fark yüzde	12,51± 16,73 11,59 (-44,4; 44,67)	11,28± 19,95 8,99 (-94,02; 54,97)	
24 saat OAB ARV – 1	10,09 ± 2,04 9,73 (4,64; 17,55)	9,36 ± 2,36 9,00 (4,99; 19,42)	0,125*
24 saat OAB ARV – 2	8,61 ± 1,89 8,19 (4,53; 14,63)	8,21 ± 2,24 7,93 (4,30; 19,69)	
24 saat OAB fark	1,48 ± 1,85 1,41 (-4,39; 4,83)	1,15 ± 1,74 0,86 (-5,05; 4,73)	
24 saat OAB fark yüzde	13,05 ± 19,66 14,95 (-75,4; 51,56)	10,70 ± 19,59 9,23 (-77,39; 47,10)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri obezitesi olan ve olmayan gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.*: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Tablo 19 “devam”: Obezite durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Obezite olan (n= 78)	Obezite olmayan (n= 73)	p
Gece sistolik ARV – 1	21,19± 4,93 20,40 (13,29; 35,75)	19,07± 3,74 18,74 (11,18; 27,33)	0,644*
Gece sistolik ARV – 2	17,78± 3,61 17,36 (3,61; 17,36)	16,35± 3,51 16,21 (8,35; 26,75)	
Gece sistolik fark	3,41± 4,08 2,52 (-4,46; 20,50)	2,71± 3,32 2,31 (-4,67; 11,97)	

Gece sistolik fark yüzde	14,26± 15,04 13,03 (-25,3; 57,86)	12,89± 16,47 12,48 (-39,29; 54,79)	0,179*
Gece diyastolik ARV – 1	15,24± 3,62 14,55 (8,69; 25,14)	13,83± 2,97 13,66 (8,50; 22,87)	
Gece diyastolik ARV – 2	12,37± 2,83 11,50 (7,58; 20,56)	11,81± 2,38 11,60 (7,73; 20,35)	
Gece diyastolik Fark	2,87± 3,60 2,40 (-5,56; 15,00)	2,03± 2,50 1,62 (-2,51; 10,37)	
Gece diyastolik fark yüzde	16,25± 20,41 16,23 (-64,0; 59,66)	12,81± 16,10 11,83 (-26,24; 47,38)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri obezitesi olan ve olmayan gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır.*: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların kontrol kilo ölçümlerine bakıldığında 10 hastanın kilosunun arttığı, 30 hastanın kilosunun değişmediği, 111 hastanın kilosunun azaldığı görüldü. Kilo veren 111 hastadan 12 hastanın kardiyak rehabilitasyon sonrası ARV değerlerinde yükseliş, kilo veremeyen toplam 40 hastadan 32 hastanın ARV değerlerinde düşüş saptandı. Kardiyak rehabilitasyon sonrası kilo değişimi üzerinden değerlendirildiğinde tüm gruplarda kontrol ARV değerlerinde düşüş saptanmakla birlikte bu düşüşün kilo veren grupta daha yüksek olduğu görüldü ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Hepsi için $p > 0,05$, Tablo 20).

Tablo 20: Kontrol kilo ölçümüne göre ARV değerlerindeki farklar

n: 151	Kilosu artan (n= 10)	Kilosu Değişmeyen (n= 30)	Kilosu azalan (n= 111)	p
24 saat sistolik ARV fark	0,97 ± 2,69 0,25 (-3,35; 5,76)	1,61 ± 2,04 1,51 (-1,57; 6,55)	1,60 ± 2,41 1,55 (-6,88; 7,57)	0,378
24 saat diyastolik ARV fark	1,34 ± 2,72 1,02 (-1,94; 6,48)	1,88 ± 3,02 1,19 (-1,33; 15,74)	1,26 ± 1,80 0,91 (-5,31; 8,78)	0,714

24 saat OAB ARV fark	0,94 ± 2,08 0,25 (-3,64; 4,50)	1,13±1,39 0,82 (-0,82; 4,31)	1,39±1,87 1,27 (-5,05; 4,83)	0,145
Gece sistolik ARV fark	1,90 ± 3,86 2,11 (-4,67; 8,82)	3,11±3,64 2,92 (-2,72; 12,77)	3,14± 3,73 2,40 (-4,65; 20,50)	0,704
Gece diyastolik ARV fark	1,82 ± 4,45 0,99 (-2,49; 11,67)	1,98±3,42 1,26 (-5,47; 13,53)	2,61±2,88 2,29 (-5,56; 15,00)	0,120

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri gruplar arasında Kruskal- Wallis Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik

KKY olan ve olmayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. KKY olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV'de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,24 (min;maks: -2,89; 6,55) düzeyinde bir düşüş sağlanırken KKY olmayan hastalarda bu düşüş 1,54 (min;maks: -6,88; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,760). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için p>0,05, Tablo 21). Ejeksiyon fraksiyonu < % 60 olan hastalar KKY olan gruba dahil edilmiştir.

Tablo 21 : KKY durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	KKY olan (n= 39)	KKY olmayan (n= 112)	p
24 saat sistolik ARV – 1	12,74 ± 2,93 12,46 (6,29; 22,59)	12,97 ± 2,86 12,78 (5,48; 22,07)	0,760

24 saat sistolik ARV – 2	10,90 ± 3,03 10,64 (5,16; 19,91)	11,51 ± 2,35 11,38 (5,03; 17,39)	
24 saat sistolik Fark	1,84 ± 2,07 1,24 (-2,89; 6,55)	1,46 ± 2,44 1,54 (-6,88; 7,57)	
24 saat sistolik fark yüzde	13,96 ± 15,50 11,64 (-21,9; 47,61)	8,87 ± 22,50 11,73 (-116,1; 47,35)	
24 saat diyastolik ARV – 1	10,31 ± 4,00 9,36 (6,11; 28,64)	9,51 ± 1,93 9,45 (5,29; 15,53)	0,078
24 saat diyastolik ARV – 2	8,19 ± 1,99 7,68 (4,27; 12,89)	8,37 ± 1,56 8,17 (4,53; 11,80)	
24 saat diyastolik Fark	2,12 ± 2,94 1,41 (-1,29; 15,74)	1,14 ± 1,75 0,86 (-5,31; 6,48)	
24 saat diyastolik fark yüzde	17,32 ± 16,01 14,43 (-14,1; 54,97)	9,98 ± 18,87 9,37 (-94,02; 46,96)	
24 saat OAB ARV – 1	9,50 ± 2,27 9,38 (5,55; 17,55)	9,79 ± 2,23 9,39 (4,64; 19,42)	0,865
24 saat OAB ARV – 2	8,05 ± 1,97 7,65 (4,56; 13,74)	5,52 ± 2,12 8,10 (4,30; 19,69)	
24 saat OAB Fark	1,45 ± 1,44 1,02 (-1,28; 4,31)	1,26 ± 1,91 1,16 (-5,05; 4,83)	
24 saat OAB fark yüzde	14,38 ± 13,26 10,70 (-11,5; 47,10)	10,95 ± 21,34 11,96 (-77,39; 51,56)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri KKY olan ve olmayan gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası, KKY: Konjestif kalp yetmezliği

Tablo 21“devam”:KKY durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	KKY olan (n= 39)	KKY olmayan (n= 112)	p
Gece sistolik ARV – 1	19,32± 4,69 18,29 (11,18; 35,43)	20,36± 4,38 19,89 (11,82; 35,75)	0,520

Gece sistolik ARV – 2	15,65± 2,92 15,38 (10,40; 24)	17,53± 3,72 17,12 (8,35; 29,14)	
Gece sistolik fark	3,66± 4,19 2,47 (-2,72; 20,50)	2,83± 3,52 2,41 (-4,67; 12,77)	
Gece sistolik fark yüzde	16,52± 15,56 13,86 (-20,6; 57,86)	12,52± 15,76 11,91 (-39,29; 54,79)	
Gece diyastolik ARV – 1	14,46± 3,21 13,60 (9,14; 25,14)	14,53± 3,43 14,26 (8,50; 25,14)	0,496
Gece diyastolik ARV – 2	11,73± 2,25 11,08 (8,71; 17,27)	12,20± 2,74 11,78 (7,58; 20,56)	
Gece diyastolik fark	2,74± 2,93 2,00 (-2,00; 15,00)	2,33± 3,16 1,77 (-5,56; 13,53)	
Gece diyastolik fark yüzde	17,05± 14,59 15,06 (-18,1; 59,66)	13,57± 19,44 14,61 (-64,03; 59,16)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri KKY olan ve olmayan gruplar arasında Mann- Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası, KKY: Konjestif kalp yetmezliği

ARV değişkenleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p : -0,116 – 0,110; tüm $p > 0,05$). İleri yaş açısından KBD karşılaştırıldığında grubun sayı olarak homojen dağılması açısından eşik yaş değeri 62 yıl olarak alınmış olup başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Yaşı 62 ve üzeri olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,44 (min;maks: -5,17; 7,57) düzeyinde bir düşüş sağlanırken yaşı 62’nin altında olan hastalarda bu düşüş 1,61 (min;maks: -6,88; 6,55) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,674$). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için $p > 0,05$, Tablo 22).

Tablo 22: Yaş durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Yaş ≥ 62 (n= 75)	Yaş < 62 (n= 76)	p
24 saat sistolik ARV – 1	13,24± 3,16 12,63 (6,29; 22,59)	12,59± 2,53 12,76 (5,48; 21,08)	0,674
24 saat sistolik ARV – 2	11,69± 2,68 11,24 (5,03; 19,91)	11,02± 2,38 11,26 (5,16; 16,68)	
24 saat sistolik fark	1,55± 2,30 1,44 (-5,17; 7,57)	1,56± 2,40 1,61 (-6,88; 6,55)	
24 saat sistolik fark yüzde	9,89± 18,95 10,11 (-80,8; 47,35)	10,47± 22,94 12,31 (-116,1; 47,61)	
24 saat diyastolik ARV – 1	9,90± 3,05 9,50 (5,42; 28,64)	9,54± 2,14 9,28 (5,29; 15,53)	0,644
24 saat diyastolik ARV – 2	8,37± 1,71 8,20 (4,27; 12,89)	8,28± 1,65 8,05 (4,70; 11,73)	
24 saat diyastolik fark	1,53± 2,41 1,08 (-2,41; 15,74)	1,25± 1,87 0,80 (-5,31; 6,48)	
24 saat diyastolik fark yüzde	12,92± 16,99 11,13 (-44,4; 54,97)	10,85± 19,77 8,57 (-94,02; 46,96)	
24 saat OAB ARV – 1	9,88± 2,13 9,45 (4,64; 17,55)	9,54± 2,34 9,19 (4,99; 19,42)	0,682
24 saat OAB ARV – 2	8,48± 1,86 8,19 (4,30; 13,74)	8,31± 2,29 7,63 (4,56; 19,69)	
24 saat OAB fark	1,39± 1,65 1,19 (-3,5; 4,83)	1,23± 1,94 1,03 (-5,05; 4,80)	
24 saat OAB fark yüzde	12,56± 18,07 11,77 (-75,4; 51,56)	11,13± 21,09 11,13 (-77,39; 46,19)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

Tablo 22“devam”: Yaş durumuna göre kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Yaş ≥ 62 (n= 75)	Yaş < 62 (n= 76)	p
--	---------------------	---------------------	---

Gece sistolik ARV – 1	20,03± 4,55 20,08 (4,47; 19,60)	20,15± 4,41 19,31 (11,82; 35,43)	0,013
Gece sistolik ARV – 2	17,69± 3,67 17,27 (10,44; 29,14)	16,40± 3,47 16,14 (8,35; 27,29)	
Gece sistolik fark	2,34± 3,28 1,92 (-4,67; 12,77)	3,75± 3,99 3,30 (-4,65; 20,50)	
Gece sistolik fark yüzde	10,19± 14,11 9,81 (-25,4; 44,41)	16,87± 16,66 16,94 (-39,29; 57,86)	
Gece diyastolik ARV – 1	14,13± 3,25 13,71 (8,50; 25,14)	14,88± 3,44 14,30 (9,14; 25,14)	0,071
Gece diyastolik ARV – 2	12,16± 2,63 11,69 (7,75; 19,29)	12,00± 2,62 11,41 (7,58; 20,56)	
Gece diyastolik fark	1,98± 2,86 1,39 (-5,56; 13,53)	2,88± 3,28 2,57 (-2,51; 15,00)	
Gece diyastolik fark yüzde	11,98± 18,24 10,39 (-64,0; 53,80)	16,94± 18,20 16,96 (-26,24; 59,66)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası

KKB grubu antihpertansif tedavialan ve almayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. KKB grubu antihpertansif tedavi alan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,44 (min;maks: -5,17; 6,28) düzeyinde bir düşüş sağlanırken KKB grubu antihpertansif tedavi almayan hastalarda bu düşüş 1,55 (min;maks: -6,88; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,869$). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için $p>0,05$, Tablo 23.).

Tablo 23: KKB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	KKB alan (n= 37)	KKB almayan (n= 114)	p
24 saat sistolik ARV – 1	12,79± 3,13 12,24 (6,29; 22,59)	12,95± 2,80 12,86 (5,48; 22,07)	0,869
24 saat sistolik ARV – 2	11,28± 2,60 11,19 (6,24; 19,91)	11,38± 2,54 11,26 (5,03; 17,39)	
24 saat sistolik fark	1,52± 2,21 1,44 (-5,17; 6,28)	1,57± 2,40 1,55 (-6,88; 7,57)	
24 saat sistolik fark yüzde	9,63± 20,32 11,86 (-80,8; 37,76)	10,36± 21,28 11,46 (-116,1; 47,61)	
24 saat diyastolik ARV – 1	9,70± 2,59 9,16 (5,42; 20,96)	9,72± 2,66 9,45 (5,29; 28,64)	0,553
24 saat diyastolik ARV – 2	8,43± 1,72 8,09 (4,53; 12,18)	8,29± 1,67 8,20 (4,27; 12,89)	
24 saat diyastolik fark	1,28± 2,03 0,82 (-2,41; 8,78)	1,43± 2,20 1,08 (-5,31; 15,74)	
24 saat diyastolik fark yüzde	10,75± 17,81 8,52 (-44,4; 44,67)	12,24± 18,66 11,06 (-94,02; 54,97)	
24 saat OAB ARV – 1	9,75± 2,40 9,36 (4,64; 17,55)	9,70± 2,19 9,39 (4,99; 19,42)	0,876
24 saat OAB ARV – 2	8,49± 2,04 7,89 (4,53; 13,74)	8,37± 2,10 8,10 (4,30; 19,69)	
24 saat OAB fark	1,26± 1,77 1,23 (-3,50; 4,83)	1,33± 1,81 1,08 (-5,05; 4,80)	
24 saat OAB fark yüzde	10,79± 20,63 13,21 (-75,4; 51,56)	12,18± 19,33 11,51 (-77,39; 47,10)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri gruplar arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı, 1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası, KKB: Kalsiyum kanal blokeri

Tablo 23 “devam”: KKB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farklar ve fark yüzdeleri

	KKB alan (n= 37)	KKB almayan (n= 114)	p
Gece sistolik ARV – 1	21,65± 4,66 20,73 (14,43; 35,43)	19,59± 4,31 18,90 (11,18; 35,75)	0,607*
Gece sistolik ARV – 2	17,79± 3,26 17,67 (11,27; 29,14)	16,80± 3,71 16,22 (8,35; 27,29)	
Gece sistolik fark	3,86± 4,46 2,68 (-1,43; 20,50)	2,79± 3,42 2,28 (-4,67; 11,97)	
Gece sistolik fark yüzde	15,80± 15,35 12,81 (-9,66; 57,86)	12,82± 15,88 12,48 (-39,29; 54,79)	
Gece diyastolik ARV – 1	15,62± 3,91 14,85 (8,69; 25,14)	14,15± 3,10 13,69 (8,50; 22,87)	0,232*
Gece diyastolik ARV – 2	12,58± 2,73 12,07 (8,73; 20,56)	11,91± 2,57 11,34 (7,58; 20,35)	
Gece diyastolik fark	3,04± 3,77 2,77 (-5,56; 15,00)	2,24± 2,84 1,62 (-5,47; 11,90)	
Gece diyastolik fark yüzde	16,26± 21,63 19,01 (-64,0; 59,66)	13,89± 17,19 13,18 (-41,56; 59,16)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri iki grup arasında Mann- Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. *: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. KKB: Beta bloker, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı

BB grubu antihpertansif tedavi alan ve almayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. BB grubu antihpertansif tedavi alan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,53 (min;maks: -6,88; 6,55) düzeyinde bir düşüş sağlanırken BB grubu antihpertansif tedavi almayan hastalarda bu düşüş 1,40 (min;maks: -5,17; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,961). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için p>0,05, Tablo 24).

Tablo 24: BB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	BB alan (n= 135)	BB almayan (n= 16)	p
24 saat sistolik ARV – 1	12,99± 2,77 12,82 (5,48; 22,59)	12,25± 3,63 12,07 (6,39; 21,08)	0,961
24 saat sistolik ARV – 2	11,43± 2,55 11,24 (5,16; 19,91)	10,69± 2,46 11,19 (5,03; 15,96)	
24 saat sistolik fark	1,56± 2,28 1,53 (-6,88; 6,55)	1,57± 2,94 1,40 (-5,17; 7,57)	
24 saat sistolik fark yüzde	10,40± 19,98 11,64 (-116,13; 47,61)	8,39± 28,85 11,11 (-80,86; 47,35)	
24 saat diyastolik ARV – 1	9,80± 2,68 9,50 (5,29; 28,64)	9,03± 2,17 9,11 (5,42; 13,74)	0,381
24 saat diyastolik ARV – 2	8,34± 1,69 8,13 (4,27; 12,89)	8,17± 1,57 8,23 (5,00; 10,45)	
24 saat diyastolik fark	1,46± 2,20 1,04 (-5,31; 15,74)	0,86± 1,67 0,91 (-2,41; 5,30)	
24 saat diyastolik fark yüzde	12,43± 18,43 10,80 (-94,02; 54,97)	7,24± 18,14 10,61 (-44,43; 38,55)	
24 saat OAB ARV – 1	9,78± 2,20 9,44 (4,99; 19,42)	9,14± 2,51 9,27 (4,64; 14,34)	0,837
24 saat OAB ARV – 2	8,45± 2,12 8,08 (4,53; 19,69)	7,99± 1,72 8,05 (4,30; 11,28)	
24 saat OAB fark	1,33± 1,76 1,14 (-5,05; 4,83)	1,15± 2,09 1,03 (-3,50; 4,65)	
24 saat OAB fark yüzde	12,24± 18,61 11,68 (-77,39; 51,56)	8,46± 27,03 11,74 (-75,47; 38,18)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri iki grup arasında Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. BB: Beta bloker, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı

Tablo 24 “devam”: BB kullanan ve kullanmayan hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, fark , fark yüzdeleri

	BB alan (n= 135)	BB almayan (n= 16)	p
Gece sistolik ARV – 1	19,96± 4,45 19,33 (11,18; 35,75)	21,24± 4,60 20,58 (15,00; 32,00)	0,894
Gece sistolik ARV – 2	16,91± 3,54 16,43 (8,35; 29,14)	18,17± 4,19 18,57 (11,79; 27,29)	
Gece sistolik fark	3,05± 3,79 2,41 (-4,67; 20,50)	3,07± 3,01 2,37 (-0,92; 8,82)	
Gece sistolik fark yüzde	13,53± 16,06 12,50 (-39,29; 57,86)	13,75± 13,31 12,93 (-4,50; 40,42)	
Gece diyastolik ARV – 1	14,27± 3,19 13,76 (8,50; 25,14)	16,54± 4,14 16,99 (8,69; 22,87)	0,966*
Gece diyastolik ARV – 2	11,85± 2,43 11,43 (7,58; 20,35)	14,02± 3,37 13,66 (8,17; 20,56)	
Gece diyastolik fark	2,42± 3,06 1,71 (-5,47; 15,00)	2,52± 3,48 3,15 (-5,56; 10,37)	
Gece diyastolik fark yüzde	14,75± 17,57 13,58 (-41,56; 59,66)	12,13± 24,39 16,55 (-64,03; 45,34)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri iki grup arasında Mann- Whitney U Testi ile karşılaştırılmıştır. *: KR öncesinde farklılık gösteren gruplar için fark yüzdelerinin karşılaştırılmasına ilişkin p değeri sunulmuştur. BB: Beta bloker, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik, OAB: Ortalama arter basıncı

ACEİ ve ARB grubu antihpertansif kullanan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. ARB grubu antihpertansif alan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV’de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,44 (min;maks: -6,88; 4,58) düzeyinde bir düşüş sağlanırken ACEİ grubu antihpertansif alan hastalarda bu düşüş 1,62 (min;maks: -6,36; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p=0,818). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için p> 0,05).

Sigara öyküsü olan ve olmayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Sigara öyküsü olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV'de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,51 (min;maks: -2,13; 6,55) düzeyinde bir düşüş sağlanırken sigara öyküsü olmayan hastalarda bu düşüş 1,58 (min;maks: -6,88; 7,57) düzeyinde olup iki grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,712$). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için $p > 0,05$).

Koroner arter hastalığına yönelik uygulanan tedaviye göre izole koroner stent, izole koroner By-pass ve her ikisi birlikte olan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde üç grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. İzole koroner stent grubundaki hastalarda kardiyak rehabilitasyon ile 24 saat sistolik ARV'de kardiyak rehabilitasyon öncesine göre 1,55 (min;maks: -6,88; 6,55) düzeyinde bir düşüş sağlanırken izole koroner By-pass grubundaki hastalarda bu düşüş 1,82 (min;maks: -5,17; 7,57) düzeyinde olup, her ikisi birlikte olan grupta bu düşüş 1,14 (min;maks: -2,89; 5,71) düzeyinde saptandı. Üç grup arasında 24 saat sistolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p=0,589$). Benzer şekilde OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş oranlarında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Hepsi için $p > 0,05$, Tablo 26).

Tablo 25: Koroner stent ve koroner By-pass öyküsüne sahip hastalar arası kardiyak rehabilitasyon öncesi (1) ile sonrası (2) ARV değerleri, farkları ve fark yüzdeleri

	Stent (n= 95)	By-pass (n= 36)	Stent + By-pass (n= 20)	P
24sa. sistolik ARV – 1	12,59± 2,89 12,24 (5,48; 22,59)	13,23± 2,74 12,98 (6,39; 19,15)	13,97± 2,79 13,30 (10,66; 21,08)	0,589
24saat sistolik ARV – 2	11,17± 2,77 11,28 (5,03; 19,91)	11,38± 1,77 10,95 (7,50; 14,57)	12,32± 2,44 12,02 (7,29; 16,93)	
24saat sistolik fark	1,42± 2,31 1,55 (-6,88; 6,55)	1,85± 2,68 1,82 (-5,17; 7,57)	1,65± 2,07 1,14 (-2,89; 5,71)	
24 sa. diyastolik ARV – 1	9,65± 3,05 9,11 (5,29; 28,64)	9,49± 1,57 9,53 (5,42; 11,94)	10,31± 2,01 9,55 (8,12; 15,53)	0,766
24 saat diyastolik ARV – 2	8,27± 1,71 8,13 (4,27; 12,89)	8,10± 1,53 7,89 (5,04; 11,56)	8,98± 1,71 9,16 (4,53; 11,73)	
24 saat diyastolik Fark	1,38± 2,44 0,91 (-5,31; 15,74)	1,39± 1,51 1,08 (-2,41; 4,57)	1,33± 1,79 0,93 (-1,29; 5,30)	
24 saat OAB ARV – 1	9,49± 2,38 9,16 (4,99; 19,42)	9,79± 1,82 9,52 (4,64; 13,48)	10,70± 1,98 10,14 (7,92; 15,25)	0,489
24 saat OAB ARV – 2	8,26± 2,27 7,84 (4,30; 19,69)	8,49± 1,58 8,18 (4,59; 11,70)	8,94± 1,94 8,24 (4,53; 12,37)	
24 saat OAB fark	1,23± 1,86 1,12 (-5,05; 4,80)	1,30± 1,64 1,04 (-3,50; 4,65)	1,76±1,80 1,40 (-1,64; 4,83)	
Gece sistolik ARV – 1	19,91± 4,39 19,54 (11,18; 65,75)	20,74± 4,57 20,11 (13,75; 32,11)	19,99± 4,93 20,07 (13,21; 35,43)	0,897
Gece sistolik ARV – 2	16,95± 3,78 16,47 (8,35; 27,29)	17,59± 3,68 17,25 (9,57; 29,14)	16,50± 2,91 15,88 (12,36; 24,00)	
Gece sistolik Fark	2,96± 3,46 2,52 (-4,67; 12,23)	3,15± 4,00 1,97 (-2,68; 12,77)	3,49± 4,48 2,78 (-1,43; 20,50)	
Gece diyastolik ARV – 1	14,25± 3,05 13,92 (8,73; 22,87)	14,93± 3,84 13,90 (8,69; 25,14)	14,86± 3,95 14,34 (8,50; 25,14)	0,186
Gece diyastolik ARV – 2	12,12± 2,73 11,47 (7,58; 20,56)	11,90± 2,59 11,13 (8,21; 19,29)	12,09± 2,38 12,08 (8,00; 15,91)	
Gece diyastolik Fark	2,13± 2,65 1,68 (-2,51; 11,67)	3,03± 3,85 3,13 (-5,56; 13,53)	2,77± 3,61 1,82 (-2,29; 15,00)	

Tanımlayıcı istatistikler ortalama ± Standart sapma ve ortanca (minimum; maksimum) şeklinde sunulmuştur. Fark değerleri gruplar arasında Kruskal- Wallis Testi ile karşılaştırılmıştır.

1: Kardiyak rehabilitasyon öncesi, 2: Kardiyak rehabilitasyon sonrası OAB: Ortalama arter basıncı, ARV: Ortalama gerçek değişkenlik

5. TARTIŞMA

HT'de kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinin artmış olduğu bilinmektedir. HT'de kan basıncı düzeylerindeki yüksekliğin yanı sıra KBD'nin de kan basıncı seviyesinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite ve hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1). KBD'nin etyopatogenezi karmaşık ve kesin bir mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir. Çevresel, davranışsal, sinirsel ve humoral faktörlerin etkileşimi bu durumdan sorumlu tutulmaktadır (3,4). KBD günlük ve kısa dönem (saatlik ve dakikalık) olarak ölçülebilir. Gündüz KBD, günlük yaşamın fiziksel, zihinsel ve duygusal stres faktörlerine ve ayrıca çevresel faktörlere açıktır. Sağlıklı kişilerde KBD, sabah en yüksek değere ulaşırken, gün içinde yavaş bir düşüş gösterir ve gece en düşük değerdedir (2). Bizim çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon sonrası hesaplamalarda kısa dönem KBD'yi gösteren 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV, OAB ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerinde başlangıç ARV değerlerine göre anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi. Kardiyak rehabilitasyon uygulaması ile ARV değerlerinde düşme saptanması, bize KBD'nin tedavi seçenekleri arasında kardiyak rehabilitasyon uygulamasının da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir.

KBD, HT olan bireylerde belirli bir zaman aralığında gözlenen kan basıncındaki dalgalanmayı tanımlayan fizyolojik bir durumdur (164). Genetik, stres, fiziksel aktivite, uyku/uyanıklık durumu, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik ve endokrinolojik bozukluklar KBD'yi etkileyen başlıca faktörlerdir (165). Bir meta-analiz çalışmasında, OAB değerlerinden bağımsız olarak, SKB'deki uzun dönem KBD'nin yüksek olması tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yüksek ve orta vadeli sistolik KBD'de inme ve tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış gösterilmiştir (115). Bizim çalışmamız kesitsel nitelikte bir çalışma olup KBD'nin İKH popülasyonunda kardiyak rehabilitasyon ile ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bu nedenle KBD'nin hedef organ hasarı ile ilişkisine bakılmamıştır.

KBD yakın okumalar arasındaki kesin farkların ortalaması (Average real variability, ARV), zaman periyodu içindeki toplam değişkenlik (SD), zaman içinde OAB'deki değişim eğilimi (rezidü SD) ve varyasyon katsayısı (VK) gibi yöntemlerle

değerlendirilmektedir. ARV'nin diğer yöntemlerle kıyaslandığında, art arda kan basıncı değerleri arasındaki fark baz alınarak hesaplanması nedeniyle kardiyovasküler stresin en iyi belirteci olabileceği kabul edilmeye başlanmıştır (166,167). SD ve VK hesaplaması daha kolay ve diğer hesaplama yöntemlerine göre daha pratik olduğu için en sık kullanılan yöntemlerdir. Yapılan birçok çalışmada kısa dönem KBD'yi göstermek için 24 saatlik AKBÖ cihaz sonuçlarından direk elde edilen SD hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Biz ise çalışmamızda, KBD'yi ölçmede SD'ye üstünlüğü gösterilmiş olan ARV hesaplama yöntemini kullandık.

Mena ve ark. (168) yaptığı bir meta-analizde, 19 çalışmanın 17'sinde subklinik organ hasarı varlığı ve hasarın ilerlemesi ve kardiyovasküler olaylar ile yüksek ARV değerleri arasında ilişki saptanmıştır. Bu çalışmaların 8 tanesinde hipertansif hastalar değerlendirilmiş olup bunların 3 tanesinde DM veya KBH hastaları da dahil edilmiştir.

Li ve ark. (169) yaptığı 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde, sistolik KBD'si daha yüksek olanlarda KBH gelişme riski daha yüksek saptanmış. Yine bu çalışmada diyastolik KBD ile KBH gelişimi riskinde artış saptanmış. Bizim çalışmamıza KBH hastaları dahil edilmemiş olup kesitsel bir çalışma olduğundan kardiyak rehabilitasyon-KBH-KBD arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Literatürde egzersiz ve KBD hakkında birkaç çalışma mevcuttur. Kardiyak rehabilitasyon ve KBD hakkında çalışmalar sınırlı olmakla birlikte İKH popülasyonunda kardiyak rehabilitasyon ile KBD arasındaki ilişkinin ARV hesabı ile değerlendirilmesi açısından yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

Shin ve ark.'nın (170) yaptığı 5488 hastanın dahil edildiği bir çalışmada KBD ve özellikle de sistolik KBD'nin kadın cinsiyet, ileri yaş, düşük glomerüler filtrasyon hızı, yüksek glukoz düzeyleri ve lipit profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel anlamlılık kazanmamakla birlikte cinsiyetler arası değerlendirmede 24 saatlik sistolik ARV, 24 saat diyastolik ARV, OAB ARV, gece sistolik ve gece diyastolik ARV değerlerinin kadınlarda daha yüksek olduğu görüldü. DM olan ve DM olmayan grupları arası karşılaştırmada 24 saatlik sistolik ARV, OAB ARV ve gece sistolik ARV değerlerinin DM olan grupta yüksek olduğu görüldü. Yaşa göre değerlendirmede ise 24 saatlik sistolik ARV, 24 saat diyastolik ARV ve OAB ARV değerlerinin ileri yaşta yüksek olduğu görüldü. Hasta sayımızın gruplar arası dağılım farklılıkları göstermesi, alınan medikal tedavilerin (anti-

diyabetik ilaçlar, lipid düşürücü tedaviler, antihipertansif ilaçlar) değerlendirilmemesi nedeni ile bu ilişkinin gösterilememiş olabileceği düşünülmektedir.

Hipertansif hastalarda artmış gece ve gündüz SKB ve gündüz sistolik KBD serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir (171-173).Finn-Home Çalışması, sabah KBD yüksekliğinin sempatik sinir sisteminin aktivasyonundan ve trombosit agregasyonundaki artıştan kaynaklanan kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız belirleyicileri olduğunu öne sürmüştür (174).Yamaguchi ve ark. (175) hipertansif hastaları 4 yıllık takibe alarak, KBD'nin serebral küçük damar hastalığı ile bağımsız ilişkisini değerlendirmişlerdir ve yüksek diyastolik ve sistolik ARV'nin serebral küçük damar hastalığı riskinde artışa neden olabileceğini göstermişlerdir.

Palatini ve ark. (176) tarafından yapılan bir çalışmada ortalama 52 ± 15 yaş aralığında, 7112 hipertansif tedavi edilmemiş hasta 5,5 yıl takip edilmiş. Hastalarda KBD, SD yöntemiyle hesaplanmış ve gece KBD'nin kardiyovasküler komplikasyonlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Turak ve ark.'nın (177) yaptığı bir çalışmada, yeni tanı almış 112 esansiyel HT hastasında serum ürik asit değerinin non dipper sirkadiyen patern ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir.Sahin ve ark.'nın (178) çalışmasında nondipper hasta sayısında rehabilitasyon sonrası azalma olduğu görülmüş. Literatürde 84 hasta ile yapılan başka bir çalışmada non-dipper kan basıncı bulunan hasta grubunda egzersiz uygulandığında AKBÖ'lerinde anlamlı düşüş saptanmamıştır (179). Kan basıncı, evre 4 uykunun baskın olduğu uykunun ilk birkaç saatinde daha düşüktür, bu da uykunun derinliğinin ve kalitesinin, kan basıncındaki gece düşüşünü (dipping) etkileyebileceğini gösterir (180). Uyku apnesine bağlı nondipper paternde artma ve KBD'de artma görülebilir. Çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon öncesi dipper patern %21,2 nondipper patern ise %78,8 oranında saptanmış olup kardiyak rehabilitasyon sonrası dipper paternin %31,8'e (nondipper %68,2) yükselmesi ile kardiyak rehabilitasyon ve dipper patern arasında pozitif yönlü ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak, hasta sayısının daha fazla olduğu, hastaların uyku bozukluklarının ve ürik asit parametrelerinin de değerlendirildiği daha kapsamlı bir çalışmada bu verinin doğruluğu güçlendirilmelidir.“Nondipping” kan basıncı paterninin kardiyovasküler olayları olumsuz yönde etkilemesi nedeniyle sadece kan basıncı değerlerinde azalma sağlamayıp

“nondipping” paternde de düzelme sağlması kardiyak rehabilitasyonunprognoz açısından olumlu yönde etkisini göstermektedir.

Çağlı ve ark. (181) tarafından yapılan çalışmaya yeni tanı almış 300 hipertansif hastadahil edilmiş. Bu hastalarda KBD SD yöntemiyle hesaplanarak serum ürik asit seviyesinin 24 saatlik sistolik KBD ve gece sistolik ve diyastolik KBD ile pozitif ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Diyabetik hastalar ve diyabeti olmayan hastalar karşılaştırıldığında, diyabeti olan hastalarda ürik asit düzeylerinin 24 saatlik sistolik, diyastolik ve gece diyastolik KBD ile ilişkisi saptanmış olup, diyabeti olmayan hastalarda da 24 saatlik sistolik ve gece sistolik ve diyastolik KBD ile ilişkisi saptanmıştır. DM olan hastalarda DM olmayan hastalara göre artmış açlık glukozu, arteriyel sertlik veya sempatik aşırı aktivite ve azalmış baroreflaks sensitivitesinin bir sonucu olarak artmış KBD ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda DM olan ve DM olmayan hastaların KBD ölçümleri karşılaştırması yapılmış olup ürik asit seviyelerinden bağımsız olarak başlangıçta iki grup arası istatikselsel anlamda bir fark olmamakla birlikte kardiyak rehabilitasyon sonrası her iki grupta da KBD değerlerinde anlamlı düşüş sağladığı görülmüştür.

HT’si olan yaşlı hastalara AKBÖ cihazı takılarak yapılan bir prospektif çalışmada, hastalar kardiyoloji kliniğinde 4 yıl izlenmiş ve yemek öncesi daha yüksek SKB’si olanlarda, daha yüksek postprandiyal SKB düşüşü (yemekten sonraki takip eden 2 saat içinde SKB’de 20 mmHg’dan fazla düşüş) görülmüş. Postprandiyal SKB düşüşü daha fazla olan hastalarda kardiyovasküler mortalite riskinde artış görülmüş (182).

94 hasta ile yapılan bir prospektif çalışmada, hastalar 36 ay takip edilmiş ve 30 hastada postprandiyal hipotansiyon ile ilişkilendirilen kardiyovasküler hastalıkların geliştiği görülmüş (183). Glisemik değişkenliklerde de görülen, oksitativ stres ve endotel disfonksiyonun gibi patofizyolojik değişiklikler KBD’de görülen patofizyolojik değişiklikler ile benzer olduğu düşünülmektedir (181). Çalışmamızda istatikselsel olarak anlam kazanmamakla birlikte DM olan ve DM olmayan gruplar arası karşılaştırmada kardiyak rehabilitasyon öncesi 24 saatlik sistolik ARV, OAB ARV ve gece sistolik ARV değerlerinin DM olan grupta yüksek olduğu görüldü. Kardiyak rehabilitasyon sonrası ise her iki grupta tüm KBD parametrelerinde azalma olduğu görüldü. Başlangıç KBD değerlerinin istatikselsel anlamlılık kazanmaması grupların dağılım farklılıkları ve

eşlik eden komorbidite, kullanılan medikal tedavi farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Yaşlanmanın, nörokardiyovasküler regulatuar mekanizmalardaki değişikliklerle alakalı fizyolojik bir süreç olduğu düşünülmektedir (184). Yaş, KBD ile bağımsız olarak ilişkilidir. INVEST (Uluslararası verapamil trandolapril çalışması) çalışması 70 yaş üzeri KVH'si olan hastalarda sistolik KBD'nin uzun vadede mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (185). Güncel bir çalışmada da yaş ile birlikte KBD'nin arttığı gösterilmiştir (186). Yaşlanma ve KBD altında yatan patofizyolojik değişiklikler benzerdir. Hemodinamik instabilite, ateroskleroz, endotel disfonksiyonu gibi altta yatan nedenlerin çoğu yaşlanma ile ilişkilidir (187). Yaşlanma ve HT kaynaklı arter sertliği, BP dalgalanmasına ve artan değişkenliğe neden olabilir (188). Zhou ve ark.'nın (189) yaptığı çalışmada yüksek KBD olanlarda karotis intima kalınlığı artmış olarak saptanmış ve bu durum yaşlanmayla ilişkili aterosklerozun belirteci olarak düşünülmüştür. KBD, yaşlı hastalarda yaygın aterosklerotik süreci yansıtabilir. Yaşlı hastalarda veya uzun süreli HT'si olan hastalarda, vasküler yatağın esnekliğinin azalmasına bağlı kan basıncı dalgalanmalarını büyütebilir. Yaş ve HT süresi ile birlikte oksidatif stres ve inflamasyonda artışa bağlı olarak KBD'de artabilir. Bizim yaptığımız çalışmada yaşa göre değerlendirmede grubun homojen dağılımı için cut-off yaş değeri 62 yıl olarak alındı ve bu yaşın üzerindeki hastalarda 24 saatlik sistolik ARV, 24 saat diyastolik ARV ve OAB ARV değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılık kazanmadı. Kardiyak rehabilitasyon sonrası ise yaş farketmeksizin tüm KBD parametrelerinde azalma olduğu görüldü. Başlangıç KBD değerlerinin istatistiksel anlamlılık kazanmaması eşlik eden komorbidite, kullanılan medikal tedavi farklılıklarından kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü.

Antihipertansif ilaçların çoğu KBD'yi azaltmada etkilidir. Ancak KKB'lerinin tek başına veya diüretiklerle kombine kullanılmasının KBD'yi azaltmada diğer antihipertansif ilaçlara göre daha etkili olduğu görülmüştür (118). KKB'ler arterler üzerindeki vazodilatör etkilerinden dolayı KBD'yi azaltmada en etkili ilaç grubudur. Levi-Marpillat ve ark. (190) tarafından 2780 hipertansif hastada yapılan bir çalışmada KBD, SD yöntemiyle değerlendirilmiş olup KKB ve diüretiklerin 24 saatlik sistolik ve diyastolik KBD'yi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Rothwell ve ark. (119) yaptıkları bir çalışmada, BB'lerin KBD düşürmede daha az etkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda ARB grubu antihipertansif ve ACEİ grubu antihipertansif kullanan

hastalar karşılaştırıldığında kardiyak rehabilitasyon öncesi 24 saatlik sistolik ARV, 24 saat diyastolik ARV ve OAB ARV değerleri ARB tedavisi alanlarda daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine KKB alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında 24 saatlik sistolik ARV KKB alan grupta daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlam kazanmadı. Bu durum hastaların antihipertansif ilaçlarının kullanım şekli, dozu, monoterapi ya da kombinasyon tedavisi alıyor olması ya da kardiyak rehabilitasyon sürecinde tedavi rejiminin değişmesi (yeni ilaç eklenmesi, mevcut tedavinin kesilmesi) açısından farklılık göstermesine bağlı olabilir. Bu nedenle KBD tedavisinde antihipertansif ilaçların terapötik etkinliğini değerlendirmek açısından daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Kardiyak rehabilitasyon sonrası değerlendirmelerde ise başlangıca göre antihipertansif tedavi rejiminden bağımsız tüm ARV değerlerinde düşüş gözlemlendi.

Tadic ve ark. (191) yaptığı çalışmada 144 tedavi edilmemiş hipertansif hastada KBD, SD yöntemiyle hesaplanmış ve obez hastalarda, obez olmayan hastalara göre KBD daha yüksek saptanmış. Li ve ark. (192) tarafından yapılan çalışmada 344 Avrupa-Amerikalı ve 297 Afrika kökenli Amerikalı hasta 15 yıl takip edilmiş. Hastaların KBD SD yöntemi ile hesaplandığında yaş ile sistolik ve diyastolik KBD arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmış. Afro-Amerikanlarda KBD daha yüksek saptanmış. Ayrıca bel çevresi ve VKİ ile sistolik ve diyastolik KBD arasındaki ilişki gösterilmiştir. Faramawi ve ark. (193) tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada 14.998 hasta izlenmiş ve geniş bel çevresi ile sistolik KBD arasında ilişki saptanmış. Obezite, artmış sempatik sinir aktivitesi, renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonu, endotelial disfonksiyonu, inflamasyon ve insülin direnci gibi çeşitli mekanizmalarla KBD'yi artırabilir. Bu nedenle artmış VKİ, kan basıncı düzeylerine ve KBD'ye katkıda bulunabilir. Çalışmamızda obezitesi olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kardiyak rehabilitasyon öncesi 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV, OAB ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerleri obezitesi olan grupta daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum gruplar arası komorbid hastalık, kullanılan medikal tedavi ve yaşam tarzı farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir.

Egzersiz ve kilo kaybının kan basıncı üzerine olumlu etkileri uzun zamandır bilinmektedir (194). Sahin ve ark. (178) tarafından yapılan çalışmada kardiyak rehabilitasyon ile hastaların VKİ ölçümlerinde anlamlı düşüş olduğu görülmüştür.

Gardiner ve ark. bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olan 79 hastada yaptıkları kardiyak rehabilitasyon programı sonucunda hastaların kilosunda ortalama 0,4 kilogram düşüş saptamış olmakla beraber bu düşüş istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır.(195). Diğer bir çalışmada ise Leggio ve ark. tarafından 116 hipertansiyon hastasında yapılan çalışmada rehabilitasyon sonrasında hasta grubunda VKİ ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir (196). Çalışmamızda $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ölçülen hastaların kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası KBD hesaplamaları karşılaştırılmış olup kardiyak rehabilitasyon sonrası kontrol kilo ve VKİ (kg/m^2) ölçümü yapılmadığı için bu parametrelerin kıyaslaması değerlendirilememiştir.

Çalışmamızın en önemli bulgusu kardiyak rehabilitasyon sonrası hesaplamalarda kısa dönem KBD'yi gösteren 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV, OAB ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerinde başlangıç ARV değerlerine göre düşüş gözlenmesidir. Kardiyak rehabilitasyon uygulaması ile ARV değerlerindeki düşüşün korele olarak saptanması, bize KBD'nin tedavi seçenekleri arasında kardiyak rehabilitasyon uygulamasının da değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu durumda kardiyak rehabilitasyon KBD'de çeşitli humoral ve nöronal aktivasyonlar üzerinden regülatuar bir rol oynuyor olabilir.

Kardiyak rehabilitasyonun vizitten vizite kan basıncının değişkenliğini iyileştirdiği mekanizma hakkında çok az şey bilinmektedir. Damar duvarlarının sertleşmesi, sempatik sinir aktivasyonu, bozulmuş barorefleks duyarlılığı ve diğer intrinsik ve sosyal faktörler genellikle kan basıncında vizitten vizite değişkenlik ile ilişkilidir(197-201). Sempatik tonusun artışı, HT, kardiyak aritmiler ve kalp yetmezliğinin patofizyolojik süreçlerinin bir bileşenidir (202, 203). Aerobik egzersiz, insanlarda sempatik sinir aktivitesinin baskılanması ile ilişkilendirilmiştir(204, 205). Ek olarak, egzersiz eğitimi kalp yetmezliği olan hastalarında kas sempatik sinir aktivitesinin arteriyel barorefleks kontrolünün kazanımını iyileştirmiş ve gecikme süresini azaltmıştır (206). İKH'si olan hastalarda 20 haftalık bir kardiyak rehabilitasyon programı sonrası değerlendirmede arteriyel sertlikte önemli ölçüde azalma görülmüştür (207). Çalışmamızda KKY olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kardiyak rehabilitasyon öncesi 24 saatlik diyastolik ARV ve gece diyastolik ARV değerleri KKY olan grupta daha yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak her iki grupta kardiyak rehabilitasyon sonrası KBD ARV değerlerinde anlamlı düşüş gözlemlendi.

Bunun nedeni kardiyak rehabilitasyon ile arteriyal sertlikte ve sempatik sinir aktivitesinde azalmadan ve barorefleks duyarlılığında düzelmeden kaynaklanıyor olabilir ancak çalışmamızda bu mekanizmaların değerlendirildiğine dair veri bulunmamaktadır.

Nabız basıncındaki bir artış, damar duvarındaki hasarı takiben arter sertliğinde bir artışa neden olur (208). Ishida ve ark. (209) yapmış olduğu çalışmada kan basıncı kontrolsüz olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon sonrası nabız basıncında önemli bir düşüş olduğu gözlenmiştir. Sahin ve ark.'nın (178) çalışmasında kardiyak rehabilitasyon programı sonrası hastaların günlük ortalama SKB, DKB, ve kan basıncı yüklerinde azalma olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da kardiyak rehabilitasyon sonrası SKB, DKB ve nabız basıncı ölçümlerinde anlamlı azalma görülmüştür. Bu açıdan nabız basıncındaki azalma, arter sertliğinde bir azalmaya neden olabilir.

Framingham Çalışmasının 36 yıllık takip verileri, kalp hızınınHT'li hastalarda kardiyovasküler ölüm için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüştür (210). Sempatik sinir aktivitesinin baskılanması kalp hızının düşmesine etki etmektedir (211,212). Ishida ve ark. (209) yaptıkları çalışmada kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların kalp hızlarında düşüş olduğunu saptamıştır. Başka bir çalışmada ise sabah kalp hızı ölçümünde 5 vuru/dakikalık bir artış, kardiyovasküler mortalite riskinde %17'lik bir artışla ilişkili bulunmuş (213). Bizim çalışmamızda da kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların kalp hızlarında anlamlı bir düşüş olduğu görüldü. Bu açıdan İKH'li hastalar, kalp hızı azalması ilişkisi nedeniyle kardiyak rehabilitasyondan yararlanabilir.

HDL, aterosklerotik KVH tedavisinde önemli laboratuvar parametrelerinden biridir.Klinik çalışmalarda, yüksek düzeyde HDL kolesterolün kardiyovasküler olaylara karşı yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (214-216). HDL kolesterolde 1 mg/dL'lik bir artış İKH riskini %2-3 oranında azaltmıştır (216). Ishida ve ark. (209) çalışmasında kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların HDL kolesterol değerlerinde 5-6 mg/dL artış saptanmıştır. Sahin ve ark.'nın (178) çalışmasında kardiyak rehabilitasyon sonrası biyokimyasal tetkikleri incelenmiş, HDL kolesterol değerlerinde hafif artış ve trigliserid ve CRP değerlerinde ise azalma saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda; kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların HDL kolesterol seviyelerinde artış, LDL, TG ve total kolesterol seviyelerinde azalma saptanmıştır ancak hastaların kullandıkları lipid düşürücü tedavi ve yaşam tarzı

farklılıkarı değerlendirilmediği için kardiyak rehabilitasyon üzerinden yorumlanabilecek bir istatikselsel veri sunulmamıştır. Lipid profili yönünden kardiyak rehabilitasyonun KVH'yi önlemede yararlı bir etkisi olabilir.

Chunyan ve ark.'nın (186) yapmış olduğu çalışmada inflamasyon belirteçlerinin (CRP, prokalsitonin) yüksek seyrettiği ciddi HT'si olan Covid-19 pnömonisi vakalarında günden güne KBD, inflamasyon kliniği daha hafif olan hastalara göre daha yüksek bulunmuş. Hatta mortal seyreden hastaların verileri incelendiğinde günden güne KBD değerlerinin hayatta kalan hastaların KBD'lerine göre daha yüksek olduğu görülmüş. Başka bir çalışmada da yine inflamasyon belirteçlerinin hipertansif hastalarda KBD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (217). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastalarda kardiyak rehabilitasyon öncesi ve sonrası inflamasyon parametresi olarak sadece CRP bakılmış olup birkaç hasta dışında kalanların normal olması nedeni ile istatikselsel değerlendirme yapılamamıştır.

Sigara içindeki toksik maddeler, sempatik sinir sistemi aktivasyonunu indükleyerek kan basıncı düzeyi ve değişkenliğindeki artışa katkıda bulunuyor olabilir. Yapılan bir çalışmada, sigara içen bir kişinin serumuna maruz kalan insan koroner arter endotel hücrelerinde (in vitro analiz) vazodilasyondaki azalma nedeninin NO sentezinde azalmaya bağlı olduğu gösterilmiştir (218). 902 Japon erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada sigara kullanımını ve günden güne KBD'nin inme üzerine etkisi değerlendirilmiş ve sigara içenlerde hem kan basıncı düzeyleri hem de KBD serebral infarktüs riskiyle önemli ölçüde ilişkili bulunmuş (219). Çalışmamızda sigara öyküsü olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında kardiyak rehabilitasyon öncesi 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik OAB ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerleri sigara öyküsü olan grupta daha yüksek saptandı ancak istatikselsel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Çalışmamız retrospektif, tek merkezli, görece az sayıda katılımcı ile yapılan kesitsel bir çalışmadır. Bu nedenle, bulgularımız üzerinden neden sonuç ilişkisini yorumlar iken dikkati olunmalıdır.

Hastaların başlangıç antihipertansif ilaç tedavi planlarının kardiyak rehabilitasyon sürecinde değiştirilmesi ve hastaların tedavi uyumlarının değerlendirilmemiş olması diğer kısıtlılık nedenleridir. Ek olarak, arteriyel sertlik ve sempatik sinir aktivitesini değerlendirmeye dayalı veri bulunmamaktaydı.

Yine bu hasta gruplarında kardiyak rehabilitasyon sonrasında bazı parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülse de bu durumun devamlılığının sağlanabilmesi için yaşam tarzında egzersizin ve sporun devamlılığı gerekmektedir. Bu nedenle bu hasta grubunun uzun dönem takibi yapılmadığı için kardiyovasküler sonlanım açısından prognoz tayini ve parametrelerin uzun dönem değişikliği hakkında bilgi edinilememiştir.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. İKH tedavi dağılımına göre %62,9 (n= 95) izole koroner stent, % 23,8 (n= 36) izole koroner By-pass ve % 13,3 (n= 20) stent ve By-pass hastası olduğu görüldü.
2. Kardiyak rehabilitasyon sonrası hesaplamalarda kısa dönem KBD'yi gösteren 24 saatlik sistolik ARV, 24 saatlik diyastolik ARV, 24 saatlik OAB ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerinde başlangıç ARV değerlerine göre anlamlı bir düşüş olduğu gözlemlendi.
3. Kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların 24 saat SKB, 24 saat DKB, 24 saat OAB, 24 saat nabız sayısı ve 24 saat nabız basıncı ortalamalarında da anlamlı bir azalma saptandı.
4. Çalışmamızda kardiyak rehabilitasyon öncesi dipper patern %21,2 nondipper patern ise %78,8 oranında saptanmış olup kardiyak rehabilitasyon sonrası dipper paternin %31,8'e (nondipper %68,2) yükselmesi ile kardiyak rehabilitasyonun dipper patern üzerinde olumlu etkisi gösterilmiştir.
5. Cinsiyetler arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde kadınlar ve erkekler arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
6. Kadınlar ve erkekler arasında 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüş bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
7. DM olan ve olmayanlar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
8. DM olan ve olmayan gruplar arası 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüşte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
9. Obezite durumu olan ve olmayanlar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.

10. Obezitesi olan ve olmayan gruplar arası 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüşte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
11. Kardiyak rehabilitasyon sonrası hastaların kontrol kilo ölçümlerine bakıldığında 10 hastanın kilosunun arttığı, 30 hastanın kilosunun değişmediği, 111 hastanın kilosunun azaldığı görüldü. Kilo veren 111 hastadan 12 hastanın kardiyak rehabilitasyon sonrası ARV değerlerinde yükseliş, kilo veremeyen toplam 40 hastadan 32 hastanın ARV değerlerinde düşüş saptandı. Kardiyak rehabilitasyon sonrası kilo değişimi üzerinden değerlendirildiğinde tüm gruplarda kontrol ARV değerlerinde düşüş saptanmakla birlikte bu düşüşün kilo veren grupta daha yüksek olduğu görüldü ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır.
12. KKY olan ve olmayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
13. KKY olan ve olmayan gruplar arası 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüşte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
14. İleri yaş açısından KBD karşılaştırıldığında grubun sayı olarak homojen dağılımı açısından eşik yaş değeri 62 yıl olarak alınmış olup başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
15. ARV değişkenleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
16. KKB grubu antihipertansif tedavi alan ve olmayan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde iki grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
17. KKB kullanan ve kullanmayan gruplar arası 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV ve gece diyastolik ARV değerlerindeki düşüşte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
18. Koroner arter hastalığına yönelik uygulanan tedaviye göre izole koroner stent, izole koroner By-pass ve her ikisi birlikte olan hastalar arası KBD karşılaştırıldığında başlangıç ARV değerlerinde üç grup arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi.
19. İzole koroner stent, izole koroner By-pass ve her ikisi birlikte olan gruplar arası 24 saat sistolik ARV, 24 saat OAB ARV, 24 saat diyastolik ARV, gece sistolik ARV

ve gece diyastolik ARV değerlerindeki dūřuřte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

KBD, klinik ortamlarda yeterince kullanılmamaktadır. KBD'yi azaltmak için yeni tedaviler veya ilaç kombinasyonları , yeni egzersiz planlamaları ile birlikte yūksək KBD'ye neden olabilecek altta yatan mekanizmaların açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Sonuç olarak, İKH olan hastalarda kardiyak rehabilitasyon ve KBD arasındaki iliřkiyi irdeleyen bu çalıřmada, İKH olan hastalarda kardiyak rehabilitasyonun KBD'yi azaltmada etkili olduęu gōsterilmiřtir. Kardiyak rehabilitasyonun; aerobik egzersizin sempatik sinir sistemini baskılaması ve arteriyel barorefleks kontrolünü iyileřtirmesi, vazokonstrüksiyonu ve damar direncini azaltması, nabız basıncını dūřurerek damar duvarındaki hasarı ve arteriyel sertlięi azaltması, kardiyak rehabilitasyon sūrecinde hedef tansiyon, lipid ve glisemik dūzeylerin saęlanması ve metabolik aktivite artıřının kilo verdirici etkisi ile obeziteye eřlik eden renin anjiyotensin aldosteron sistemi aktivasyonunu, insūlin direncini ve artmıř inflamasyonu baskılaması gibi mekanizmaların nōronal ve/ veya humoral aktivasyonları üzerinden KBD'yi azaltmada etkili olduęu dūřūnūlmūřtur. Bu durum İKH olan popūlasyonunda HT tedavisinin yanında kardiyak rehabilitasyonun da tedavi programına dahil edilmesi gerektięini gōstermektedir.

Çalışmamızın verileri, prospektif ya da retrospektif tasarlanmış, rahabilitasyon öncesi ve sonrası yapılan AKBō'lerle KBD'nin ARV hesaplaması ile belirlendiği çok merkezli, geniş sayıda katılımcı ile yapılmış çalışmalar ile doğrulanmalı ve kuvvetlendirilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure means and variability to severity of target organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987; 5:93–98.
2. Fujii T, Uzu T, Nishimura M, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S et al. Circadian rhythm of natriuresis is disturbed in nondipper type of essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 1999;33: 29-35.
3. Parati G, Faini A, Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8: 199–204.
4. Mancia G, Parati G, Pomidossi G, Casadei R, Di Rienzo M, Zanchetti A. Arterial baroreflexes and blood pressure and heart rate variabilities in humans. *Hypertension* 1986;8: 147–153.
5. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11:1133– 1137.
6. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. American Heart Association; American Society of Hypertension; Preventive Cardiovascular Nurses Association. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension.* 2008 Jul;52(1):1-9.
7. Kaplan NM, Townsend RR. Ambulatory and home blood pressure monitoring and white coat hypertension in adults. *Uptodate Jun. 2016;163(9): 691–700.*
8. Van Camp S P, and Peterson R A: Identification of the high risk cardiac rehabilitation patient. *J Cardiopulmonary Rehabil.* 1989; 9:103-109.
9. Karapolat H, Durmaz B. Exercise in cardiac rehabilitation. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2008;8(1):51-7.

10. Beauchamp A. Attendance at cardiac rehabilitation is associated with lower allcause mortality after 14 years of follow-up. *Heart*. 2013;99(9):62
11. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a 77 meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):493-503.
12. Kern MJ. Coronary blood flow and myocardial ischemia. *Braunwald Heart Disease*. 7 th ED. Philadelphia: Elsevier Saunders: 2005; 1103-1127.
13. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. Boston: Little Brown: 1992; 1-36.
14. Virmani R, Forman MB. Nonatherosclerotic Ischemic Heart Disease. New York, Raven, 1989.
15. Libby P, Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Aterosklerozun patogenezi. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. &McGraw-Hill Comp Inc: 2004; 1377-1381.
16. Virmani R, Kolodgie F, Burke A, Farb A, Schwartz S. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(5):1262-1275
17. Lin W, Zhang H, Zhang Y. Investigation on Cardiovascular Risk Prediction Using Physiological Parameters. *Comput Math Methods Med*. 2013; 2013:2726-91
18. Ünüvar N, Mollahalioglu S, Yardım N. RSHMB: Ulusal hastalık yükü ve maliyet-etkililik projesi hastalık yükü final rapor:Ankara: Başkent Üniversitesi: 2004, 50-74.
19. Onat A, Keles I, Aksu H. Türk erişkinlerinde toplam ve kardiyak ölümlerin prevalansı: TEKHARF çalışmasının 8 yıllık takip verileri. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 1999; 27:8-14.
20. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. *Türk erişkinlerinde kalp sağlığı*. 2005; 20-27.
21. Edmonstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ*. 1995;311:1660-61.
22. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997; 18:1231-1248.
23. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: full text. *European Heart Journal*. 2006; 27:1341–1381
24. Edmonstone WM. Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 1995; 311:1660-61.
25. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976; 54:522-523.
26. Singh R, Mengi S, Dhalla N. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Experimental and Clinical Cardiology*. 2002; 7(1):40-53

27. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J. Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. *Am J Med.* 1985; 79:7-11.
28. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R. Angina pectoris: I.A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375-88.
29. Maseri A, Chierchia S, Davies G, Glazier J. Mechanisms of ischemic cardiac pain and silent myocardial ischemia. *Am J Med* 1985; 79:7-11.
30. Iwai K. Diagnosis and treatment of the silent myocardial ischemia. *Nihon Rinsho*, 2011, 9:513-521
31. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med.* 1973; 54:735-742.
32. Berne RM. The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 1980; 47:807-813.
33. Kaski JE, Rosano GMC, Collins P. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow up. *J AM Coll Cardiol.* 1995; 25:807-814.
34. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol*, 2010, 142(2):113-119
35. Mark DB, Califf RM, Morris KG. Clinical characteristics and long term survival of patients with variant angina. *Circulation.* 1984; 69:880-888.
36. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-742.
37. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R. Angina pectoris: I.A variant form of angina pectoris. *Am J Med.* 1959; 27:375-88.
38. JCS Joint Working Group, Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina), 2010; 74(8):1745-1762
39. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. Boston: Little Brown: 1992; 1-36.
40. Tune JD, Richmond KN, Gorman MW, Feigl EO. Adenosine is not responsible for local metabolic control of coronary blood flow in exercising dogs. *Am J Physiol* 2000; 278:H74-84.
41. Feigl EO. Coronary physiology. *Physiol Rev* 1983; 63:1-205.
42. Buja LM, Allisre HA. Coronary Artery Disease in Cardiovascular Medicine (edited by JT Willerson, JN Cohn) Churchill Livingstone 1995; 316-333.
43. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as a measure of coronary flow reserve. *Am J Cardiol.* 1974; 33:87-94.
44. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. *Circulation.* 1998; 97:1848-1867.

45. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev.* 1999; 79:609-634.
46. Kardiyovasküler Akademi Derneği. Aterokslerotik lezyonun ilerlemesi. <https://cardiovascular-academy.com/menu/30/koroner-kalp-hastaliklari>. 2016.
47. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie F, Virmani R. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart Lung Circ.* 2013; 22(6):399-411
48. Virmani R, Kolodgie F, Burke A, Farb A, Schwartz S. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20(5):1262-1275.
49. Mycek MJ, Champe RHP. Lippincott – Publishers (2000) Atlas of Coroner Artery Disease, Türkçesi, İstanbul, Yelkovan Yayıncılık, 2000; 23-54.
50. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanus F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):937-52.
51. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KV, Mehta NKJAoim. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Annals of Internal Medicine.* 2015;163(4):245-53. 52
52. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middleaged men and women. *The Journal of American Medical Association.* 1999;282(21):2012-8.
53. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006.
54. Members C, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). 2003;41(1):159-68.
55. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013;34(38):2949-3003.
56. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular

- Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012;126(25):354-471.
57. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17:151-83.
 58. Pala E, Palanduz A. Hipertansiyon Hastalarının Hastalıkları İle İlgili Farkındalık Düzeyleri Ve Tedavi Bilinçlerinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, 2017.
 59. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*. 2013;22(4):193-278.
 60. Bell K, Twiggs J, Olin BR, Date IR. Hypertension: The silent killer: updated JNC-8 guideline recommendations. *Alabama Pharmacy Association*. 2015:1-8.
 61. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, Burnier M, Grassie G, Januszewicz A, et al. 2023 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2023;41(1):13.
 62. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes care*. 2002;25(7):1135-41.
 63. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. *The journal of clinical hypertension*. 2014;16(1): 14-26.
 64. Forman JP, Stampfer MJ, Curhan GC. Diet and lifestyle risk factors associated with incident hypertension in women. *JAMA*. 2009;302: 401.
 65. Sonne-Holm S, Sørensen TI, Jensen G, Schnohr P. Independent effects of weight change and attained body weight on prevalence of arterial hypertension in obese and non-obese men. *BMJ*. 1989; 299: 767. 61.
 66. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhäger WH. Essential hypertension. *Lancet*. 2003;361: 1629.
 67. Wang NY, Young JH, Meoni LA, Fort DE, Erlinger TP, Klag MJ. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. *Arch Intern Med*. 2008;168(6): 643.
 68. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3): 305-13.

69. Stamler J, Elliott P, Dyer AR, Stamler R, Kesteloot H, Marmot M. Commentary. *BMJ: British Medical Journal*. 1996;312(7041):1285.
70. World Health Organisation. Cardiovascular diseases, [https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). 2018.
71. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23(10): 1817-23.
72. Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, et al. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney international supplements*. 2013;3(4): 326-31.
73. Sağlık AHUÖP. Muayeneleri ve Tarama Testleri.TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, yayın. 2015(991).
74. Onat A, Türkmen S, Karabulut A, Yazıcı M, Can G, Sansoy V. Türk yetişkinlerinde hiperkolesterolemi ve hipertansiyon birlikteliği: Sıklığına ve kardiyovasküler riski öngördürmesine ilişkin TEKHARF çalışması verileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2004;32(8): 533-41.
75. Hackam DG, Khan NA, Hemmelgarn BR, Rabkin SW, Touyz RM, Campbell NR, et al. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part 2—therapy. *Canadian Journal of Cardiology*. 2010;26(5): 249-58.
76. ESH AHD, Kardiyoloji A. 2023 ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. 2023.
77. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham Study. *Am J Hypertens*. 1994;7: 7-12.
78. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Himmelfarb CD et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6): 13-115.
79. Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102: 470.
80. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. 2001;141: 334.
81. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996;275: 1557.
82. Flint AC, Conell C, Ren X, Banki NM, Chan SL, Rao VA et al. Effect of Systolic and Diastolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes. *N Engl J Med*. 2019;381: 243- 251.
83. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk factors for cerebral hemorrhage in the era of well-controlled hypertension. Melbourne Risk Factor Study (MERFS) Group. *Stroke*. 1996;27: 2020.

84. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *The American journal of medicine*. 2009;122(3): 290-300.
85. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6): 116–135.
86. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: Report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA- J Am Med Assoc*. 2014;311(5): 507–20.
87. Williams B, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens*. 2018;36: 1953– 2041.
88. Aydoğdu S. 2019 Turkish Hypertension Consensus Report. *Turk Kardiyol Dern ArsiviArchives Turkish Soc Cardiol*. 2019;47(6):535–46.
89. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
90. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2016;387(10022): 957-67.
91. Law M, Morris J, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Bmj*. 2009;338: b1665.
92. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newlytreated patients: a populationbased study in Italy. *Journal of hypertension*. 2008;26(4): 819-24.
93. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat. Rev. Cardiol*. 2013;10: 143–155.
94. Parati G, Torlasco C, Pengo M, Bilo G, Ochoa JE. Blood pressure variability: its relevance for cardiovascular homeostasis and cardiovascular diseases. *Hypertens. Res*. 2020;43: 609–620.
95. Conway J, Boon N, Davies C, Jones JV, Sleight P. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *Journal of hypertension*. 1984;2(2): 203-208.
96. Parati G, Saul JP, Rienzo MD, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation: a critical appraisal. *Hypertension*. 1995; 25(6): 1276-1286.
97. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Papakatsika S, Rizos S, Miyakis S et al. Arterial stiffness and 24 h ambulatory blood pressure monitoring in young healthy volunteers: The early vascular

- ageing Aristotle University Thessaloniki Study (EVA– ARIS Study). *Atherosclerosis*. 2011;219(1): 194-199.
98. Fukui M, Ushigome E, Tanaka M, Hamaguchi M, Tanaka T, Atsuta H et al. Home blood pressure variability on one occasion is a novel factor associated with arterial stiffness in patients with type 2 diabetes. *Hypertension Research*. 2013; 36(3): 219-225.
99. Grossman A, Grossman E. Blood pressure control in type 2 diabetic patient. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;6;16(1):3.
100. Stergiou GS, Kollias A, Protogerou AD. Evidence on blood pressure measurement methodology and clinical implementation: research agenda for the 21st century. *Journal of American College of Cardiology* 2017;70: 587–589.
101. Picone DS, Schultz MG, Otahal P, Aakhus S, Al-Jumaily AM, Black JA et al. Accuracy of cuff-measured blood pressure: systematic reviews and meta-analyses. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2017;70: 572–586.
102. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension practice guidelines. *Hypertension*. 2020;75: 1334–1357.
103. Stergiou GS, Patatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J. Hypertens*. 2021;39: 1293–1302.
104. di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-h average blood pressure. *Hypertension*. 1983;5: 264– 269.
105. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J et al. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *Am. J. Hypertens*. 2014;27: 46–55.
106. Mukkamala R, Yavarimanesh M, Natarajan K, Hahn JO, Kyriakoulis KG, Avolio AP et al. Evaluation of the accuracy of cuffless blood pressure measurement devices: challenges and proposals. *Hypertension*. 2021;78: 1161–1167.
107. Mukkamala R, Stergiou GS, Avolio AP. Cuffless blood pressure measurement. *Annu. Rev. Biomed. Eng*. 2022;24: 203-230.
108. Mancia G, Ferrari A, Gregorini G, Pamidossi G, Bertinieri G, Grassi G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation research*, 1983. 53(1): 96-104.
109. Hansen TW, Thijs L, Li Y, Boggia J, Kikuya M, Björklund-Bodegard K. et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 h in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension*. 2010;55: 1049–1057.

110. Mena L, Pintos S, Queipo NV, Aizp'urua JA, Maestre G, Sulbar'an T. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability *Journal of Hypertension*. 2005;23(3): 505–511.
111. Bilo G, Giglio A, Styczkiewicz K, Caldara G, Maronati A, Kawecka-Jaszcz K et al. A new method for assessing 24-h blood pressure variability after excluding the contribution of nocturnal blood pressure fall. *Journal of hypertension*. 2007;25(10): 2058-2066.
112. Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K et al. Outcome-driven thresholds for increased home blood pressure variability. *Hypertension*. 2017;69: 599–607.
113. Manning L, Hirakawa Y, Arima H, Wang X, Chalmers J, Wang J et al. Blood pressure variability and outcome after acute intracerebral haemorrhage: a post-hoc analysis of INTERACT2, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2014;13: 364–373.
114. de Heus RAA, Tzourio C, Lee EJJ, Opozda M, Vincent AD, Anstey KJ et al. Association between blood pressure variability with dementia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2021;78: 1478–1489.
115. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2016;354: i4098.
116. Melgarejo JD, Maestre GE, Mena LJ, Lee JH, Petitto M, Chávez CA et al. Normal-tension glaucomatous optic neuropathy is related to blood pressure variability in the Maracaibo Aging Study. *Hypertension Research*. 2021;44: 1105–1112.
117. Li FK, An DW, Guo QH, Zhang YQ, Qian JY, Hu WG et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Clinical Hypertension*. 2021;23: 1675–1680.
118. Nardin C, Rattazzi M, Pauletto P. Blood pressure variability and therapeutic implications in hypertension and cardiovascular diseases. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*. 2019; 26(5): p. 353-359
119. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol*. 2010;9: 469–480.
120. Chang TI, Reboussin DM, Chertow GM, Cheung AK, Cushman WC, Kostis WJ et al. Visit-to-visit office blood pressure variability and cardiovascular outcomes in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) *Hypertension*. 2017;70: 751–758.
121. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58: 155–160.

122. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375: 906–915.
123. Wang JG, Yan P, Jeffers BW. Effects of amlodipine and other classes of antihypertensive drugs on long-term blood pressure variability: evidence from randomized controlled trials. *JASH*. 2014;8: 340–349.
124. Kollias A, Stergiou GS, Kyriakoulis KG, Bilo G, Parati G. Treating visit-to-visit blood pressure variability to improve prognosis: is amlodipine the drug of choice? *Hypertension*. 2017;70: 862–866.
125. Piepoli MF, Corra U, Adamopoulos S, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Cupples M, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *European journal of preventive cardiology*. 2014;21(6):664-81.
126. Report of the World Health Organization Expert Committee on Disability Prevention and Rehabilitation: Rehabilitation after cardiovascular disease, with special emphasis on developing countries. Geneva, Switzerland: WorldHealth Organization 1993.
127. Köseoğlu F. Kardiyak Rehabilitasyonda Kavramlar. *Turkiye Klinikleri Journal of Physical Medicine Rehabilitation Special Topics*. 2008;1(3):1-3.
128. Louis CVMCS, Rusk HA. *Rehabilitation Medicine*. (4th Edition). New Jersey: Demosmedikal: 1977; 554-93.
129. Paffenbarger R, Hyde R. Exercise in the primary prevention of ischemic heart disease. *Current therapy in sports medicine* BC Decker Inc, Toronto: Philadelphia: 1985:76- 80.
130. Levine SA, Lown B. The "chair" treatment of acute thrombosis. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1951;64:316-27.
131. Morris JN, Heady JA. Mortality in relation to the physical activity of work: a preliminary note on experience in middle age. *British journal of industrial medicine*. 1953;10(4):245-54.
132. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Jr., Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):Vii1-78.
133. . Bethell HJ. Cardiac rehabilitation: from Hellerstein to the millennium. *International journal of clinical practice*. 2000;54(2):92-7.
134. . Mampuya WM. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2012;2(1):38-49.
135. N. B. Kardiyak rehabilitasyon. Gökçe-Kutsal Y BM, editor. Ankara: Günes Kitapevi,; 2000, .
136. HN. G. Miyokard infarktüsü sonrası egzersiz program uygulanan hastalar ile sedanter kalanlar arasında karşılaştırmalı bir çalışma. Ankara: Hacettepe Üniv 1977.

137. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *The New England journal of medicine*. 2002;346(11):793-801.
138. Jolly MA, Brennan DM, Cho L. Impact of exercise on heart rate recovery. *Circulation*. 2011;124(14):1520-6.
139. Demirsoy N, Taskiran OO. Yaşlılarda kardiyak rehabilitasyon: Türkiye'ye ve dünyaya genel bir bakış. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2010(2):125-33.
140. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
141. Rabkin SW, Mathewson FA, Hsu PH. Relation of body weight to development of ischemic heart disease in a cohort of young North American men after a 26 year observation period: the Manitoba Study. *The American journal of cardiology*. 1977;39(3):452-8.
142. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
143. Piepoli MF, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, Dendale P, Gaita D, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2010;17(1):1-17.
144. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. EUROASPIRE I and II Group. *European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Lancet (London, England)*. 2001;357(9261):995-1001.
145. Carroll S, Tsakirides C, Hobkirk J, Moxon JW, Moxon JW, Dudfield M, et al. Differential improvements in lipid profiles and Framingham recurrent risk score in patients with and without diabetes mellitus undergoing long-term cardiac rehabilitation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2011;92(9):1382-7.
146. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
147. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management

- of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension*. 2007;25(6):1105-87.
148. Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest*. 2007;131(2):446-52.
149. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):165.
150. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012(4):Cd006103.
151. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:146.
152. Romon I, Fosse S, Eschwege E, Simon D, Weill A, Varroud-Vial M, et al. Prevalence of macrovascular complications and cardiovascular risk factors in people treated for diabetes and living in France: the ENTRED study 2001. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(2):140-7.
153. Ranjit N, Diez-Roux AV, Shea S, Cushman M, Seeman T, Jackson SA, et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Archives of internal medicine*. 2007;167(2):174-81.
154. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52.
155. Collins JA, Rice VH. Effects of relaxation intervention in phase II cardiac rehabilitation: replication and extension. *Heart & lung : the journal of critical care*. 1997;26(1):31-44.
156. Wenger N. The physiologic basis for early ambulation after myocardial infarction. *Cardiovascular clinics*. 1978;9(3):107-15.
157. Spencer FA, Salami B, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM, Goldberg RJ. Temporal trends and associated factors of inpatient cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation*. 2001;21(6):377-84.
158. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Annals of internal medicine*. 2005;143(9):659-72.
159. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*. 2004;116(10):682-92.
160. Taylor RS, Unal B, Critchley JA, Capewell S. Mortality reductions in patients receiving exercise-based cardiac rehabilitation: how much can be attributed to cardiovascular risk factor

- improvements? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2006;13(3):369-74.
161. Pavy B, Iliou MC, Meurin P, Tabet J-Y, Corone S. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation. *Archives of internal medicine*. 2006;166(21):2329-34.
162. Medicine ACoS, Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, et al. Exercise and acute cardiovascular events: placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology. *Circulation*. 2007;115(17):2358-68.
163. Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. *Cardiac rehabilitation revisited*. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 1992;14(5):304-19.
164. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension*. 2012;60: 512–517.
165. Abitbol G, Reinberg A, Mechkouri M. Variability in the period of the blood pressure circadian rhythm in human beings. *Chronobiol Int*. 1997;14: 307–317.
166. Pierdomenico SD, Di Nicola M, Esposito AL, Di Mascio R, Ballone E, Lapenna D et al., Prognostic value of different indices of blood pressure variability in hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2009;22(8): 842-847.
167. Parati G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension. *Artery Research*. 2012; 4(6): 149.
168. Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, Maestre GE. 24-Hour Blood Pressure Variability Assessed by Average Real Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(10): 68-95.
169. Li H, Xue J, Dai W, Chen Y, Zhou Q, Chen W. Visit-to-visit blood pressure variability and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta- analyses. *PLoS One*. 2020; 15(5): 233.
170. Shin JH, Shin J, Kim BK, Lim YH, Park HC, Choi SI et al., Within-visit blood pressure variability: relevant factors in the general population. *Journal of human hypertension*. 2013; 27(5): 328.
171. Björklund K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Prognostic significance of 24- h ambulatory blood pressure characteristics for cardiovascular morbidity in a population of elderly men. *Journal of hypertension*. 2004; 22(9): 1691-1697.
172. Pierdomenico SD, Lapenna D, Di Tommaso R, Di Carlo S, Esposito AL, Di Mascio R et al. Blood pressure variability and cardiovascular risk in treated hypertensive patients. *American journal of hypertension*. 2006;19(10): 991-997.

173. Kikuya M, Hozawa A, Ohokubo T, Tsuji I, Michimata M, Matsubara M et al., Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension*. 2000; 36(5): 901-906.
174. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the FinnHome study. *Hypertension*. 2012;59(2):212-218.
175. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y et al., Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *American journal of hypertension*, 2014;27(10): 1257-1267.
176. Palatini P, Reboldi G, Beilin LJ, Casiglia E, Eguchi K, Imai Y et al. Added predictive value of night- time blood pressure variability for cardiovascular events and mortality: the Ambulatory Blood Pressure International Study. *Hypertension*. 2014;64: 487–493.
177. Turak O, Ozcan F, Tok D, İşleyen A, Sökmen E, Taşoğlu I et al. Serum uric acid, inflammation, and nondipping circadian pattern in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15: 7–13.
178. Şahin A. Hipertansiyon hastalarında kardiyak rehabilitasyonun kan basıncı ve kalp fonksiyonları üzerine etkisi. Uzmanlık tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul, 2017.
179. Di Raimondo D, Tuttolomondo A, Miceli S, Milio G, Licata G, Pinto A. Aerobic physical activity based on fast walking does not alter blood pressure values in nondipperessential hypertensives. *Int Angiol*. 2012;31(2):142-9
180. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control: World Health Organization, 2011.
181. Çağlı K, Turak O, Canpolat U, Özcan F, Tok D, Mendi MA et al. Association of Serum Uric Acid Level With Blood Pressure Variability in Newly Diagnosed Essential Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(12): 929-35.
182. Zanasi A, Tincani E, Evandri V, Giovanardi P, Bertolotti M, Rioli G. Meal-induced blood pressure variation and cardiovascular mortality in ambulatory hypertensive elderly patients: preliminary results. *J Hypertens*. 2012;30: 2125–2132.
183. Jang A. Postprandial Hypotension as a Risk Factor for the Development of New Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study with 36 Month Follow-Up in Community-Dwelling Elderly People. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(2):345.
184. Veerman DP, Imholz BPM, Wieling W, Karemaker JM, Van Montfrans GA. Effects of aging on blood pressure variability in resting conditions. *Hypertension*. 1994;24: 120– 130.
185. Cooper-DeHoff RM, Handberg EM, Mancia G, et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009;7(11):1329-1340.

186. Chunyan He, Chuan Liu, Jie Yang et al. Prognostic significance of day-by-day in-hospital blood pressure variability in COVID-19 patients with hypertension: the Huoshenshan Hospital (Wuhan, China) study. 2021;27(12).
187. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circulation Research*. 2018; 123: 825–848.
188. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, et al. Day-by-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52(6):1045-1050.
189. Zhou TL, Henry RMA, Stehouwer CDA, Van Sloten TT, Reesink KD, Kroon A A. Blood pressure variability, arterial stiffness, and arterial remodeling the Maastricht study. *Hypertension* 2018;72: 1002–1010.
190. Levi-Marpillat N, MacQuin-Mavier I, Tropeano AI, Parati G, Maison P. Antihypertensive drug classes have different effects on short-term blood pressure variability in essential hypertension. *Hypertens. Res*. 2014; 37: 585–590.
191. Tadic M, Cuspidi C, Pencic B, Andric A, Pavlovic SU, Iracek O et al., The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: findings from the hypertensive population. *Journal of hypertension*. 2016. 34(4): p. 772-780.
192. Li Z, Snieder H, Su S, Harshfield GA, Treiber FA, Wang X. A longitudinal study of blood pressure variability in African-American and European American youth. *J Hypertens*. 2010; 28:715–722.
193. Faramawi MF, Fischbach L, Delongchamp R, Cardenas V , Abouelenien S , Chedjieu P I, et al. Obesity is associated with visit-to-visit systolic blood pressure variability in the US adults. *J Public Health (Oxf)*. 2014;pii: fdu098.
194. Stevens VJ, Corrigan SA, Obarzanek E, Bernauer E, Cook NR, Hebert P, MattfeldtBeman M, Oberman A, Sugars C, Dalcin AT, et al. Weight loss intervention in phase 1 of the Trials of Hypertension Prevention. The TOHP Collaborative Research Group. *Arch Intern Med*. 1993 Apr 12;153(7):849-58.
195. Gardiner FW, Regan E, Nwose EU, Bwititi PT, Crockett J, Wang L. Outpatient cardiac rehabilitation: Effects on patient improvement outcomes. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jul 27. pii: S1871-4021(17)30234-5
196. Leggio M, Sgorbini L, Pugliese M, Mazza A, Bendini MG, Fera MS, Giovannini E, Leggio F. Systo-diastolic ventricular function in patients with hypertension: an echocardiographic tissue doppler imaging evaluation study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2007 Apr;23(2):177-84.
197. Mancia G. Prognostic value of long-term blood pressure variability: the evidence is growing. *Hypertension* 2011; 57: 141-3.
198. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11: 199-205.

199. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell’Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the “white-coat” effect. *Circulation* 1999; 100: 222-5.
200. Conway J, Boon N, Vann Jones J, Sleight P. Mechanisms concerned with blood pressure variability throughout the day. *Clin Exp Hypertens* 1985; 7: 153-7.
201. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35: S15- 9.
202. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9: 113S-20S.
203. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
204. Alex C, Lindgren M, Shapiro PA, et al. Aerobic exercise and strength training effects on cardiovascular sympathetic function in healthy adults: a randomized controlled trial. *Psychosom Med* 2013; 75: 375-81.
205. Arakawa K, Miura S, Koga M, Kinoshita A, Urata H, Kiyonaga A. Activation of renal dopamine system by physical exercise. *Hypertens Res* 1995; 18: S73-7.
206. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 308: H1096-102.
207. Laskey W, Siddiqi S, Wells C, Lueker R. Improvement in arterial stiffness following cardiac rehabilitation. *Int J Cardiol*. 2013; 167: 2734-8.
208. Mahfouz RA, Elawady W, Abdu M, Salem A. Associations of fractional pulse pressure to aortic stiffness and their impact on diastolic function and coronary flow reserve in asymptomatic diabetic patients with normal coronary angiography. *Cardiol J* 2013; 20: 605-11.
209. Ishida T, Miura S, Fujimi K, Ueda K, Ueda Y, Matsuda T, et al. Visit-to-Visit Variability and Reduction in Blood Pressure After a 3-Month Cardiac Rehabilitation Program in Patients With Cardiovascular Disease. *Int Heart J*. 2016; 57: 607-614
210. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D’Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1993; 125: 1148-54.
211. Alex C, Lindgren M, Shapiro PA, et al. Aerobic exercise and strength training effects on cardiovascular sympathetic function in healthy adults: a randomized controlled trial. *Psychosom Med*. 2013; 75: 375-81.
212. Arakawa K, Miura S, Koga M, Kinoshita A, Urata H, Kiyonaga A. Activation of renal dopamine system by physical exercise. *Hypertens Res*. 1995; 18: S73-7
213. Hozawa A, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic value of home heart rate for cardiovascular mortality in the general population: the Ohasama study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1005-10.

214. 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: 3143-421.
215. Gordon DJ, Rifkind BM. High-density lipoprotein--the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321: 1311-6.
216. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen O P, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1237-45.
217. Kim KI, Lee JH, Chang HJ, et al. Association between blood pressure variability and inflammatory marker in hypertensive patients. *Circ J*. 2008;72(2):293-298.
218. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, DeVoe MC, Eales-Reynolds LJ. Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: an *in vitro* demonstration in human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 2003;107:2342-2347.
219. Hashimoto T, Kikuya M, Ohkubo T, Satoh M, Metoki H, Inoue R et al. Home Blood Pressure Level, Blood Pressure Variability, Smoking, and Stroke Risk in Japanese Men: The Ohasama study. *American Journal of Hypertension*. 2012;25 (8): 883-891, doi: 10.1038/ajh.2012.62