

# Dirençli Hipertansiyonu Olan Hastalarda Dipper / Non-Dipper Paterni ile Nötrofil-Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki

## The Relationship Between Dipper / Non-Dipper Pattern and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients with Resistant Hypertension

Halil Akın<sup>1</sup>, Önder Bilge<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sinop Atatürk Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Sinop, Türkiye

<sup>2</sup> Diyarbakır Gazî Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Non-Dipper hipertansiyon, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkilidir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, dirençli hipertansiyonda dipper ve non-dipper paterni ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 164 dirençli hipertansif hasta dahil edildi. Dirençli hipertansif (DHT) hastalar ambulatuvar 24 saatlik kan basıncı verilerine göre dipper (n: 76) ve non-dipper (n: 88) olarak iki gruba ayrıldı. Nötrofil-lenfosit oranı, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız hastaların %76' sı kadın, %24' ü erkek ve yaş ortalaması 57±7 olarak hesaplanmıştır. Non-dipper dirençli hipertansiyon grubunda istatistik anlamlılık ile dipper dirençli hipertansiyon grubuna göre nötrofil sayısı, kırmızı kan hücre dağılım genişliği (RDW), vücut kitle indeksi ve trigliserid değerinde yükseklik tespit edildi. Nötrofil-lenfosit oranı, non-dipper dirençli hipertansiyon grubunda, dipper dirençli hipertansiyon grubuna istatistik anlamlılık ile daha yüksek bulundu. Yapılan çoklu (multiple) lojistik regresyon analizinde nötrofil-lenfosit oranı non-dipper dirençli hipertansiyon ile arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

**Sonuç:** Çalışmamız, dirençli hipertansiyon hastalarda non-dipper paterninin varlığı, hipertansiyonun neden olduğu inflamasyon ile ilişkili olduğu ve bu grup hastalarda nötrofil-lenfosit oranı ve RDW gibi enflamatuvar biobelirteçlerin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil; Lenfosit; Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü; Hipertansiyon; Geleneksel Tedaviye Dirençli Hipertansiyon

### Abstract

**Objective:** Non-Dipper hypertension is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) has been associated with poor outcomes in patients with cardiovascular disease. This study aimed to investigate the relationship between dipper and non-dipper patterns and NLR in resistant hypertension (RHT) patients.

**Material and method:** 164 RHT patients were included in this study. RHT patients were divided into two groups as dipper (n:76) and non-dipper (n:88) according to ambulatory blood pressure measurement. NLR was calculated by dividing the number of neutrophils by the number of lymphocytes.

**Results:** 76% of the patients included in the study were female and the average age was 57±7. Statistically, a significant increase in neutrophil count, red blood cell distribution width (RDW), body mass index and triglyceride values were found in the non-dipper resistant hypertension group compared to the dipper RHT group. Also, the neutrophil-lymphocyte ratio was significantly higher in the non-dipper resistant hypertension group compared to the dipper resistant hypertension group. In the multiple logistic regression analysis, neutrophil-lymphocyte ratio a significant relationship was found between non-dipper resistant hypertension.

**Conclusion:** Our study has shown that the presence of a non-dipper pattern in resistant hypertension patients is associated with inflammation caused by hypertension, and inflammatory indicators such as NLR and RDW were higher in this group of patients.

**Key Words:** Neutrophil; lymphocyte; Ambulatory Blood Pressure Monitoring; Hypertension; Hypertension Resistant to Conventional Therapy

### Giriş

Dirençli hipertansiyon (DHT), olumsuz kardiyovasküler olaylar, stroke, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği dahil diğer hipertansiyona bağlı end-organ hasarı riskinde artışa neden olmaktadır (1). DHT; uygun yaşam tarzı önlemlerini, optimal veya en iyi tolere edilen

üç veya daha fazla ilaç dozlarıyla (bir diüretik, ACE inhibitörü / ARB ve KKB) ofis sistolik kan basıncının (SKB) <140 mmHg ve diastolik kan basıncı (DKB) <90 mmHg ya düşmemesi şeklinde tanımlanır (2). DHT' nin kesin prevalansı bilinmemekle birlikte, tedavi edilen hipertansif hastaların <%10' udur. DHT' nin oluşmasında, ileri yaş (özellikle > 75 yaş), erkek cinsiyet, obezite, diyabet, aterosklerotik hastalık ve hipertansiyona

bağlı end-organ hasarının şiddeti etkilidir (3). Dipper paterni; 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümünde (AKBÖ) gece ölçülen kan basıncının gündüz ölçülen kan basıncının göre ortalama %10'dan fazla düşmesi olarak isimlendirilir. Gece saatlerindeki kan basıncının %10'dan daha az düşmesine non-dipper paterni denir (4). Hipertansif hastalarda non-dipper paterninin olması kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış ile ilişkilidir. Altta yatan mekanizmalar net olarak açıklanmasa da inflamasyon ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (5). İnterlökin (IL) 6, IL-1b ve tümör nekroz faktörü a (TNF-a) gibi inflamatuvar belirteçler HT ile ilişkili bulunmuştur (6). Artmış inflamasyon; nötrofil sayısını artırırken lenfosit sayısını azaltmaktadır. Nötrofil sayısı, kardiyovasküler risk ve HT gelişimi arasındaki ilişki bilinmektedir (7). Nötrofil-lenfosit oranı (NLO)' nın inflamasyonun ve protrombotik durumun belirteçlerinden biri olduğu, akut koroner sendromlarda ve kalp yetersizliğinde prognostik bir belirteç olduğunu çalışmalarda doğrulanmıştır (8). Bu çalışmada, DHT' li hastalarda inflamatuvar belirteç olarak NLO' nun dipper / non-dipper paterni ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Mart 2019-Mart 2020 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğinde takipli optimal dozlarda (kalsiyum kanal blokeri, renin- anjiyotensin sistem blokeri ve diüretik olmak üzere) 3 veya daha fazla antihipertansif ilaç kullanmasına rağmen SKB> 140mmHg, DKB >90 mmHg olan 164 DHT hastası çalışmamıza dahil edildi (2). Ofis basıncı >140/90 olan hastalara AKBÖ takıldı. Hastalar AKBÖ ölçümlerine göre dipper DHT (n=76) ve non-dipper DHT (n=88) olarak 2' ye ayrıldı. Sekonder HT olanlar, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, orta ve şiddetli kalp kapak hastalığı, diabetes mellitus, periferik arter hastalığı, inme, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, iltihaplı hastalık, tromboembolik ve hematolojik hastalık, sigara içme öyküsü, yakın zamanda bulaşıcı hastalık öyküsü veya klinik enfeksiyon kanıtı, potansiyel olarak NLO' yı etkileyebilecek ilaçlar (oral kontraseptif ilaçlar, anti-inflamatuvar ilaçlar), tiroid fonksiyon testlerinde anormallik ve beyaz kan hücre sayımı > 12.000 veya <4000 hücre / IL olanlar çalışma grubuna dahil edilmedi. Helsinki Bildirgesine göre kurumsal etik komite tarafından onaylanan çalışmaya katılmak için tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi. (Etik Kurul karar numarası ve tarih: 423/14/02/2020)

**Ambulatuvar kan basıncı izleme:** 24 saatlik AKBÖ için, ticari olarak onay almış, non-invaziv bir cihazla (Mobilograph, Stolberg, Germany) gündüz (06:00-22:00 arası) 20 dakika aralıklar ve gece (22:00- 06:00 arası) 30 dakika aralıklarla ölçüm yapıldı. Manşon hastanın kullanmadığı koluna bağlandı. Tüm hastalardan AKBÖ sırasında günlük yaşantıları kısıtlanmadı. Kan basıncı (KB) ölçümü %20 ve daha fazla ölçülemeyenler çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için, gündüz ve gece SKB ve DKB saatlik ortalamaları alınarak 24 saatlik AKBÖ ortalama değeri hesaplandı. Gündüz ve gece sistolik ve diyastolik KB değişimi 100X [1-(gece SKB / gündüz SKB) eşitliği ile hesaplanarak yüzde (%) olarak verildi. Dipper HT; SKB için, gece değerleri ortalamasının gündüz değerleri ortalamasından %10 veya daha fazla azalması şeklinde tanımlanırken, daha az azalanlar ise non-dipper HT olarak tanımlandı.

**Laboratuvar değerlendirmesi:** Kan örnekleri, 12 saatlik açlık sonrası atravmatik ven punktür ile antekübital bir venden alındı. NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplandı. Ayrıca hemogram, serum lipit profilleri (LDL, HDL, TG), glukoz ve kreatinin değerleri ölçüldü.

**İstatistiksel analiz:** Verilerin kayıt ve istatistiksel analizde SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Verilerin dağılım özellikleri için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılmayan veriler ise median (çeyrekler arası aralık) olarak gösterildi. İki grup arasındaki sürekli değerlerin karşılaştırılması Bağımsız Örneklem T testi ile yapıldı. Gruplar arasında normal dağılmayan verilerin değerlendirilmesi ise Mann Whitney-U testi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin analizi Ki Kare testi ve Fisher Exact testi ile gerçekleştirildi. Tek değişkenli analizde anlamlı bulunan değişkenler kullanılarak DHT' da dipper ve non-dipper paterni ile NLO arasında ilişkiyi belirlemek için çoklu lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistik analiz sonuçlarında p <0.05 oluşu anlamlı olarak kabul edildi.

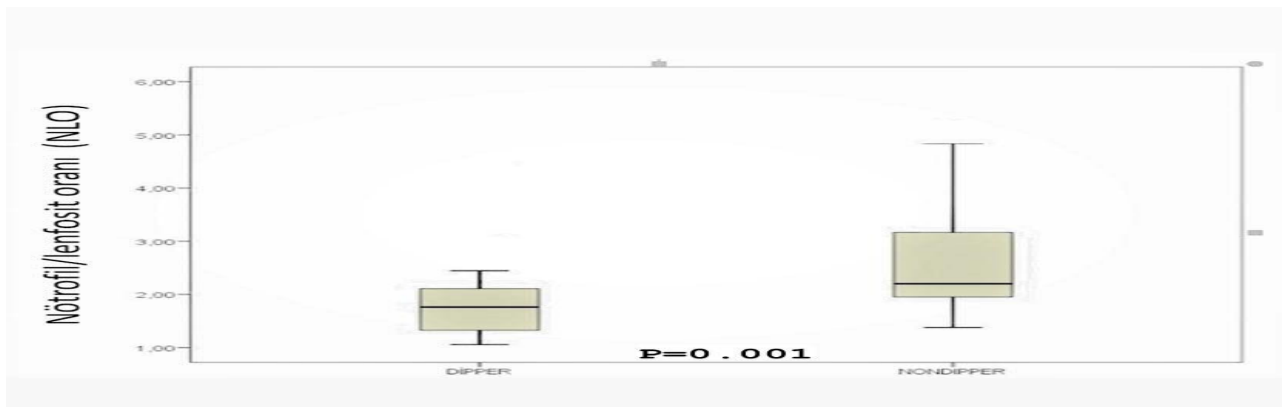
## Bulgular

DHT nedeni ile en az 1 yıldır takip edilen 164 hasta çalışmamıza dahil edildi. 164 hastanın yaş ortalaması 57±7' yıl ve %76 (124)' sı kadın, %24 (40)' ü erkek hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar 24 saatlik AKBÖ verilerine göre dipper ve non-dipper DHT olarak 2 gruba ayrıldı. Çalışmamıza alınan hastaların %46' sı dipper DHT (n=76),

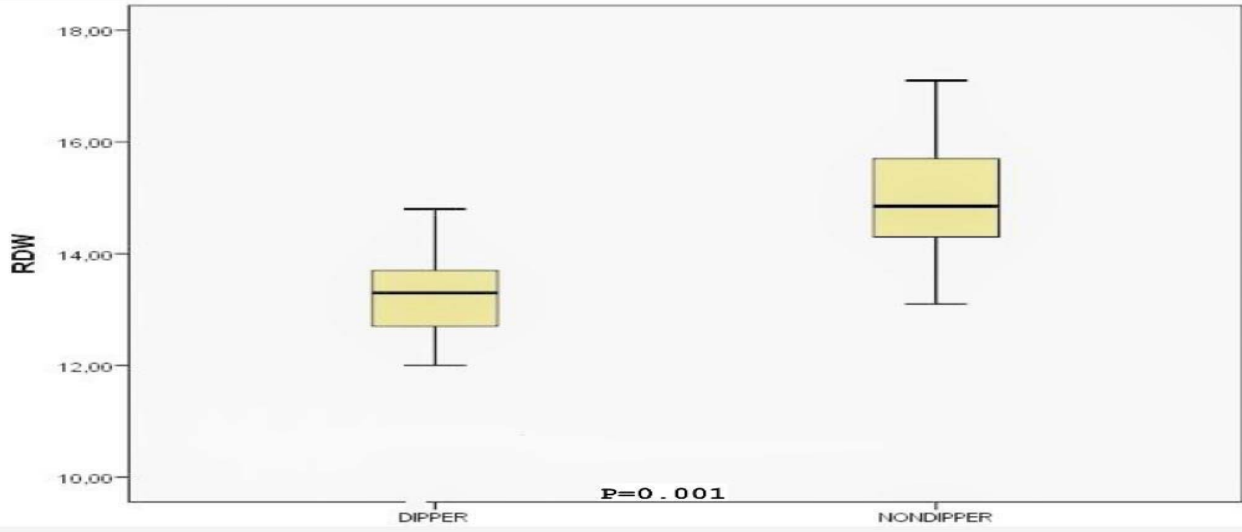
**Tablo 1:** Çalışma hastalarının temel demografik, klinik ve laboratuvar bulguları.

	Dipper HT (n: 76)	Non-Dipper HT (n: 88)	p değeri
Yaş [yıl]	57 (48 / 64)	56 (49 / 63)	0.84
Erkek cinsiyet [n (%)]	18 (n %23,7)	20 (n %22,7)	0.88
Diabetes mellitus [n (%)]	8 (n %10,5)	16 (n %18,2)	0.16
Sigara içiciliği [n (%)]	14 (n%18,4)	12 (n %13,6)	0.40
Boy (cm)	162 (158 / 165)	160 (155 / 165)	0,87
Kilo (kg)	75 (67 / 85)	75 (70 / 82)	0,95
Vücut kitle indeksi	27.5 (24.9 / 31.2)	28.7 (26.7 / 31)	0.02
WBC [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	8.6 (7.7 / 9.1)	8.1 (6.6 / 9.1)	0.13
Hemoglobin [g/dl]	13.8 (13.3/14.9)	14 (13 / 14.9)	0.87
Red cell distribution width, (RDW) %	13.3 (12.7 / 13.7)	14.8 (14.3 / 15.7)	0.001
Hematokrit, %	41.7 (39 / 46)	41.1 (37.7 / 44.3)	0.94
Mean platelet volume (MPV), fL	8.6 (8.2 / 9.9)	9 (8.5 / 9.6)	0.86
Nötrofil sayısı [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	5.3(4.8 / 5.8)	6.2 (5.3 / 7.6)	0.001
Lenfosit sayısı [ $10^3/\mu\text{l}$ ]	3.1 (2.7 / 3.5)	2.6 (2.2 / 3.3)	0.017
Nötrofil / Lenfosit oranı	1.76 (1.3 / 2.1)	2.2 (1.94 / 3.1)	0.001
Platelet sayısı [ $10^5/\mu\text{l}$ ]	266 (204 / 298)	271 (225 / 295)	0.86
Platelet / Lenfosit oranı	99 (72 / 110)	94 (77 / 112)	0.79
Tiroid uyarıcı Hormon (TSH)	1.3 (1.1 / 1.4)	1.3 (1.2 / 1.4)	0.98
Üre, [mg/dL]	35.5 (32 / 42)	32.5 (25.2 / 38.7)	0.18
Kreatinin, [mmol/L]	0.8 (0.6 / 0.9)	0.72 (0.57 / 0.9)	0.15
Glukoz, [mg / dL]	98.5 (89 / 119)	97.5 (89 / 112)	0.42
Sodyum, [mmol / L]	140 (138 / 142)	139 (138 / 142)	0.71
Potasyum, [mmol / L]	4.2 (4.1 / 4.3)	4.1 (3.7 / 4.3)	0.16
Total Kolesterol, [mg / dL]	197 (179 / 218)	198 (178 / 219)	0.86
LDL kolesterol, [mg / dL]	109 (93 / 118)	118 (88 / 137)	0.16
HDL kolesterol, [mg / dL]	46 (41 / 54)	46 (42 / 57)	0.87
Trigliserid, [mg / dL]	167 (150 / 263)	150 (111 / 227)	0.004

Not: Veriler medyan (interquartile range=çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir.



**Şekil 1.** NLO'nun dipper ve non-dipper dirençli hipertansiyon grupları arasındaki karşılaştırılmasının kutu grafiğinde gösterilmesi



**Şekil 2.** Kırmızı hücre dağılım genişliğinin dipper ve non-dipper dirençli hipertansiyon grupları arasındaki karşılaştırılmasının kutu grafiğinde gösterilmesi

**Tablo 2 :** Hasta gruplarında gece ve gündüz ölçülen kan basıncı değerleri

	Dipper (n: 76)	Non-Dipper (n: 88)	p değeri
<b>24 saatlik ortalama</b>			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141 (136 / 144)	141 (136 / 144)	0.63
Diastolik kan basıncı (mmHg)	91(88 / 94)	93(88 / 96)	0.09
<b>Gündüz Ortalama</b>			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	144 (138 / 147)	142 (138 / 146)	0.054
Diastolik kan basıncı (mmHg)	93 (89 / 97)	94 (89 / 97)	0.63
<b>Gece Ortalama</b>			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130 (124 / 133)	138 (132 / 142)	0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	83 (79 / 88)	88 (84/ 92)	0.001
<b>Dipping</b>			
Sistolik kan basıncı (mmHg)	10.5 (9.6 / 12)	3.2 (1.5 / 6.1)	0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)	12 (9.4 / 17.9)	6.7 (3.8 / 10.3)	0.001
<b>Ortalama basınçlarda gündüz-gece değişimi (%)</b>			
Sistolik kan basıncı (%)	13 (12 / 15)	4 (2 / 7)	0.001
Diastolik kan basıncı (%)	9 (7 / 14)	5 (3 / 8)	0.001

Not: Veriler medyan (interquartile range=çeyrekler arası aralık) veya sayı (yüzde) olarak ifade edilmiştir.

**Table 3:** Dirençli hipertansiyonda dipper/ non-dipper paterni için tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon analizi sonuçları

Variable	Univariate			Multiple		
	Odd Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri	Düzeltilmiş Odd Oranı	%95 Güven Aralığı	p değeri
Yaş	1.00	0.97-1.03	0.70			
Cinsiyet (erkek / kadın)	0.94	0.45-1.96	0.88			
RDW	7.8	4.25-14.3	0.001	7.1	3.78-13.4	0.001
Trigliserid	0.99	0.97-1.00	0.66			
NLO	4.65	2.46-8.79	0.001	2.5	1.29-4.94	0.001
VKI	1.08	1.00-1.17	0.034			

RDW=kırmızı hücre dağılım genişliği, NLO= Nötrofi / Lenfosit oranı, VKİ=vücut kitle indeksi, Nagelkarke R<sup>2</sup>: 0.78

Not: Nötrofil, NLO ile multikolarite gösterdiği için bu analizine alınmadı.

%54' ü non-dipper DHT (n=88) idi (Tablo 1). Çalışmamıza alınan hastaların Tablo 1' de bazal klinik, demografik ve laboratuvar özellikleri verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, lipid profilleri, böbrek fonksiyon testleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 1). NLO, non-dipper DHT grubunda dipper DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu [2.2 (1.94 / 3.1) vs 1.76 (1.3 / 2.1)]; p=0.001]. Nötrofil sayısı, RDW, vücut kitle indeksi (VKİ) ve trigliserid değeri, Non-dipper DHT grubunda dipper DHT grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 1, Şekil 1-2). Non-dipper ve dipper DHT grupları arasında 24 saatlik AKBÖ değerlerinin karşılaştırılmalı analizi Tablo 2'de gösterilmiştir. İki grup arasında, AKBÖ'de ölçülen gündüz sistolik ve diyastolik KB ortalamaları ve ortalama sistolik ve diyastolik KB' ları arasında anlamlı fark izlenmezken gece ölçülen ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı ve ortalama basınçlarda gece-gündüz değişimi non-dipper DHT grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0.001). (Tablo 2) DHT hastalarda non dipper paterninin varlığı ile ilişkili olabilecek parametreleri belirlemek için yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde; NLO, RDW, VKİ ve trigliserid değerleri non-dipper DHT ile ilişkili olduğu saptandı. Nötrofil, NLO ile multikolarite gösterdiği için bu analizine alınmadı. DHT' li hastalarda non-dipper paterninin öngördürücülerini belirlemek için yapılan çoklu lojistik regresyon analizinde NLO (odds ratio [OR]:2.5, 95% confidence interval [CI]:1.29-4.94, p=0.001) ve RDW (OR:7.1, 95% CI:3.78-13.4, p=0.001) ile non-dipper DHT arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 3).

## Tartışma

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma; NLO' nun, DHT' de dipper ve non-dipper hastalarda değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamızda; NLO' nun, non-dipper DHT' de daha yüksek olarak saptadık (p =0.001). Ek olarak non-dipper DHT grubunda istatistiksel anlamlılık ile dipper DHT grubuna göre RDW değerinde yükseklik tespit edildi (p =0.001). DHT, olumsuz kardiyovasküler olaylar, stroke, miyokard enfarktüsü, böbrek yetmezliği neden olur (1). Gündüz-gece arasındaki tansiyon değişiklikleri, kardiyak arrest, miyokard enfarktüsü, ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler olaylar ile serebrovasküler olaylar için belirteç ve tetikleyici olabileceği saptanmıştır (9). Normotansif ya da hipertansif kan basıncı değerlerinden bağımsız olarak non-dipper paternine sahip kişilerde anemi, metabolik sendrom, diyabet, obstrüktif uyku apnesi ve kronik böbrek hastalığı daha sık görülmüştür (10). Sonuç olarak güncel çalışmalar ışığında; dirençli hipertansiyona ve non dipper paternine sahip olmak; kardiyovasküler, serebrovasküler ve end-organ hasarı oluşma riskini arttırmaktadır. NLO' nun artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ancak HT hastalarında artmış lökosit aktivasyonunun mekanizması net değildir (11). Artmış lökosit aktivasyonu ve sitokin üretimi, oksidatif stres ve enflamasyonu şiddetlendirerek endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu oluşan enflamasyon HT' nun neden olduğu vasküler hasardan bağımsız olarak tanımlanmıştır (12). Non dipper kan basıncı paterninin hedef son organ hasarları ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (13). Hermida ve ark. (10) yaptığı çalışmada non-dipper paterninin KB

düzeinden bağımsız olarak da kardiyovasküler risk üzerine etkisi olduğunu göstermişlerdir. Non dipper kan basıncı olan hastalarda, endotelial progenitör hücre düzeylerinin azaldığı, böylece endotelial homeostaz ve vasküler onarımda azalma olduğu gösterilmiştir (14). İnflamatuar belirteçler ile HT arasındaki ilişkiyi gösteren kesitsel çalışmalarda; kan basıncı ile, CRP ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (15). Abramson ve ark. (16) yaş ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri benzer olan, sağlıklı normotansif insanlarda kan basıncında 10 mm Hg'lık bir artış ile CRP seviyesindeki artış arasında pozitif korelasyon olduğunu kanıtladı. Kohort çalışmaları benzer sonuçlar ortaya koydu. Tatsukawa ve ark. (7). 40 yıllık bir takip çalışmasında nötrofil sayısının HT gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu sonucuna vardı. Bir başka çalışmada IL-1b ve IL-10 seviyelerinin DHT grubunda hipertansif ve normotansif gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı (17). Başka bir çalışmada, HT gelişimi ile yüksek nötrofil ve düşük lenfosit sayıları arasında anlamlı bir korelasyon gözlemlendi (18). Beyaz kan hücresi sayımından türetilen NLO, pahalı olmayan, rutin olarak kullanılan, tekrarlanabilir bir testtir ve sistemik inflammatuar yanıtın bir belirteci olarak gösterilmiştir. NLO, bize sadece sistemik inflamasyon hakkında değil, aynı zamanda hastanın stres cevabı hakkında da bilgi veren bir parametredir. Esas olarak yüksek nötrofil sayıları iltihaplanmaya yansırken, düşük lenfosit sayıları genel sağlığı ve fizyolojik stresi yansıtır (19). Kruk ve ark. (20) artmış inflamasyon düzeyinin koroner arter hastalığında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Son zamanlarda yayınlanan çalışmalar, NLO'nun diabetes mellitus ve hipertansiyonda artış gösterdiği, akut koroner sendromlarda, özellikle ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsünde artmış mortalite ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (21). Non-dipper HT ile NLO arasında ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada non dipper HT olan hastalarda NLO oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (22). Bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak, NLO ve nötrofil sayısı benzer özelliklere sahip non-dipper DHT grubunda dipper DHT grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İlk kez non-dipper DHT'li hastalarda tanımlanan bu sonuçlar, DHT'da daha fazla antihipertansif ilaç kullanımı ve inflamasyonun neden olduğu HT tedavisinde agresif davranılması anlamına gelebilir. RDW, inflamasyonun bir belirteci olarak da tanımlanmaktadır (23). RDW ve non-dipper HT

arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Obezite ve hareketsiz yaşam tarzının KB üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Obez kişilerde lökosit sayısı artmıştır. Ek inflamasyon sadece kan basıncıyla ilgili değildir, aynı zamanda HT'nin neden olduğu end-organ hasarının gelişiminde de rol oynar (24). Bizim çalışmamızda diğer çalışmalar ile uyumlu olarak; non-dipper DHT grubunda RDW ( $p=0.001$ ), VKI ( $p=0.02$ ), Trigliserid ( $p=0.004$ ) anlamlı olarak yüksek saptandı. Bazı çalışmalarda VKI'deki artış, inflammatuar hücreleri arttırdığı gösterilmiştir (25). Bu bilgi ile NLO, doktorların yaşam tarzı değişikliklerine vurgu yapmasına ve artan hipertansif komplikasyon riskleri nedeniyle daha yakın takip gerektiren hastaları belirlemesine yol açabilir.

**Çalışmanın sınırlamaları:** Çalışmanın sınırlamaları; hasta ve yakınlarından alınan bilgiler ile ilaç uyumu ve tedavide kalma oranları doğru değerlendirilmesi her DHT çalışmasında karşılaşılabilen bir sorundur. Spesifik inflamasyon belirteçleri NLO'ya ek olarak ölçülmemiştir.

## Sonuç

Hipertansif hastalarda inflamasyon belirteci olan NLO yüksekliği, mortalite ve morbidite üzerine etkisi bilinmektedir. Ancak DHT'de dipper/non-dipper ile NLO oranı arasındaki ilişki araştırılmamıştır. Çalışmamız DHT'de dipper/non-dipper paterni ile NLO arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya çıkaran ilk çalışmadır. Çalışmamız non-dipper DHT ile NLO oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik olduğunu göstermiştir.

**Finansal destek:** Finansal destek alınmamıştır.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir

**Etik onam:** Helsinki Bildirgesine göre kurumsal etik komite tarafından onaylanan çalışmaya katılmak için tüm katılımcılar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi ve yerel etik kurul onayı alındı (Onay numarası / tarih: 423/14/02/2020).

**Yazar katkıları:** Hasta seçme, veri girişi, literatür taraması ve istatistik: Dr Halil Akın ve Dr Önder Bilge, Makale yazımı: Dr Halil Akın

## Kaynaklar

1. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation* 2012;125(13):1635-1642.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018

- ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018 ;39(33):3021-3104.
3. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ*. 2012 ;345: e7473.
  4. Turner JR, Viera AJ, Shimbo D. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Clinical Practice: A Review. *The American Journal of Medicine* 2015 ;128(1):14-20.
  5. Tosu AR, Demir S, Selcuk M, Kaya Y, Akyol A, Ozdemir M ve ark. Comparison of inflammatory markers in non-dipper hypertension vs. dipper hypertension and in normotensive individuals: uric acid, C-reactive protein and red blood cell distribution width readings pwki. 2014; 2:98-103.
  6. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory belirteçs (C-reactive protein, interleukin- 6, and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19:149-154.
  7. Tatsukawa Y, Hsu W, Yamada M, Cologne Jb, Suzuki G, Yamamoto H, et al. White Blood Cell Count, Especially Neutrophil Count, as a Predictor of Hypertension in a Japanese Population. *Hypertens Res* 2008;31(7):1391-1397.
  8. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers E, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102:653-657.
  9. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991 ;9(8): S42-44.
  10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Blunted Sleep-Time Relative Blood Pressure Decline Increases Cardiovascular Risk Independent of Blood Pressure Level-The “Normotensive Non-dipper” Paradox. *Chronobiology International* 2013 ;30(1-2):87-98.
  11. Schmid-Schonbein GW, Seiffge D, DeLano FA, Shen K, Zweifach BW. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension* 1991; 17:323-330.
  12. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, Bettoni G, Muiesan ML, Tiberio G, et al. Endothelial dysfunction in hypertension is independent from the etiology and from vascular structure. *Hypertension* 1998; 31:335-341.
  13. Mancia G, Parati G. The role of blood pressure variability in end-organ damage. *J Hypertens Suppl* 2003 ;21(6):17-23.
  14. Kim S, Kim NH, Kim YK, Yoo JH, Shin SN, Ko JS, et al. The Number of Endothelial Progenitor Cells is Decreased in Patients With Non-Dipper Hypertension. *Korean Circ J*. 2012 ;42(5):329-334.
  15. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood Pressure and Inflammation in Apparently Healthy Men. *Hypertension* 2001 ;38(3):399-403.
  16. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association Between Pulse Pressure and C-Reactive Protein Among Apparently Healthy US Adults. *Hypertension* 2002 ;39(2):197-202
  17. Barbaro NR, Fontana V, Modolo R, De Faria AP, Sabbatini AR, Fonseca FH, et al. Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015 ;24(1):7-13.
  18. Tian N, Penman AD, Mawson AR, Manning RD, Flessner MF. Association between circulating specific leukocyte types and blood pressure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Hypertens*. 2010 ;4(6):272-283.
  19. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010 ;105(2):186-191.
  20. Kruk M, Przulski J, Kalinczuk L, Pregowski J, Deptuch T, Kadziela J, et al. Association of Non-Specific Inflammatory Activation With Early Mortality in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Treated With Primary Angioplasty. *Circ J*. 2008;72(2):205-211.
  21. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013 ;111(5):636-642.
  22. Demir M. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio and non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2013;35(8):570-573.

23. Fici F, Celik T, Balta S, Iyisoy A, Unlu M, Demitkol S, ve ark. Comparative Effects of Nebivolol and Metoprolol on Red Cell Distribution Width and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Patients With Newly Diagnosed Essential Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2013 ;62(4):388-393.
24. Salles GF, Fiszman R, Cardoso CR, Muxfeldt ES. Relation of Left Ventricular Hypertrophy With Systemic Inflammation and Endothelial Damage in Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2007 ;50(4):723-728.
25. Buschmann K, Wrobel J, Chaban R, Rösch R, Ghazy A, Hanf A, et al. Body Mass Index (BMI) and Its Influence on the Cardiovascular and Operative Risk Profile in Coronary Artery Bypass Grafting Patients: Impact of Inflammation and Leptin. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 2020:5724024.