

# YAŞLI HİPERTANSİFLERDE 24 SAATLİK KAN BASINCI KAYITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

<sup>1</sup>Elif Hilal Vural , <sup>2</sup>Atiye Çengel , <sup>3</sup>Tarkan Mustafa Yamanoğlu , <sup>1</sup>Hakan Zengil

## ÖZ:

**Amaç:** Günümüzde hipertansiyonun tanı ve takibinde Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörlerinin (AKBM) kullanımı yaygınlaşmaktadır. 24 saatlik tansiyon profilleri hipertansiyonun tiplendirilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı AKBM uygulanan geriatrik bir grupta kan basıncı profilinin özelliklerinin yaş gruplarına göre değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** 60 yaş üzeri hipertansiflere 24 saat süresince ambulatuvar kan basıncı monitörleri uygulandı. Elde edilen veriler yaş gruplarına (60-69 yaş, 70-79 yaş ile 80 yaş ve üzeri) ve gece normal kan basıncı azalması (GNKBA) gözlenip gözlenmemesine göre sınıflandırılarak kendi yatis kalkış saatlerine göre analiz edildi.

**Bulgular:** GNKBA olan gönüllülerin, 24 saatlik ortalama ve gündüz diastolik kan basınçları, gece ortalamaları açısından ise hem sistolik hem diastolik kan basınçları arasındaki fark yaş gruplarına göre anlamlıdır. GNKBA olmayan gönüllülerin ise 24 saatlik ve gece ortalamaları açısından sadece diastolik kan basıncı ortalamaları; gündüz ise hem sistolik hem diastolik kan basınçları yaş grupları arasındaki fark anlamlıdır. Sabah yükselme ve akşam azalma eğimleri açısından da GNKBA olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark bulundu.

**Sonuç:** Yaşlı hipertansiflerde AKBM ile elde edilen kan basıncı parametrelerinin belirlenmesi kardiyovasküler risk değerlendirmelerinde ve tedavinin izlenmesinde yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı, Hipertansiyon, "Gece Normal Kan Basıncı Azalması"

## EVALUATION of 24 HOUR BLOOD PRESSURE MONITORING DATA

### ABSTRACT:

**Purpose:** Obtaining blood pressure profiles of longer periods by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is widely used in the diagnosis, classification, and follow up of hypertension. The aim of this study was to compare blood pressure characteristics via ABPM between age groups of geriatric hypertensives for 24-28 h.

**Materials and Methods:** From hypertensive volunteers older than 60 years 22-26 h ABPM recordings were obtained. The data were classified into age groups (60-69, 70-79, and > 80) and dipping pattern, and analysed with the ABPM-FIT program for each patient according to his or her individual go-to-bed and wake-up times.

**Results:** Our data revealed that means of 24 h, daytime, and nighttime blood pressures decreased with aging in older hypertensives. There were also statistically significant differences between the age groups of dippers and non-dippers in various parameters of 24 h blood pressure profiles. Slopes of morning rise (maximum slope) and evening decrease (minimum slope) in systolic blood pressure were found to differ significantly between dippers and non-dippers.

**Conclusion:** Blood pressure parameters obtained via ABPM monitoring will help in both the evaluation of cardiovascular risk and antihypertensive therapy in older hypertensives.

**Key words:** Old, Hypertension, Dipping

## GİRİŞ

Hipertansiyon kan basıncı yüksekliği ile karakterize bir hastalıktır. Retrospektif çalışmalar ile yüksek kan basıncının kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırdığı bilinmektedir. Sistolik ve diastolik kan basıncının sırasıyla 140 ve 90 mm Hg altında tutulmasıyla pek çok kardiyovasküler komplikasyon azalmaktadır.<sup>1</sup> "Avrupa Hipertansiyon Derneği'ne göre Sistolik Kan Basıncı/ Diastolik Kan Basıncı'nın (SKB/DKB) normal sınırları 130/85'in altı olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup> Hipertansiyon prognozunda erkek cinsiyet, diastolik kan basıncının devamlı 115 mm Hg üzerinde olması, sigara içiciliği, aşırı alkol alımı, diyabet, hiperkolesterolemi ve obezite başlıca risk faktörleridir. Ayrıca, kardiyovasküler olaylar açısından kadınlarda 65, erkeklerde 55 yaş üzerinde olmak da önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.<sup>2</sup>

Günümüzde hipertansiyon tanısı, tiplerinin belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ambulatuvar kan basıncı monitörleri (AKBM) kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmada, AKBM uygulanan geriatrik bir grupta kan basıncı profilinin özellikleri yaş gruplarına göre değerlendirilmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Gönüllüler

Bu çalışma, grubumuzun AKBM veri tabanında bulunan Gökçehöyük (Gölbaşı, Ankara) ve Emekli Sandığı 75. Yıl Dinlenme ve Huzurevi (Ankara) kaynaklı 60 yaş üzeri kişilerin monitör kayıtlarının kohort analizi olarak planlanmıştır. Çalışmaya 62 kadın, 38 erkek olmak üzere 100 kişi katıldı. Grupta minimum 60, maksimum 96 yaşında hastalar yer aldı. Ortalama yaş  $77,1 \pm 1,0$  olarak hesaplandı. Gönüllüler yaşlarına (60-69 yaş, 70-79 yaş ile 80 yaş ve üzeri) ve monitör kayıtlarında gece düşüşü gözlenip gözlenmemesine [Gece Normal Kan Basıncı Azalması (GNKBA) Olanlar ve Olmayanlar] göre gruplandırıldı. Çalışma grubunun çoğunluğu başlıca beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri olmak üzere çeşitli antihipertansif ilaçlar kullanmaktaydı. İlaç kullanımı yaş gruplarına göre benzer dağılım göstermekteydi.

### Monitör uygulanması

Gönüllülerin dominant olmayan kollarına manşon takılarak manuel bir ölçümün ardından 22-26 saat süreyle AKBM (Model 90207, Spacelabs, Inc. Redmond, Washington) kaydı yapıldı. Monitörler 06:00-24:00 saatleri arasında her 20 dakikada bir, 24:00-06:00 saatleri arasında ise her 30 dakikada bir ölçüm yapacak ve kaydedecek şekilde ayarlanmıştı. Gönüllülerden günlük aktivitelerini sürdürmeleri, gece uykusu için yattıkları ve sabah kalktıkları saatleri kaydetmeleri istendi. Monitör kayıtları Ambulatory Blood Pressure Report Management System software programı ile

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye

bilgisayara aktarıldı ve ABPM-FIT (University of Heidelberg, Germany, version 2.2) programı ile analiz edildi. Gönüllüler tarafından bildirilen yatış-kalkış saatleri bireysel dinlenme/aktivite periyodlarının sınırları olarak kullanıldı. Bir gün içindeki kayıtların %25 veya fazlasının başarısız olması durumunda o kişi değerlendirilmeye alınmadı.

### Data analizi

Dinlenme periyodunda SKB/DKB (Sistolik Kan Basıncı/ Diastolik Kan Basıncı) ortalamaları 125/85 mmHg ve üzerinde olanlar nokturnal hipertansif; aktivite periyodunda SKB/DKB ortalamaları 140/90 mmHg ve üzerinde veya gün ortalaması 135/85 mmHg üzerinde olanlar ise hipertansif olarak kabul edildiler. Dinlenme dönemindeki sistolik kan basıncı ortalamaları aktivite dönemine nazaran %10-20 arasında azalanlar GNKBA olanlar, %10'dan az azalanlar ise GNKBA olmayanlar olarak sınıflandırıldı. Ayrıca, GNKBA olanlar ve olmayanlar için sistolik kan basıncı profilindeki sabah artışı ile akşam azalmasının eğimleri değerlendirildi. Bunun için, hastaların belirttiği yatış- kalkış saatlerinin 3 saat öncesi ve 3 saat sonrası dönemlerinin ortalamaları kullanıldı.

Gönüllülerin yaş gruplarına göre sistolik ve diastolik kan basınçları arasında fark olup olmadığı normaliteden sapma veya parametrik test varsayımlarının geçerliliğine göre tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis varyans analizi yöntemleri ile değerlendirildi. Normal gece azalması olmamasına göre yaş grupları arasında fark olup olmadığı çok gözlü ki-kare testi ile analiz edildi. Yaş gruplarına göre gece düşüşü gösteren hastalar ile göstermeyen hastaların sabah artış ve akşam azalma eğimleri arasında fark olup olmadığına karar vermek için Student-t testi veya Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kullanılan ana istatistik yönteme göre değişen şekilde post-hoc test olarak Dunn veya Holm-Sidak yöntemleri kullanıldı.

## BULGULAR

### 1. GNKBA olanlar/olmayanlar oranı

Gönüllülere ilişkin demografik veriler Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre, GNKBA Olmayanlar 100 gönüllüden 80'idir ve yaş grupları arasında bu açıdan istatistiksel fark yoktur. Benzer şekilde, vücut kitle indeksi açısından GNKBA olanlar ve olmayanlar ile yaş grupları arasında da fark bulunmamıştır.

**Tablo 1.** Gönüllülerin yaş gruplarına göre GNKBA olup olmaması ve vücut kitle indeksleri (Ortalama±S.H.)

	60-69 Yaş Grubu (n=29)	70-79 Yaş Grubu (n=23)	80≤Yaş Grubu (n=48)
GNKBA Olanlar/Olmayanlar (n)	7/22	3/20	10/38
Vücut Kitle İndeksi (GNKBA olanlar)	30,8±2,1	30,6±1,2	25,9±1,6
Vücut Kitle İndeksi (GNKBA olmayanlar)	28,7±0,9	27,0±0,7	25,9±0,9

### 2. Gece hipertansiyonu oranı

Monitör kayıtlarının incelenmesiyle çalışma grubumuzun %69'unun gece hipertansiyonu özellikleri taşıdığı anlaşılmıştır.

### 3. Yaş grupları ve GNKBA olup/olmamasına göre kan basıncı parametrelerinin varyans analizi

Monitör kayıtlarından geliştirilen SKB ve DKB profillerinin normal gece düşüşü olup olmamasına ve yaş gruplarına göre analiz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

**Tablo 2.** Gönüllülerin Yaş Grupları ve GNKBA Olup Olmamasına Göre Sistolik ve Diastolik Kan Basıncı Profilleri (Ortalama±S.H.)

	60-69 Yaş GNKBA		70-79 Yaş GNKBA		80 ve üzeri Yaş GNKBA	
	Olan	Olmayan	Olan	Olmayan	Olan	Olmayan
Manuel Sistolik	157,1±8,5	149,0±3,8	138,7±6,4	152,6±3,7	139,7±5,5	148,5±3,0
Manuel Diastolik	90,0±5,7	89,6±2,7	83,0±4,6	79,8±3,2	72,5±2,6	79,3±2,0
Ortalama Sistolik (24 saat)	139,9±7,0	142,6±2,8	134,0±5,5	139,1±3,3	121,4±4,6	135,1±2,2
Ortalama Diastolik (24saat)	79,3±5,2	82,0±2,4	76,7±4,3	71,5±2,3	63,2±1,7	71,3±1,4
Gündüz Ortalama Sistolik	147,4±8,6	145,0±2,9	140,0±5,6	140,0±3,2	126,9±4,7	135,7±2,1
Gündüz Ortalama Diastolik	84,3±6,5	84,5±2,3	82,0±4,6	73,5±2,2	65,1±1,8	72,8±1,4
Gece Ortalama Sistolik	125,7±4,7	139,3±2,9	117,3±4,3	137,3±3,6	109,9±3,6	134,8±2,6
Gece Ortalama Diastolik	70,1±3,8	79,4±3,1	63,3±2,2	68,2±2,3	55,3±1,1	69,1±1,7
Max slope	8,4±1,7	4,2±0,5	9,8±1,4	5,5±1,1	7,6±1,5	4,4±0,7
Min Slope	-7,6±1,6	-4,4±2,3	-6,7±0,1	-5,4±1,1	-7,9±1,8	-6,3±1,0

## 24 saatlik ortalamalar

GNKBA olan gönüllülerin yaş gruplarına göre 24 saatlik ortalama sistolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmazken ( $p=0,077$ ,  $f=2,998$ ), ortalama diastolik kan basınçları arasında anlamlı istatistik fark bulunmuştur (Kruskal-Wallis / Dunn;  $p=0,013$ ). Benzer şekilde, GNKBA olmayan gönüllülerin yaş gruplarına göre 24 saatlik ortalama sistolik kan basınçları arasında fark bulunmazken ( $p=0,126$ ), ortalama diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmuştur (ANOVA/Holm-Sidak;  $p<0,001$ ,  $f=9,486$ ).

## Gündüz ortalamaları

Gündüz ortalama sistolik kan basınçları açısından GNKBA olan gönüllülerde yaş gruplarına göre anlamlı fark yokken (ANOVA;  $p=0,081$ ), diastolik kan basınçları arasında anlamlı istatistiksel fark bulundu (Kruskal-Wallis/Dunn;  $p=0,008$ ). GNKBA olmayan gönüllülerde ise hem gündüz ortalama sistolik hem de diastolik kan basınçları arasında gönüllülerin yaş gruplarına göre anlamlı istatistiksel fark bulundu (sırasıyla ANOVA/Holm-Sidak ve Kruskal-Wallis/Dunn;  $p=0,041$  ve  $p=0,001$ ).

## Gece ortalamaları

Gece ortalamaları açısından hem sistolik hem de diastolik kan basınçlarında GNKBA olan gönüllülerde yaş gruplarına göre anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla ANOVA/Holm-Sidak ve Kruskal-Wallis/Dunn;  $p=0,048$  ve  $p=0,004$ ). GNKBA olmayanlarda ise gece ortalama sistolik kan basınçları arasında yaş gruplarına göre fark bulunmazken (ANOVA  $p=0,555$ ), diastolik kan basıncı ortalamalarında anlamlı fark bulundu (ANOVA/Holm-Sidak;  $p=0,002$ ).

## 4. Kan basıncı profilinin sabah yükselme ve akşam azalma eğimleri

Gönüllülerin kan basıncı profillerindeki hem sabah yükselme hem de akşam azalma eğimleri açısından GNKBA olan ( $n=20$ ) ve olmayanlar ( $n=80$ ) arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla Student t-test ve Mann-Whitney U;  $p<0,001$  ve  $p<0,05$ ). Yaş gruplarına göre yapılan değerlendirmede ise ne GNKBA olanlar ne de olmayanlarda yaşa bağlı farklılık gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri (AKBM), kişilerin günlük aktivitelerini engellemeden 24 saat veya daha uzun sürelerde belirli aralarla tekrarlayan şekilde kan basıncı ölçümleri yapılabilmesini ve hafızada depolanmasını sağlayan, kolay taşınabilir, programlanabilir cihazlardır. Günümüzde özellikle “beyaz önlük hipertansiyonu” veya “gece hipertansiyonu” gibi hipertansiyon tiplerinin ayırt edilmesinde, istirahat döneminde yeterli kan basıncı düşüşünün olup olmadığının belirlenmesinde ve antihipertansifler için tedavi etkinliğinin

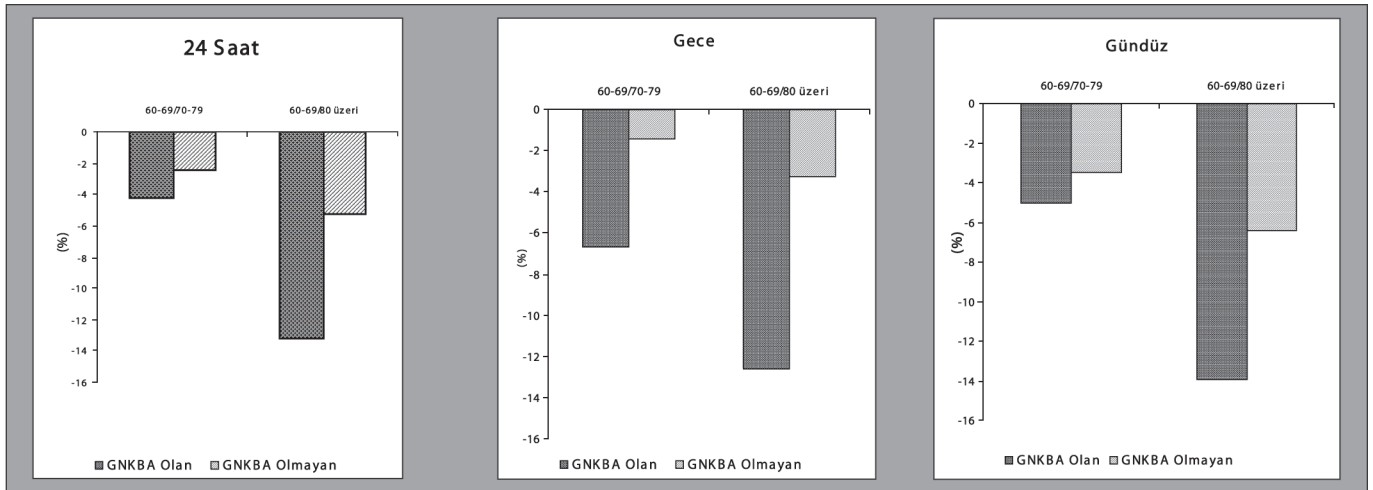
değerlendirilmesinde kullanımları giderek artmaktadır. Sayılan yararlarının dışında, AKBM kayıtlarının ofis ölçümlerine nazaran hipertansif hedef organ hasarı ile daha uyumlu olduğu da bildirilmiştir<sup>3</sup>.

Ambulatuvar kan basıncı monitörleri ile elde edilen kayıtlara göre, hem normotansif hem de hipertansif bireylerde kan basıncının 24 saatlik (sirkadian) bir değişim gösterdiği, kişilerin aktivite periyodları sırasında yüksek, istirahat dönemlerinde ise düşük olduğu bilinmektedir. Kan basıncının bu günlük ritmi ilaç tedavisinden de etkilenmemektedir. İstirahat döneminde sistolik kan basıncı ortalamasının, gündüz ortalamasının %10-20’si kadar azalması normal kabul edilmekte ve bu kişilere “dipper” (GNKBA Olan) adı verilmekte, %10’dan daha az azalma gösterenler “non-dipper” (GNKBA Olmayan), %20’den fazla azalma gösterenler ise “süper-dipper” olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>4,5</sup> Hipertansif GNKBA olmayanlarda hipertansiyona bağlı hedef organ hasarının diğer hipertansiflere nazaran daha ciddi olarak gerçekleştiği ve kendi başına mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu tanımlanmıştır.<sup>6-8</sup> Yaşlanma ile kan basıncının gece düşüşü miktarının azaldığı bildirilmiştir.<sup>9</sup> Çalışma grubumuzun %80’i gece normal kan basıncı azalması olmayan tedavi altındaki hipertansif kişilerden oluşmaktadır.

Yaşlanmaya paralel olarak kan basıncı profilinde değişiklik olup olmadığını inceleyen çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Bunların bazılarında özellikle diastolik kan basıncının değişmediği ileri sürülse de, genellikle ateroskleroz gelişimi ve refleks kontrol mekanizmaların zayıflaması sonucu yaşlanmaya paralel olarak kan basıncının arttığı bildirilmektedir.<sup>10-12</sup> Diğer taraftan 80 yaşın üstündeki kişilerde, daha genç yaş gruplarına nazaran kan basıncının anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmektedir.<sup>13-15</sup>

Çalışmamızda kişiler 60-69, 70-79 ve 80 yaş üstü olarak gruplandırılmıştır. 24 saatlik, istirahat dönemi ve aktivite dönemi kan basıncı ortalamaları yaş gruplarına göre ayrı ayrı karşılaştırıldığında, yaşa bağlı bir azalma bulunduğu açıkça görülmektedir. Örneğin, gece normal kan basıncı azalması olanlar yaş gruplarına göre incelenirse yedinci dekada gündüz kan basıncı ortalamasının altıncı dekada nazaran %5, sekizinci dekada ise yedinci dekada nazaran %9,4 daha az olduğu saptanmıştır. Yaş gruplarına göre göre kan basıncı ortalamalarındaki azalmalar Grafik 1’de verilmiştir.

Gece normal kan basıncı azalması olanlar ve olmayanlar yaş gruplarına göre azalma oranı açısından incelendiğinde önemli farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Örneğin, GNKBA olan hipertansiflerde 24 saatlik sistolik kan basıncı ortalamaları 80 ve üstü yaş grubunda 60-69 yaş grubuna nazaran %13,5 kadar azalırken, GNKBA olmayanlarda bu azalma aynı yaş grupları arasında sadece %4,9 kadardır (Grafik 1).

**Grafik1.** 60-69 Yaş Grubuna Göre Sistolik Kan Basıncındaki Azalma (%)

AKBM kayıtlarına göre istirahat döneminde normal kan basıncı azalması olmayanlar açısından önemli bir klinik durum “gece hipertansiyonu”dur. Gece hipertansiyonu istirahat dönemindeki sistolik kan basıncı ortalamasının 125 mm Hg’ye eşit veya daha yüksek olması olarak tanımlanmaktadır ve bu kişilerde kardiyovasküler olaylar açısından bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.<sup>16,17</sup>

Genellikle yaşlı kişilerde nokturnal hipertansiyon sıklığı fazladır. Ancak, sağlıklı normotansif bir grubun incelendiği bir çalışmada 100-106 yaş grubunda daha genç yaş gruplarına nazaran nokturnal hipertansiyonun çok daha az görüldüğü bildirilmiştir.<sup>15</sup> Son zamanlarda, nokturnal hipertansiyonun önlenmesi yani sistolik kan basıncında gece düşüşünün gerçekleşmesi önemli bir tedavi hedefi olarak gösterilmektedir.<sup>18</sup>

Yaşlı hipertansiflerde, sistolik kan basıncının sabah artışı (eğimi), gece kan basıncının düşüşü ve sessiz infarktlerden bağımsız olarak strok riskiyle ilişkilidir.<sup>19,20</sup> Kan basıncının sabah artışının ve gece düşüşünün hızlı olması (yani eğimin büyüklüğü) kan basıncındaki gece-gündüz farkını artırır. Her iki durumun da serebral hemoraji riskinin artışıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>21</sup> GNKBA olmayanlarda olduğu gibi gece düşüşünün az olması sol ventrikül hipertrofisi artışıyla birliktelik göstermektedir ve hipertansiyonun indüklediği kalp ve damar olayları için de bir gösterge olarak kabul edilmektedir.<sup>22,23</sup> Kan basıncında gözlenen gece düşüşünün ırklar arasında farklılık gösterdiği ve bunun da yaşam süresini etkilediği düşünülmektedir.<sup>24</sup>

Çalışmamızın sonuçlarına göre GNKBA olanlar ve olmayanlarda yaş grupları arasında sabah artış eğimi açısından fark bulunmazken, her yaş grubunun GNKBA olanlar ve olmayanları arasında anlamlı fark bulunmuştur (küçükten büyüğe doğru grupların p değerleri sırasıyla: 0,014; 0,037; 0,007). 80 yaş ve üzeri grubunda incelenilen her parametre için GNKBA olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı istatistiksel fark vardır.

Kardiyovasküler sisteme ilişkin fonksiyonların zaman-sal özelliklerinden dolayı miyokard infarktüsü, ani kardiyak ölümler ve serebral hemoraji gibi bazı kardiyovasküler ve se-

rebrovasküler olaylar özellikle sabahın erken saatlerinde daha sık gözlenmektedir.<sup>25-28</sup> Bu risk artışının nedenleri arasında; sabah erken saatlerde otonom sinir sisteminin aktivitesinin yüksek olması,<sup>29</sup> çözünebilir interselüler adezyon molekülleri ve E-selektin’in günüci ritimleri,<sup>30</sup> koagülasyon ve fibrinolitik aktivite ritimlerine bağlı tromboemboli riski<sup>31,32</sup> sayılabilir.

Sabah saatlerinde kan basıncındaki hızlı artışlar serebrovasküler olaylar ve ani ölümler açısından, gece düşüşlerindeki hızlı düşüşler ise hayati önemi olan organların beslenmesi açısından önemli risk oluşturmaktadır. Sonuç olarak, kan basıncı profilindeki gece azalmasının boyutu kardiyovasküler riskler açısından önemlidir ve de kişinin GNKBA olmasını veya olmamasını tanımlayan gece azalmasının miktarıyla birlikte, gece azalmasının veya sabah artışının hızlarını belirleyen “eğim” parametresi de değerlendirilmelidir.

*Yazışma Adresi: Elif Hilal VURAL*

Gazi Üniv. Tıp Fak.  
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
Tel: 0312 202 46 99  
E-mail: ehvural@gazi.edu.tr

**KAYNAKLAR**

- 1) The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) Hypertension 2003; 42: 1206-1252
- 2) Fisher NDL, Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: (Eds) Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill, USA 2005, P: 1463-1470.
- 3) Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring in clinical practice. Clin Cardiol 1991; 14: 557-562.
- 4) Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: (Eds) Redfern PH, Lemmer B. Handbook of Experimental Pharmacology, Physiology and Pharmacology of Biological Rhythms. Springer-Verlag, Berlin, 1997, Vol 125, P: 251-297.
- 5) Kario K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. Hypertension 2001; 38: 852-857.
- 6) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. Lancet. 1988, 13;2 (8607): 397.
- 7) Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation 1990; 81: 528-536.
- 8) Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. J Hypertension 1992; 10: 875-878.
- 9) O'Sullivan C, Duggan J, Atkins N, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in community-dwelling elderly men and women, aged 60-102 years. J Hypertens 2003; 21: 1641-1647.
- 10) Mos L, Vriz O, Martina S, et al. Twenty-four-hour blood pressure in three age groups of hypertensive subjects during daily activity. J Hypertension 1993; 11 (suppl 5): 296-297.
- 11) Lábrová R, Honzиковá N, Maděrová E, et al. Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. Physiol Res 2005; 54: 593-600.
- 12) O'Brien E, Murphy J, Tyndall A, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in men and women aged 17 to 80 years: the Allied Irish Bank Study. J Hypertens 1991; 9: 355-360.
- 13) Franklin SS, Won Gustin IV, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation 1997; 96: 308-315.
- 14) Staessen JA, Bideaniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. Hypertension 1997; 29: 30-39.
- 15) Bertinieri G, Grassi G, Rossi P, et al. 24-hour blood pressure profile in centenarians. J Hypertension 2002; 20: 1765-1769.
- 16) Grote L, Mayer J, Penzel T, et al. Nocturnal hypertension and cardiovascular risk: consequences for diagnosis and treatment. J Cardiovasc Pharmacol 1994; 24 (Suppl 2): 26-38.
- 17) Fagher B, Valind S, Thulin T. End-organ damage in treated severe hypertension: close relation to nocturnal blood pressure. J Hum Hypertens 1995; 9: 605-610.
- 18) Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. Adv Drug Deliv Rev 2007; 59: 904-922.
- 19) Kario K, Pickering TG, Umeda Y, et al. Morning Surge in Blood Pressure as a Predictor of Silent and Clinical Cerebrovascular Disease in Elderly Hypertensives. Circulation 2003; 107: 1401-1406.
- 20) Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. Can J Cardiol 2007; 23: 132-138.
- 21) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline the Ohasama Study. Hypertension 2006; 47: 149-154.
- 22) Morfis L, Butler SP, Shnier RC, et al. Nocturnal blood pressure predicts left ventricular mass index in normotensive elderly. Blood Press 2002; 11: 18-21.
- 23) Iida T, Kohno I, Fujioka D, et al. Blunted reduction of pulse pressure during nighttime is associated with left ventricular hypertrophy in elderly hypertensive patients. Hypertens Res 2004; 27: 573-579.
- 24) Kawamura H, Jumabay M, Mitsubayashi H, et al. 24-hour blood pressure in Uyghur, Kazakh and Han elderly subjects in China. Hypertens Res 2000; 23: 177-185.
- 25) Muller JE, Stone PH, Turin ZG, et al. The MILLIS study group: circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med 1985; 313: 1315-1322.
- 26) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, et al. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. Circulation 1987; 75: 131-138.
- 27) Smolensky MH. Chronoepidemiology: Chronobiology and epidemiology. In: (Eds) Touitou Y, Haus E: Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Springer-Verlag, Berlin, 1994, P: 658-672.
- 28) Görenek B. Kardiyovasküler Olaylarda Sirkadiyen Ritim. MN Kardiyoloji 1997; 4(3):264-268.
- 29) Gould BA, Raftery EB. Twenty-four-hour blood pressure control: an intraarterial review. Chronobiol Int 1991; 8: 495-505.
- 30) Maple C, Kirk G, McLaren M, et al. A circadian variation exists for soluble levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in healthy volunteers. Clin Sci (Lond) 1998; 94: 537-40.
- 31) Decousus HA, Croze M, Levi FA, et al. Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290: 341-344.
- 32) Walters J, Skene D, Hampton SM, et al. Biological rhythms, endothelial health and cardiovascular disease. Med Sci Monit 2003; 9: 1-8.