

T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ÇIKAN AORT ANEVİZMASI OLAN HİPERTANSİF HASTALARDA
ARTERYEL SERTLİK PARAMETRELERİNİN OSİLOMETRİK
YÖNTEM İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. FEYZA KURT

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ YÜRÜTMENİ

DOÇ. DR. NİLÜFER EKŞİ DURAN

İSTANBUL 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimin boyunca engin bilgi birikimi ve tecrübelerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Bahadır Dağdeviren' e, sayın Prof. Dr. Osman Akdemir' e, sayın Dr. Tayfun Gürol' a, sayın Doç. Dr. Alper Aydın' a, çalışmamın yapılabilmesi için gerekli izinlerin alınması konusunda ve ihtisasım sırasında bana koşulsuz destek veren değerli hocam sayın Prof. Dr. Bekir Yılmaz Cingözbay' a, çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek her an yanımda olan bana akıl veren, eğitimim boyunca yakınlığını ve güvenini her zaman hissettiğim değerli tez danışmanı hocam sayın Doç. Dr. Nilüfer Ekşi Duran' a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım, bana öncülük eden, tıp etiğinden ödün vermeyen, her konuda ufkumu genişleten değerli hocam sayın Yrd. Dr. Mustafa Serdar Yılmaz' e,

Rotasyonlarım sırasında çalışmalarına yön veren, ilgi ve desteklerinden dolayı sayın Prof. Dr. Attila Saygı' ya, Sayın Prof. Dr. Orhan Türken'e, sayın Prof. Dr. Yaşar Tülbek' e, sayın Prof. Dr. Selim Nalbant' a, sayın Doç. Dr. Ender Levent' e, sayın Doç. Dr. Nesrin Sarıman' a, sayın Yrd. Doç. Dr. Gülbüz Sezgin' e, sayın Dr. Eşref Özer' e,

Aynı ekibin bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum sayın Prof. Dr. Harun Arbatlı' ya, sayın Doç. Dr. Uğur Filizcan' a, sayın Op. Dr. Ahmet Özsoy' a, sayın Yrd. Doç. Dr. Olgar Bayserke' ye

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ihtisaslarını tamamlayıp buradan ayrılan ekip arkadaşlarım sayın Dr. Nedim Umutay Sarıgül' e, sayın Dr. Yusuf Selçuk Yıldız' a, sayın Dr. İlkül Demirbaş Yalçın' a, sayın Dr. Işıl Atasoy' a, sayın Dr. Adem Yılmaz' a, sayın Dr. Benay Erden' e, sayın Dr. L. Çağatay Onar' a, birlikte çalışmayı keyifli bir deneyim olarak yaşadığım sayın Dr. Yetkin Korkmaz başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Acı tatlı bir çok anı benimle paylaşan, özellikle tezime olan katkılarından dolayı sevgili Seda Narinç, Ayten Yağcıoğlu, Nurcan Küçükali, Songül Saygın, Sevilay Kırbaçoğlu, Sibel Araz, Emine Tanrıku, Duygu Ay, Tuğba Üstündağ, Sedat Ulucan, Mustafa Yeğin başta olmak üzere kardiyoloji servisi, koroner yoğun bakım ünitesi, kateter laboratuvarı, diğer klinik servislerdeki tüm sağlık personeline,

Çalışmanın istatistiksel analizlerinin yapılmasında büyük yardımları olan canım kardeşim Duygu Ballı' ya,

Hayatımın her döneminde hep yanımda olan ve bana cesaret veren canım aileme...

Bana her zaman destek olan sevgili eşim Murat Kurt' a, yoğun çalışma dönemim boyunca zaman zaman ayrı kaldığım biricik oğlum Kıvanç' a...

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım...

Dr. Feyza KURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMAAR	iv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. AORT ANATOMİSİ	2
2.2. AORT DUVARININ HİSTOLOJİSİ	4
2.3. AORT ANEVİZMALARI	6
2.4. TORAKAL AORT ANEVİZMALARI	7
2.5. HİPERTANSİYON	20
2.6. ARTERYEL SERTLİK	47
3. MATERYAL METOD	66
4. BULGULAR	70
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	78
7. ÖZET	79
8. SUMMARY	80
9. KAYNAKLAR	81
10. ETİK KURUL ONAYI	93

KISALTMALAR

AA	Aort anevrizması
AAA	: Abdominal aort anevrizması
AKBÖ	: Ambulatuvar kan basıncı ölçümü
AF	: Atriyal fibrilasyon
ADA	: Amerika Diyabet Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Aix	: Augmentasyon indeksi
CHEP	: Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı
ASH/ISH	: Amerikan Hipertansiyon ve Uluslararası Hipertansiyon Dernekleri
AoS	: Aort sistolik çapı
AoD	: Aortun diyastolik çapı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan üre azotu
Cm	: Santimetre
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
ECM	: Ekstraselüler matriks
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
ESC/ ESH	: Avrupa Kardiyoloji Derneği/ Avrupa Hipertansiyon Derneği
EVAR	: Endovasküler stent greft replasmanı
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
HT	: Hipertansiyon
GFH	: Glomerüler filtraasyon hızı
JNC	: Amerika kaynaklı Birleşik Ulusal Komite
KB	: Kan basıncı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KV	: Kardiyovasküler

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDS	: Loews-Dietz sendromu
LDL	: Low-density lipoprotein
HDL	: High-density lipoprotein
mm	: Milimetre
mmHg	: milimetre civa
MR	: Manyetik rezonans
MRA	: Mineralokortikoid reseptör antagonisti
NB	: Nabız basıncı
NDH	: Nabız dalga hızı
OH	: Organ hasarı
rPA	: Sağ pulmoner arter
RF	: Risk faktörü
SVH	: Sol ventrikül hipertrofisi
SS	: Standart sapma
SCORE	: Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi
SKB	: Sistolik kan basıncı
TAA	: Torakal aort anevrizması
THPÇ	: Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
USG	: Ultrason
VYA	: Vücut yüzey alanı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YTD	: Yaşam tarzı değişikliği

1. GİRİŞ

Büyük arter patolojileri kardiyovasküler mortalite ve morbiditede önemli yer tutar. Günümüzde ateroskleroz gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin patolojik olarak başlangıcı ve ilerlemesi tam olarak anlaşılamamıştır. Ateroskleroz gelişiminin ve çoğu kardiyovasküler risk faktörünün sinsi özellikte olmasından dolayı, arteriyel değişikliklerin, fonksiyonel veya yapısal lezyonların erken tanınması, klinik komplikasyonlar açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Aort anevrizması yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir hastalıktır. Bu sebeple bu gruptaki hastalar belirli aralıklarla takip edilir. Takipte anevrizma çapı ve yıllık artış oranı çok önemlidir. Buna göre hastaların takip ve tedavisi planlanır. Tek başına çap ölçümü rüptür riskini tahmin etmede yarılmayabilir.

Arteriyel sertlik arteriyel sistemin bölgesel veya lokal segmentlerinin tamponlama özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Arteriyel sertliğin temel parametreleri nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksidir (Aix). Arteriyel sertlik arttıkça NDH artar, nabız dalgası aort köküne normalden erken döner. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (NB) artar. Aort NB arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aort NB, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu artırır. Bu eninde sonunda ventriküler ve arteriyel hipertrofi ve fibrozise yol açar. Arteriyel sertlik arttıkça aort NDH, aort Aix ve santral NB artmaktadır.

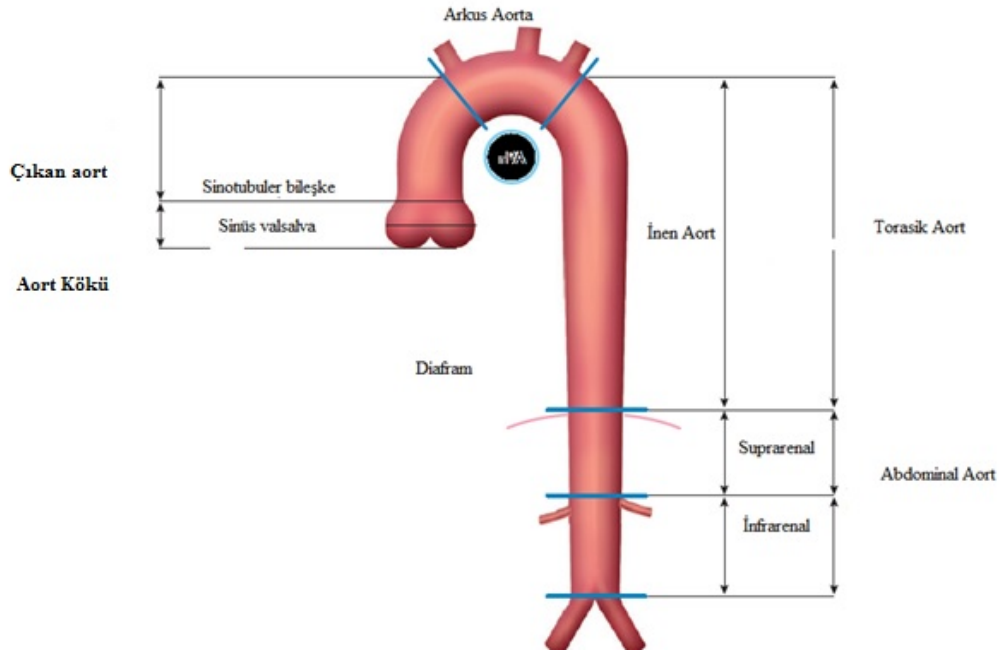
Bugüne kadar yapılan çalışmalarda daha ziyade abdominal aort anevrizması ve arteriyel sertlik ilişkisine bakılmıştır. Bildiğimiz kadarıyla çıkan aort anevrizması olanlarda arteriyel sertliğin hangi yönde etkileneceği konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Çalışmamızda çıkan aort anevrizması olan hastalarda osilometrik bir yöntem olan Mobil-o-Graph cihazı ile aortun sertlik parametreleri ölçülmesi amaçlanmıştır. Dolayısıyla invaziv olmayan bir method ile arteriyel sertliğin erken tespit edilmesi sağlanabilir. Bu da komplikasyon gelişiminin engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AORT ANATOMİSİ

Oksijenlenmiş kanı tüm vücuda dağıtan aorta, sol ventrikül tabanından çıkarak sistemik dolaşımın ana arteriyel ağacını oluşturur. Aort, sol ventrikülden çıktıktan sonra yukarıya yönelir, sola doğru ark yapar. Daha sonra toraksın içine inmeye başlar, bu seyri sırasında kolumna vertebralisin solunda kalır. Diyaframdaki hiatus aortikus' u geçerek abdominal boşluğa girer. Dördüncü lomber vertebra düzeyinde sağ ve sol kommon iliyak arter olarak iki dala ayrılır (şekil 1). Anatomik olarak aort; çıkan aort, arkus aorta, inen aort (torasik ve abdominal) olarak incelenebilir(1) (tablo 1).



Şekil 1: Aort bölümleri ve dalları rPA: sağ pulmoner arter (2)

Çıkan Aort	<ul style="list-style-type: none"> • Sol ana koroner arter • Sağ ana koroner arter
Arkus Aorta	<ul style="list-style-type: none"> • Brakiosefalik arter • Sol ana karotis arter • Sol subklaviyan arter
İnen Aort (Torasik bölüm)	<ul style="list-style-type: none"> • Posterior interkostal arter • Subkostal arterler • Bronkial arterler • Özofageal arterler • Perikardiyal arterler
İnen Aort (Abdominal bölüm)	<ul style="list-style-type: none"> • İnferyer frenik arter • Çölyak trunkus (Sol gastrik arter, splenik arter, ana hepatik arter) • Orta suprarenal arter • Süperior mezenterik arter • Renal arterler • Testiküler veya ovarian arterler • İnferyer mezenterik arter • Lomber arterler • Ana iliyak arterler • Orta sakral arter

Tablo 1: Aort bölümleri ve dalları(2).

1) Çıkan Aort

Çıkan aort sol ventrikül tabanından köken alır. Çıktığı yerdeki hafif genişlemeye sinüs valsalva adı verilir. Valsalva sinüsleri, aortik kökün genişlemiş bölgeleridir ve aortik kökün en geniş alanını oluştururlar. Semilunar kapakların tutunma yerleri ile sinotübüler bileşke arasında yer alırlar. Valsalva sinüsleri ait oldukları liflete veya koroner arter orjinlerine (sol, sağ veya non-koroner sinüs olarak) göre isimlendirilirler. Valsalva sinüsleri, koroner arter çıkışlarını desteklerler. Aortik kökün en distal bölümü sinotübüler bileşkedir. Aort kapak liflerinin komissürlerinin tutunduğu, bu yolla kapak lifletlerini destekleyen ve sinüs valsalvalar ile çıkan aortayı ayıran ring şeklindeki yapıdır.

2) Arkus Aorta

Arkus aorta, çıkan aortun devamıdır ve üst mediastende yer alır. Superior mediastinum; arkus aortanın başlangıç ve bitişini oluşturan seviyelerin birleştirilmesi ile oluşturulan hayali çizginin üst kısmını oluşturur. Bu hayali çizginin alt kısmı inferior mediastinumdur ve ön, orta ve arka mediastinum kısımlarına ayrılır. Arkus aortadan sırasıyla brakiosefalik arter, sol ana karotis arter, sol subklaviyan arter olmak üzere üç dal çıkar. Sağ subklaviyan arter ve sağ kommon karotis arter ise brakiosefalik arterden ayrılır.

3) İnen Aorta (Torasik Bölüm)

İnen aorta arka mediastende yer alır 4. torakal vertebra korpusunun sol alt kenar hizasından başlayarak, vertebral kolonun sol ön yanında aşağıya doğru uzanır. Aşağıya doğru indikçe mediale doğru yönelir ve vertebral kolonun ön yüzüne geçer. İnen aort torakal seyri sırasında toraks duvarına ve toraks boşluğundaki organlara dallar verir. Genellikle dokuz çift posterior interkostal arter, subkostal arterler, bronkial arterler, özofageal arterler, perikardiyal arter dallarını verir.

4) İnen Aorta (Abdominal Bölüm)

İnen aorta 12. torakal vertebranın alt sınırı seviyesindeki diyaframın aort açıklığından (hiatus aortikus) geçerek abdomene girer. Buradan sonra abdominal aorta adını alır. İnfierior frenik arter, çölyak trunkus (sol gastrik arter, splenik arter, ana hepatik arter), orta suprarenal arter, superior mezenterik arter, renal arterler, testiküler veya ovarian arterler, inferior mezenterik arter, lomber arterler, ana iliyak arterler, orta sakral arter dallarını verir.

2.2. KAN DAMARLARININ VE AORT DUVARININ HİSTOLOJİSİ

Kan damarlarının duvarlarının temel yapı elemanları başta endotel hücreleri ve düz kas hücreleri olmak üzere hücreler ve elastin, kollojen ve glukozaminglikanlardan oluşan ekstrasellüler matriksdir.

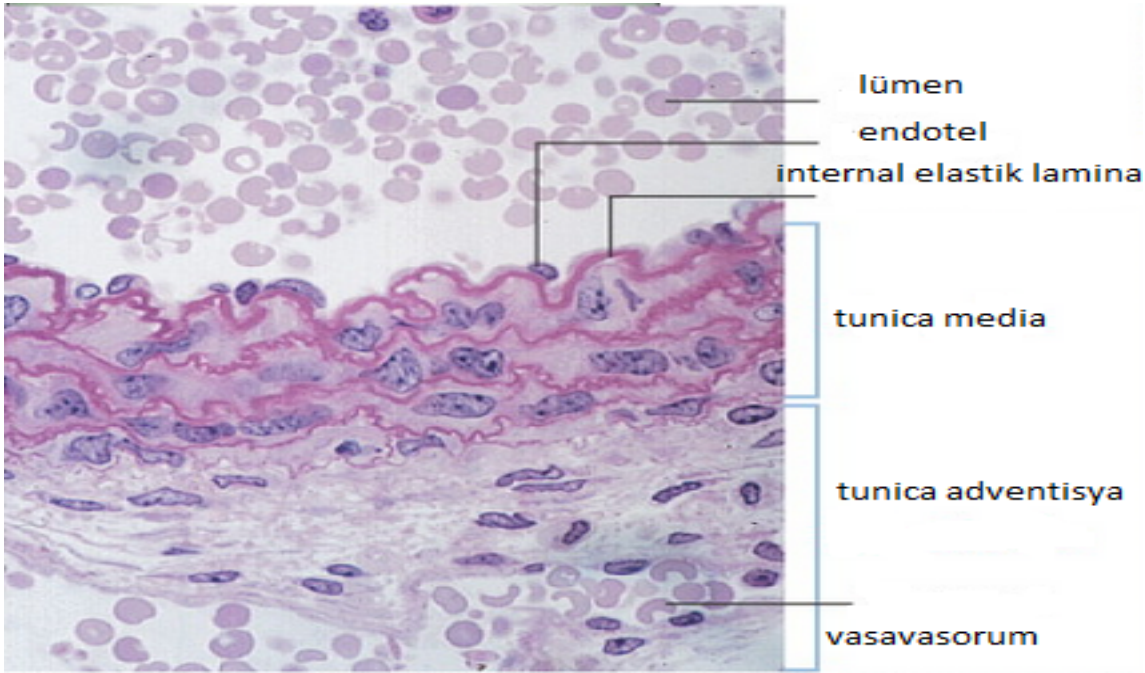
Boyutlarına ve yapısal özelliklerine göre arterler üç gruba ayrılır.

1. Büyük veya **elastik** arterler (aorta, pulmoner arter, brakiosefalik arter, subklaviyan, kommon karotis ve iliyak arterler)
2. Orta çaplı **müsküler** arterler (aortanın diğer dalları, ör:koroner veya renal)
3. **Küçük arterler ve arterioller** (organ ve dokuların arasında yerleşmiş olanlar)

Elastik arterlerde, elastik fibrilden zengin media sistolde genişler; damar duvarının diastolde geri çekilmesi kanı periferel vasküler sistem içerisinde ileri doğru iter. Müsküler arterler, küçük arterler ve arteriollerde media tabakası düz kas hücrelerinden zengindir. Bu damarlarda bölgesel kan akımı ve kan basıncı, düz kas hücrelerinin kasılması veya gevşemesi aracılığı ile lümen boyutlarında oluşan değişikliklerle düzenlenir.

Arterlerin duvarını içten dışa;

1. **Tunika intima**
2. **Tunika media**
3. **Tunika adventisya** olmak üzere üç tabaka oluşturur(Resim 1).



Resim 1: Kan damarlarının histolojisi (3)

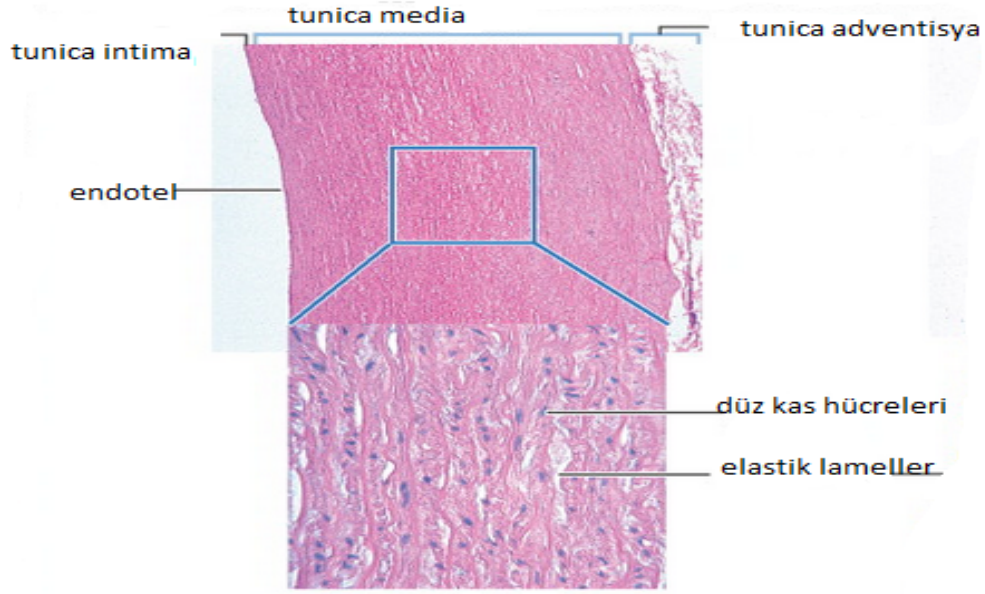
1) Tunika İntima

Kanla doğrudan temas eden kısımdır(4). Normal arterlerde, intima tek kat endotel hücreleri ile altında ince bir subendotelyal bağ dokudan oluşur. İntima tabakası, media tabakasından internal elastik lamina denilen yoğun elastik membran ile ayrılır. Tunika intima, ince bir tabakadır.Yaşlandıkça lipid birikimine bağlı olarak kalınlığı artar(5).

2) Tunika Media

Damar lümeninin kenarındaki media tabakasının düz kas hücreleri oksijen ve gerekli besinleri internal elastik laminadan difüzyon ile alırlar. Ancak, lümeden difüzyon büyük ve orta çaptaki arterlerdeki media tabakasının dış kısmı için yetersizdir. Büyük ve orta çaplı arterlerde bulunan vasa vasorum adı verilen küçük arterioller sayesinde besin ve oksijen sağlanır. Arterlerin çoğunda media tabakası eksternal elastik lamina ile belirlenir. Damarın kalbe yakınlığı ve dolayısıyla basınç değişimlerine vereceği yanıtı bağlı olarak meydana gelen yapısal değişimler, damarların birbirinden farklı duvar yapısına sahip olmasına yol açar (4). Aort kalbe yakınlığı nedeniyle yüksek basınç değişimlerine maruz kalan vücudun en geniş çaplı arteridir. Duvarı tunika media tabakasındaki elastin lamellerinin zenginliği nedeniyle elastik arter olarak adlandırılır(6). Aort duvarının en kalın tabakasıdır. Yapısında elastin ve kollajen lifleriyle düz kas hücreleri bulunur. Aortun elastik arter olarak

adlandırılmasının nedeni bu tabakadaki yoğun elastin lamellerden kaynaklanır. Aortun en kalın olduğu bölüm çıkan aortadır.



Resim 2: Aort duvarının histolojisi(3).

3) Tunika Adventisya

Medianın dış kısmında bulunan sinir lifleri ve vasa vasorumu içeren bağ dokusuna adventisya denir.

2.3. AORT ANEVİZMALARI

“Aort anevrizması” aort duvarının bütün tabakalarını içeren ve aortanın herhangi bir yerinde lokalize olmuş genişlemelerdir. Aort ve aort kökü çapları hasta yaşı ve vücut boyutlarına göre değişiklikler göstermektedir. Verilen normlara göre, aort çapının %50’ den fazla genişlemesi anevrizmal genişleme tanımına girer. Farklı anevrizma türleri birbirinden ayrılmalıdır.

Anevrizmalar,

1. Yerleşim yeri
2. Şekilleri
3. Morfolojileri
4. Etiyolojilerine göre sınıflandırılabilir.

Yerleşim yerine göre **torakal (TAA)** ve **abdominal aort anevrizmaları (AAA)** olarak iki grupta incelenebilir. Hastalık aortun bir bölümünde bulunabildiği gibi birçok bölümünde

de bulunabilir. Son serilerde, AAA olan ve çoğunluğunu kadın ve yaşlıların oluşturduğu hastaların % 27' sinde TAA da saptanmıştır(7). **Fuziform** (simetrik dilatasyon) ya da **sakküler** (asimetrik) şekilli olabilir. Morfolojik olarak **gerçek anevrizma** ve **psödoanevrizma** olarak ikiye ayrılır. Gerçek anevrizma damar duvarındaki genişlemeye bağlı olarak iç lümen genişlemesini ifade eder. Psödoanevrizma, damar duvarının tüm katmanlarının yırtılması ve aortun iç lümeniyle bağlantılı bir dış kese oluşmasına bağlı olarak meydana gelen lümen genişlemesi olarak tanımlanabilir. Etiyolojik olarak **genetik ile ilişkili hastalıklar, dejeneratif, mekanik, inflamatuvar, infeksiyöz** nedenler sıralanabilir.

2.4. TORAKAL AORT ANEVİRİZMALARI

Aort Segmenti	Ortalama Aort çapı(cm)	Ortalama Aort uzunluğu(cm)
Çıkan aort	3	5
Arkus aort	2.5-3.5	4
İnen Aort	2.3-2	Belirsiz
Torakoabdominal aort	1.7-2.6*	Belirsiz

Tablo 2: Aort çapı normal değerleri, anevrizma görülme sıklığı (*erkeklerde kadınlara göre ortalama 2 mm fazla olabilir(8)).

2.4.1. HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Torakal aort beş farklı tabakadan oluşur. En içte endotel hücrelerinden oluşan tunika intima bulunur. Tunika intima ile media arasında elastik liflerden oluşan internal elastik lamina mevcuttur. Tunika media aort duvarına şeklini vermekte olup konsantrik elastik doku, proteoglikan ve düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Eksternal elastik lamina dışında tunika adventisya bulunur. Tunika adventisya güçlü kollajen ve elastik lifler içermektedir.

Aort hastalıklarının patolojisinde 4 farklı sebep bulunmaktadır.

- Elastik liflerin kaybı (Medial dejeneratif hastalık)
- Düz kas hücrelerinin kaybı (medial nekroz)
- Ateroskleroz (genelde medial dejeneratif hastalık üstüne eklenir)
- Kronik inflamatuvar değişiklikler

2.4.2. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Torakal aort anevrizmalarının insidansı ABD' de 5-10/100000 olduğu bilinmektedir(9). Hastalığın en sık rastlandığı yaş erkeklerde 65, kadınlarda ise 77 yaş olarak bulunmuştur. Abdomial aorta anevrizmalarından daha seyrek rastlanır, ancak görülme sıklığı artmaktadır. Bunun sebebi ekokardiyograflerin ve kesitsel görüntülemenin artık daha sık yapıyor olmasıdır. Yaşlı popülasyonda erkeklerde daha sık görülmesine rağmen abdominal anevrizmalar gibi hiçbir durumda kadınlarda daha sık görülmez. Torakal anevrizma en çok aort kökü ve çıkan aortta (% 60) görülür. Bunu inen aort (% 35) takip eder. En nadir olarak arkus aortada(<% 10) görülür. Abdominal aort anevrizması olan hastalarda torakal aort anevrizması % 20-27 olduğu gösterilmiştir.(7, 10) Aynı şekilde abdominal aort anevrizması ve periferik arterlerdeki anevrizmaların birlikteliği de nadir değildir. İliyak arterlerdeki anevrizmalar aortun görüntülenmesi sırasında kolaylıkla saptanabilir. Fakat popliteal arter anevrizmaları atlanabilir. Buna bağlı olarak AAA tespit edilen olgularda periferik arter anevrizmalarını tarama amacıyla dubleks ultrason (USG) yapılabilir. Bu birliktelik torakal aort anevrizmalarında daha nadirdir. Böylece aortun herhangi bir bölümünde anevrizma saptandığında aortun tüm bölümlerinin ve aort kapağın değerlendirilmesinin önemi vurgulanmalıdır. İkinci önemli nokta aort anevrizması olan hastalarda kardiyovasküler risk daha yüksektir. Bu anevrizmanın kendisinden değil; sigara, hipertansiyon, inflamasyon gibi ortak risk faktörlerinden kaynaklanır. Nitekim AAA olanlarda gelecekte kardiyovasküler olaylar ve toplam 10 yıllık mortalitenin anlamlı olarak daha yüksek çıktığı gösterilmiş ve artan aort çapının subklinik aterosklerozun göstergesi olabileceği fikri öne sürülmüştür(11). Buna göre kardiyovasküler hastalıklardan genel korunma prensipleri bu olgularda da dikkate alınmalıdır.

Anevrizmalar fuziform ya da sakküler şekilde olabilmekle birlikte daha sık olarak fuziform şekillidir. Sakküler anevrizmalara daha nadir rastlanır, genelde enfeksiyöz orijinli ve sıklıkla çıkan ya da arkus aortada yerleşirler.

Çıkan aortu ilgilendiren anevrizmal genişlemeler aort kapağı anatomik olarak normal de olsa, genellikle aort kapak yetersizliği ile sonuçlanır. Torakal aort anevrizması olan vakalar sıklıkla asemptomatiktir. Başka bir sebeple fizik muayene yapılırken ya da görüntüleme teknikleri sayesinde saptanırlar. Özellikle Marfan sendromu vakalarının birinci derece yakınlarının tarama programına alınması asemptomik olabilen anevrizmaların saptanmasında çok önemlidir. Nadir de olsa torakal aort anevrizmaları çevre organlara bası bulgularıyla da karşımıza çıkabilir.

Çıkan aort anevrizmalarında tehlike spontan rüptür veya diseksiyon riskidir. Çıkan aort çapı >60mm, inen aort çapı >70 mm iken bu risk de hızla artar(12). Genetik faktörlerle ilişkili TAA' ları 2.1 mm/yıl büyüme hızına sahiptir. Sendromik hastalıklarda büyüme hızı değişken olabilir. Marfan sendromunda 0,5-1 mm /yıl büyüme beklenirken, Loeys-Dietz sendromunda 10 mm /yıl büyüme olabilir(13-16).

Büyüme hızını ve rüptür riskini artıran diğer faktörler, hipertansiyon, sigara, kadın cinsiyet, KOAH, aile öyküsü olarak sıralanabilir(15,17).

2.4.3. ETİYOLOJİ

Torakal aort anevrizmalarının etiyojileri tablo 3'te verilmiştir.

Genetik faktörlerle ilgili hastalıklar <ol style="list-style-type: none">1. Turner sendromu2. Marfan sendromu3. Ehlers-Danlos sendromu4. Loeys-Dietz sendromu5. Arteriyel tortüozite sendromu6. Anevrizma-osteoartrit sendromu7. Biküspit aort kapak8. Noonan sendromu9. Alport sendromu
Dejeneratif <ol style="list-style-type: none">1. Ateroskleroz2. Hipertansiyon
Aortit <ol style="list-style-type: none">1. İnfeksiyöz olmayan nedenler<ul style="list-style-type: none">❖ Takayasu arterit❖ Dev hücreli arterit❖ Behçet hastalığı❖ Juvenil romatoid artrit❖ Ankilozan spondilit❖ Reiter sendromu❖ Psöriatik artrit❖ Kawasaki hastalığı❖ Polikondritler❖ İdiopatik aortit❖ Sarkoidoz❖ Cogan sendromu2. İnfeksiyöz nedenler<ul style="list-style-type: none">❖ Mikotik anevrizmalar(salmonella, H.influenza, Stafilokok suşları, streptokok suşları...)❖ Sifiliz❖ HIV❖ M. tuberkülozis

❖	Niesseria
❖	Kandida
❖	Aspergilloz
Mekanik	
1.	Travma
2.	Kronik aortik diseksiyon

Tablo 3: Torakal aort anevrizmalarında etiyojoloji (18)

- **Genetik faktörlerle ilişkili hastalıklar**

1) Turner Sendromu

Turner sendromlu hastalarda %75 oranda kardiyovasküler anormallikler görülmektedir. Biküspit aort kapak , aort koarktasyonu, aort anevrizması ve sistemik hipertansiyon genel popülasyondan daha sık görülmektedir. Anevrizmalar sıklıkla büyük arterlerde dir. Aort diseksiyon ihtimali yüksek olan bu grup hastalarda kardiyovasküler sistemi görüntülemek önem taşır. Transtorasik ekokardiyografi(EKO) ve manyetik rezonans(MR) görüntüleme de kullanılan iki önemli tetkiktir. Bu yüzden düşük riskli hastalar 3- 5 yılda bir transtorasik EKO, orta riskli olanlar 3-5 yılda MR ile , yüksek risk taşıyanlar ise 1-2 yılda MR ile taranmalıdır.

2) Marfan Sendromu

Marfan sendromu, otozomal dominant geçişli, kromozom 15 üzerinde fibrillin gen (FBN1) mutasyonu sonucu ekstrasellüler mikrofibrillerde glikoprotein anormalliklerine neden olarak gelişen kardiyovasküler, iskelet ve oküler sistem anormallikleri ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır(19). Marfanlı hastaların aort duvarlarının histoloji incelemesinde elastik dokunun mediyal dejenerasyonu ve aort duvarı düz kas hücrelerinin nekrozu vardır(20).

İnsidansı 100000’de 4 ile 17 arasında değişmektedir(21,22). Hastalık tipik olarak proksimal aortada ilerleyici genişleme ve buna sekonder gelişen diseksiyon ve rüptür nedeniyle ölümlere neden olur. Aort anevrizması ve beklenmeyen anevrizma rüptürü, bu sendromun önemini artıran hayatı tehdit edici bileşenidir. Hastalığın kardiyovasküler tutulum sonucu yaşam beklentisini 40 yıl ve altına indirdiği bilinmektedir(22). Yaşam süresinin uzaması kardiyovasküler patoloji komplikasyonlarının kontrol edilmesine veya önlenmesine bağlıdır. Tipik olarak aorttaki dilatasyonun progresyonu valsalva sinüslerinin dilatasyonunu takiben, sinotübüler bileşkenin dilatasyonu ve daha sonra çıkan aort ve arkusun dilatasyonu şeklinde seyreder. Seyrek olarak, distal torasik aorta veya abdominal aorta ilk olarak anevrizmal tutulum gösterebilir. Marfan sendromlu hastalarda aort çapı ne olursa olsun diseksiyon riski her zaman vardır. Aort diseksiyonu gelişme riski özellikle aile hikayesi

pozitif olan hastalarda daha fazladır(19). Anlamli aort dilatasyonu olmayan hastalarda da aort diseksiyonu gelişebilir(23). Bu hastaların bir özelliği de diseksiyonun ağrısız gelişebilmesidir. Teşhis için Gent kriterleri kullanılmaktadır(22). Aynı zamanda Marfan sendromunda bu kardiyovasküler bulgular ile birlikte oküler, pulmoner, iskelet-kas sistemine ve santral sinir sistemine ait anormallikler bulunabilir.

3) Ehler-Danlos Sendromu Tip IV ya da Vasküler Tip

Ehlers Danlos sendromu tip IV konnektif dokunun kollagen ve elastik fibrillerin defektli olması ile karakterize; otozomal dominant geçiş gösteren nadir bir hastalıktır. COL3A1 geninde mutasyon, Tip 3 prokollojen anormalliklerine neden olur. Tanı klinik bulgular, görüntüleme teknikleri ve COL3A1 gen mutasyonunun gösterilmesi ile konulur. Genel klinik özellikleri aort anevrizması, hiperelastik ve frajil deri, cerrahi yaraların geç iyileşmesi, sütürlerin açılması ve kağıt şeklinde skar dokusu oluşması, cildin erken yaşlanması; mavi sklera, hipertelorizm, eksoftalmi, karakteristik yüz görünümü (yarasa tipi kulak ve kemerli burun), diyafram hernisi olarak sıralanabilir(24,3).

Kolon, uterus ve kan damarlarının ani rüptürüne bağlı Ehler-Danlos sendromu Tip IV hastalarının mortalite oranları belirgin derecede artmıştır(25).

Sıklıkla torakal ve abdominal aort, renal , mezenterik, iliyak ve femoral arterler, karotis ve vertebral arterler gibi anatomik olarak büyük ve orta boy arterleri tutar. Bugünkü bilgimizle TAA hangi boyuta geldiğinde girişimsel tedavi uygulanmalıdır sorusunun cevabı tartışmalıdır.

4) Loeys-Dietz Sendromu(LDS)

İlk olarak 2005 yılında tanımlanan bu yeni bağ dokusu hastalığı iskelet, oküler ve kardiyovasküler sistemin etkilendiği otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır (26). Bu sendrom klinik olarak LDS tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır. LDS hastalarının yaklaşık olarak %75'i tipik fasiyal dismorfik görünüme (yarık damak, kraniyosinostoz veya hipertelorizm) sahip LDS Tip 1 hastalarıdır. Bu tipte doğumsal kalp hastalıkları, yapısal boyun anomalileri, hidrosefali, mental retardasyon ve büyüme geriliği görülür. LDS Tip 2'de ise kranyofasiyal etkilenme olmamaktadır. Her iki Tip LDS sendromunda da ciddi derecede arteriyel anevrizmalar görülür. Fakat LDS Tip 1'de hastalar LDS Tip 2'ye göre vasküler hastalıklar açısından daha fazla risk taşımaktadırlar ve bu hastalarda çocukluk çağında sıklıkla aort diseksiyonu ortaya çıkar. Bu yüzden çocuk ve erişkinlerde çıkan aort çapı ≥ 4.2 cm olduğunda

operasyon yapılabileceği uzman görüşü olarak ESC 2014 aort hastalıkları kılavuzunda belirtilmiştir(2).

5) Biküspit Aort

Biküspit aort kapak, en sık görülen (% 1) doğuştan kalp anomalisidir. Birlikte bulunan patolojilerden en önemlilerinden biri çıkan aort dilatasyonudur. Sonuçta oluşan anevrizma, diseksiyon ve rüptür riski açısından ölümcül bir hastalıktır(18). Biküspit aort kapakta aortta genişleme muhtemelen normal popülasyona göre daha yüksektir. Ortalama yıllık aort çapı 0.2- 1.2 mm artar. Biküspid aort kapaklı hastalarda çıkan aort genişlemesi hakimdir ve sinüs valsulalarda daha çok genişleme yapan Marfan sendromundan bu noktada ayrılır(16). Daha genç yaşta diseksiyon ve rüptürle sonuçlanır. Buna ilaveten aort anevrizması, aort darlığı ve aort koarktasyonun eşlik etmesinden dolayı bu hastaların takibi önem kazanmaktadır.

• Dejeneratif zeminde torakal aort anevrizmaları

1) Ateroskleroz

Yaygın ateroskleroz aort duvarının medial tabakasında elastik liflerde ve düz kaslarda hasara neden olarak, aortanın zayıflamasına ve anevrizma gelişimine yatkın hale getirir. Ateroskleroz, kistik medial dejenerasyon veya annuloaortik ektazide gelişen düzgün füziform genişlemeden ziyade, düzensiz, füziform veya sakküler anevrizmalara neden olur. İnen aort anevrizmalarında etyolojide baskın bir rolü varken çıkan aorta anevrizmalarının nadir sebeplerindedir. Tipik olarak sol subklaviyan arterin hemen distalinden orijin alırlar. Normal çıkan aort sistolde enerjinin depolandığı, diastolde ise akımı arttırmak için bu enerjinin serbest bırakıldığı elastik bir rezervuar gibi görev gören kompliyen bir arterdir. Çıkan aortun kompliyansı inen aorttan fazladır ve bunun en önemli nedeni de elastik liflerin çıkan aortada daha yoğun bir konsantrasyonda bulunmasıdır. Bu farklılık çıkan ve inen aort da gelişen anevrizmaların etiolojisindeki farklılığı meydana getirir. Çıkan aortadaki anevrizmaların çoğu elastik tabakadaki dejeneratif değişikliklere bağlı iken, torasik aortada gelişenlerin büyük çoğunluğu ateroskleroza bağlıdır(27,28).

2) Hipertansiyon

Kistik medial dejenerasyonun yaşlanma ile bir miktar oluştuğu bilinmektedir. Hipertansiyon birlikteliğinde bu süreç ivmelenir. Hipertansiyon intimal hasara, ekstraselüler matriks yıkımına, elastik fiberlerin kaybına ve düz kas nekrozuna yol açar. Sonuç olarak

aortik duvar sertleşir ve genişler. Böylece ileri yaş ve hipertansiyon birlikte TAA için büyük risk oluştururlar.

- **Aortit zeminde gelişen aort anevrizmaları**

Aortit terimi aort duvarını tutan anormal inflamasyona sebep olan infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan durumların tamamı için kullanılmaktadır. Bu inflamatuvar durumların değişik klinik ve morfolojik özellikleri mevcuttur. Aortit etiolojisinin saptanması önemlidir, çünkü immüsupresif tedavi verilmesi aktif infeksiyöz süreci alevlendirebilir. En sık sebepleri dev hücreli ya da diğer adıyla temporal arterit ve Takayasu arterit infeksiyöz olmayan inflamatuvar vaskülitlerdir(29,30).

1) Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti nekrotize, obliteratif segmental, büyük damar panarteritidir. Takayasu arteriti, sıklıkla torasik aort ve dallarını tutmakla birlikte vasküler sistemin herhangi bir yerini de tutabilir. Büyük damarların inflamatuvar bir hastalığıdır. Etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Genç bayanlarda daha sık görülür ve ortalama tanı yaşı 29' dur. Olguların % 15' inde anevrizma gelişimi izlenir. Anevrizmalar, akut inflamatuvar dönemde ya da geç sklerotik dönemde oluşabilir. TAA bulguları olan genç bayan hastada sistemik inflamatuvar semptomlar varsa bu hastalık açısından dikkatle incelenmelidir. Patolojik incelemede tunika adventisya ve media tabakasında granülomlar, belirgin mononükleer hücre proliferasyonu vardır. Erken dönemde vaso vasorumda perivasküler cuffing, geç dönemde fibrozis ve kalsifikasyon olur. Bu olaylar aorta ve dallarında daralma ve oklüzyona neden olacaktır. Asya kökenli kadınlarda sık olmakla birlikte Takayasu arteritinin otoimmün olaylara sekonder geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca streptokokal infeksiyonu sonrası mikobakteriyel infeksiyon (tüberküloz) ve romatoid artrit ile de ilişkisi mevcuttur. Takayasu arteriti sıklıkla iki klinik evreye ayrılır. Erken dönemde (sistemik veya nabızsız faz öncesi dönem) klinik bulgular genel olarak müphem olup sistemik ve yapısal bulgular mevcuttur (ateş, gece terlemesi, güçsüzlük, ağrı), bu dönemde tanı zordur. Geç dönemde (oklüzif veya nabızsız dönem) arteriyel stenoz bulguları ile karakterize olup etkilenen vasküler sulama alanında oklüzyon veya dilatasyon bulguları vardır. Geç evre döneminde yapısal olan semptomlar daha az belirgindir. Takayasu arteritinde aortik tutulum sık olup abdominal aorta sıklıkla tutulur, bunu desendan torasik aorta ve arkus aorta takip eder. Aort ve dallarının hastalıkları stenoz veya luminal darlık; nadiren inflamasyonun neden olduğu media hasarından dolayı anevrizmal dilatasyon şeklinde bulgu verirler. Aortik anevrizmanın hızlı

genişlemesi ve aortik rüptür vakalarda bildirilmiştir. Etkilenen aortanın anevrizmal dilatasyonu ve rüptürü nadir olmayıp sıklık sıraları %45 ve %33 olarak bildirilmiştir.

2) Dev Hücreli Arterit

Dev hücreli arterit ise genellikle orta boy ekstrakranial arterleri tutmakla birlikte hastaların % 10- 15 ' inde aort da tutulur(31,32).

3) Mikotik Anevrizmalar

Bakteri kökenli enfeksiyonlara bağlı anevrizma gelişimi oldukça nadirdir. Tarihsel olarak bu tür anevrizmalar enfeksiyon etiyojisinden bağımsız olarak mikotik anevrizma olarak adlandırılır. Mikotik anevrizma gelişen hastalarda en sıklıkla izole edilen organizmalar sırasıyla, stafilokoklar, salmonella ve streptokoklardır. Bu tür anevrizmaların kapak endokarditi epizodu sonrası veya geçici bakteriyemi sırasında intralüminal yerleşmiş trombüsün enfeksiyonu sonrasında geliştiğine inanılmaktadır(33).

Sifilitik anevrizmalar uygun enfeksiyon tedavisi uygulamaları ile günümüzde nadir görülüyor. Tedavisiz hastalarda kardiyovasküler hastalık görülme oranı % 12, genelde 10-25 yıl sonra latent periyotta ortaya çıkar. Sifilitik aortitte oluşan genişleme ve anevrizma media tabakasında elastik, düz kas kaybı ile fokal destrüksiyon ve skar oluşumu ortaya çıkar. Anevrizmaların % 40' ı çıkan aortada yerleşir(18). Abdominal aortada nadirdir. Sinotübüler bileşke korunur. Çıkan aortada geniş kalsifikasyonlar ve anevrizma sifilitik aortiti akla getirir.

• Mekanik nedenlerle gelişen torakal aort anevrizmaları

1) Travma

Penetran olmayan travmatik aort yaralanmaları tipik olarak deselerasyon yaralanmaları sonucu oluşur. Genelde inen aortada parsiyel ya da tam transeksiyon ile sonuçlanır. Çoğunluğu saatler içinde ölürlür. % 1-2 hastada bu dönemde tanı konulamaz ve zamanla bu bölgede kronik psödoanevrizma gelişir. Bu anevrizmalar tipik olarak sakkülerdir. Sol subklaviyan arterin hemen distalinde yerleşirler ve zamanla kalsifikasyon gelişimi eşlik eder.

2) Aort Diseksiyonu

Kronik aort diseksiyonu zamanla genişleme eğilimindedir. Diseksiyon öncesi segment duvarı ilk etapta zayıflar ve diseksiyon meydana gelir, daha sonra ise yalancı lümen intima tabakası yokluğu nedeniyle zayıftır. Sonuç olarak kronik diseksiyon anevrizma için büyük risk altındadır ve titizlikle takip edilmelidir.

2.4.4. TANISAL DEĞERLENDİRME

1) Öykü ve Fizik Muayene

Çıkan aort anevrizmalarının büyük bir bölümü başka hastalıkların araştırması sırasında rutin akciğer grafileri sırasında tanınmaktadır. Aort çapının artması herhangi bir semptoma yol açmadığı için, aort anevrizmaları komplikasyon gelişmediği sürece sessizdir. Fizik muayene genellikle tanıya çok yardımcı değildir. Hastalarda göğüs ağrısı ilk semptom olabilir. Prekordiyal yerleşimli, arkus tutulumu varsa boyna ve çeneye yayılımı söz konusudur. Nadiren nefes darlığı ve kuru öksürük ile birlikte vena kava superior obstrüksiyon bulgu ve semptomları gözlenebilir. Aort kapak yetersizliği kapakta dejenerasyon olsun olmasın, aort halkasının genişlemesinden kaynaklanmaktadır. Sifilitik aort anevrizmaları göğüs ön duvarında ele gelen, pulsatil bir kitle olarak saptanabilir. Aort kapak yetmezliği gelişmişse sıklıkla nabız basıncı artışı, parasternal diyastolik üfürüm gözlenir. Aort diseksiyonu ve rüptür ortaya çıkabilir. Bunlar aort çapı ve genişleme hızı ile ilişkili biçimde görülebilir. Anevrizmalar rüptür anından önceki dönemde hem patolojik olarak genişlemekte, hem de genişleme hızı maksimum olmaktadır (34,35). Anevrizma çapı, genişleme hızı ve lokalizasyonu rüptür riskini arttıran en önemli faktörlerin başında gelmektedir. Anevrizma çapı < 5 cm olduğunda rüptür riski düşük iken (% 0–12), anevrizma çapı > 6 cm olduğunda rüptür riski yaklaşık 5 kat artmaktadır(36). Anevrizma çapının genişlemesi ile de rüptür riski artmaktadır. Artan genişleme hızı rüptür için diğer faktörlerden bağımsız risk faktörüdür.

2) Laboratuvar Testleri

Bilinen bir laboratuvar parametresi yoktur. Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri ile ilişkili olduğundan buna yönelik testler önerilir.

3) Elektrokardiyogram

Elektrokardiyogram(EKG) normal olabilir. Hipertansiyonu veya aort kapak yetersizliği olan hastalarda, sol ventrikül hipertrofisi ve yüklenme bulguları saptanabilir. Aynı zamanda koroner arter hastalığına ait bulgular veya geçirilmiş miyokard infarktüsüne ait bulgularda saptanabilir.

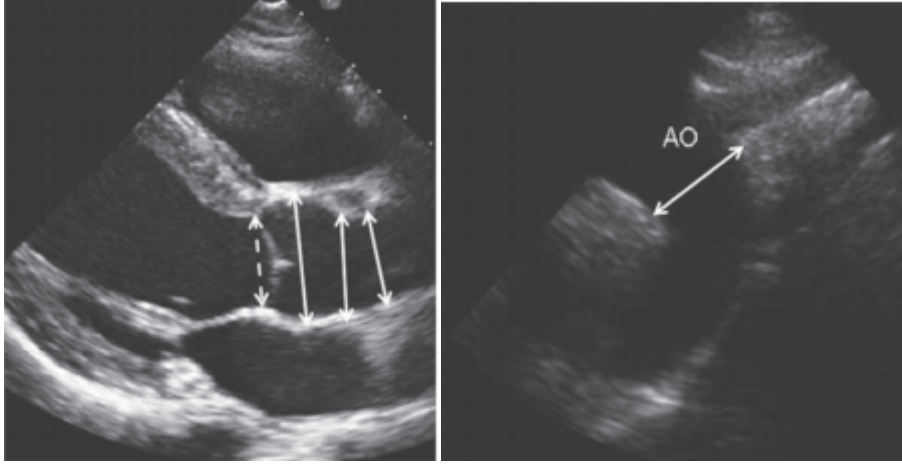
4) Akciğer Grafisi

Genellikle çoğu asemptomatik asendan aort anevrizması rutin çekilen akciğer grafisi sırasında saptanır. Postero-anteriyor(PA) grafide, genişlemiş mediasten, trakeal ve özofageal yer değiştirme görülebilir. Çıkan aort anevrizmaları sağ üst mediastende konveks kontür

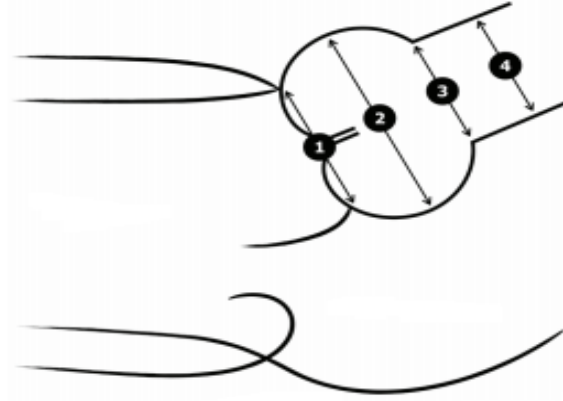
oluşumuna neden olabilir. Genişlemiş çıkan aort, PA grafide sıklıkla sternum gölgesinde kalır. Sıklıkla lateral grafide retrostrenal hava boşluğunda azalma gözlenir. Arteriyel duvarda kalsifikasyon gözlenebilir. Aort köküyle sınırlı anevrizmalar kalp gölgesinde kalabilir.

5) Ekokardiyografi

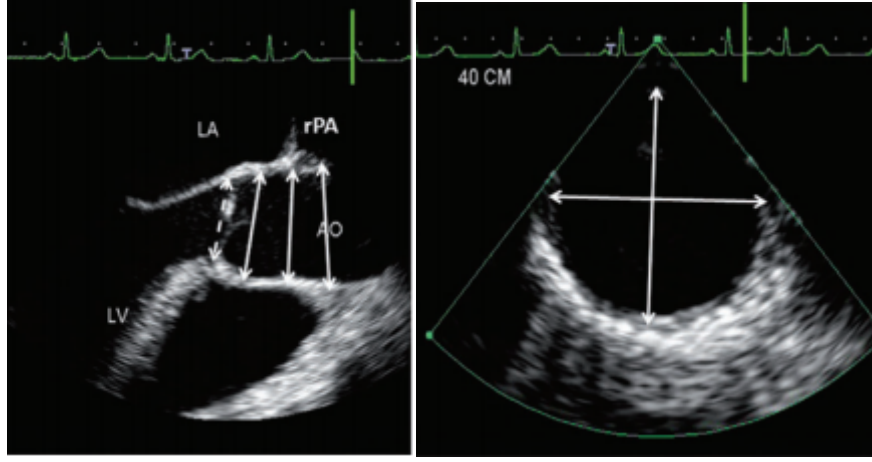
Ekokardiyografi son yıllarda çıkan aort anevrizmalarının tanısı ve tedavisinin düzenlenmesinde önemli bir yer edinmiştir. Transözafagial ekokardiyografi ise asendan aort anevrizmasının diseksiyon veya intramural aortik hematomdan ayırt edilmesini sağlayabilir(37).



Resim 3: Transtorasik EKO ile çıkan aortun ve inen aortun değerlendirilmesi(18)



Şekil 2: Transtorasik EKO ile çıkan aortun değerlendirilmesi 1: kapak anulusu 2: sinus valsalva 3: sinotübüler bileşke 4: çıkan aort



Resim 4: Transözofageal EKO ile çıkan aortun ve inen aortun değerlendirilmesi(18)

Transözofageal ekokardiyografi aort kapağı, çıkan aort ve inen aortun torasik bölümünün değerlendirilmesini sağlar fakat arkus aortayı değerlendirmede sınırlıdır. Anevrizma ve diseksiyon ayırıcı tanısında deneyimli kişiler tarafında yorumlandığında çok faydalıdır.

Aort segmenti	Normal(mm)	VYA(mm/m ²)	Erkek(mm)	Kadın(mm)
Kapak anulusu	20-31	11-15	26±3	23±2
Sinüs valsalva	29-40	14-20	34±3	30±3
Sinotübüler bileşke	22-36	13-17	29±3	26±3
Çıkan aort	22-36	13-17	30±4	27±4
Arkus aort	22-36	8-19	<37	
İnen aort	20-30	6-15	<28	
Abdominal aort	25-30		21	19

Tablo 4: Erişkinlerde aort segmentlerinin ekokardiyografik normal ölçüm değerleri (VYA: vücut yüzey alanı)(2).

6) Aortografi

Anevrizmanın arkus dalları ilişkisini göstermede sıklıkla kullanılan bir tanı yöntemidir. Aortografiyle, aort yetersizliğinin varlığı, sinüs valsalva anevrizması ve koroner ostiyumların yer değiştirmesi de tespit edilir. Bu yöntemin dezavantajı radyasyon maruziyeti ve kontrast madde kullanımınıdır. Aortografide, aort sinüsleri ve çıkan aortada dilatasyon annuloaortik ektaziyi düşündürür.

7) Bilgisayarlı Tomografi

İntravenöz kontrast kullanılarak yapılan bilgisayarlı tomografi(BT) , aort anevrizması boyutunun, genişliğinin ve komplikasyonlarının kesin tanısına izin verir. Özellikle intra-arteriyel trombus veya diseksiyon varlığında BT, aortagrafiyi tamamlayıcı rol oynar. BT, küçük asemptomatik anevrizmaların seri takibi, boyut ve genişleme hızının tespitinde özellikle faydalıdır. Bu yöntemin dezavantajları arasında potansiyel olarak toksik olan kontrast maddelerin kullanımı,eşlik eden aort kapak yetersizliğinin, sol ventrikül duvar hareketlerinin görülememesi yer almaktadır.

8) Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR görüntüleme, BT' ye benzer bilgiler vermekle birlikte intravenöz kontrast ve iyonize radyasyon kullanılmaması gibi avantajları mevcuttur. Bu sayede genç hastalarda ve özellikle doğurganlık çağındaki bayan hastalarda rahatlıkla kullanılabilir. Transvers, sagittal ve koronal kesitlerde aortun yüksek çözünürlüklü görüntüleri elde edilir. Aorta, kalp kapakları ve koroner arterler görüntülenebilir. Ancak, MR hasta açısından uygulama zorluğu ve daha pahalı olması nedeniyle BT' e nazaran daha sıklıkta tercih edilmektedir.

9) Koroner Anjiyografi

Sıklıkla, 40 yaşın üzerindeki veya koroner arter hastalık semptomları olan hastalarda, çıkan aort hastalığının preoperatif değerlendirilmesinde koroner anjiyografi önerilmektedir. Dilate aort kökü varlığı, koroner artere direk kanülasyonu enjeksiyonu zorlaştıran bir durumdur.

2.4.5. TEDAVİ

Tedavi kararı, işlemci ve merkezin deneyimi göz önünde bulundurularak çok disiplinli yaklaşımla verilmelidir. Tedavide ilk yapılması gerekenler, sigarının bırakılması, yaşam tarzı değişikliği, kan basıncının kontrolü ve hiperlipideminin tedavisidir. Kan basıncını düşürmede beta blokerler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ya da anjiyotensin reseptör blokerleri hedef kan basıncı 140/ 90 mm Hg'nın altında olacak şekilde uygun dozlarda ve kombinasyonlarda kullanılabilir. İnvaziv olmayan, maliyet etkin görüntüleme yöntemleriyle anevrizma boyutlarının takibi büyük önem taşır.

Tıbbi tedaviye ek olarak hastalara girişimsel tedaviler uygulamak gerekebilir. Çıkan aort anevrizmalarında operasyon kararı ağırlıklı olarak aortun çapı ve ek risk faktörlerinin varlığına göre belirlenir.

Semptomatik ya da komplikasyon gelişen hastalarda ilk seçenek cerrahidir(2).

Etiyolojisi ne olursa olsun aort kökü çapı ≥ 55 mm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir(sınıf IIA, kanıt düzeyi C)(2).

Marfan sendromunda aort kökü maksimum çapı ≥ 50 mm ise cerrahiye karar verilir(sınıf I, kanıt düzeyi C). Fakat aile öyküsünde rüptür, diseksiyon bulunanlar, eşlik eden ciddi aort kapak yetersizliği bulunanlar, gebelik düşünenler ve takipte aort çapında 3 mm/ yıl artış olan Marfan Sendromu vakalarında aort çapı > 45 mm iken operasyon düşünülmelidir (sınıf IIA, kanıt düzeyi C)(2).

Bağ doku hastalığı nedeniyle marfanoid belirtiler taşıyan hastalar Marfan Sendromu gibi tedavi edilmelidir. Ehler Danlos Sendromu olan vakalarda cerrahiye karar vermek zordur. Çünkü şu anki bilgilerimizle operasyon kararını verdirecek henüz belirlenmiş bir çap yoktur(2).

Biküspit aort kapak hastalığı aile öyküsü, sistemik hipertansiyon, aort koarktasyonu , takipte aort çapında > 3 mm /yıl artış olduğu durumlarda maksimal aort çapı >50 mm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir (sınıf IIA, kanıt düzeyi C)(2).

Aort kapak cerrahisi yapılacaklarda aort kökünün >4.5 cm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir(2).

Aort anevrizmalarında tutulum yerine göre cerrahi tedavi yaklaşımları değişmektedir. Proksimal aortaya sınırlı TAA'da öncelikli tedavi seçeneği cerrahidir. Cerrahi tedavide aort kapağının yapısı, etkilenme derecesi, tamir edilme durumu, işlemin aciliyeti ve ekibin deneyimine göre, kapak koruyucu aort kök girişimleri veya modifiye Bentall tekniklerinden biri tercih edilebilir(2).

Arkus ve abdominal aorta anevrizmalarında esas tedavi yöntemi cerrahidir. İzole arkus aorta anevrizmalarında aort çapı ≥ 55 mm olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir(sınıf IIA, kanıt düzeyi C)(2).

Cerrahi riski yüksek hastalarda endovasküler greft uygulamasının yer aldığı hibrit girişimler yapılabilir. TAA'nda ise öncelikle endovasküler stent greft ile anevrizma onarımı (EVAR) tavsiye edilmektedir. EVAR öncesinde ayrıntılı değerlendirme gerekir. Proksimal ve distal tutunma bölgesinin uzunluğu (landing zone, en az 2 cm), kalsifikasyon, trombüs, arteriyel dalların çıkması, anevrizmalı segmentin uzunluğu, iliyak-femoral arterlerin çap ve açılanmaları dikkate alınmalıdır. Bu değerlendirmelerin yapılmasında BT daha çok kullanılır. EVAR; yaşlı, yüksek riskli ve/veya açık anevrizma tamirinin riskli olduğu durumlarda ve anatomi uygunsu tercih edilmelidir. Endovasküler tedavinin dezavantajları işlem sonrası görülen kaçaklar, takiplerindeki zorluklar, daha fazla ikincil girişim gerektirmesi ve

maliyetinin yüksek olmasıdır. Avantajları ise, hastanede kalış süresini kısaltması, sonuçlarının iyi olması, hasta konforunun daha iyi ve mortalite oranlarının daha düşük olmasıdır. Bu yüzden tüm dünyada ve ülkemizde yapılması giderek yaygınlaşmaktadır(2).

Marfan sendromu ve diğer elastopatili olgularda girişimsel tedavi yöntemi açık cerrahi olmalıdır(2).

2.5. HİPERTANSİYON

2.5.1. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Hipertansiyon(HT), kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olması dolayısıyla mutlaka kontrol altına alınması gereken bir durumdur. Hipertansiyon, yaşla artan toplumsal bir sağlık sorunudur. Erken tanı ile kontrol altına alınabilen, geç kalındığında ise kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar ve son dönem böbrek hastalığı gibi morbidite ve mortalitesi yüksek komplikasyonlara yol açan ciddi bir hastalıktır.

1) Hipertansiyon Tanım Ve Sınıflaması

Kalbin sol ventrikülünün kasılması ile aortaya atılan kanın damar duvarına yaptığı basınca kan basıncı (KB) denir. Kan basıncı sistolik ve diyastolik olarak iki değerden oluşur. Sol ventrikülün kasılmasıyla atılan kanın o anda damar duvarına yaptığı basınca sistolik, ventrikülün gevşediği zaman damardaki kan kitlesinin yaptığı daha düşük basınca ise diyastolik kan basıncı denilmektedir. Hipertansiyonun tanımı genel olarak tüm HT kılavuzlarında sistolik 140 ve/veya diyastolik 90 mmHg ve üzeridir. 2003, 2007, 2013 Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında önerilen HT sınıflandırmasında değişiklik yoktur(tablo 5)(38). Amerikan Hipertansiyon ve Uluslararası Hipertansiyon Dernekleri (ASH/ISH) 2014 HT kılavuzunun ölçüm değerlerine göre sınıflandırması tablo 6' te verilmiştir(39). Sadece ASH/ISH-2014 HT Kılavuzunda 80 yaş üstü için sistolik 150 mmHg üzerinin hipertansiyon olarak ele alınmasından bahsedilmiştir.

Kategori	Sistolik KB		Diyastolik KB
Optimal	< 120	ve	< 80
Normal	120- 129	ve / veya	80- 84
Yüksek normal	130- 139	ve / veya	85- 89
Evre 1 hipertansiyon	140- 159	ve / veya	90- 99
Evre 2 hipertansiyon	160- 179	ve / veya	100- 109
Evre 3 hipertansiyon	≥ 180	ve / veya	≥ 110
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Tablo 5: Ofis KB değerleri tanımı ve sınıflaması (mm Hg)(38).

Kategori	Sistolik KB		Diastolik KB
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	veya	≥ 100
İzole sistolik hipertansiyon	≥ 140	ve	< 90

Tablo 6: ASH/ISH 2014 hipertansiyon kılavuzu KB düzeyine ilişkin HTsınıflaması(39).

2) Hipertansiyonun İnsidans ve Prevelansı

Son 10 yılda gerçekleştirilen 21 çalışma temel alındığında, Avrupalı toplumlarda genel HT prevalansı yaklaşık % 30-45 gibi görünmekte, yaşlanmayla birlikte hızla bir artış gözlenmektedir(40). Ülkeler arasında ve zaman içinde karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmenin zorluğu nedeniyle, inme mortalitesi hipertansiyonun da bir temsilcisi gibi kullanılabilir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, batı Avrupa ülkelerinde inmede bir düşüş eğilimi gösterirken, doğu Avrupa ülkelerinde inmeye bağlı ölüm oranlarında belirgin artış izlenmektedir(38).

Ülkemizde kalp hastalıkları ve hipertansiyonun risk faktörlerini ve epidemiyolojisini araştıran Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) ve Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (THPÇ) olmak üzere iki önemli çalışma mevcuttur. Hipertansiyonun nadir olduğu düşünülen 30 yaş öncesinde, ülkemizde prevalans % 11,8, orta yaş grubunda (35–64 yaş) hipertansiyon sıklığı ise % 42,3'tür. Bu yaş grubunda erkeklerde oran % 34,8 iken, kadınlarda bu oran % 50'dir. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (THPÇ), ülkemizde 65 yaş üzerinde hipertansiyon sıklığının %75,1'in üzerine çıktığını bildirmektedir. Türkiye'nin değişik bölgelerinde yapılan çeşitli araştırmalarda yetişkinlerde HT sıklığı % 20–33 arasında bulunmuştur(41-43).

Hipertansiyonun menopoz yaşına kadar kadınlarda daha az, erkeklerde daha fazla olduğu, ancak menopoz yaşından sonra kadınlarda ve erkeklerde eşdeğer sıklıkta görüldüğü saptanmıştır(44).

HT sıklığı, ırklar arasında ve aynı ırkta farklı bölgelerde yaşayanlarda da değişiklik göstermektedir. Siyah ırkta, HT ve komplikasyonlarının görülme sıklığı tüm popülasyona oranla % 50 daha yüksektir. Aynı zamanda bu ırkta hipertansiyona bağlı ölüm oranlarında da belirgin bir yükseklik görülmektedir. Siyah ırktaki erkeklerin yaklaşık % 30'u, kadınların yaklaşık % 20'si hipertansiyon ve buna bağlı komplikasyonlar sonucunda ölmektedir(45-47).

3) Hipertansiyonun Risk Faktörleri ve Total Kardiyovasküler Risk

HT hastalığı olan bireylerde toplam kardiyovasküler (KV) riskin hesaplanması kavramı, hipertansiyon popülasyonunun yalnızca küçük bir bölümünde KB yüksekliğinin izole olarak bulunması ve büyük çoğunluğunda ilave KV risk faktörlerinin eşlik etmesine dayanır. Terapötik yaklaşımda, hipertansiyon tedavisinin maliyet etkinliğini en üst düzeye çıkarmada KB düzeylerine ek olarak toplam KV risk de değerlendirilmelidir.

Total kardiyovasküler risk düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olarak sınıflandırılmıştır. ESH/ESC 2013'te toplam kardiyovasküler riskin hesaplanmasında Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi(SCORE) modeli önerilmiştir. SCORE modelinde, yaş, cinsiyet, sigara içimi, total kolesterol ve Sistolik KB' a göre 10 yıllık sürede kardiyovasküler (sadece koroner arter hastalığı değil) hastalıktan ölüm riski hesaplanmaktadır . SCORE modeli, tabloların her bir ayrı ülke için kalibrasyonuna olanak sağlar ve birçok Avrupa ülkesi için yapılmıştır. Uluslararası düzeyde yüksek riskli ve düşük riskli ülkeler olmak üzere iki grup tablo mevcuttur. SCORE modelinde toplam KV risk 10 yıl içerisinde KV hastalık nedeni ölüm için mutlak risk olarak ifade edilmektedir. Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek riskli gruplara göre sınıflandırma 10 yıl içerisinde gelişecek olan KV olay riskini tanımlar(tablo 7).

Hipertansif Hastalarda Klinik Değişkenliklerde Kullanılacak Risk Faktörleri (38)

- Risk Faktörleri
 - Erkek cinsiyet
 - Yaş (Erkek \geq 55 yaş, Kadın \geq 65 yaş)
 - Sigara kullanma alışkanlığı
 - Dislipidemi
 - Total Kolesterol >190 mg/dL ya da
 - Low-density lipoprotein (LDL) > 115 mg/dl
 - High-density lipoprotein (HDL) Erkek < 40 mg/dL, Kadın < 46 mg/dL ya da
 - Trigliserid >150 mg/dL
 - Açlık plazma glukoz düzeyi 100-125 mg/dL
 - Anormal glukoz tolerans testi
 - Obezite (VKİ ≥ 30 kg/m²)
 - Abdominal obezite (bel çevresi Erkek ≥ 102 cm, Kadın ≥ 88 cm)
 - Prematür koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü (Erkek < 55 yaş, Kadın < 65 yaş)

- Asemptomatik organ hasarı

Asemptomatik organ hasarı, damar hastalığı sürecinde bir ara aşama olması ve genel KV riskin bir belirleyicisi olması nedeniyle önemlidir. Bu nedenle endikasyon varsa, organ tutulumu belirtileri uygun tekniklerle dikkatle aranmalıdır. Asemptomatik organ hasarı ve ek olarak oluşmuş hastalık araştırması, kalp, atardamar, böbrek, göz ve beyni kapsar.

- Nabız basıncı düzeyleri (yaşlılarda) ≥ 60 mmHg
- EKG, tüm hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi(SVH) bulguları (EKG’de SVH (Sokolow-Lyon endeksi >3.5 mV; RaVL > 1.1 mV, Cornell voltaj sure çarpımı > 244 mVmsn veya EKO’de SVH (SVK endeksi: Erkek ≥ 115 , Kadın ≥ 95 g/m²), sol atriyal dilatasyon, aritmiler veya eşlik eden kalp hastalığını tespit etmek için önerir. Öyküsü ya da fizik muayenesi major aritmi düşündüren tüm hastalarda uzun süreli EKG izlemi ve egzersize bağlı aritmi şüphesi durumunda bir stres EKG testi düşünülmelidir. EKO, eğer süpheli bir durum varsa KV riski daha ayrıntılı değerlendirmek, EKG de SVH, sol atriyum genişlemesi veya şüpheli eşlik eden kalp hastalığı tanısını doğrulamak için düşünülmelidir. Öykü miyokard iskemisini düşündürüyorsa, bir stres EKG testi önerilir ve eğer test pozitif ya da şüpheli ise bir görüntüleme stres testi önerilir.
- USG ile karotis arterlerin duvarında kalınlaşma (KİMK ≥ 0.9 mm) ya da plak oluşumunun saptanması özellikle yaşlılarda, asemptomatik ateroskleroza tespit etmek için düşünülmelidir.
- Büyük arter sertleşmesini tespit etmek için karotis-femoral NDH düşünülebilir. (>10 m/ sn)
- Periferik arter hastalığını saptamak için ayak bileği/ brakiyal KB indeksi bakılabilir. (<0.9)
- Mikroalbuminüri değerlendirilmesi spot idrarda yapılmalıdır. Mikroalbuminuri 30-300 mg/24 saat ya da albümin/kreatinin oranı Erkek ≥ 22 , Kadın ≥ 31 mg/g kreatinin olması
- Serum kreatinin ölçümü ve tahmini glomerüler filtraasyon hızı(GFH), dipstik ile idrar proteininin değerlendirilmesi tüm hipertansif hastalarda önerilmektedir. (Kronik böbrek hastalığı - KBH: GFH 30-60 mL/dk/1.73 m² veya <60 mL/dk)

- Diyabetes Mellitus
 - Tekrarlanan iki ölçümde açlık kan şekeri(AKŞ) 126 mg/dL ya da
 - HbA1C > % 7
 - Yükleme sonu plazma glukoz düzeyi > 198 mg/dL
 - Oluşmuş KV hastalık veya böbrek hastalığı
 - Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak
 - KV hastalık: miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon
 - Kalp yetmezliği
 - Alt ekstremitede semptomatik periferik arter hastalığı
 - GFH < 30 mL/dk/1.73 m² olan KBH; proteinüri > 300mg/ 24 saat
 - İlerlemiş retinopati: kanamalı ya da eksudalar, papilla ödemi
- Ayrıca retina lezyonları, görme bozuklukları ve körlüğe neden olabilir. Yine renal disfonksiyona bağlı yakınmalar bulunabilir.

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB: (130-139) ya da DKB: (85-89)	Evre 1 HT SKB:(140-149) ya da DKB: (90-99)	Evre 2 HT SKB: (160-179) ya da DKB: (100-109)	Evre 3 HT SKB: (≥ 180) ya da DKB: (≥ 180)
Başka risk faktörü		Düşük	Orta	Yüksek
1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek
≥ 3	Düşük-orta	Orta- yüksek	Yüksek	Yüksek
OH, evre 3 KBH veya diyabet	Orta- yüksek	Yüksek	Yüksek	Yüksek -çok yüksek
Semptomatik KVH,evre≥4 KBH veya OH/RF'leri olan diyabet	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek	Çok yüksek

Tablo 7: Toplam kardiyovasküler riskin SKB ve DKB ile risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorisi olarak sınıflandırılması(38). DKB: diyastolik kan basıncı, HT: hipertansiyon,KBH: Kronik böbrek hastalığı, KV: kardiyovasküler, KVH: kardiyovasküler hastalık, OH: organ hasarı, RF: risk faktörü, SKB: sistolik kan basıncı

2.5.2. HİPERTANSİYONUN TANISAL DEĞERLENDİRMESİ

Hipertansiyonu olan bir hastanın ilk değerlendirmesinde öncelikle tanı doğrulanmalıdır. İkincil HT nedenleri, KV risk oranları, organ hasarı ve eşlik eden klinik durumlar araştırılmalıdır. Hastaya, birincil ve ikincil hipertansiyonu ayırt edebilmek için iyi bir

hikayenin ardından tam bir fizik muayene yapılmalıdır. İlk değerlendirmede hastanın genel durumunu gösteren laboratuvar ve radyolojik parametreleri değerlendirilmelidir. Bu tetkikler tanı koymaya değil, hastada olası son-organ hasarı ve ikincil nedenleri ortaya koymaya yöneliktir.

1) Kan Basıncı Ölçümü

HT tanısı için kan basıncını doğru ölçmek gereklidir. KB ölçümünü etkileyen pek çok durum vardır. Bunlar; hastaya ait, ölçene ait ve ölçüm yöntemine ait faktörlerdir. HT tanısındaki standart ölçüm yöntemi olarak halen ofiste ölçülen KB alınmaktadır. Kan basıncını ölçümde onaylı oskültatuar veya osilometrik yarı otomatik sfıgmomanometre cihazları kullanılmalı ve bunların periyodik kontrol kalibrasyonları yapılmalıdır. Hastayla ilk karşılaşmada her iki kolundan tansiyonu ölçmeye gayret etmeliyiz. Bilekten veya parmaktan ölçümler tercih edilmemeli, hastanın kolu manşon çapları olmayacak şekilde kalın olması durumunda kullanılmalıdır. Her iki kol arası 10 mmHg dan fazla fark varsa yüksek olan kol kullanılır. HT tanısı koyarken oturur pozisyonda en az iki vizitte 1 dk arayla en az iki KB ölçümü alınmalı, ikisi arasındaki fark yüksekse ilave ölçüm yapılmalı ve ortalamaları alınmalıdır. Atriyum fibrilasyon gibi aritmiler durumunda ardışık ölçümler yapılarak doğruluğu arttırmalıdır. Diyabetiklerde, yaşlılarda, otonom yetersizliği olanlarda ve postural hipotansiyon şüphesi bulunanlarda ilk muayenede ve icap ettiğinde hasta ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılmalı, SKB 20 mmHg , DKB 10 mmHg dan daha fazla azalmışsa ortostatik hipotansiyondan bahsetmelidir.

Ofis KB ölçümleri ne kadar standart şartlar altında yapılırsa yapılsın burada; KB'nın tabiatının değişken oluşu, beyaz önlük etkisi, kişinin tansiyonunun sabah ve akşam farklılıkları gibi problemler vardır. Bunun için ofis dışı ölçüm yöntemleri olarak evde ve ambulatuvar KB ölçümleri kullanılmaktadır. Tıbbi ortamdan uzakta kan basıncını daha güvenilir yansıtırlar. Hem çok sayıda KB ölçümü alınabilir ve hem de 24 saat için tekrarlanabilirlikleri iyidir. Bunlar hem tanıda, takipte ve prognozu göstermede önemli oldukları gibi hem de gereksiz tanı ve tedaviyi, vizit sayısı ve ilaç sayısının azaltılmasında da rolleri vardır. Ofis dışı KB ölçüm yöntemleri; beyaz önlük HT şüphesi (ev ölçümü normal, ofis ölçümü yüksek KB), maskeli HT şüphesi (ev ölçümü yüksek, ofis ölçümü normale yakın KB), hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin tanımlanması, ofis kan basıncındaki ciddi değişkenlikler, otonom, postprandiyal, postural ve ilaca bağlı hipotansiyon şüphesi, gebelerde ofis ölçümü yüksek ve preeklampsi şüphesi, gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun tanımlanmasında kullanılmalıdırlar.

Klinik uygulamada ölçümler sıklıkla gündüzleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır; 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu azalttığından KB ölçümleri arasında çok uzun aralıklar bırakılmamalıdır. Ölçümlerin gündüz ve gece aynı sıklıkta yapılması da (örneğin, gün boyunca 20 dakikada bir) önerilebilir. Ölçümler bir bilgisayara yüklenir ve çeşitli analizler yapılır. Gündüz ve gece yapılan KB ölçümlerinin en az % 70'inin yeterli olması gerekir aksi takdirde KB ölçümü tekrarlanmalıdır. Bu ölçümün spesifik endikasyonları arasında; ofis KB ile evde KB ölçümü arasındaki belirgin farklılıklar, nokturnal HT şüphesi, KB değişkenliğinin belirlenmesi sayılabilir. Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşüşünün bu değerler arasında izlendiği kişilere "**dipper**", düşüşün < % 10 olduğu kişilere ise "**non-dipper**" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara "**ters dipper**" denilmektedir. Eğer gece düşüşü \geq % 20 ise bu grup "**aşırı dipper**" olarak sınıflandırılmaktadır. Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında KV morbiditenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır. Gece tansiyon düşüşü olmamasının olası nedenleri uyku bozukluğu, tıkalı uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBH, diyabetik nöropati ve yaşlılıktır.

İhtiyaç olduğunda bu 3 KB ölçüm yönteminin kombinasyonundan yararlanılmalıdır. ESC/ESH 2013 HT kılavuzuna göre; HT tanısını doğrulamak, HT tipini anlamak, hipotansif epizodları saptamak ve KV risk öngörü gücünü artırmak için ofis dışı KB ölçümleri düşünülebilir (sınıf IIa- kanıt düzeyi B). Ofis dışı KB ölçümleri için endikasyona, ulaşılabilirliğe, kolaylığa, maliyete ve uygunsu hastanın tercihinine de göre evde KB takibi ve ambulatuvar KB takibi düşünülebilir (sınıf IIb- kanıt düzeyi C). Ofis ve ofis dışı KB ölçüm yöntemlerine göre hipertansiyonun tanımı aşağıdaki tablo 8' de verilmiştir .

Ölçüm kategorisi	yöntem	Sistolik KB(mmHg)		Diyastolik KB(mmH)
Ofis		≥ 140	ve/veya	≥ 90
Ambulatuvar				
Gündüz uyamık		≥ 135	ve/veya	≥ 85
Gece uyurken		≥ 120		≥ 70
24 saat		≥ 130		≥ 80
Evde		≥ 135		≥ 85

Tablo 8: Ölçüm yöntemlerine göre HT sınır değerleri (mm Hg)(38).

2) Öykü ve Fizik Muayene

Tanımı doğrulamak, ikincil hipertansiyon nedenlerini saptamak, KV risk faktörlerini kaydetmek ve organ hasarı ile diğer KVH' ları için belirlemek için, hipertansiyonu olan tüm hastalarda ayrıntılı tıbbi öykü alınması ve kapsamlı bir fizik muayene yapılması gerekir. Aile öyküsünün alınması, HT ve KV hastalıklara ailesel yatkınlığın araştırılması için gereklidir. Esansiyel, primer, idiopatik ya da birincil hipertansiyon, bilinmeyen nedenlere bağlı gelişen sistemik hipertansiyondur. Sekonder ya da ikincil hipertansiyon belirli bir nedene bağlı gelişen sistemik hipertansiyondur(38).

- **Primer (Esansiyel) HT (% 95)**

- Genetik yatkınlık
- Aşırı tuz tüketimi
- Obezite
- Sempatik sinir sistemi fazla çalışması
- Renin-anjiyotensin sisteminin rolü
- Tuz atılımındaki renal bozukluk
- İntraselüler sodyum ve kalsiyum artışı
- Düşük doğum ağırlığı
- Aceleci, sabırsız, stresli kişilik yapısı

Arttıran faktörler: Aşırı alkol alımı, sigara, sedanter hayat, polisitemi, nonsteroidal antiinflatuarlar, düşük potasyum alımı

- **İkincil (sekonder) Hipertansiyon**

- A. Renal nedenler

- Kronik piyelonefrit
- Akut ve kronik glomerülonefrit
- Polikistik böbrek hastalığı
- Renal arter darlığı
- Arteriolar nefroskleroz
- Diyabetik nefropati
- Renin salgılayan tümörler

- B. Endokrin nedenler

- Oral kontraseptifler
- Adrenokortikal Hiperfonksiyon
 - Cushing sendromu
 - Primer hiperaldosteronizm

- Konjenital adrenal hiperplazi (17 α -hidroksilaz ve 11 β -hidroksilaz eksikliği)
 - Feokromositoma
 - Miksodem
 - Akromegali
 - Hipotiroidi, hipertiroidi
 - Hiperparatiroidi
- C. Uyku- apne sendromu
- D. Nörolojik nedenler
- E. Aorta koarktasyonu

3) Laboratuvar Testleri

Laboratuvar araştırmaları ek risk faktörlerinin varlığı için kanıt sağlanması, ikincil hipertansiyon için araştırma yapılması ve organ hasarı varlığının veya yokluğunun değerlendirilmesine odaklanmaktadır. Bu araştırmalar en basit olandan daha komplike olanlara doğru ilerlemelidir. Laboratuvar araştırmalarının ayrıntıları tablo 9' de verilmiştir.

• hemoglobin	• açlık serum trigliseridleri
• hematokrit	• serum sodyum ve potasyumu
• açlık plazma glukozu	• serum ürik asit
• serum kolesterol	• serum kreatinini
• HDL	• tam idrar tetkiki
• LDL	• EKG

Tablo 9: Rutinde istenecek laboratuvar testleri(39).

Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek ek testler de bulunmaktadır. Ek testler tablo 10' da verilmiştir.

Ek Testler
• Hemoglobin A1C
• Kantitatif proteinüri
• Ev ve ayaktan KB izlemi
• Ekokardiyografi
• Aritmi varlığında Holter izlemi
• Efor testi
• Karotis ultrasonografisi
• Periferik arter/ abdominal ultrasonografisi
• Nabız dalga hızı
• Ayak bileği/kol indeksi
• Fundoskopi

Tablo 10: Öykü, fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri bulgularına dayanarak istenecek ek testler(39).

Dirençli ve komplike hipertansiyon varlığında beyin, kalp, böbrek ve damar hasarı yönünden daha ileri araştırmalar yapılması zorunludur. Öykü, fizik muayene, rutin ve ek testler düşündürüyorsa ikincil hipertansiyon araştırılmalıdır.

İkincil hipertansiyonun yaygın nedenleri arasında renal parankim hastalığı, renal arter darlığı ve birincil aldosteronizm sıralanabilir. Feokromositoma ve Cushing sendromu daha nadir nedenler arasında yer alır. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemelerinin sonunda varılan noktada tanıyı koymaya yönelik birinci basamak ya da tanıyı doğrulayıcı testler yapılmalıdır.

2.5.3. TEDAVİ

Hipertansif hastalarda ilaç tedavisine ne zaman başlayacağımız ve belirleyeceğimiz hedef değerler sadece hasta olan birey için değil, toplum sağlığı ve sağlık ekonomisi açısından da çok önemlidir. Burada üç önemli soruya cevap aranır.

- 1) İlaç tedavisine ne zaman başlanması gerektiği
- 2) Farklı KV risk düzeylerinde hipertansif hastalarda tedavi ile elde edilecek hedef KB
- 3) Farklı klinik karakteristiğe sahip hipertansif hastalarda tedavi stratejileri ve ilaçların seçimi.

1) İlaç Tedavisi Zamanlaması ve Kan Basıncı Hedefleri

Özellikle son dönemde yayınlanan HT kılavuzlarında bu temel iki konuda önemli değişiklikler mevcuttur. Ancak farklı kılavuzların her konuda hem fikir olduğunu söylemek mümkün değildir. Eski kılavuzlarda iki farklı KB hedefi tavsiye edilmiştir. Düşük-orta düzeyde riskli hipertansif hastalarda 140/90 mmHg nin, yüksek düzeyde (diyabet, KV veya renal hastalık öyküsü olanlar) riskli hipertansif hastalarda hedef 130/80 mmHg 'nin altına düşürmek hedeflenmiştir(38).

Daha önceki kılavuzlarda gerek tedaviye başlangıç seviyesi, gerekse de tedavi hedefleri açısından daha agresif bir strateji izlenen diyabetik ve/veya KBH olan hastalara yaklaşımda son kılavuzlar ile birlikte önemli değişiklikler olmuştur. Genel olarak KB'nın düşürülmesinin bu gruplarda KV olayları azalttığı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır. Dolayısıyla diyabetik ve/veya KBH olan hipertansif hastalar için de diğer gruplarda olduğu gibi ilaç tedavisine başlama düzeyinin 140-90 mmHg olması gerektiği söylenebilir. Tedavi hedefi ise genel olarak bu gruplarda da KB'nın<140/90 mmHg altında tutulmasıdır. Diğer yandan ESC/ESH kılavuzunda diyabetik hastalarda diyastolik KB hedefinin <85 mmHg olması önerilmektedir(38). ASH/ISH kılavuzunda da bu gruplar için farklı hedefler konulmazken,

“bazı otoritelerin albüminürisi olan KBH hastalarında tedavi hedefi olarak $< 130/80$ seviyesini önerdiği” belirtilmektedir(39).

Eski kılavuzlar ile karşılaştırıldığında son kılavuzlarda yaşlı hastalarda yüksek kan basıncına yaklaşım konusunda da önemli değişiklikler olmuştur. Ayrıca yaşlılar ile yaşlı olmayanlar arasında kan basıncı profili ve hipertansiyon mekanizmaları açısından farklar bulunması da dikkate alınmalıdır. Yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyon daha sıktır. Sonuçta nabız basıncı, yani SKB ile DKB arasındaki fark yaşlılarda artmıştır. Bu durum yaşlılarda damar elastisitesinin azalması ile ilişkilidir. Yaşlı hipertansif hastalarda bir başka önemli fark baroreseptör duyarlılığının ve reflekslerin azalmasıdır.

Dolayısıyla kan basıncı düşmesine cevap olarak nabız ve periferik vasküler direnç artışı gençlere göre daha az oranda olmaktadır. Bunun klinik sonucu ise yaşlı hastalarda ortostatik ve postprandiyal hipotansiyonun daha sık görülmesidir. ESC/ESH 2013 kılavuzunda yaşlı hastalar için özellikle yaşlı tanımıyla ilgili bir “alt yaş sınırı” tanımlanmamış, kronolojik yaştan çok hastanın genel durumuna vurgu yapılmıştır. Dolayısıyla ESC/ESH kılavuzu yaşlı hastalarda tedaviye başlama sınırı olarak SKB’nin >160 mmHg olmasını, tedavi hedefi olarak ise de SKB’nin $140-150$ mmHg aralığına düşürülmesini önermektedir(38).

JNC 8 kılavuzunda ise yaşlı hipertansifler konusunda, ≥ 60 yaş hastalarda tedaviye SKB ≥ 150 mm ve/veya DKB ≥ 90 mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin de kan basıncının bu değerler altına düşürülmesi olduğu belirtilmiştir. Ancak tedavi ile elde edilen SKB seviyesi ≤ 140 mmHg ise ve hasta tolere ediyorsa tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Amerika kaynaklı Birleşik Ulusal Komite (“Joint National Comitee”)’nin 2013 de yayınlanan sekizinci kılavuzunda (JNC 8) ise 60 yaş altındaki popülasyonda SKB ≥ 140 mmHg ve/veya DKB ≥ 90 mmHg olan “tüm” hastalarda ilaç başlanması önerilmektedir. JNC 8 kılavuzunda < 60 yaş altındaki tüm hipertansif hastalarda tedavi hedefinin yine AKB’nin $140/90$ mmHg altında tutulması olduğu belirtilmektedir.

ASH/ISH kılavuzunda ise > 80 yaş hastalarda tedaviye SKB ≥ 150 mm ve/veya DKB ≥ 90 mmHg ise başlanması ve tedavi hedefinin “çoğu hasta için” $< 140/90$ mmHg olması önerilmiş, özellikle tolere edemeyecek nispeten daha yaşlı hastalarda hedefin $< 150/90$ mmHg olabileceği belirtilmiştir(39).

Arteriyal kan basıncının $130-139/ 85-89$ seviyesinde olması “**yüksek normal**” olarak adlandırılmaktadır. Daha önceki kılavuzlarda, hedef organ hasarı olan, diyabetik, renal yetmezlikli veya kardiyovasküler hastalığı olup KB “yüksek normal” seviyesinde olanlarda ilaç kullanılması önerilirken, son kılavuzlarda yukarıda sayılan “yüksek risk grubu” hastalar

da dahil olmak üzere ilaç tedavisi önerilmemektedir. Bu hastalarda önerilen yaşam şekli değişikliğinin ön plana çıkarılmasıdır.

KB 140-159/ 90-99 mmHg seviyesinde olması “**evre 1**” olarak adlandırılmaktadır. Daha önceki kılavuzlarda KV risk faktörü ve/veya hedef organ hasarı olan ya da ilaç dışı yaklaşımlarla kan basıncı kontrol edilemeyen Evre 1 hastalarda ilaç tedavinin başlanması önerilmekteydi. Son kılavuzların vurguladığı önemli bir konu özellikle komplikasyonsuz Evre 1 düzeyindeki hipertansiflerde tanının ambulatuvar veya ev ölçümleri ile teyid edilmesidir(38). Eğer hastada hedef organ hasarı, diyabetes mellitus (DM), kardiyovasküler hastalık veya kronik böbrek hastalığı varsa Evre 1 hipertansiflerde yaşam şekli önerileri ile birlikte “hemen” ilaç kullanılması önerilmektedir. Bunun dışındaki hastalarda ise, eğer başka bir KV risk faktörü yoksa birkaç “ay”, var ise birkaç “hafta” süre ile ilaç başlamadan sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilebileceği vurgulanmaktadır. Bu kılavuzun tüm Evre 1 hipertansifler için önerdiği tedavi hedefi (hemen tüm yaşlı olmayan hasta gruplarında olduğu gibi) KB’nın 140/ 90 mmHg altında tutulmasıdır.

ASH/ISH ise KB 140-149/ 90-99 mmHg arası olanlar yine Evre 1 hipertansif olarak sınıflandırılmıştır. Bu kılavuzda da genel olarak yaşam şekli değişikliğine rağmen kan basıncı hala $> 140/90$ mmHg olan bireylerde farmakolojik tedaviye başlanması gerektiği belirtilmektedir(39).

ESC 2013 HT kılavuzunda(tablo11) KB 160-179/ 100-109 mmHg olması "**evre 2**" ; $>180/ 110$ mmHg olması "**evre 3**" olarak adlandırılmaktadır. Evre 3 hipertansif grup için başka hiçbir risk faktörü olmasa bile yaşam tarzı değişiklikleri ile beraber hemen ilaç tedavisine başlanmasını önerilir. Evre 2 hipertansif grup için ESC/ESH kılavuzu hastada hedef organ hasarı, semptomatik KVH, DM veya evre ≥ 4 KBH ya da ≥ 3 kardiyovasküler risk faktörü varsa yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisine başlanmasını önermektedir. Bunun dışındaki hastalarda risk faktörü sayısı ≤ 2 ise çok kısa süre (özellikle tanının teyidi için) sadece yaşam şekli değişikliği denenebilir. Ancak ASH/ISH kılavuzunda kan basıncı $\geq 160/100$ mmHg olan tüm hastalarda yaşam şekli değişikliğinin sonuçları beklenilmeden ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir. Kan basıncı bu düzeyde olan hastalarda ilaca direk “kombinasyon” tedavisi ile başlanması da öneriler arasındadır. Tedavi hedefi yine KB’nın $<140/90$ mmHg altında tutulmasıdır.

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB (130-139) veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB (140-149) veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB (160-179) veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB (\geq 180) veya DKB $>$ 110
Başka risk faktörü	KB'ye yönelik girişim yok	1. Birkaç ay YTD 2. Sonrasında $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	1. Birkaç hafta YTD 2. Sonrasında $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	1. YTD 2. Hemen $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin
1-2	YTD ve KB'ye yönelik girişim yok	1. Birkaç hafta YTD 2. Sonrasında $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	1. Birkaç hafta YTD 2. Sonrasında $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	1. YTD 2. Hemen $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin
\geq 3	YTD ve KB'ye yönelik girişim yok	1. Birkaç hafta YTD 2. Sonrasında $<$ 140/90 hedefleyerek KB düşürücü ilaç ekleyin	1. YTD 2. $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin	1. YTD 2. Hemen $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin
OH, evre 3 KBH veya diyabet	YTD ve KB'ye yönelik girişim yok	1. YTD 2. $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin	1. YTD 2. $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin	1. YTD 2. Hemen $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin
Semptomatik KVH, evre \geq 4 KBH veya OH/RF'leri olan diyabet	YTD ve KB'ye yönelik girişim yok	1. YTD 2. $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin	1. YTD 2. $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin	1. YTD 2. Hemen $<$ 140/90 hedefleyerek KB ilaç ekleyin

Tablo 11: HT tedavi hedefleri. YTD: yaşam tarzı değişikliği.(38).

2) Tedavi stratejileri

- ❖ Yaşam tarzı değişiklikleri
- ❖ Farmakoloji tedavi

Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Yükselmiş KB birçok çevresel ve genetik faktör ile bu faktörlerin etkileşiminden kaynaklanmaktadır. Çevresel faktörler içinde (diyet, fiziksel inaktivite, toksinler, psikososyal faktörler) diyet en önemli yeri tutmaktadır. Diyet denilince akla ilk gelen sodyum alımının azaltılması ve kilo kaybı gelir. Güncel kılavuzlarda sodyum alımı hipertansif olmayanlarda 2.3 gr/gün, hipertansif ve riskli popülasyonda ise 1.5 gr/gün ile sınırlanmaktadır. Sebze, meyve, düşük yağlı süt ürünlerini, posalı tahıl ve bitkisel kaynaklı proteinlerin tüketiminin artırılması önerilir. Akdeniz tipi beslenmenin KV koruyucu etkisi vardır.

Alkol alımı, KB düzeyi, HT prevalansı arasında lineer ilişki vardır Alkol alımında artışla inme riski artar. Alkol tüketiminin erkeklerde günde 20- 30 gr ve kadınlarda 10- 20 gr' ı aşmayacak şekilde ılımlı düzeyde tutulması önerilir. Erkeklerde haftada 140 gr' ı ve kadınlarda 80 gr' ı geçmemelidir.

Hipertansif olmayanlarda HT' u önlemek, hipertansiflerde KB' nı azaltmak için 30- 60 dakika orta-şiddette dinamik egzersiz haftanın 5-7 günü önerilmektedir. Kilo verme stratejileri, diyet eğitimi, artmış fizik aktivite ve davranışsal yaklaşımı da içerecek şekilde multidisipliner tarzda olmalıdır.

Bel çevresi ve VKİ tüm hastalarda ölçülmelidir. Tüm kilolu hastalara kilo vermeleri konusunda öneri sunulmalıdır.

Sigara içmenin KV bir risk faktörü olduğu ve bırakmanın da inme, miyokart enfarktüsü üzerine olumlu etkileri bulunduğu için sigarayı bıraktırmanın önemli bir yaşam tarzı değişikliği olduğu her fırsatta hastalara vurgulanmalı ve her kontrolde mutlaka sorgulanmalıdır.

Farmakolojik Tedavi

Dünya Sağlık Örgütü ise ideal bir antihipertansif ilaçtan beklentileri şu şekilde özetlemektedir:

- Tek başına kullanılabilme, vakaların büyük bir bölümünde normotansif kan basıncı düzeylerini sağlayabilme
- Uzun etkili olma, etkili bir doza basit bir şekilde ulaşabilme
- Az sayıda metabolik ve öznel yan etki
- Kan basıncı düşürücü etkinin zaman içinde kaybolmaması
- Organ hasarının önlenmesi
- Kullanımı ile morbidite ve mortalitenin azalması
- Ucuz olması

Büyük randomize çalışmalarda, hipertansif hastalarda antihipertansif tedavinin sağladığı faydanın en önemli kısmının KB düşürücü etkiden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu yüzden mevcut tüm kılavuzlar başlangıç ilaç seçimi konusunda hemfikir olup 5 grup ilaçtan herhangi birinin veya bunların ikili kombinasyonunun seçilebileceğini önermektedir. Bu 5 grup ilaç diüretikler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü ve anjiotensin reseptör blokerlerinden (ARB) oluşmaktadır (tablo 12). Bu ilaçların tümü hem başlangıç hem de idame tedavisi olarak tercih edilebilir. Fakat bu ilaç gruplarından bazıları koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, diyabet ve/veya böbrek yetersizliği gibi özel durum varlığında öncelikli olarak tercih edilebilir.

<ul style="list-style-type: none">• Diüretikler• Beta blokerler• Kalsiyum kanal blokerleri (KKB)• Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü• Anjiotensin reseptör blokerlerinden (ARB)• Diğerleri

Tablo 12: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç grupları

1) Diüretikler

Diüretikler uzun yıllardır antihipertansif tedavinin köşe taşıdır. Fakat son yıllarda tek ilaç olarak reçete edilmekten ziyade kombinasyon tedavisinde tercih edilir hale gelmiştir. Öte yandan günümüzde KKB içeren kombinasyonlar diüretikli kombinasyonlara tercih edilmektedir. Diüretiklerin üç major grubu şunlardır.

- ❖ Tiyazid grubu diüretikler
- ❖ Kıvrım diüretikleri
- ❖ Potasyum kanal tutucuları

Her diüretik tipi nefronun farklı bir bölgesini etkiler.

- ❖ **Tiyazid ve Tiyazid Benzeri Diüretikler (Hidroklorotiyazid, klortalidon, indapamid)**

Tiyazid grubu diüretikler sodyum ve klorürün nefronun distal tubülüsündeki reabsorpsiyonunu inhibe ederek gösterir. Sodyum - klor transportunu inhibe edip sodyum geri alımını inhibe ederler. Tiazidler aynı zamanda potasyum atılımını artırır. Gastrointestinal kanaldan hızlıca emilerek 1-2 saat içinde diürece neden olur ve prototip hidroklortiazidte olduğu gibi 16-24 saat etkinlikleri devam eder. Kıvrım diüretiklerinden daha uzun etkili

olması, etki bölgelerinin farklı olması, maksimal etkiye daha düşük dozda ulaşmaları ve renal yetersizlikte azalan etkileri bakımından kıvrım diüretiklerinden farklı özellikleri vardır.

Hidroklorotiyazid ile ilgili olarak günde 25 mg'ı aşmanın metabolik problemlere neden olduğu açıktır. Dozu 12,5 mg' dan 25 mg' a çıkarmak hiperglisemiyi indükleyebileceği gibi kan basıncında sadece sınırdan düşüş sağlar. Düşük doz (12,5 mg) hidroklorotiyazid tam antihipertansif etki göstermesi 6 haftayı bulabilir. ACE inhibitörü ve ARB ile kombinasyon tedavisi günlük dozu 25 mg' a çıkarmaktan daha çok tercih edilir. Başlangıç tedavisi olarak diüretik seçilecekse tiyazid diüretik yerine (ör. hidroklorotiyazid) tiyazid benzeri bir diüretik (klortalidon, indapamid) ön planda tercih edilmelidir. Daha yüksek dozlarda yan etkilerinde anlamlı derecede artış gözlenir. Ülkemizde zaten izole hidroklorotiyazid preparatı olmadığı için indapamid başlangıç ilaç olarak tercih edilebilir. Tek zorunlu kontrendikasyonu gut hastalığıdır.

Yan etki olarak, hipokalemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, glukoz toleransında bozulma ve serumda total kolesterol ve LDL düzeyinde yükselme görülebilir.

Hipokalemi, düşük doz tiyazid kullanıldığında gereksiz yere aşırı korkulan bir komplikasyondur. Özellikle ACE inhibitörü veya ARB gibi potasyum tutucu ajanlarla beraber kullanıldığında özellikle renal yetersizlik varsa hiperkalemi riski vardır. Diüretiklerin indüklediği hipokalemi, ventriküler aritmilere neden olabilir. Ayrıca, tiyazidler nefronun proksimal tubülünde kalsiyumu tutma eğilimindedir. Bu yüzden hiperkalsemi riski artar. Diüretiklerin konvansiyonel dozları nadiren hipomagnezemi yapar. Ancak hipomagnezemi, hipokalemi gibi diüretik tedavisi sırasında QT uzaması yaratan aritmilerden sorumlu tutulmaktadır. Hipomagnezemi, tiazid diüretiğe amilorid gibi potasyum tutucu bir ilaç eklenerek önlenir.

Tiyazidler, beta bloker ajanlarla kombine edildiğinde diyabetojenik etkileri artar.

Metabolik yan etkilerin önlenmesinde ilk yapılacak olan şey dozun azaltılmasıdır. Ek olarak, diyetten alınan sodyumun azaltılması ve potasyumun arttırılması hipokalemi sıklığını azaltacaktır. Mümkünse beta bloker gibi kan lipidlerinde istenmeyen yan etkileri olan ajanlarla kombine edilmemeli, ACE inhibitörü, ARB veya KKB gibi kan lipidlerini yükseltmeyen ajanlarla kombine edilmelidir.

❖ **Kıvrım Diüretikleri (Furosemid, bumetanid, torsemid)**

Kıvrım diüretikleri, henle kulpunun çıkan kolunu çevreleyen hücreler arası sodyum-potasyum-klor (Na-K-2Cl) kotransport sistemini inhibe ederek etki eder. Tiyazid grubuna göre çok daha güçlüdür ve daha hızlı etki ederler. Daha fazla idrar volümü ve daha az sodyum kaybı vardır. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda

kullanılırlar. Hipertansif krizde, sıvı yüklenmesi varsa intravenöz furosemid kullanılır. Ayrıca kalsiyum atılımını artırdıkları için hiperkalsemi tedavisinde de kullanılırlar. Bumetanidin etki yeri ve yan etkileri de furosemide benzer. Akut pulmoner ödemde kullanılır. ABD' de hipertansiyon tedavisi için onay almamıştır. Torsemidin etki süresi furosemidden uzundur. Hipertansiyonda, günde 5- 10 mg' lık oral dozun maksimum etkiyi göstermesi için 4-6 hafta geçmesi gerekir. Eğer yüksek dozlarda kullanılırlarsa hipokalemi, hipokalsemi, hiperürisemi, ototoksitite gibi yan etkiler görülebilir. Genel olarak kalp yetersizliğinde daha yüksek dozlar kullanılır ve bu yüzden elektrolit dengesizlikleri ve metabolik yan etkiler artar.

❖ **Potasyum Tutucu Diüretikleri (Spironolakton, amilorid, triamteren, eplerenon)**

Potasyum tutucu diüretikler, sodyum reabsorpsiyonunu bozarlar ama potasyum atılımını sınırlarlar. Kalp yetersizliği ve hipertansiyonda ciddi ventriküler aritmi sıklığını azaltırlar. Spironolakton ve eplerenon reseptör düzeyinde aldosteron blokajı yaparak potasyum tutarlar. Bu nedenle etkisi aldosteron varlığına bağlıdır. Eplerenon, aldosteron reseptör blokajını daha spesifik olarak bloke eder. Bu sayede spironolakton verilen hastalarda görülebilen jinekomasti ve cinsel disfonksiyonu engellerler. ARB' lerin primer aldosteronizm tedavisinde mutlak yeri vardır. Ayrıca dirençli hipertansiyon tedavisinde de potasyum seviyelerinin yakından takibiyle kullanılabilir.

Amilorid renal epitel sodyum kanalı üzerinde etkisini göstererek; triamteren ise sodyum-potasyum kanalını inhibe ederek distal ve toplayıcı tubüllerdeki sodyum reabsorpsiyonunu azaltır. Kendi başına zayıf diüretik etki gösterir. Genelde tiazidlerle kombine edilir.

Potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri ile birlikte ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında ciddi hiperkalemiye sebep verebilirler. Spironolakton kullanımı, gastrointestinal semptomlar, yorgunluk, jinekomasti ve impotans gibi doza bağlı yan etkilere yol açabilir.

2) Beta-blokerler (Karvedilol, metoprolol, bisoprolol)

Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri, kalpte ve jukstaglomeruler aparatusta, agonistin beta-reseptörlere bağlanmasını selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek sempatik etkiyi azaltırlar. Sonuç olarak kan basıncını kalp debisi ve renin sekresyonunu azaltarak düşürürler. Anjina, post-miyokard infarktüsü, taşiaritmiler ve kalp yetmezliği beta-blokerler için zorunlu endikasyonlardır. Zorunlu kontrendikasyonlar, astım, ikinci-üçüncü derece atriyoventriküler bloktur. Muhtemel kontrendikasyonlar dislipidemi, diyabet, atlet hastalar ve periferik damar

hastalığıdır. Yan etki olarak lipid profilinin bozulması ve glukoz toleransında azalma görülebilir. Kan basıncını azaltmak için beta blokerler ,kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerleri, santral aktivasyon gösteren ajanlar ile kombine edilebilir. Beta blokerler renin aktivitesini azalttığından ACE inhibitörü veya ARB' ler ile kombinasyonları mantıklı değildir. Beta bloker- tiyazid kombinasyonu diyabet gelişim riskini artırır.

3) Kalsiyum Kanal Blokerleri (Amlodipidin, lasidipin)

Periferik vasküler direnci düşürerek ve vazodilatasyon yaparak etki gösterirler. Hipertansiyon ve anjina için en sık kullanılan ajanlar arasındadır. Kimyasal olarak dihidropiridinler ve nondihidropiridinler olarak sınıflandırılabilir. Ortak özellikleri L-tipi kalsiyum kanallarının selektif inhibisyonudur. Bunun dışında, kalsiyum kanallarındaki değişik bağlanma bölgeleri ve vasküler selektiflik farklılıklarıdır. Ek olarak, nondihidropiridin ilaçlar olan verapamil ve diltiazem kalp dokusunda etki eder ve kalp kontraktilesini, sinüs düğümü iletimini ve atriyoventriküler iletimi azaltır. Aynı zamanda arteriyel vazodilatatörlerdir. Kan basıncını kontrol etmek açısından etkinlikleri aynıdır ancak etki mekanizmaları farklıdır Buna karşılık, dihidropiridinler, kan basıncını primer olarak sistemik damar direncini azaltarak düşürürler.

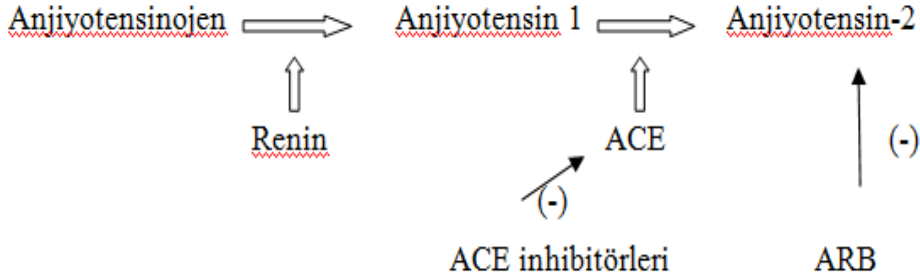
Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ,yaşlı hipertansiflerde, izole sistolik hipertansiyonu ve anjinası olan hastalarda kullanılabilir. Birlikte atriyal fibrilasyon varsa, verapamil ve diltiazem gibi hız azaltıcı ilaçlar yararlıdır. Özellikle dihidropiridinler için periferik vasküler hastalık muhtemel bir endikasyondur. Kalp bloğu ve kalp yetmezliği nondihidropiridin grubu için kontrendikasyon oluştururken, iskemik kalp hastalığı olanlarda nifedipin gibi kısa etkili dihidropiridin grubu ilaçlar refleks taşikardiye yol açtıkları için kontrendikasyon oluşturur.

Yan etki olarak konstipasyon ve atriyoventriküler blok verapamilin en önemli yan etkileridir. Dihidropiridin grubunda ise yan etki olarak daha çok baş ağrısı, flushing ve ödem görülür.

4) Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (Kaptopril, ramipril,perindopril, lisinopril)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibisyonu anjiyotensin-2'in kompleks ve yaygın etkilerini azaltarak etkisini gösterir. ACE aktivitesi büyük oranda akciğerin vasküler endotelinde görülür. Fakat koroner arterleri de içeren tüm vasküler yataklarda görülebilir. Anjiyotensin 1 karaciğerde anjiyotensinojenden renin enziminin yardımıyla oluşur. ACE

sadece anjiyotensin 1'i anjiyotensin-2'e çevirmekle kalmaz, aynı zamanda bradikininin yıkımını inaktive eder. ACE inhibisyonu anjiyotensin yapımında ve bradikininin yıkımında azalma sonucu vazodilatasyon etkisi yaratır.



Şekil 3: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve Anjiyotensin-2 reseptör antagonistlerinin etki mekanizması

Dolaşımda anjiyotensin-2 düzeylerinin azalması, bu peptid tarafından oluşturulan direkt vazokonstriksiyonu ortadan kaldırır. Bu ilaçlar, kalp, beyin, böbrek ve damar duvarları gibi değişik dokularda ACE' nin aktivitesini inhibe ederler. Antihipertansif etki, kalp debisinde değişiklik olmaksızın sistemik damar direncinde düşüğe bağlıdır. Kan basıncındaki düşüşün önemli bir bölümü kininlerin vazodilatatör etkilerine bağlıdır. Ayrıca, aldosteron sekresyonunda azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun baskılanması, endojen endotelin sekresyonunun baskılanması ve endotel fonksiyonunda düzelme gibi diğer bir çok etki, kan basıncının düşmesinde etkili olur. ACE inhibitörleri, kan basıncını iki vital organ olan kalp ve böbreklerin fonksiyonunu korumaya eğilimli bir şekilde düşürür. Kalp yetmezliği, hipertansiyon, sol ventrikül disfonksiyonu, postmiyokard enfarktüs durumu ve diyabetik nefropati, ACE inhibitörlerinin kullanımı için zorunlu endikasyonlardır. Gebelik, bilateral renal arter darlığı ve hiperkalemi zorunlu kontrendikasyonlardır. En sık rastlanan yan etki öksürüktür. Bu durumda ARB tedavisine geçilir. Hiperkalemi, ACE inhibitörlerinin özellikle aldosteron antagonistleri, ARB' ler ve potasyum tutucu diüretikler ile birlikte veya renal yetersizlik varken verildiği durumlarda artmıştır. Anjiyödem nadir olmasına rağmen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. ACE inhibitörleri, glukoz toleransı, kan ürik asit ve kolesterol seviyelerini değiştirmediklerinden hipertansiyonda kullanımı çok yaygındır.

Farmakokinetik açıdan bakıldığında üç grup ACE inh. vardır. İlk grup kaptopril tatarından temsil edilir. Kaptopril, hipertansiyonda günlük dozu 25- 50 mg olup, oral yoldan

günde 2 ya da 3 kez verilir. Maksimum biyoyararlanım için aç karnına alınmalıdır. Nötropeni yan etkisi görülebilir. Piyasadaki ilk ajan olmasına rağmen günde 3 kez kullanım gereksinimi yüzünden kullanımı yaygın değildir. Sonraki kategori enalaprilin prototipi olduğu proilaçlardan oluşur. Bu ilaçlar hepatik metabolizma tarafından aktif hale gelir. Üçüncü grup, suda çözünen ve böbreklerden süzülmeden atılan lisinopril ile temsil edilir. Genel olarak birbiriyle karşılaştırıldıklarında hiç bir ajanın birbirine üstünlüğü yoktur.

5) Anjiyotensin-2 Reseptör Blokerleri (Losartan, kandesartan, valsartan, telmisartan, olmesartan)

Anjiyotensin-2 reseptör blokerleri, anjiyotensin-2' yi spesifik reseptöründen ayırır ve bilinen tüm etkilerini antagonize ederek sistemik damar direncinde azalmaya neden olur. ACE inhibitörlerinin tersine, kinin düzeylerinde artış olmaz ve bu ilaçlar öksürüğü provoke etmez.

ARB'ler az yan etkilerinin olması nedeniyle ACE inhibitörlerini tolere edemeyen hipertansif hastalarda bu ilaçlar ilk seçilecek ilaç grubudur. Ayrıca mikroalbuminürisi bulunan diyabetik hastalarda da tercih edilebilir. Kontrendikasyonları, ACE inhibitörleri için kontrendike olarak kabul edilen durumlar ile aynıdır. Bu ilaç grubunda yan etki profili oldukça düşük olmakla beraber, hiperkalemi ve hipotansiyon görülebilmektedir.

6) Diğer İlaçlar:

- ❖ Adrenerjik reseptör blokerleri
 - ✓ Alfa adrenerjik reseptör blokerleri
- ❖ Selektif (prozolin, terozolin ve doksazosin)
- ❖ Non selektif(fentolamin, fenoksibenzamin)
 - ✓ Beta adrenerjik reseptör blokerleri (karvedilol, metoprolol, bisoprolol)
 - ✓ Alfa ve beta adrenerjik reseptör blokerleri (Labetolol)
- ❖ Renin inhibitörleri(aliskiren)
- ❖ Sempatolitikler
 - ✓ Santral etkili sempatotolitikler (rezerpin, metildopa, klonidin)
 - ✓ Ganglion blokerleri(trimetafan)
 - ✓ Adrenerjik nöron blokerleri(Guanetidin, guanadrel)
- ❖ Vazodilatörler
 - ✓ Potasyum kanal açıcılar (Nikorandil, diazoksit)
 - ✓ Damar düz kası gevşeticileri(sodyum nitropurusid, hidralazin)

Alfa-adrenerjik reseptör antagonistlerinden prozodin, terozodin ve doksazosin bulunmaktadır. Avantajları, metabolik veya lipid yan etkilerinin olmamasıdır. Bazen uyku hali, diyare, postural hipotansiyon ve taşikardi yapabilir. Bu sınıfın farklı üyeleri arasında major farklar etki süresi ile ilişkilidir. Bu anlamda günde bir kez kullanılan doksazosin önerilebilir. Prostat hipertrofinin bulunması alfa-blokerlerin kullanımı için zorunlu bir endikasyondur. Muhtemel endikasyonlar dislipidemi ve glukoz intoleransıdır. Ortostatik hipotansiyonun varlığı tek muhtemel kontrendikasyondur.

Reninin doğrudan aktivasyon bölgesinde inhibitörü olan aliskiren, monoterapi olarak ve diğer antihipertansif ajanlarla kombinasyon halinde hipertansif hastaların tedavisi için kullanılmaktadır. Bugüne kadar elde edilen kanıtlar göstermiştir ki, aliskiren tek başına kullanıldığında genç ve yaşlı hipertansif hastalarda kan basıncı düşürücü etkiye; bir tiazid diüretik ile birlikte verildiğinde, diğer bölgelerde bir RAS blokeri ile birlikte veya bir kalsiyum kanal blokeri ile kombinasyon halinde kullanıldığında daha yüksek antihipertansif etkiye sahiptir ve kombinasyon tedavisininin uzun süre uygulanmasının üriner protein atılımı gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarında ve B-tip natriüretik peptidler gibi kalp yetmezliğinin prognostik biyomarkerlerin üzerinde olumlu etkisi vardır.

Santral etki gösteren ajanlardan rezepinin düşük dozda kullanım kolaylığı vardır. Etkinin başlaması ve sonlanması çok yavaştır, haftalar sürebilir. Metildopa, istenmeyen santral semptomları, ciddi hepatik ve hematolojik yan etkileri olmasına rağmen halen sıklıkla kullanılmaktadır. Gebelikte ve diğer ilaçlarla kombine olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.

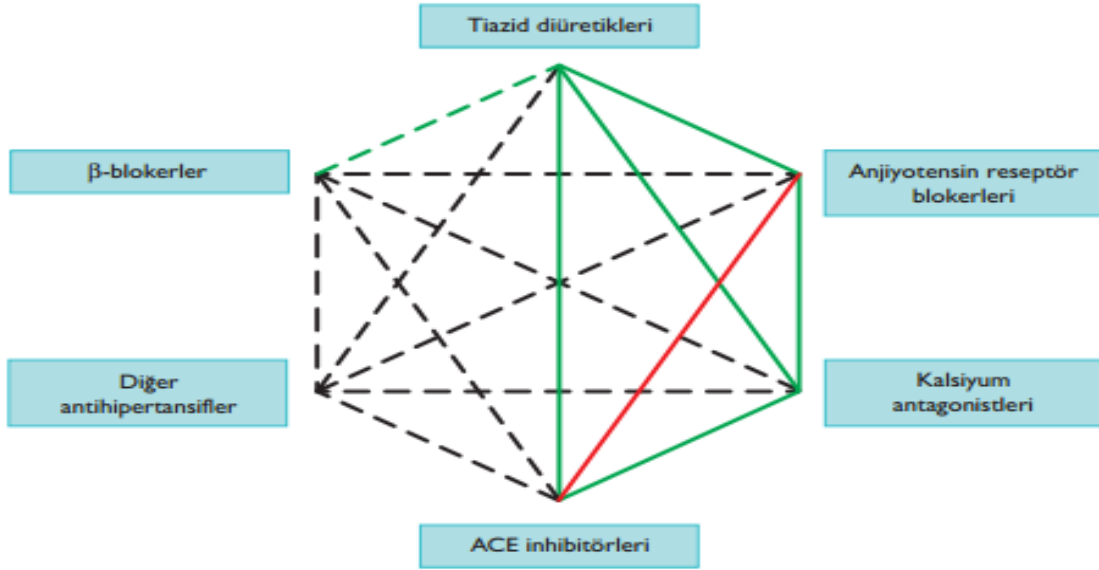
Hidralazin ve minoksidil güçlü arteriyolar vazodilatatörlerdir. Refleks taşikardi, sodyum tutulumuna bağlı kalp debisinde artış ve anjina gelişme olasılığı nedeniyle günümüzde pek tercih edilmezler.

Guanetidin gibi periferik norepinefrin nöronlarını boşaltan ilaçlar, hastalar tarafından iyi tolere edilmedikleri için günümüzde pek kullanılmazlar.

İlaç	Kesin	Olası
Diüretikler(tiyazidler)	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik Hiperkalsemi Hipokalemi
Beta-blokerler	Astım AV blok(2. ve 3. derece)	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Sporcular ve fiziksel olarak aktif olanlar Kronik tıkaçıcı akciğer hastalığı olanlar
Kalsiyum kanal blokerleri (dihidropiridinler)		Taşiaritmi Kalp yetersizliği
Kalsiyum kanal blokerleri	AV blok (2. ve 3. derece, trifasiküler blok)	
ACE inhibitörleri	Gebelik Hiperkalemi Anjiyönrotik ödem Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Anjitenin reseptör blokerleri	Gebelik Hiperkalemi Bilateral renal arter darlığı	Çocuk doğurma olasılığı olan kadınlar
Aldosteron reseptör blokerleri	Akut ve ciddi böbrek yetersizliği Hiperkalemi	

Tablo 13: Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçların kesin ve olası kontrendikasyonları(38).

Klinik pratikte hastaların çoğunda hedef değere ulaşmak için kombinasyon zaten gerektiğinden tedaviye hangi ilaçla başlanmasının çok da önemli olmadığı öne sürülmektedir. Hedef değere ulaşılan bireylerde (KB < 140/90) ortaya çıkan fayda büyük ölçüde kullanılan tedavi tipinden bağımsızdır. Bu nedenle kombinasyon tedavisinin önemi yeni kılavuzlarda artan ölçüde vurgulanmaktadır(şekil 4). Tüm bunların yanı sıra kombine kullanımda en büyük beklenti daha güçlü kan basıncı düşüşü yanı sıra daha az metabolik yan etki ya da üstün metabolik koruma yönündedir.



Şekil 4: Antihipertansif ilaç sınıflarının olası kombinasyonları:

1-Yeşil sürekli çizgiler tercih edilen kombinasyonları, yeşil kesik çizgiler yararlı kombinasyonları, siyah kesik çizgiler olası kombinasyonları, kırmızı sürekli çizgi önerilmeyen kombinasyonları göstermektedir. 2-Normal koşullarda BB'ler ile KKB'lerinden yalnızca dihidropiridin grubu kombine edilmelidir(38).

2.5.4. ÖZEL DURUMLARDA TEDAVİ ÖNERİLERİ

1) Beyaz Önlük Hipertansiyonu

Evde ve ambulatuvar kan basıncı normal (<135/85 mmHg) olmasına karşın, ofis ölçümlerinin yüksek olması ile karakterize bir durumdur. Son çalışmalar bu grupta da yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi ile kan basıncını düşürmenin KV olayları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir. ESC/ESH-2013 kılavuzunda beyaz önlük hipertansiyonu olanlarda ek risk faktörü varlığında yaşam tarzı değişikliklerine ilave olarak ilaç tedavisi önerilirken, risk faktörü olmayan hastalarda tedavinin yaşam tarzı değişiklikleri ile sınırlandırılması ve yakın takip edilmesi önerilmektedir(38).

2) Maskeli Hipertansiyon

İzole ambulatuvar HT olarak da bilinen maskeli HT; ev ve gündüz ambulatuvar kan basıncı ölçümü yüksek (> 135/85 mmHg) olmasına rağmen ofis ölçümlerinin <140/90 mmHg olduğu durumdur. Ofis hipertansiyonu ile benzer KV riske sahiptir. Bunun için KB'nın

düşürülmesi önerilmektedir. ESC/ESH-2013’de Sınıf IIa öneri ile yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavisi tavsiye edilmektedir(38).

3) Gebelerde Hipertansiyon

Gebelikle birlikte sistemik HT’ nun varlığı maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Gebelikte şiddetli HT(> 160/110 mmHg) varlığında tedavinin gerekliliği ve faydası konusunda görüş birliği mevcut iken hafif-orta HTda (\leq 160/110 mmHg) tedavinin faydası kesin değildir. Gebelikte ilaç tedavisi için seçenekler sınırlıdır. ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri kesinlikle kullanılmamalıdır. BB ve diüretikler dikkatli kullanılmalıdır. Kullanımı önerilen ilaçlar ise: metildopa, labetalol ve nifedipindir. Acil durumda kullanılacak ilaçlar iv labetalol, sodyum nitroprusid ve nitrogliserindir(38).

4) Diyabet ve Hipertansiyon

Yüksek KB değerleri tip 1 ve tip 2 DM için yaygın bir özelliktir. Ayrıca maskeli HT nadir olmayan bir durumdur. Bunun için ambulatuar kan basıncı ölçümü, DM hastaları için önemlidir. Genel olarak bütün kılavuzlar diyabetik bir hastada >140/90 mmHg KB değerlerinde tedavi başlanmasını önermektedir. Fakat tedavi hedefi olarak kılavuzlar arasında farklılıklar mevcuttur. ESC/ESH 2013 kılavuzu 140/85 mmHg , JNC 8 ve ASH/ISH 2014 kılavuzu 140/90mm Hg, Kanada Hipertansiyon Eğitim Programı (CHEP) 2014 kılavuzu 130/80mm Hg, Amerika Diyabet Birliği (ADA)2014 kılavuzu 140/80 mmHg değerlerini hedeflemektedir. Bütün antihipertansif ilaçlar kullanılabilir. Fakat özellikle mikroalbuminuri ve proteinüri varlığında ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri tercih edilebilir(38).

5) Hipertansiyon ve Metabolik Sendrom

KB \geq 140/90 mmHg olması durumunda, hedef değeri <140/90 olacak şekilde tedaviye başlanmalıdır. Bütün metabolik sendromlu hastalara YTD (özellikle kilo verme ve fiziksel aktivite) önerilmelidir. YTD sadece KB düşüşü üzerine değil metabolik bozukluklar üzerine ve DM gelişimini geciktirme üzerine olumlu katkıda bulunur. Metabolik sendrom prediyabetik bir durum olduğu için insülin direncini düzeltene veya en azından kötüleştirmeyen ilaçlar (ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri ve KKB) tercih edilebilir. Diüretikler ve betablokerler ilk ilaç olarak değil ek ilaç olarak düşünülebilir. Diüretik olarak potasyum tutucu özelliği olanlar tercih edilebilir(38).

6) Hipertansiyon ve Nefropati

Nefropati varlığında SKB'nın < 140 mmHg olması hedeflenmelidir. Aşık proteinüri varsa, SKB'nın 130 mmHg'nin altına indirilmesi düşünülebilir. Bu durumda glomerüler filtrasyon takibi yapılmalıdır. ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri albüminüriyi azaltmada diğer antihipertansiflere göre daha etkilidir. Bu nedenle mikroalbuminüri veya aşık proteinüri olan HT hastalarında tercih edilmelidir. Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için çoğu kez kombinasyon tedavisi gerekir. ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri ilaç gruplarından ikili ilaç kombinasyonu önerilmemektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde aldosteron antagonistleri ve ACE inhibitörleri, ARB, renin inhibitörleri birlikte kullanımı, hiperkalemi riski nedeniyle önerilmemektedir(38).

7) Hipertansiyon ve Kalp Hastalıkları

Koroner arter hastalığında SKB> 140 mmHg olması koroner arter hastalığının önemli risk faktörlerindedir. Tedavi hedefi olarak SKB< 140 mmHg hedeflenmelidir. Yeni geçirilmiş miyokard enfarktüs hastaları için tedavi tercihinin beta blokerlerden yana kullanılması önerilmektedir. Diğer hasta gruplarında bütün antihipertansif ajanlar verilebilir. Semptomatik (anjinası olanlarda) hastalarda BB' ler ve KKB' ler tercih edilebilir. Kalp yetersizliği, HT' un tetiklediği klinik durumlardan biridir. Antihipertansif tedavinin en belirgin faydası KY gelişimini önlemek üzerinedir. Bu fayda diüretikler, BB, ACE inhibitörü ve ARB' ler ve az da olsa KKB' ler tarafından sağlanmaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında mortaliteyi ve hastane yatışını azaltmak için diüretikler, BB, ACE İnhibitörü /ARB ve/veya mineralokortikoid reseptör antagonisti(MRA) önerilmektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında antihipertansif ilaçlar için grup farkına dair bir kanıt yoktur. Kan basıncını 140 mmHg civarına düşürecek herhangi bir tedavi verilebilir. Semptomlar için uygun tedavi (konjesyon için diüretik ve kalp hızı kontrolü için beta bloker) verilmelidir(38).

8) Hipertansiyon ve Atriyal Fibrilasyon

Hipertansiyon atriyum fibrilasyonlu hastalarda en sık eşlik eden klinik durumdur. HT, atriyal fibrilasyon(AF) için geri dönüşlü bir nedensel faktördür. Hızlı ventrikul cevaplı AF hastalarında antihipertansif tedavi olarak BB veya nondihidropridin grubu KKB'ler tercih edilebilir. Yeni ve rekürren AF gelişimini önlemek için ACE inhibitörü veya ARB' lerin faydalı olduğu gösterilmiş ve kılavuz önerisi olarak verilmiştir. Aynı fayda kalp yetersizliği hastalarında BB ve MRA tarafından sağlanmaktadır(38).

9) Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisi özellikle konsantrik hipertrofi KV risk ile yakından ilişkilidir. Sol ventrikül hipertrofisi olan bütün hipertansif hastalara antihipertansif tedavi başlanmalıdır. Tedavide öncelikli olarak sol ventrikül hipertrofisini daha etkili geriletmişti gösterilmiş olan ACE inhibitörü, ARB ve KKB tercih edilebilir (ESC/ESH 2013, Sınıf IIa) (38).

10) Karotis Arter Hastalığı ve Periferik Arter Hastalığı

Karotis aterosklerozu varlığında, KKB ve ACE inhibitörlerinin kullanılması düşünülmelidir. Çünkü bu ajanların aterosklerozun ilerlemesini diüretik ve beta blokerlerden daha etkili geciktirdiği gösterilmiştir. ESC 2013 kılavuzu nabız dalga hızı ölçümünde altın standart olan karotis- femoral nabız dalga hızına göre nabız dalga hızı > 10 m/ s'nin üzerinde olan hipertansif hastalarda kan basıncının sürekli olarak 140/90 mm Hg'nin altında tutulması koşuluyla, tüm antihipertansif ilaçların kullanılabilceği önerisinde bulunmuştur. Periferik arter hastalığı olan hipertansif hastalarda hedef < 140/90 mmHg olacak şekilde antihipertansif tedavi başlanmalıdır(sınıf I). Beta blokerler iyi bir takip ile hipertansif periferik arter hastalığı hastalarında da kullanılabilir(sınıf IIb)(38).

11) Dirençli Hipertansiyon

Yaşam tarzı değişikliklerine ek olarak birisi diüretik olmak üzere en az üç antihipertansif ajan kullanmasına rağmen KB değerlerinin < 140/90 mmHg hedefine ulaşamadığı hastalar için bu ifade kullanılır. Bu durumda ek ilaç olarak MRA, alfa-1-bloker, doksazosin ve amilorid düşünülebilir. İlaç tedavisinin etkisiz olduğu durumlarda renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi girişimsel tedaviler düşünülebilir (sınıf IIb). Girişimsel tedaviler deneyimli merkezlerde ve ambulatuar KB ölçümü ile kanıtlanmış KB değerleri $\geq 160/110$ olan gerçek dirençli HT için kullanılmalıdır(38).

12) Malign Hipertansiyon

Çok yüksek KB değerlerinin eşlik eden iskemik organ hasarı (göz, böbrek, kalp, beyin) varlığını ifade eden hipertansif acil bir durumdur. Tedavide KB değerlerinin ani ve yoğun bir şekilde düşürülmesi önerilmez. Venöz yolla labetolol, nitroprusid, nitrat ve furosemid infüzyonu tedavi için tercih edilebilir(38).

13) Hipertansiyon ve Serebrovasküler Hastalıklar

İnme veya geçici iskemik atak öyküsü olanlara sistolik KB >140-159 mmHg arasında olsa bile antihipertansif tedavi başlanmalıdır (sınıf I). Hedef KB değeri <140/90 mmHg olarak değerlendirilmelidir. Yaşlılarda hedef değer biraz daha yüksek tutulabilir. İnmenin önlenmesinde kan basıncının etkili düşüren herhangi bir antihipertansif rejim önerilebilir. KKB' nin inmenin önlenmesinde biraz daha etkili olduğu gösterilmiştir(38).

14) Hipertansif Acil ve İvedi Durum

Hipertansif acil: belirgin SKB (> 180mmHg) veya DKB (> 120mmHg) yüksekliğine bağlı progresif organ hasarının (major nörolojik değişiklikler, hipertansif ensefalopati, serebral infarkt, intrakraniyal kanama, akut kalp yetersizliği, akut akciğer ödemi, aort diseksiyonu, renal yetersizlik ve eklampsi) olması şeklinde tarif edilir. Organ hasarı olmadan belirgin KB yüksekliği varlığına ise **hipertansif ivedi durum** denir. Daha çok tedavinin aksatılmasına veya anksiyeteye bağlıdır. Tedavinin yeniden başlanması, artırılması veya anksiyetenin giderilmesi ile tedavi edilebilir. Hipertansif acil durumlarda tedavi organ hasarının tipine göre değişir. Akut inme varlığında kan basıncı düşürülmesi önerilmezken (sınıf III, kanıt düzeyi B), akut akciğer ödemi ve aort diseksiyonu varlığında acil ve hızlı bir KB düşürülmesi önerilmektedir. Diğer durumlarda ilk saatlerde < % 25 kan basıncı düşüşü olacak şekilde acil bir tedavi önerilmektedir(38).

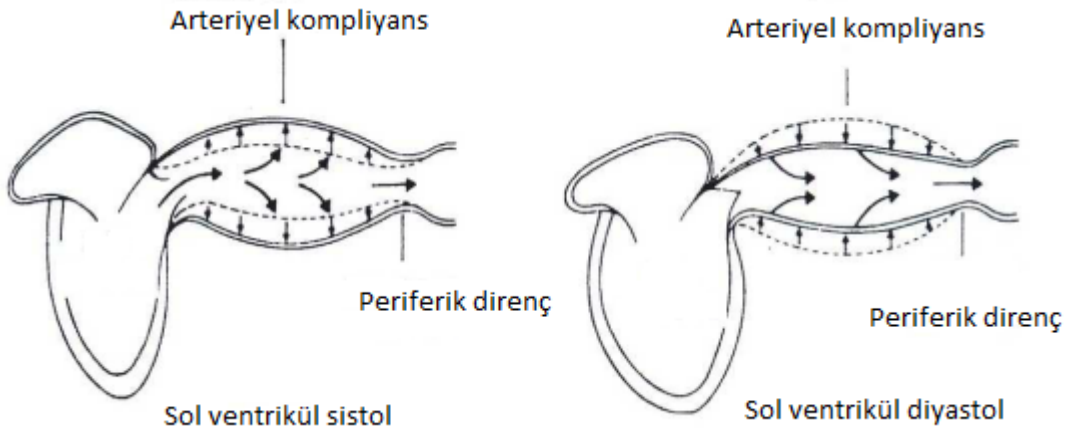
15) Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Gelişmeler ve Cihaz Tedavisi

Sempatik hiperaktivasyonun HT' un farklı türlerinin patogeneğinde önemli bir yere sahip olduğu bilinen bir gerçektir. Bu hiperaktivasyonun gerek santral sinir sisteminin modülasyonu yöntemiyle (karotis) gerekse de periferden ablasyon yöntemiyle (renal) blokajı tedavideki temel prensiptir. Tedavi sonucunda nörojenik vazokonstriksiyon azalmakta ve normal kan basıncı natriürez ilişkisi normalleşmektedir. İlaç tedavisinin etkili olmaması durumunda, renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonu gibi invaziv girişimler düşünülebilir(sınıf IIb kanıt C). İnvaziv yaklaşımların, yalnızca gerçekten dirençli hipertansiyonu olan ve klinik SKB \geq 160 mmHg veya DKB \geq 110 mmHg olup KB artışı ambulatuar kan basıncı ölçümü ile doğrulanan hastalar için düşünülmesi önerilir(sınıf I, kanıt düzeyi C). Renal denervasyon ve baroreseptör stimülasyonunun uzun dönem etkinliği ve güvenilirliğine dair daha fazla kanıt elde edilene kadar, bu işlemlerin deneyimli operatörler tarafından yapılması ve tanı ve izlemin hipertansiyon merkezleriyle sınırlı kalması önerilir(sınıf I, kanıt düzeyi C)(38).

2.6. ARTERİYEL SERTLİK

Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisinin kardiyovasküler sistem hastalıkları olduğu bilinmektedir. Büyük arter patolojileri kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin asıl nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Günümüzde büyük arterlerde ateroskleroz gibi yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin patolojik olarak başlangıcı ve ilerlemesi tam olarak anlaşılammıştır. Ateroskleroz gelişiminin ve çoğu KV risk faktörünün sinsi özellikte olmasından dolayı, arteriyel değişikliklerin, fonksiyonel veya yapısal lezyonların erken tanınması, klinik komplikasyonlar açısından yüksek riskli bireylerin belirlenmesinde yardımcı olabilir. Önceleri büyük arterlerin sadece organ ve dokulara kanı taşıma görevleri olduğu düşünülürken, son zamanlarda yapılan çalışmalarda büyük arterlerin iç lümenini saran endotel tabakasının parakrin, otokrin, endokrin fonksiyonlarının varlığı öne çıkmıştır. Endotel tabakası, vasküler fonksiyonların düzenlenmesinde önemlidir. Büyük arterler pulsatil kanı tamponlama yeteneğine sahiptir. Büyük arterlerin bu mekanik özellikteki fonksiyonu fizyopatolojide önemlidir.

Pek çok madde elastik, katı veya visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Arteriyel yapı içerdiği sıvı ve elastik özelliği sayesinde visko-elastiktir. Arteriyel sertlik damar duvarının visko-elastik özelliklerini tanımlamak için en sık kullanılan terimdir.



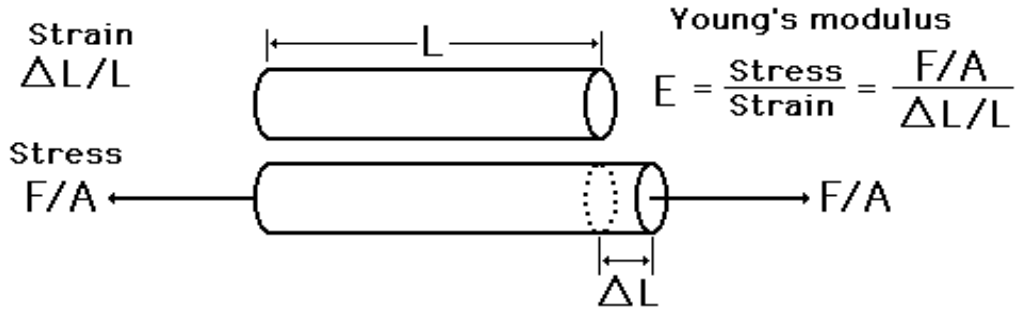
Şekil 5: Sistol ve diyastol sırasında arteriyel kompliyans(52)

2.6.1. TERMİNOLOJİ

- Birim alana düşen kuvvete '**stres**' denir.
- Meydana gelen deformasyonun normal haline oranına ise '**strain** veya **gerilme**' adı verilir ve (%) ile ifade edilir.

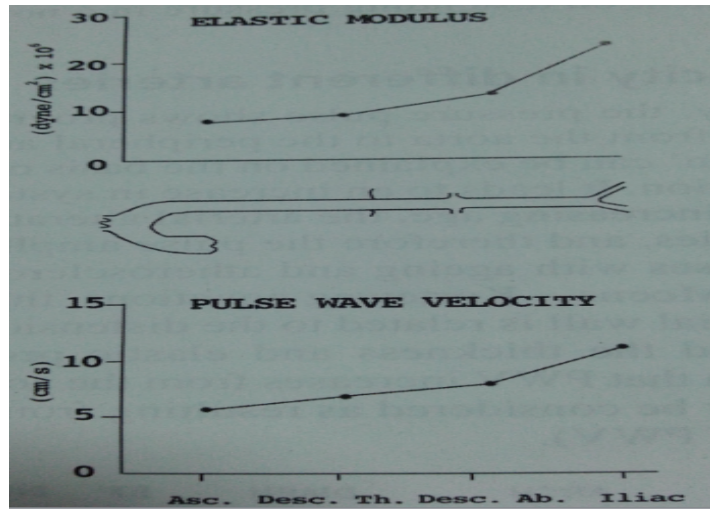
- Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa 'elastik'tir.
- Strain-stress ilişkisinin eğrisi **elastisite modülü** olarak adlandırılır. Young modülü olarak da bilinir(şekil 6). **Elastisite modülü**, elastik deformasyondaki birim uzama başına gerilme olarak tanımlanır. Yani, bir cisime kuvvet uygulayıp geri çektikten sonra, cisimde oluşan gerilme ve şekil değiştirme arasındaki orandır(49-51). Elastisite modülünün birimi N/m^2 'dir.

Elastisite Modülü (E) = Normal Gerilme (σ) / Birim Uzama (ϵ)



Şekil 6: Young modülü(52)

Arteriyel damarların biyolojisinde mekanik stres basınç olarak, strain ise çapta meydana gelen gerginlik olarak temsil edilir.



Resim 5: NDH ve arter ilişkisi (52).

- Arteriyel **kompliyans**, arteriyel duvarın genişleyebilme yeteneğidir. Basınç değişimindeki mutlak volüm değişikliğidir.
 $C = \Delta V / \Delta P$ ($\text{cm}^3 \cdot \text{mmHg}^{-1}$)
- Arteriyel **distensibilite**, belirli bir basınç artışıdaki rölatif çap değişimidir.
 $\text{distensibilite} = \Delta D / \Delta P \cdot D$ (mmHg^{-1}) (Çap farkı/basınç farkı X çap)
- Elastisitenin tersi **sertlik (stiffness)** olarak adlandırılır **Elastisite** ve **sertlik** nitel terimlerdir. Nicel karşılıkları **'esneklik** ve **distensibilite'**dir(51).

Stresin büyüklüğü maddelerde oluşan deformasyonun temel belirleyicisidir. Artmış aortik sertlik ya da azalmış distensibilite, damar sisteminin yaygın aterosklerotik tutulumunun göstergesidir. Arteriyel sertlik olarak kullanılan bu terim arteriyel esneklik, distensibilite ya da elastisitede azalma şeklinde de kullanılabilir.

2.6.2. FİZYOPATOLOJİ

İnsan vücudunda dokuların organizasyonu için hücre- hücre bağlantıları ve hücre-matriks bağlantıları bulunur. Hücre- hücre bağlantıları dokuların birbirine teması ile mümkün olurken, hücre- matriks bağlantısını ekstraselüler matriks(ECM) sağlar. ECM, hücreler arasını dolduran, çeşitli protein ve polisakkaritlerden oluşmuştur ve dokulara destek sağlar. Hücrelerin şekil ve fonksiyonunda, gelişiminde, çoğalmasında, canlılığını sürdürmesinde ve göçünde görev yapmaktadır. ECM moleküllerin içeriği bulunduğu dokunun fonksiyonuna göre değişir.

ECM molekülleri ikiye ayrılır.

1.Glikozaminglikanlar (GAG) : Hiyalüronik asit, kondritin sülfat depozitleri, heparan sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat.

Kimyasal haberleşmede görev yaparlar. Dokularda sıkıştırıcı kuvvetlere karşı direnç rolü vardır.

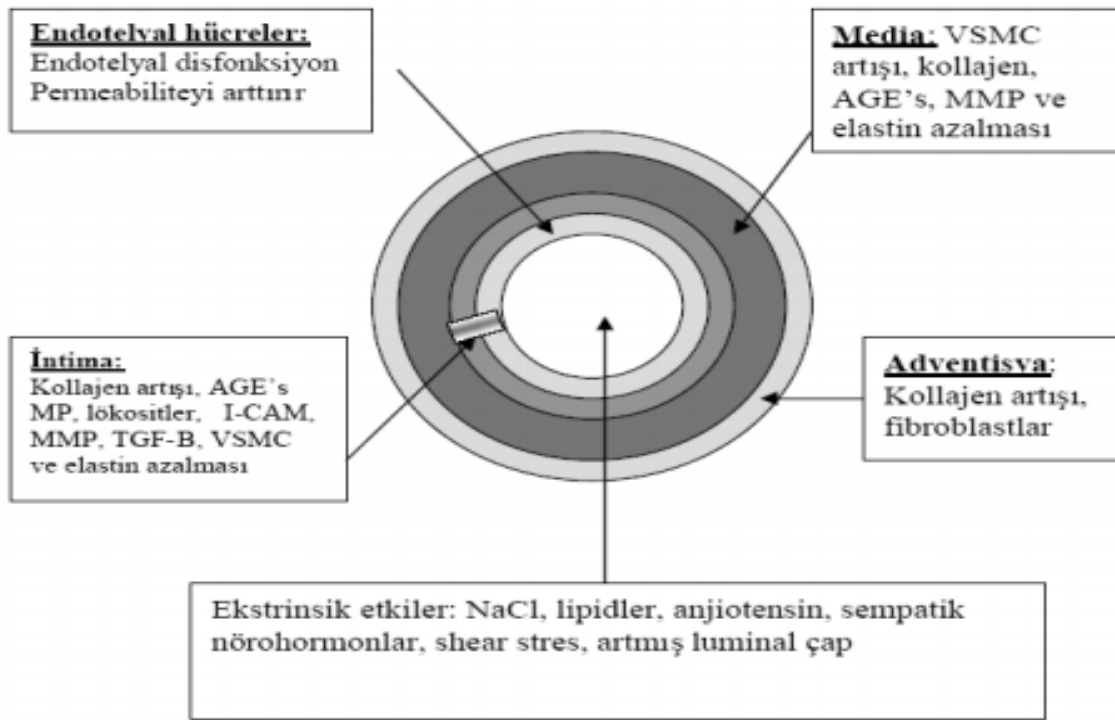
2.Fibröz proteinler: (Kollojen, elastin, fibronektin, laminin, integrin)

Kollojen fibriller gerilme gücünü, gerekli sağlamlığı; elastin fibriller matrikse vizkoelastikliği; fibronektin ve lamininler hücrelerin matriksin uygun yerlerine tutunmasını sağlarlar.

Arteriyel sertleşme büyük arterlerde oluşan bazı yapısal ve işlevsel değişikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Çok önemli role sahip kollojen ve elastin matriks proteini aort

duvarında da bulunur. Bu iki proteinin herhangi birindeki eksiklik sonucu aort patolojileri ortaya çıkar(52,53).

Damar duvarındaki ekstraselüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından kondritin sülfat depozitleri, heparan sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin sorumludur. Bu moleküller arası bağlantıların bozulması kollajen içeriğinin artmasına yol açar, elastin ağı parçalanır ve düzensizlik olur, elastin lifleri kopar. Damar endotelinin işlev kaybı, vazodilatatör salgılanmasında azalma; vazokonstrüktör salgılanmasında artış ve buna bağlı düz kas reaktivitesinin değişmesi sonucu damar esnekliğinde azalma ile sertlikte artışla giden değişiklikler sonucu olabilir(54,55).



Şekil 7 : Arteriyel sertlik oluşum mekanizmaları(56).

Arteriyel ağaç çok sayıdaki dalıyla vizkoelastik bir tüpe benzer. Kalp sistolü sırasında belli miktarda kan aortaya doğru pompalanır. Pompalanan kan potansiyel enerjinin kinetik enerjiye dönüşmesiyle damarlarda ilerlemektedir. Normal bir arteriyel sistemde, sol ventrikül ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik bir nabız dalgası oluşur. Nabız dalgasının ilerlemesinden etkilenen arter segmentinde birbirleriyle uyumlu üç adet fenomen gözlenmektedir. Bunlar kan akımı, kan basıncında yükselme ve hacimde artıştır. Arteriyel sistem içerisinde dallanmalar ve kavşaklar olması nedeniyle tüpün ucunun direnci yüksek olması ilerleyen nabız dalgasının geri yansımaya neden olmaktadır. İlerleyen ve geri yansıyan (retrograd) dalgalar aortada veya dallarında birleşmektedir. Bu dalga periferden

yansıyarak diyastolde geri döner ve ikincil dalgalanmalar oluşturur. İleri doğru olan dalga ventrikül fonksiyonu ve aortanın elastik özelliğinden etkilenirken, geri yansıyan dalga ise bütün vasküler ağacın elastik özelliğinden etkilenir. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner akımı arttırarak desteklenmiş olur(57). Aynı zamanda bu dalgalar, pulsatil enerjinin mikrovasküler yatağa ulaşmasını engelleyerek hasar gelişimini önler. Vücuttaki en büyük elastik arter aorttur. Aortun iki önemli görevi vardır. Bunlardan birisi kanın kalpten diğer tüm organ ve dokulara taşınmasında yardımcı olmak, diğeri de kalpten fırlatılan kandaki enerjiyi absorbe ederek kalbin iş yükünü hafifletmektir.

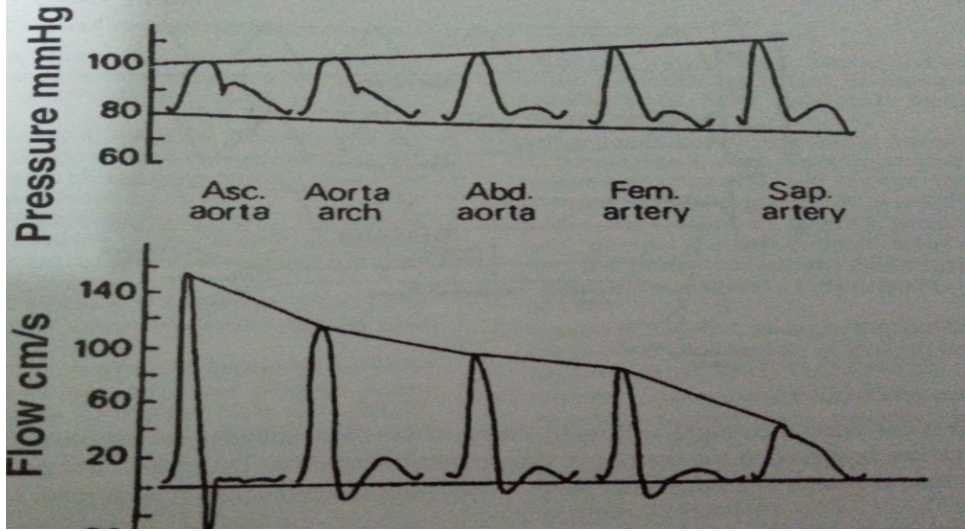
2.6.3. ARTERİYEL SERTLİK ANALİZİ

Büyük damarların viskoelastisitesinin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Arteriyel sertlik belirleyicileri aşağıdaki gibi sıralanabilir. Bunlar arasında en çok kabul gören ve çalışma yapılmış olan nabız dalga hızıdır.

Arteriyel sertlik göstergeleri

1. Nabız dalga hızı (NDH)
2. Augmentasyon indeksi (Aix)
3. Nabız basıncı
4. Arteriyel distenbilite ve arteriyel kompliyansı

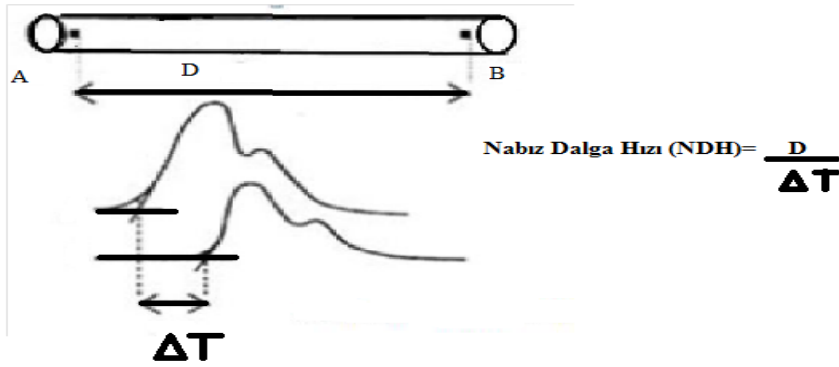
Arteriyel sertlik saptanmasında en sık aort kullanılır. Torasik ve abdominal aort arteriyel tamponlama işlevine en büyük katkıda bulunur. Arteriyel vuru, kalp kasılmaları ile atılan kanın periferik arterler boyunca yarattığı dalgalanmadır. Sol ventriküldeki kan aort kapağı aracılığı ile perifere boşalırken, arteriyel ağacın çap, basınç ve akım özellikleri ile etkileşir. Sol ventrikül kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması tüm vücuttaki arter duvarlarında bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası arterlerin yapısına ve kalbe olan uzaklıklarına bağlıdır. Vücudun çeşitli bölgelerindeki arterlere farklı hız, genlik ve yapıda ulaşır(52,58,59).



Resim 6: Arterler ve basınç- akım ilişkisi(52).

1. Nabız Dalga Hızı (NDH)

Nabız dalga hızı ölçümü arteriyel sertliği belirlemede basit, girişimsel olmayan, doğru ve tekrarlanabilir bir yöntem olarak kabul edilir. Nabız dalga hızı son dönem böbrek hastalığında, hipertansiyonda, yaşlı hastalarda daha sonraki dönemlerdeki kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisidir. Aorta, femoral arter ya da brakial arterden nabız dalga hızı ölçümleri yapılabilir. Nabız basıncı (NB) sol ventrikül ejeksiyonu ile oluşup, arter duvarının elastik ve geometrik özellikleri ile kanın yoğunluğuna bağlı bir hız ile arteriyel sisteme dağılır. Nabızın belli uzunluktaki arteriyel segmentteki hareket hızı olarak tanımlanan nabız dalga hızı (m/s), nabız basıncı kaydının yapıldığı iki bölge arasındaki uzaklık ve aradaki zaman farkı ile ilişkilidir. Aorta nabız dalgası yayılım hızı aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında en yaygın olarak karotis arter ile femoral arter arası, nabız dalgası ilerleme zamanı (T) ve iki nokta arasındaki uzaklığın (D) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir(şekil 8).



Şekil 8: Nabız dalga hızı

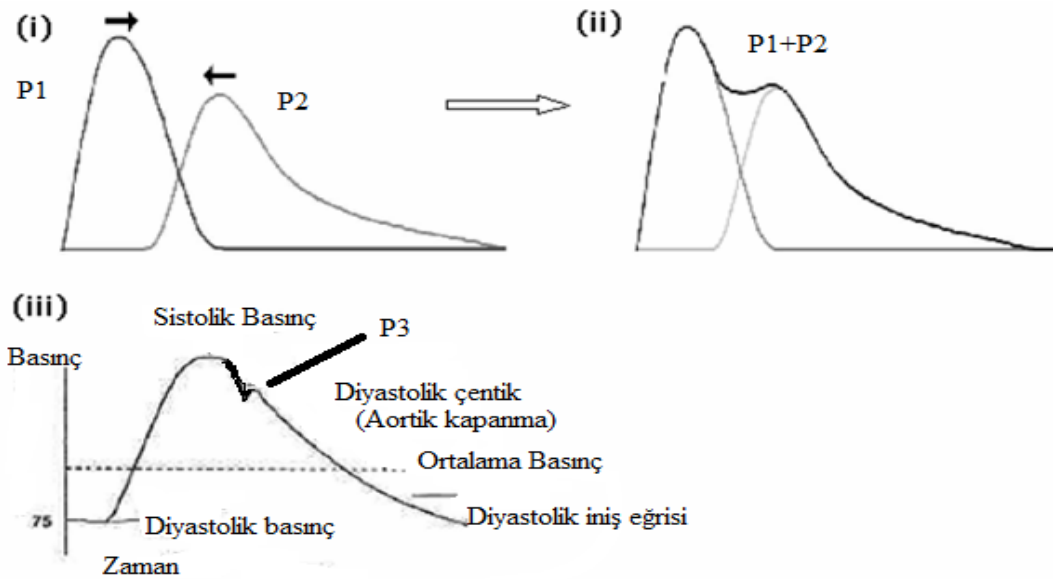
NDH sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Sağlıklı insanlarda NDH çıkan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9m/s'ye ulaşabilir. NDH'nın esas belirleyicileri arter duvarının ve arter lümeninin özellikleridir(60).

2. Augmentasyon İndeksi (Aix)

Arteriyel dalga ventrikül kasılmasına bağlı gelişen ileriye doğru dalgadan ve geri yansıma dalgalarından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarında geriye yansır.

Periferik basınç dalgası (şekil 9) gerçekte üç ayrı dalganın birlikteliği (süperempozisyonu) ile oluşmaktadır.

- (i) sistolde kalpten perifere gelen ilk dalga
- (ii) diyastolde özellikle vasküler dallanma bölgelerinden köken alan periferden kalbe yansıyan dalga
- (iii) kalpte aort kapak bölgesinde oluşan diyastolik yansımalar



Radial arterden yapılan basınç dalgası kaydı

Şekil 9: Periferik basınç dalgası(52)

Son iki dalga tek bir yansıyan dalga gibi ele alınabilir. İlk dalganın karakteri (sistolik bileşen) sol ventrikül ejeksiyonuna ve arteriyel sertliğe bağlıdır. İkinci dalganın karakteri (diyastolik bileşen) ise dalga yansımasının gerçekleştiği yere ve arteriyel sertliğe bağlıdır. Sol ventrikülün kasılması ile kanın çıkan aortaya atılması aortu dilate eder ve arteriyel ağaca belli hızlarda yayılım gösteren bir nabız dalgası oluşturur. Bu dalganın yayılım hızı arteriyel

sertliğin bir ölçütü olan NDH'dır. Arteriyel sertlik arttığı zaman arteriyel sistem boyunca yayılan nabız dalgasının hızı artar(57). Hız ne kadar yüksekse arteriyel sertlik o kadar fazla ve arteriyel distensibilite o kadar zayıftır(52). Bu ise nabız dalgasının periferde daha hızlı ulaşmasına ve daha erken yansımaya yol açar. Yani arteriyel sertlik arttığında hem ileri doğru giden hem de yansıyan dalgaların hızı artar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar. Yansıyan dalga aortaya daha erken ulaşmasına yol açar. Bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla birleşirler ve sistolik basınç artar. Öte yandan diyastolik dalgalanmaların azalması nedeni ile kan basıncında diyastolde keskin bir düşüş olur. Sonuç olarak, arteriyel sertliğin artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artmasına (afterload), diyastolde azalmasına, nabız basıncının artmasına neden olur(61).

Elastik damarlarda NDH küçük olduğu için yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. Sertliğin artmış olduğu durumlarda NDH yüksek olduğu için geri yansıma dalgası aort köküne diyastolden daha erken ulaşır. İleriye doğru olan dalgaya eklenerek (süperempoze) olarak dalganın genliğinde ve sistolik basınçta artmaya neden olur. Bu artış nabız basıncında geri yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden "augmentasyon indeksi" olarak ifade edilebilir(52).

Santral nabız kayıtlarında, sistol esnasında zirve akım ile zirve basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz. Zirve basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda (sistol) zirve akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur(P1) ve sonra basınç artışı devam ederek zirve sistole ulaşır (P2). Bu iki basınç noktası arasında augmentasyon basıncı denilmektedir. Santral nabız dalgası şeklinde, ilk sistolik bükülme P1'i gösterirken, sistolik zirve de P2 olarak adlandırılır. P2 ve P1 arası fark (AP) augmentasyon basıncını göstermektedir. Augmentasyon basıncının eşitlenmesi augmentasyon indeksi ile yapılır. Aix, yüzde(%) değer olarak ifade edilir(62,63).

$$\begin{aligned} Aix &= \text{Augmentasyon basıncı (P2-P1)} / \text{Nabız basıncı} \\ &= P2-P1 / P1 \\ &= \text{Nabız basıncı} / P1 \end{aligned}$$

Anlaşılabacağı gibi eğer P2 değeri P1 değerinden küçük olursa aortik AG negatif olacaktır. Tersi durumda yani periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalganın P2 amplitudunun direk P1 dalga amplitudundan büyük olması durumunda aortik AG pozitif olacaktır. Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında öncelikle rezistans damarlarının total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnci değeri ne kadar küçükse Aix değeri de o kadar küçük olacaktır. Yansıma büyüklüğü kalp hızı farklılıklarını dikkate almak için dakikada 75 atım hızı için normalize bir indeks olarak rapor edilebilir.

Aix, yüksek NDH dışında geri yansıma noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Radyal ve kommon karotid arterdeki dalgalar kurşun kalem boyutundaki problemlerle, brakiyal arterden ise kola manşon bağlanarak yapılan bir ölçüm ile elde edilebilir(52,60,61).

3. Nabız Basıncı

Nabız basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki mmHg cinsinden farktır. Normal popülasyonda 60 mmHg üzerindeki değeri kardiyovasküler risk olarak sayılmaktadır. Özellikle normal ve düşük diyastolik kan basıncı ile beraber tespit edildiğinde arteriyel sertliği gösterir.

4. Arteriyel Distensibilite

Transtoraksal ekokardiyografik incelemede çıkan aort çapının M- mod ekokardiyografi ile sistolo-diyastolik değişimleri ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteriyel sertlik tahmininde önerilmiştir. Bu yöntemin diğer yöntemlerle ölçülen arteriyel sertlik değerleri ile iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Aortik Strain (%)= (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Aortik sertlik indeksi= ln (sistolik basınç/diyastolik basınç) /aortik strain

Distensibilite (cm². dyn⁻¹)= 2(aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

Hiperkolesterolemi, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı ve tip 1 ve tip 2 diyabetes mellitus gibi durumların, büyük ve orta çaplı arterlerde ciddi olarak azalmış büyük arter distensibilitesi için (normal olan ilk çapına göre damar duvar çapının nabız basıncı ile artması) risk faktörü olduğu belgelenmiştir. Distensibilite damar duvar kalınlığı ile ters orantılıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde, ciddi olarak azalmış aortik, karotis, radyal distensibilite gözlenmiştir. Hipotiroidizm de artmış distansibilite ile ilişkilidir.

2.6.4.ARTERİYEL SERTLİK ÖLÇÜM METODLARI

Arteriyel nabız dalgasının grafiksel kaydı ilk kez 1800'lu yılların son dönemlerine doğru yapıldı. İlk kez 1872 yılında Fredrick Akbar Mahomed sfigmograf adlı cihazla el bileğinden nabız kaydı yaparak hipertansiyon ve yaşlanmayla birlikte arteriyel nabız dalgasının şeklinde değişim olduğunu tanımladı(62).



Resim 7: Sfigmograf (62)

Uzun süre girişimsel olarak yapılan arteriyel nabız dalgası analiz yöntemleri ileri teknolojik gelişmeler sayesinde yerini non-invaziv ölçüm tekniklerine bırakmıştır. Yapılan kapsamlı araştırmalar sayesinde artmış arteriyel sertliğin önemi anlaşılmış ve bu ölçüm metodları daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir. Girişimsel olmayan basınç transdüserlerinin en önemli avantajları arteriyel ağacın birçok yerinden kayıt alabilmeleridir(52,59).

Nabız dalga analizi, nabız dalga hızı ve geri yansıyan dalganın analizi genellikle radyal, karotis, femoral ve brakial arterden non invaziv yöntem ile nabız dalgası kaydı ile yapılır. Bu dalgadan santral nabız dalgası elde edilerek çeşitli analizler yapılır.

1. Basınç sensörüne dayanan yöntemler
 - SphygmoCor sistemi
 - Complior Sistemi
2. Arteriyel sertliğin lokal değerlendirme
 - Ekokardiyografi
3. Osilometrik yöntemler
 - Mobil-o-Graph sistemi

1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

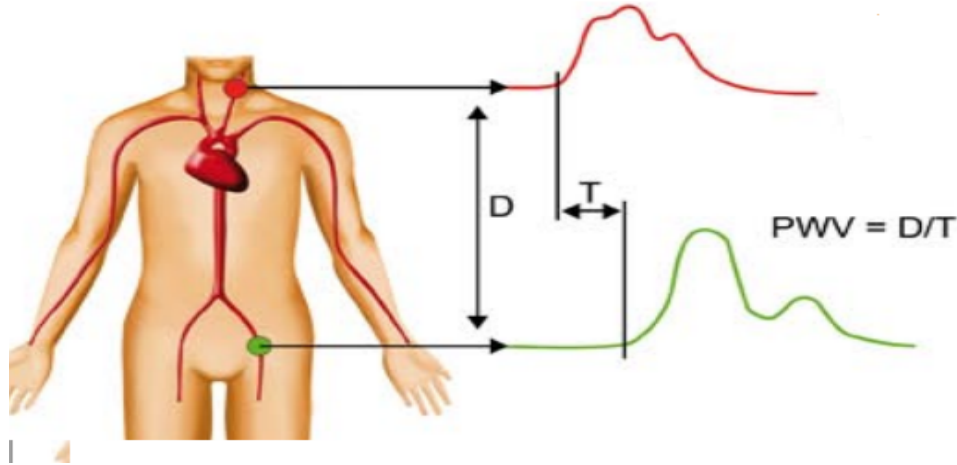
Nabız dalga hızı, belli bir mesafeye kadar ayrılmış bir çift arterin trasesi üzerine transkutanöz olarak fikse edilmiş iki ultrason ya da basınca duyarlı transdüser kullanılarak ölçülebilir(52). Karotis-femoral, karotis-brakial, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölgeleri bu yöntemle değerlendirilebilir. Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eşzamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Karotis-femoral NDH arteriyel sertlik için gold standart kabul edilmektedir. 2007 ESC/ESH hipertansiyon kılavuzunda karotis-femoral nabız dalga hızının $> 12\text{m/s}$ olması hipertansif hastaların subklinik organ hasarı belirteçleri arasında yerini almıştır.

SphygmoCor sistemi (ArtCor Medical, Sidney, Avustralia) yönteminde elektrokardiyografi (EKG) ile eş zamanlı olarak önce karotis sonra femoral nabız dalgası kaydedilir. Bu kayıtlardan EKG’de R dalgasının başlangıcı ile nabız dalgasının başlangıcı arasında geçen süre hesaplanır. Sonra femoral ve karotis için ölçülen bu sürelerin farkı cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Bu fark nabız dalgasının karotis arterden femoral artere yayılımı arasında geçen süreyi göstermektedir. Daha sonra vücut yüzeyinden karotis ve femoral arterlerde ölçüm yapılan yerler arasındaki mesafe ölçülür. Bu ölçümün cihaza kaydedilmesiyle aortik NDH, m/sn cinsinden otomatik olarak hesaplanır. 10 ayrı kardiyak siklusta yapılarak ortalama aortik NDH değerleri kaydedilir. Augmentasyon indeksinin ölçümünde mikromanometre (Millar Instruments, Houston, Texas) kullanılarak radyal arter üzerinden basınç dalga formları SphygmoCor cihazına kaydedilir. Cihaz tarafından otomatik olarak ardışık 20 dalga formu kullanılarak santral aortik basınç dalga formu elde edilir. Yine bu dalga formu üzerinde otomatik olarak nabız basıncı ve augmentasyon basıncı hesaplanır. Aix, augmentasyon basıncının nabız basıncına bölünmesiyle elde edildi. Aix kalp hızından etkilendiği için kalp hızı 75 atım/dakika olacak şekilde normalize edilir(62,64-66).

Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır(67). Karotis ve femoral arterler üzerine yerleştirilmiş iki adet sensör bulunur.



Resim 8: SphygmoCor sistemi



Şekil 10: Complior Sistemi

2. Arteriyel Sertliğin Lokal Olarak Değerlendirilmesi

Arteriyel lokal sertleşme iki boyutlu vasküler ultrason aygıtları kullanılarak belirlenebilir. Ancak video imaj analizlerini kullandıkları için diyastol ve vuru sırasında arterin çapını tam doğrulukla belirleyemeyebilirler. Arteriyel duvarın elastik özellikleri, intima-medya kalınlığı ile elastik özellikler arasındaki ilişkiyi, remodelling etkisini belirlemenin en basit yolu USG'dir(68). M-mod ekokardiyografide, Aortun sistolik (AoS) çapı aort kapağı tam açıkken, aortun diyastolik (AoD) çapı elektrokardiyografide QRS'in tepe noktasına uyan noktada ölçülür. Aort sistolik ve diyastolik indeksleri (AoS-İ, AoD-İ) her hastanın vücut yüzey alanına bölünerek hesaplanır. Aort esnekliği ve aortik sertlik aşağıdaki formüllerle hesaplanır.

Transtorasik ekokardiyografik aort çapı ve sfigmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteriyel sertlik tahmininde önerilmiştir.

Aortik Strain (%) = (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Beta (Sertlik)İndeksi = ln (sistolik basınç/diyastolik basınç) /aortik strain

Distensibilite (cm² dyn⁻¹) = 2(aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

Teknik açıdan oldukça kolay ve pratik bir yaklaşımdır.

Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

Mobil-o-Graph Ölçümü: Ölçüm sırasında üst kola yerleştirilen manşon kullanılır. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon anlık olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirilmelidir(en az 35 mmHg). Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktarır generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de

özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Böylece brakial arter oklüzyonu gerçekleşir ve ölçüm süresi boyunca ortalama 8 saniye işlemin gereği olarak kan akımı durmaktadır. Bu durumda akımın durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakial arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direk P1) ve geç (geriye akseden P2) sistolik dalgalar ile diyastolik dalga oklüzyonunun olduğu yere ulaştığında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi diyaframda sezilir hale gelir. Üst kol dokusu bu sezilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca aktarıp jeneralize hale gelmelerini sağlar. Elde edilen veriler kablosuz kızılötesi iletişim aracılığı ile bilgisayara aktarılarak daha ayrıntılı analiz yapılabilmektedir. Sistolik ve diyastolik kan basıncı, ortalama aort basıncı, ortalama nabız ve nabız basıncı, AIx@75 , kardiyak output, çevresel direnç, yansıtma büyüklüğü ve NDH değerlerinin 24 saatlik toplam, gündüz ve gece ortalamalarını verir.



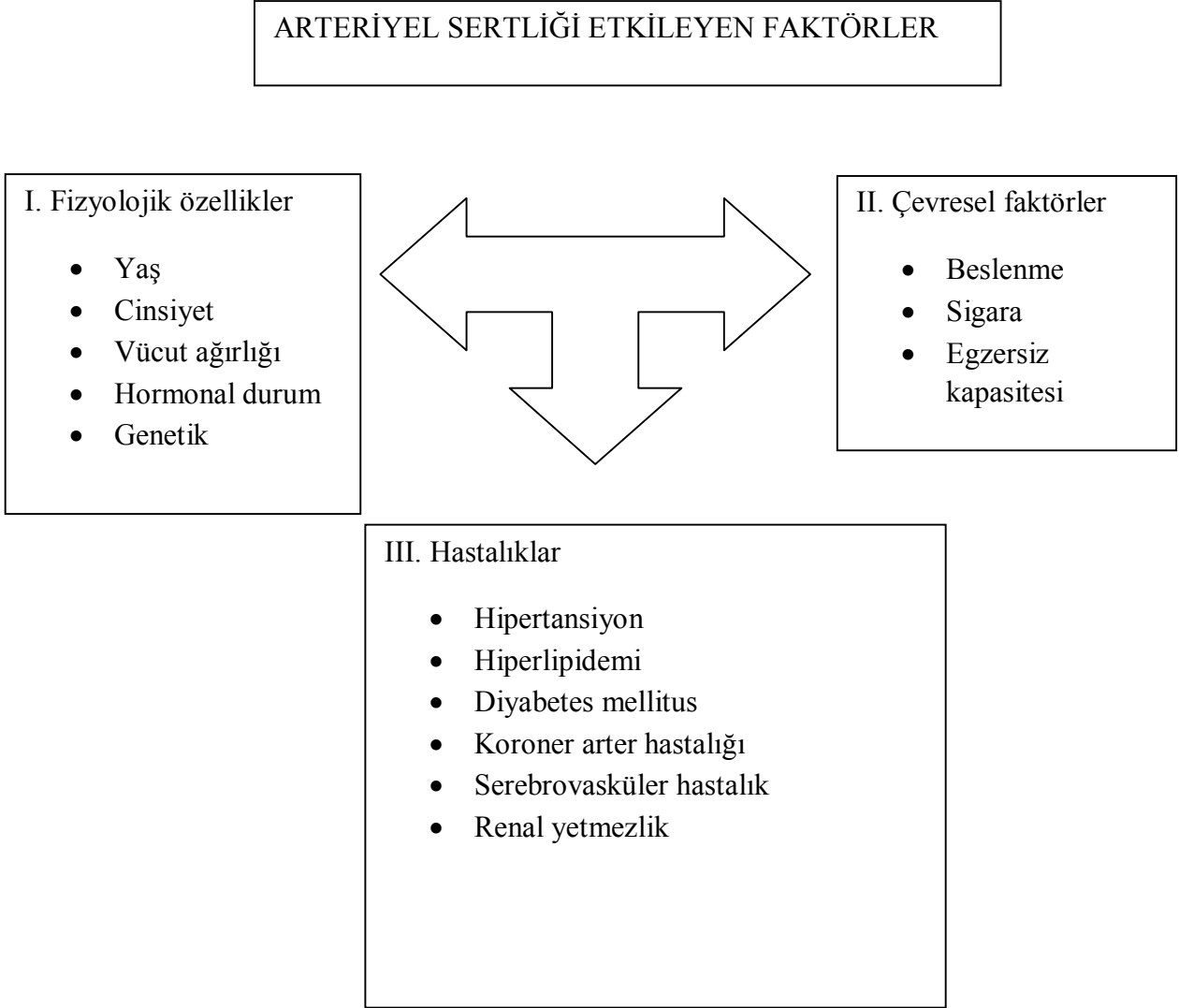
Resim 9: Mobil-o- graph sistemi

NDA ölçümü		
Tarih		
Saat		
Ofis BP		
Sistol	ÇSKB (çevresel sistolik kan basıncı)	mmHg
Diyastol	ÇDKB (çevresel diyastolik kan basıncı)	mmHg
OAB	ÇAAB (çevresel ana arteriyel basınç)	mmHg
Nab		1/min
Nabız basıncı	ÇNB (çevresel nabız basıncı)	mmHg
Hemodynamic		
Sistol (Merkezi)	MSKB (merkezi sistolik kan basıncı)	mmHg
Diyastol (Merkezi)	MDKB (merkezi diyastolik kan basıncı)	mmHg
Nabız basıncı (Merkezi)	MND (merkezi nabız dalgası)	mmHg
Kalp çıkışı	CO	l/min
Çevresel direnç		s*mmHg/ml
Kardiyak indeks		l/min*1/m ²
Vücut yüzeyi		m ²
Atardamar sertliği		
Ogmentasyon basıncı		mmHg
Ogmentasyon endeksi@75 [%90 CI]		%
Yansıtma büyüklüğü		%
PWV		m/s
Vücut ölçüleri		
Boyut		cm
Ağırlık		kg
Vücut kütle endeksi	BMI	kg/m ²

Resim 10: Mobil-O-Graph 24 AKBÖ verileri şablonu

2.6.5. ARTERİYEL SERTLİLİĞİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Yaş, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi aterosklerotik risk faktörleri arteriyel sertlik için de birer risk faktörüdür(69). Koroner arter hastalığı, serebrovasküler ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir(70). Arteriyel sertliği etkileyen faktörler şekil 11' da verilmiştir.

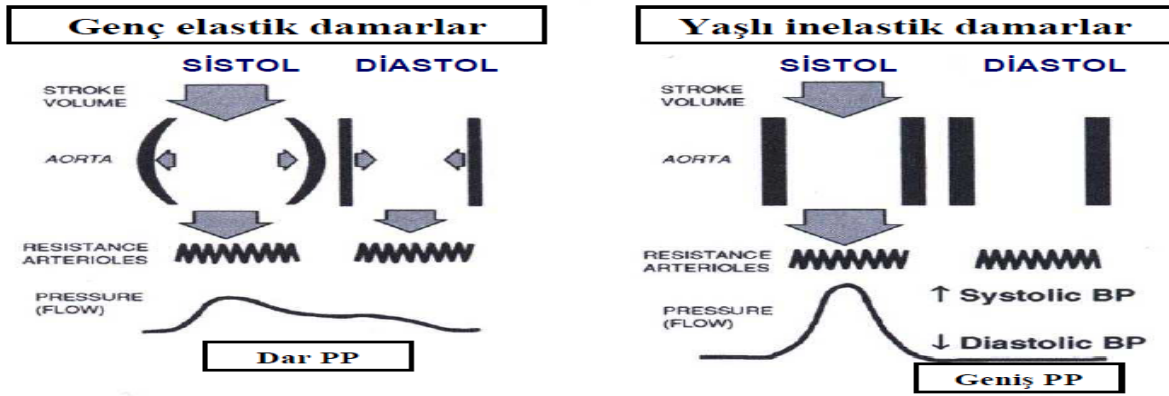


Şekil 11: Arteriyel sertliği etkileyen faktörler

1) Arteriyel Sertliği Etkileyen Fizyolojik Özellikler

• Yaş

Arter duvarları yaşla birlikte sertleşir ve var olan ek kardiyovasküler risk faktörleri vasküler yaşlanmayı hızlandırır. En sık görülen ve iyi tanımlanmış değişiklikler arterioloskleroz olarak adlandırılan luminal genişleme, duvar kalınlaşması ve büyük elastik arterler düzeyinde elastik özelliklerde azalmadır. Birçok çalışmada yaşlanmanın arter sertliği üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda hem nabız dalga hızı hem de arttırma (augmentasyon) basıncında yaşla birlikte olan doğrusal bir artış gösterilmiştir. Augmentasyon indeksi genç bireylerdeki vasküler yaşlanmanın hassas bir göstergesi iken, 50 yaşın üzerinde olanlarda nabız dalga hızı ölçümü daha hassastır(71) .



Şekil 12: Yaş ve damar elastikiyet ilişkisi(52).

- **Cinsiyet** : Yaş ile birlikte erkek ve kadınlarda arteriyel sertlikte artış gözlenmektedir, ancak kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük sertlik artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir(66,72).
- **Vücut Ağırlığı**: Santral obezite ve artmış vücut-kitle indeksinin de bozulmuş arteriyel kompliyansla birlikte olduğu gösterilmiştir(73).
- **Hormonal Durum**: Arteriyel sertlik çalışmalarında, sertliğin yaşla birlikte hem erkekte hem de kadında arttığı gösterilmektedir. Ayrıca menopoza öncesi kadında arteriyel esneyebilirlik aynı yaştaki erkeğe göre daha yüksektir. Bu fark menopoza sonrası ortadan kalkar. Menopoz ile oluşan arteriyel esneyebilirlikteki değişim, endojen östrojen seviyesindeki değişimlerden kaynaklanabilir. Üstelik östrojenin damarlar üzerine doğrudan etkisi olduğu da bilinmektedir Progesteron, östrojen etkisindeki

damarlarda östrojen reseptörleri ile yarışarak ve androjenik etkisi ile daralmaya yol açar(74-77). Menopoz sonrası kadında östrojen replasman tedavisinin ana karotis arter distensibilitesini arttırdığı aorto-femoral nabız dalga hızını düşürdüğü bulunmuştur(78-80). Östrojen replasman tedavisi alan hastalarda çıkan aort sertliğinin araştırıldığı bir çalışmada da bu tedavinin aort sertliği üzerine iyileştirici etkileri olduğu bulunmuştur(81).

- **Genetik:** Durier ve arkadaşları koroner arter bypass greft işlemi geçirmiş hastalarda aortik nabız dalga hızı ile ilişkili aort örneklerinde gen ekspresyon düzeylerini çalışmıştır. Çalışma iki unsur üzerinde yoğunlaşmıştır: Mekanik özellikleri belirleyen genler(hücre iskeleti, hücre membranı, ekstrasellüler matriks) ve hücre sinyal genleri. Sert olan aortada hücre iskeleti, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks düzenleyen 32 farklı gen transkripsiyonu gözlenmiştir. Bu çalışmanın önemli bir bulgusu da nabız dalga hızı ile ilişkili, fonksiyonu hala bilinmeyen başka transkriptler de bulunmuş olmasıdır(82).

2) Arteriyel Sertliği Etkileyen Çevresel Faktörler

- **Beslenme:** Tuz alımı fazla olanlarda yaştan ve kan basıncından bağımsız olarak arteriyel sertliğin artmış olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.
- **Sigara:** Kronik sigara içen sağlıklı genç bireylerde sigaranın aortik elastikiyet anlamlı derecede azalmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(83).
- **Egzersiz kapasitesi**

3) Arteriyel Sertliği Etkileyen Hastalıklar

- **Hipertansiyon:** Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda arteriyel sertleşme, kollajen gibi katı duvar materyalinin çoğalmasına bağlı olarak artar. Kan basıncının artması nabız dalga hızını da arttırmaktadır. Bununla beraber nabız dalga hızı ile sistolik, diyastolik, ortalama kan basıncı değerleri arasında direk ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır(52,84-86). Sistol sırasındaki kan basıncı artışının sol ventrikül hipertrofisi gelişimini kolaylaştırdığı, düşük diyastolik basınç değerlerinin koroner perfüzyonu sınırlayan potansiyel bir durum olduğu gösterilmiştir(87,88). Böylece sistolik kan basıncı, nabız basıncı ve nabız dalga hızındaki artışlar ile

diyastolik kan basıncındaki düşme risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır. Hipertansif hastaların sağlıklı popülasyonla karşılaştırıldığı çalışmalarda arteriyel sertliğin anlamlı olarak artmış olduğu gösterilmiştir. Hipertansif ve normotansif grupların karşılaştırıldığı bir çok çalışmada hipertansif hasta grubunda nabız dalga hızının daha yüksek olduğu gösterilmiştir(89-91). Buna ek olarak, etkin kan basıncı kontrolünün arteriyel sertlikte azalmaya yol açtığı bilinmektedir(92).

- **Hiperkolesterolemi:** Lipid bozuklukları ve sebep oldukları olaylar günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Özellikle diğer risk faktörleri (obezite, hipertansiyon, aile hikayesi, sigara, DM, sedanter yaşam tarzı, yaş, cinsiyet v.d.) ile birlikte olduğunda risk daha da artar. Aterosklerozun erken yapısal değişikliklerinin oluşmasında hiperkolesterolemi önemli rol oynar. Hiperlipidemin büyük arterlerin vizkoelastik özellikleri etkileyebileceği belirtilmiş olup serum kolesterol seviyeleri ile aortik- iliyak nabız dalga hızı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmıştır(93).
- **Diyabetes Mellitus:** Diyabetes mellitusun ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu uzun yıllardan beri bilinmektedir. Ancak son yıllarda DM ve kardiyovasküler sistem arasındaki ilişkilerin daha iyi anlaşılması ve özellikle biriken epidemiyolojik kanıtlar DM 'un risk değerlendirmesinde "kardiyovasküler hastalık eşdeğeri" olarak anılmasına neden olmuştur. Erişkin DM hastalarında en başta gelen ölüm nedeni koroner arter hastalığıdır. Diyabet ile arterlerde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler oluşmaktadır. Bunun sonucunda bu kişilerde artmış mortalite ve morbidite gözlenmiştir(94). Diyabetik hastaların patogeneğinde aterosklerotik orijin sorumlu tutulmuştur. Anjiyografi ve otopsi çalışmalarında diyabetik hastalarda daha ciddi ve yaygın ateromatöz hastalık gözlenmiştir(95). Diyabetik hastaların sağlıklı popülasyona oranla arteriyel sertliklerinin artmış olduğu gösterilmiştir(96). Monier ve arkadaşları insülin bağımlı hastalarda diyabetik olmayan kontrol grubuna göre stiffneste artma bulmuşlardır(97). ARIC çalışmasında tip 2 diyabetik hastalarda karotis arterin artan stiffnesi glukoz seviyesiyle pozitif olarak korele bulunmuştur(98). Sonuç olarak genel kabul gören diyabetli hastalarda aortik

stiffnesin arttığı ve bunun sonucunda da kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığıdır.

- **Koroner Arter Hastalığı:** Nabız basıncı ile KAH arasında saptanan kuvvetli ilişkiler arter sertliğinin KAH'nda risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür (99-101). Boutuyrie ve arkadaşlarının yaptığı 15 yıllık takibi olan Fransız hipertansiyon çalışması büyük arter sertliği(nabız dalga hızı) ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk gösteren çalışmadır(102). Arteriyel sertlik göstergeleri anjiyografik olarak KAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (103-109). Diğer birçok çalışmada arter sertliği ile KAH ciddiyeti arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir. Büyük arter sertliği koroner aterosklerozun bir işareti ya da sebebi olabilir veya koroner aterosklerozdan tamamen bağımsız olarak koroner iskeminin oluşmasında rol oynayabilir. Arteriyel sertliğe bağlı olarak artmış nabız basıncı, koroner arterleri artmış sistolik basınç ve art yük üzerinden de etkilemektedir(110). Kronik art yük artışı sol ventrikül hipertrofisine ve azalmış kapiller/miyosit oranına sebep olmaktadır(111-113). Koroner perfüzyon ayrıca diyastolik basınç azalmasına sekonder olarak da azalmaktadır.
- **Serebrovasküler Hastalıklar:** Serebrovasküler hastalıklar beyin damarlarında ve/veya bu damarlardan geçmekte olan kanın özelliklerinde gelişen bozukluklar sonucu damarların tıkanması ya da kanamasıyla ortaya çıkan merkezi sinir sistemi bozukluklarıdır. Stroke, SSS'indeki infarkt ve hemorajileri kapsayan klinik bir tablodur. Arteriyel sertlik farklı serebrovasküler hastalık gruplarında çeşitli çalışmalarla değerlendirilmiştir. Stroke geçirmiş hastalarda arteriyel sertlik artmış olarak saptanmıştır(114).
- **Renal Yetmezlik:** Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında nabız dalga hızının arttığı gösterilmiştir. Bu artış yaş, cinsiyet ve kan basıncından bağımsızdır. Yapılan çalışmalarda böbrek nakli sonrası 3. aydan itibaren arteriyel sertliğin azalmaya başladığı ileri sürülmüştür(115). Böbrek işlevleri kötüleşen hastalarda arteriyel sertlikte artışa neden olabilecek mekanizma medial ve intimal hipertrofi ile üremik hastada gelişmiş olan fibrozis ve arteriyel kalsifikasyonu da içeren arteriyel remodeling'dir. Artmış arteriyel sertliğin diyaliz hastalarında artmış kardiyak mortalite ile de ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(116,117).

2.6.6. ARTERYEL SERTLİĞİN KLİNİKTE KULLANIMI

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda artmış arteriyel sertliğin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve kardiyovasküler hastalık riski ile bağıntılı olduğu tespit edilmiştir. Dalga geri yansımaları aterosklerotik hastalığı olan hasta grubunda kardiyovasküler risk ile bağıntılıdır. Nabız basıncı, ventriküler volume dayanan basit bir arteriyel sertlik değişkenidir ve düşük riskli asemptomatik erkek hastalarda kardiyovasküler ve özellikle koroner mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Framingham Çalışmasında kardiyovasküler hastalık kanıtı olmaksızın, orta yaşlı ve yaşlı toplumlarda nabız basıncı koroner arter hastalığının bağımsız risk etmeni olarak gözlenmiştir. Sağlıklı yaşlılarda, arteriyel sertlik koroner arter hastalığı, inme ve toplam mortalitenin öngördürücüsüdür. Özellikle >70 yaş insanlarda arteriyel elastikiyet toplam mortalitenin bağımsız öngördürücüsüdür. Arteriyel sertlik artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga geri yansımaları sonucu olarak sistolik kan basıncı (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar, hem de sol ventrikül hipertrofisine yol açar. Sol ventrikül hipertrofisi ise kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı ve inme için risk etmenidir. Diğer yandan, sertlik artışı diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltarak koroner kanlanmanın bozulmasına yol açar. Bu da anjina ve akut koroner sendromlara sebep olabilir. NDH, düşük riskli prehipertansif hasta grubunda, hipertansiyon progresyonu için bir belirteç olabilir. Yüksek riskli hastalarda morfolojik ve fonksiyonel testlerin kombinasyonu risk belirlenmesinde kullanılabilir. Sonuç olarak, arteriyel sertlik artışının böbrek hastalığı, inme ve miyokart enfarktüsü gibi vasküler hastalıklarda da hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları iyi bilinmektedir(118-120).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde temmuz 2014- aralık 2014 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran 63 hastada (çıkan aort anevrizması ve esansiyel hipertansiyonu olduğu bilinen 32 birey; esansiyel hipertansiyonu olduğu bilinen 31 birey kontrol grubu) yapıldı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Her hastaya olgu rapor formu oluşturuldu. Demografik özellikler, risk faktörleri ve kullanılan ilaçlar olgu rapor formuna kaydedildi.

3.1.Çalışmaya Dahil edilme ve Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

40- 70 yaş arası çalışmaya katılmayı kabul eden ESC 2014 aort hastalıkları kılavuzuna göre erişkinlerde beklenen aort çapının %50' den fazla genişlemesi olan çıkan aort anevrizması tanısı konulmuş bireyler ve ESC/ESH 2013 hipertansiyon kılavuzuna göre sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg esansiyel hipertansiyon tanısı konan veya daha önceden esansiyel hipertansiyon tanısı almış ve ilaç tedavisi kullanmakta olan bireyler alındı. 40 yaş altı ve 70 yaş üstü, koroner arter hastalığı diyabetes mellitusu, aort cerrahisi geçirme, aort dilatasyonuna bağlı aort yetersizliği dışında kalp kapak hastalığı, bağ doku hastalığı, böbrek yetersizliği , aritmi öyküsü olan , sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50 altında olan hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayan, hamile veya emziren kadınlar,i çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Ekokardiyografik İnceleme:

Hastalar EKO laboratuvarına alındı. Sol lateral dekubit pozisyon verildi. Tüm ekokardiyografi incelemeleri EKG monitörizasyon eşliğinde yapıldı. Uygun ekokardiyografik pencereler kullanılarak Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norway) cihazı ile M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi yöntemleri 3,5 mHZ prob kullanılarak yapıldı. Her hastanın boy(cm) ve kilo(kg) değerleri hasta bilgi ekranına kaydedildi. Cihaz tarafından otomatik olarak vücut yüzey alanı hesaplandı. Ölçümler kaydedildi. Tüm ölçümler ve incelemeler aynı kişi tarafından yapıldı.

1) M-mod ekokardiyografi: Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntülerinden elde edildi(121). Bu yöntemle aort kökü, sinüs valsalva , sinotübüler bileşke, çıkan aort çapları, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları,

diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları(mm) ölçüldü. Sol atriyum anteroposterior sistol sonu çapları ölçüldü.

2) İki boyutlu ekokardiyografi: Her iki ventrikül duvar hareketleri, parasternal uzun aksan sol atriyum anteroposterior çap, apikal 4 boşluktan sol atriyum uzun ve kısa çap ölçümleri, kapak yapı ve işlevleri, perikardiyal patolojiler incelendi. Ejeksiyon fraksiyonu(%), Teichholz yöntemiyle hesaplandı(121).

Sol ventrikül kütle indeksi (g/m²) Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin önerilerine uygun olarak hesaplandı(121).

$$SVKI(g/m^2)=0,8x(1,04[IVS+LVID+PW]^3 - LVID^3)+0,6/Vücut\ yüzey\ alanı$$
formulünden hesaplandı(122).

3) Doppler inceleme: Atım(pulse) dalga Doppler mitral kapak uçlarına örnek hacim konuldu. Sol ventrikül diyastolik işlevleri incelendi. Sol ventrikul diyastolik erken (E) ve geç (A) akım zirve hızları, bu iki dalganın oranları (E/A) ölçümü yapıldı. Apikal dört boşluk penceresinden görüntü elde edildikten sonra açı, kazanım(gain) ve derinlik olabildiğince azaltılarak; mitral lateral ve septal atım(PW) dalga doku Doppler kaydı alındı. Doku Dopplerde sistolik(S), erken diyastolik(e') ve geç diyastolik dalga(a') hızları ölçüldü. Nyquist limit 15-20 cm/s'ye getirilerek örnekleme hacim genişliği 2 mm² olarak ayarlandı. Örnekleme hacminin miyokart üzerinde olmasına dikkat edildi. Doku Doppler görüntüleri 100 m/s hızla kayıt edildi. Ultrasonografik ışınların lateral mitral anulüse paralel olmasına özen gösterildi. Yapılan incelemeler dijital olarak kayıt edildi.

Transmitral akım Doppler incelemelerinde aşağıdaki parametrelere bakıldı;

- 1-) E dalgası pik hızı (cm/sn): Erken diyastolde pik transmitral dolum hızı.
- 2-) A dalgası pik hızı (cm/sn): Geç diyastolde pik transmitral atrial dolum hızı.
- 3-) Deselasyon zamanı (ms): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresi.
- 4-) Izovolümetrik relaksasyon zamanı(ms): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süre.

Diyastolik fonksiyonların sınıflandırılmasında klasik bilgiler kullanıldı.

Grade 1: Bozulmuş relaksasyon

Grade 2: Pseudonormal pattern

Grade 3: Restriktif patern

3.3. Karotis İntima Media Kalınlığının Değerlendirilmesi

Her hastaya supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek Vivid 7(GE Systems, Oslo, Norway) cihazının 7.5 MHz lineer karotis probuyla KİMK ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği önerilerine uygun olarak yapıldı(121). KİMK ölçümleri B-Mod inceleme ile damar lümeni ekojenitesi ile media- adventisya arasındaki ekojenitesi arası olarak tanımlanan mesafeden uzunlamasına incelemede yapıldı. KİMK ölçümü için posterior duvar ve kommon karotis arterin 1 cm' lik distal bölümü kullanıldı. Her hasta için karotis arter arka duvarından yapılan üçer ölçümün ortalaması alındı. Her iki kommon karotisten yapılan, arka duvara ait KİMK değerlerinin ortalaması alındı. Kommon karotis arter, bulbus, internal karotis arterde plak varlığı yönünden değerlendirmek için karotis arterlerin görüntülenmesine boynun en alt bölgesinden, klavikulanın hemen üzerinden başlandı, karotis çatallanmasının 4-6 cm üzerindeki bölgeye kadar devam edildi. 1.5 mm veya daha KİMK plak olarak tanımlandı (123). Tüm ölçümler ve incelemeler aynı kişi tarafından yapıldı.

3.4. Kan Basıncı, Nabız ve Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Ölçümleri

Hastalar günlük etkinliklerini kısıtlamamaları ve tansiyon ilaçlarını almaları konusunda bilgilendirildi. AKBÖ hastanın kol çapına uygun kolluk kullanılarak 24 saatlik süreçte Mobil-O-Graph arteriyografi sistemi (Mobil-O-Graph NG, Stolberg, Germany) cihazı kullanılarak yapıldı. Brakiyal arterden nabız dalga formlarını 24 saat boyunca gündüz (07:00- 22:00 saatleri arası) her 15 dakikada bir, gece (22:00-07:00) her 30 dakikada bir ölçüldü (124). Bu süreç boyunca dakikada 75 kalp atımına göre düzeltilmiş arttırma indeksini ve nabız dalga hızını kendiliğinden hesapladı(125,126). Otomatik sonuçlar cihazın iç hesaplamalarıyla elde edildi. Ölçümler kızılötesi üzerinden bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu sonuçlarda; 24 saatlik toplam periferal sistolik ve diyastolik kan basıncı (mmHg) ve ortalama dakikadaki nabız sayısı ölçümleri kaydedildi. Gece sistolik kan basıncı azalması, gündüz ve gece sistolik kan basıncı ortalamaları cihaz tarafından kendiliğinden hesaplandı. Buna göre dipping durumu belirlendi. Gece sistolik kan basıncı azalması %10'dan fazla olan hastalar **dipper**, %10'dan daha az düşenler azalmayan ve gece sistolik kan basıncı yükselenler **non-dipper** hastalar olarak sınıflandırıldı (124,127).

24 saatlik ortalama nabız basıncı(mmHg), merkezi ortalama aort basıncı(mmHg), aortik yansıtma büyüklüğü(%), augmentasyon indeksi(Aix); 75 kalp atım hızına göre standardize edilmiş arttırma indeksi (Aix@75) ve 24 saatlik ortalama NDH (m/s) cihaz tarafından

otomatik olarak hesaplandı. Tüm elde edilen veriler arteriyel sertlik parametreleri olarak kaydedildi.

24 saat süresince KB izleminde 130/80'nin üstü, gündüz KB 135/85'in üstü, gece KB 120/70 mmHg'nın üstü HT olarak kabul edildi (128,129).

3.5. Biyokimyasal ölçümler

Çalışmada yer alan kişilerin tümünün biyokimyasal ölçümleri Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Her hastadan 8-10 saat açlık sonrasında sabah saat 08.00-10:00 arası kan örnekleri antekubital venden 8 ml kan antikoagülan içermeyen tüplere alınarak santrifüj edildi ve bu örneklerden glukoz, kan üre azotu(BUN), kreatinin, trigliserid, total kolesterol , LDL, HDL, ürik asit ve spot idrarında mikroalbüminüri düzeyleri standart laboratuvar teknikleri kullanılarak ölçüldü.

3.6. İstatiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Çıkan Aort Anevrizması Olan Ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

Çalışmaya yaş ortalaması 58,87±1,52 olan 18 (% 64,3) kadın, 13 (%37,1) erkek olmak üzere çıkan aort anevrizması ve esansiyel hipertansiyon tanısı olan 32 hasta alındı. Çalışmaya kontrol grubu olarak yaş ortalaması 51,90±1,49 olan 10 (35,7 %) kadın, 22 (62,9 %) erkek olmak üzere esansiyel hipertansiyon tanısı olan 31 hasta alındı. Çalışmaya alınan hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0,01). Cinsiyet dağılımı , vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı her iki grupta benzerdi. Her iki grubun demografik özellikleri ve klasik risk faktörleri tablo 14 'te verilmiştir.

4.2. Hastaların Demografik Özellikleri Ve Klasik Risk Faktörlerinin Karşılaştırılması

	AA (n=32), ±ss	Kontrol (n=31), ±ss	P
Yaş (yıl)	58,87±1,52	51,90±1,49	0,002*
Cinsiyet			
Kadın (%)	18 (64,3 %)	10 (35,7 %)	0,059
Erkek (%)	13 (37,1 %)	22 (62,9 %)	0,68
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	26,72±0,70	28,76±0,81	0,062
Sigara (%)	10 (50 %)	10 (50 %)	0,573

Tablo 14: Hastaların demografik özellikleri ve klasik risk faktörlerinin karşılaştırılması.

(*P<0,05)

4.3. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Her iki grubun biyokimyasal parametreleri benzer bulunmuştur (tablo 15).

	AA (n=32) ±ss	Kontrol (n=31) ±ss	P
Glukoz (mg/dl)	100,53±10,94	107,1±22,19	0,303
BUN (mg/dl)	14,31±3,28	13,94±3,90	0,68
Kreatinin (mg/dl)	0,93±0,19	0,83±0,24	0,078
Trigliserid (mg/dl)	133,69±46,99	166,48±96,78	0,418
Total kolesterol (mg/dl)	186,72±42,8	199,84±46,94	0,252
LDL (mg/dl)	117,09±35,19	126,55±38,81	0,315
HDL (mg/dl)	44,56±9,03	42,48±11,21	0,417
Ürik asit (mg/dl)	5,55±1,20	5,23±1,44	0,342
Mikroalbuminüri (mg/gr kreatinin)	14,96±6,31	24,25±8,23	0,471

Tablo 15: Hastaların biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması. (*P<0,05)

4.4.Hastaların İlaç Kullanım Özelliklerinin Karşılaştırılması

Çıkan aort anevrizması olan hasta grubunda beta bloker kullanımı 20(%31,7) idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu($p<0,05$). Hastaların ilaç kullanım özellikleri tablo 16 'da verilmiştir.

	AA (n=32), Oran(%)	Kontrol (n=31), Oran(%)	P
Beta bloker (%)	20(%31,7)	11(%17,4)	0,045*
ACE inhibitörü (%)	10(%15,9)	13(%20,6)	0,439
ARB (%)	7(%11)	8(%12)	0,774
Kalsiyum kanal blokeri (%)	5 (%8)	10(%15)	0,148
Diüretik (%)	7(%11)	9(%14)	0,572

Tablo 16: Hastaların ilaç kullanım özelliklerinin karşılaştırılması. (* $P<0,05$)

4.5. Hastaların Ekokardiyografik Parametrelerinin ve KİMK Karşılaştırılması

Çıkan aort anevrizması olan hasta grubunda aort kökü, valsalva, sinotübüler bileşke ve çıkan aort çapı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; $p<0,05$; $p<0,01$, $p<0,001$; $p<0,001$). Aort kapak yetersizliğinin varlığı çıkan aort anevrizması olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,001$).

Diyastolik parametreler, KİMK ölçümleri, karotis arterlerde plak varlığı her iki grupta benzerdi. Hastaların ekokardiyografik parametre özellikleri tablo 17' de verilmiştir.

	AA (n=32) \pmss Oran (%)	Kontrol (n=31) \pmss Oran (%)	P
Aort kökü çapı (mm)	2,19 \pm 0,26	2,12 \pm 0,14	0,013*
Aort valsalva çapı (mm)	3,34 \pm 0,46	3,01 \pm 0,37	0,002*
Aort sinotübüler bileşke çapı (mm)	3,55 \pm 0,75	3,04 \pm 0,37	<0,001*
Çıkan aort çapı (mm)	4,25 \pm 0,12	3,24 \pm 0,35	<0,001*
Ejeksiyon fraksiyonu	63,25 \pm 4,85	64,83 \pm 5,69	0,059
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (mm)	4,62 \pm 0,42	4,48 \pm 0,39	0,181
Sol ventrikül sistol sonu çapı (mm)	3,20 \pm 0,35	2,97 \pm 0,34	0,180
İnterventriküler septum çapı (mm)	1,15 \pm 0,14	1,14 \pm 0,16	0,969
Posterior duvar çapı (mm)	1,13 \pm 0,13	1,13 \pm 0,14	0,996
Sol atriyum çapı (mm)	3,64 \pm 0,36	3,54 \pm 0,61	0,543
Sol ventrikül kitle indeksi(g/m^2)	90,22 \pm 20,86	92,88 \pm 22,82	0,66
Aort kapak yetersizliği (%)	15(93,8%)	1 (6,2%)	<0,001*
Mitral kapak yetersizliği (%)	9 (47,4%)	10 (52,6%)	0,788
E/ A oranı	0,82 \pm 0,25	0,92 \pm 0,32	0,156
Deselerasyon zamanı (ms)	226,46 \pm 46,78	207,12 \pm 38,12	0,078

İzovolümetrik kontraksiyon zamanı (ms)	99,75±19,59	104,35±12,54	0,479
e' septal (m/s)	0,09±0,02	0,07±0,01	0,313
e' lateral (m/s)	0,09±0,02	0,14±0,05	0,058
KİMK (mm)	0,81±0,25	0,67±0,15	0,065
Plak varlığı (%)	14(70%)	6(30%)	0,058

Tablo 17: Hastaların ekokardiyografik parametrelerinin ve KİMK karşılaştırılması.(*p<0.05)

4.6. Hastaların Kan Basıncı Nabız Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda 24 saatlik periferik ortalama sistolik kan basıncı, ortalama nabız sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p<0,01; p<0,05). Her iki grupta non- dipper olma durumu benzerdi. Her iki grubun kan basıncı ve nabız parametreleri tablo 18' de verilmiştir.

	AA (n=32) ±ss Oran(%)	Kontrol (n=31) ±ss Oran(%)	P
Periferik ortalama sistolik kan basıncı (mmHg)	118±	127±	0,003*
Periferik ortalama diyastolik kan basıncı (mmHg)	76±7,31	80±9,16	0,061
Ortalama nabız (atım/dk)	68±9,02	74±8,66	0,008*
Dipper	24(%58)	17(%41)	0,11
Non- dipper	8(%36)	14(%63)	0,07

Tablo 18: Hastaların kan basıncı ve nabız parametreleri (*p<0.05)

4.7.Hastaların Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Karşılaştırılması

Kontrol grubunda 24 saatlik toplam ortalama nabız basıncı , merkezi ortalama aort basıncı, Aix@75 değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla p<0,05; p<0,05; p<0,01). Her iki grupta arteriyel sertlik parametreleri tablo 19' da verilmiştir.

	AA (n=32) ±ss	Kontrol (n=31) ±ss	P
Ortalama nabız basıncı (mmHg)	42,1±6,8	47,1±8,9	0,016*
Merkezi ortalama aort basıncı (mmHg)	95±6,68	98,8±20,66	0,011*
Aix@75 (%)	21,95±6,74	27,46±8,04	0,005*
Yansıtma büyüklüğü (%)	66±3,25	66,7±3,62	0,41
NDH (m/s)	8,1±1,3	7,6±1,05	0,11

Tablo 19: Hastaların arteriyel sertlik parametreleri (*p<0,05)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hipertansif olduğu bilinen ya da hipertansiyon tedavisi almakta olan çıkan aort anevrizması olan ve olmayan iki grup karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın sonucunda;

- 1) Çıkan aort anevrizması olan hasta grubunda arteryel sertlik göstergeleri olan nabız basıncı, merkezi aort basıncı ve kalp hızı 75atım/ dk olacak şekilde normalize edilmiş Aix@75 değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu saptanmıştır. Her iki grupta nabız dalga hızı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- 2) Her iki grubun dipping durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır.
- 3) Her iki grubun KİMT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Anatomik yerleşim yerlerine göre torakal ve abdominal olmak üzere iki gruba ayrılan anevrizmalar içinde torakal aort anevrizmaları aort hastalıklarının önemli bir kısmını oluşturur. Aort anevrizmaları ve arteryel sertlik arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmalar incelendiğinde araştırmaların daha ziyade abdominal aort anevrizmasına yönelik olduğu görülmüştür. Torakal aort bölümleri sinüs valsalva, çıkan aort , arkus aort ve inen aort (torakal) olarak dört kısımda incelenir. Torakal aort anevrizmaları içinde en çok tutulan bölüm olan çıkan aort anevrizmalarıyla ilgili halen yeterli bilgi yoktur. Etiyolojik olarak genetik ile ilişkili hastalıklar, dejeneratif, mekanik, inflamatuvar, infeksiyöz nedenler sıralanabilir. Ateroskleroz ve hipertansiyon toplumda sık görülse de çıkan aort anevrizmalarının etiyojisinde en çok genetik nedenler yer almaktadır. Genetik, dejeneratif ve travmatik sebepler yüzünden torakal anevrizmaların mortalitesi inen aort anevrizmalarına göre daha yüksektir. İleri yaş, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon anevrizma çapını ve anevrizmanın rüptür riskini arttıran başlıca risk faktörleridir. Çoğunlukla asemptomatik olduğundan, başka nedenlerle yapılan görüntülemeler sırasında tesadüfen tanı konulur. Rüptür riskinden dolayı erken dönemde risk faktörlerinin modifikasyonu ve tedavisi büyük önem taşır. Bu risk faktörleri aynı zamanda arteryel sertliğin artışından da sorumludur. Abdominal aort anevrizması olan hastalarda nabız dalga hızı ve yansıtma büyüklüğünün değerlendirildiği bir çalışmada, bu parametrelerin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir (130). Xiong ve ark. abdominal aort anevrizmaları olan hastaların sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada lokal arteryel sertliğin arttığı, distensibilitenin azaldığını göstermişlerdir (131). Fakat Ruegg. ve ark. hızlı ve yavaş progresyon gösteren abdominal aort anevrizması olan 114 hastanın alındığı çalışmasında Aix değerlerinde anlamlı fark saptamamışlardır(132). Daha önce yapılan pek çok çalışmada çıkan aort anevrizması olan

Marfan sendromlu olan hastalarda nabız dalga hızının arttığı gösterilmiştir(133,134). Bu çalışmalar incelendiğinde hastaların 30 yaş altı genç hastalar olduğu dikkat çekmektedir. De Wit ve ark. çalışmalarında 40 yaş altındaki Marfan sendromlu hastalarda aortun normal sağlıklı kişilere göre daha sert olduğunu 40 yaş sonrasında aradaki bu farkın ortadan kalktığını göstermişlerdir(135). Arteriyel sertliğin artışıyla KV morbidite ve mortalite artışı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir(136,137). Dolayısıyla bu sonuç Marfan sendromlu hastaların erken yaşlarda KV riskinin ve aort anevrizmalarının rüptür riskinin yüksek olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda Marfan sendromu, biküspit aort kapak ve ailevi torakal anevrizma sendromu olduğu bilinen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Genetik faktörlerle olan ilişkisi için herhangi bir tarama yapılmamıştır. Literatürde beklenenin aksine bizim çalışmamızda olduğu gibi çıkan aort anevrizması olan hastalarda nabız dalga hızında artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin Simon ve ark.nın torakal aort anevrizması olan (n=32) hastalarla anevrizması olmayan kontrol (n=46) grubunun yaptığı çalışmanın amacı çıkan aort çapı ile arteriyel sertlik arasındaki ilişkiyi birden fazla non-invaziv ölçüm yöntemi ile karşılaştırmaktı. Her bir hasta için tek bir kez karotis-femoral (cfPWV) , kalp-femoral (hfPWV) , brakial arter -ayak bileği (baPWV) nabız dalga hızı ölçümleri yapılmıştı. Ölçümlerde çıkan aort anevrizması olan ve olmayan iki grupta nabız dalga hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. (cfPWV, p = 0.847; hfPWV,p = 0.405; baPWV,p =0.458). Ayrıca bu çalışma sinüs valsalva düzeyinde anevrizma çapı arttıkça beklenenin tersine nabız dalga hızının azaldığını gösteren literatürdeki ilk çalışmadır(138). Bu da sinüs valsalvanın kompliyen bir yapı olması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda sinüs valsalva anevrizması olan hastaların alt grup analizi yapılmadı. Çalışmamızda çıkan aort anevrizması olan hastaların ortalama aort çapı 4,25±0.12 cm idi. Daha büyük çaplarda arteriyel sertlik özelliklerinin hangi yönde etkilenebileceğini saptamak için çok sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bugüne kadar literatürde, çıkan aort anevrizması olan hastalarda arteriyel sertlik parametreleri bakılsa da, bu hastalarda 24 saat süresince kan basıncı değişiklikleri ölçülürken eş zamanlı arteriyel sertleşme göstergelerini araştıran çalışma henüz bulunmamaktadır. Maliyetinin yüksek olması, işlem komplikasyon riski, tekrarlanabilirliğinin kısıtlı olması ve tecrübe gerektirmesi gibi dezavantajları olması nedeniyle artık non invaziv ölçüm teknikleri ön plana çıkmıştır. Avrupa arteriyel hipertansiyon kılavuzu, NDH artışını son organ hasarı için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Karotis- femoral nabız dalga hızı altın standart ölçüm yöntemi olarak kılavuza girmiştir(139). Kılavuza giren çalışmaların çoğu aplanasyon tonometresi SphygmoCor ölçüm cihazı kullanılarak yapılmıştır. Yeni bir method olan ve

çalışmamızda da kullandığımız Mobil-o-Graph ile SphygmoCor yöntemi sonuçları benzerdir ve yapılan çalışmalarla desteklenmiştir(126). Hametner ve ark. yaptığı çalışmada invaziv (Kateterizasyon) ve osilometrik (Mobil-O-graph) olarak karşılaştırılmış, Mobil-o- Graph cihazı ölçümüyle elde edilen NDH değerlerinin kateterizasyon esnasında yapılan ölçümlerle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Yani Mobil-O-Graph tıpkı arteriyel kateter ile invaziv basınç ölçümünde edilene benzer şekilde tam olarak aynı nabız eğrisi kayıt etme yeteneğine sahiptir. Her iki metodla ölçülen NDH arasında sıkı korelasyon tespit edilmiştir (Pearson <0.9)(140). Bu çalışma çıkan aort anevrizması olan hastalarda 24 saat süresince kan basıncı değişiklikleri ölçülürken eş zamanlı arteriyel sertleşme göstergelerini osilometrik yöntemle araştıran ilk çalışmadır. Daha önceki çalışmalarda ölçümler tek sefer yapılmıştır. Çalışmamızda 24 saatlik ölçümlerin ortalama alınmıştır. Bu da tek sefer ölçüme göre ortalamanın düşük çıkmasına sebep olabilir.

Çalışmamızda her iki grupta nabız dalga hız değerleri benzer iken kontrol grubunda nabız basıncı, merkezi aort basıncı ve Aix@75 değerleri daha yüksek çıkmıştır. Kontrol grubunun yaş ortalamasının daha düşük olması $51,90 \pm 1,49$ ($p < 0.5$) , yaşın dejeneratif sebepler arasında ne kadar etkili olduğunu tekrar düşündürmektedir. Diğer taraftan son 10 yılda popüler hale gelen Aix şu anki bilgimize göre aslında pek çok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler sistemik damar direnci, özellikle kadın cinsiyet, çıkan aortanın uzunluğu, kalp hızı , sol ventrikül fonksiyonları, büyük arterlerin viskoelastik özellikleri olarak sayılabilir. Bu durumda Aix' in aortik sertlik değerlendirmedeki önemini azaltmaktadır. Bu bilgiler ışığında kontrol grubunda kalp hızı ortalamasının daha fazla olması, beta bloker kullanımının daha az olması yine kontrol grubunda Aix değerinin yüksek çıkmasını açıklayabilir. Farklı ilaçlar bir dereceye kadar periferik kan basıncını azaltsa da merkezi aort basıncını azaltılmadaki etkilerinde önemli farklılıklar olabilir. RAS blokörleri ve kalsiyum kanal blokörleri gibi yeni antihipertansif ilaçlar hem periferik kan basıncını hem de merkezi aort basıncını etkili bir şekilde azaltsa da , eski ilaçlardan özellikle beta blokerler periferik kan basıncını azaltmada etkinliği gösterilmiştir. Beta blokörlerin NDH 'na etkisi çok zayıfken kalp hızını azalttıkları için Aix' i arttırabilirler(141,142) .Çalışmamızda bu yüzden kalp hızı 75 'e göre normalize edilmiş parametreyi kullandık. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da kontrol grubunda LDL, total kolesterol , glukoz ölçüm değerlerinin daha yüksek olması ve ortalama sistolik kan basıncı değerlerinin kontrol grubunda daha yüksek olarak saptanmasından kaynaklanabilir. Bu konuda kesin kanıya varmak için daha fazla hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Kontrol grubunun periferik ortalama sistolik kan basıncı değerleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır($p < 0.05$). Çalışmamız prospektif

olarak dizayn edilmiştir. Çıkan aort anevrizması olan hasta grubunun hipertansiyonun hangi evresinde tedavilerinin başladığı konusunda net bilgimiz bulunmamaktadır. Buradan çıkan sonuç, bu gruptaki antihipertansif tedavilerinin çıkan aort anevrizmalarının genişleme riskini azaltmak amacıyla daha erken dönemde başlanılmış olabileceği veya tedavi konusunda daha agresif davranılabildiğini düşündürmektedir. Hipertansiyon evresi ve maruz kalınan süre arttıkça hedef organ hasarının arttığı bilinmektedir. Bu durum aynı şekilde kontrol grubunda Aix @75 değerlerinin neden daha yüksek bulunduğunu açıklayabilir.

Non- dipper hipertansiyon adı verilen yani gece kan basıncı düşüşü $<10\%$ ya da yükselmesi olan hasta grubunun dipper kan basıncına sahip hastalarla karşılaştırıldıklarında, özellikle kalp, beyin ve böbrek gibi hedef organların daha belirgin hasarlanmasına sahip oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Kardiyovasküler risk, sadece kan basıncı yüksekliğinden değil aynı zamanda sirkadiyen KB değişikliklerinin büyüklüklerinden de etkilenir (125). Gece kan basıncı düşmelerinde anormallik esansiyel hipertansif hastaların % 30- 50'sinde görülür ve yaşla, yüksek KB ile, diyabet ve renal işlev bozukluğunun varlığıyla bu oran artmaktadır (143,144). Karaağaç ve ark. metabolik sendromda torasik aort çapları ile non-dipper kan basıncı arasında ilişkinin araştırıldığı çalışmada non-dipper hipertansiyon hastalarında torasik aort çaplarının yüksek olduğunu göstermişlerdir (145). Bu çalışmada torasik aort çapı ölçümü sinüs valsalva , sinotübüler bileşke ve çıkan aort segmenti olmak üzere üç ayrı bölgeden yapılmıştır. Kuzeytemiz ve ark. metabolik sendromlu hastalarda non dipper ve dipper kan basıncı özelliklerinin aort elastikiyetine olan etkisinin araştırıldığı çalışmalarında aortik elastikiyeti ekokardiyografi ile değerlendirmiş ve non dipper hipertansiyonu olan grupta aortik strainin anlamlı düzeyde yüksek ($p<0.001$), aortik distensibilitiyi anlamlı düzeyde düşük ($p<0.001$) olduğunu göstermişlerdir (146).Bizim çalışmamızda her iki grupta non dipper hipertansiyon olma durumu benzerdi. İstatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da non dipper hipertansiyon olma özelliği kontrol grubunda daha yüksek olması, arteriyel sertliğin belirleyicileri olan ortalama nabız basıncı ve Aix@75 değerlerinin de yüksek olmasını açıklayabilir. Bu da anlık ölçümlerden ziyade 24 saat süresince kan basıncı değişiklikleri , eş zamanlı arteriyel sertleşme göstergelerini ölçmenin önemini vurgular. Bu konuda kesin kanıya varmak için daha geniş hasta sayısını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Karotis intima media kalınlığının ultrasonografi ile ölçümü, subklinik aterosklerozun değerlendirilmesinde kullanılabilen ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntemdir. KİMK konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olduğu gibi ileride gelişebilecek miyokardiyal enfarktüs ve inme gibi kardiyovasküler olayları da predikte

etmektedir. Akyol ve ark. metabolik sendrom tanısı alan hastalarda M-mod ekokardiyografi ile aortun elastik özellikleri ve KİMK ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında bu grup hastada aortun elastikiyetinin azaldığı ve KİMK' da ise artış gözlenmiş ve aortadaki bu fonksiyonel değişikliklerin artmış kardiyovasküler riskten sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda KİMK her iki grupta benzerdi(147).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya 63 hasta alınmıştır. Daha fazla hasta sayısı ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Çıkan aort anevrizması olan hastaların uzun dönem takibi yapılmamış olup, bu dönemde arteriyel sertlik parametrelerinde değişikliklerin görülmesi için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda nabız basıncının aorttan girişimsel yolla değil brakial arter üzerinden sfingmomanometreyle ölçülmesi diğer bir kısıtlılıktır. Ancak bu şekilde doğru sonuçlar elde edilen çalışmalar da bulunmaktadır(140).

6. SONUÇ

Çıkan aort anevrizması olan hipertansif hastalar osilometrik yöntemle arteriyel sertlik parametreleri açısından sadece hipertansiyonu olan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında nabız dalga hızı her iki hasta grubunda da benzer saptanmış, Aix @75 ve nabız basıncı parametreleri sadece hipertansiyonu olan grupta anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuçtan yola çıkarak çıkan aort anevrizması ve hipertansiyonu olan hastalarda hipertansiyonun erken evrede tanısı ve tedavi ile kontrol altına alınması sadece anevrizmanın büyüme hızının azaltılmasında değil ek kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında da büyük önem taşıdığı düşünülebilir. Arteriyel sertlik ve çıkan aort çapı ilişkisini açıklamak için daha büyük çapta çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Çıkan Aort Anevrizması Olan Hipertansif Hastalarda Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Osilometrik Yöntem İle Değerlendirilmesi

GİRİŞ Arteriyel sertlik göstergesi olan nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksinin (Aix) kardiyovasküler olay riskini öngördüğüne dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Ancak arteriyel sertliğin çıkan aort anevrizmalarındaki yeri konusunda net bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı çıkan aort anevrizması olan hipertansif hastalarda arteriyel sertlik parametrelerini değerlendirmek amaçlandı.

MATERYEL VE METOD: Çalışmaya çıkan aort anevrizması ve hipertansiyon tanısı olan 32 hasta (yaş ortalaması 58,87±1,52) ve sadece hipertansiyon tanısı olan 31 hasta (yaş ortalaması 51,90±1,49) dahil edildi. Arteriyel sertlik invaziv olmayan Mobil-O-Graph cihazı ile değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların KİMK değerleri kaydedildi. Bilinen diyabetes mellitus ve koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

BULGULAR: Her iki grubun demografik özellikleri ve KİMK değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta nabız dalga hızı ($8,1 \pm 4.91,3\text{m/s}$; $7,6 \pm 1.05\text{m/s}$ $p=0,11$) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece hipertansiyonu olan kontrol grubunda Aix@75 ($21.95 \pm 6,74$; $27,46 \pm 8,04$; $p= 0,005^*$) ve nabız basıncı ($42,1 \pm 6,8$; $47,1 \pm 8,9$; $p= 0,016^*$) değerlerinde anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

SONUÇ: Hipertansiyonun erken evrede tanısı ve tedavi ile kontrol altına alınabilmesi çıkan aort anevrizmasına bağlı kardiyovasküler riski azalmada büyük önem taşımaktadır.

8. SUMMARY

Comparison of aortic stiffness between the hypertensive patients with and without thoracic aort aneurysm using oscillometric method

OBJECTIVE: Elevated aortic pulse-wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) provide some of the strongest evidence concerning the prognostic significance of large artery stiffening and increased aortic PWV has been shown to predict cardiovascular events. The aim of the study is to compare the PWV and the Aix in hypertensive patients with and without thoracic aort aneurysm (TAA). This study researched whether the aortic PWV rise in patients with TAA.

METHODS: Thirty-two patients hypertension with TAA (age $58,87 \pm 1,52$ years) and thirty-one patients with hypertension and no aneurysm ($51,90 \pm 1,49$ years) were evaluated. Arterial stiffness was measured non-invasively in all patients using the single-point method via the Mobil-O-Graph device. Ultrasound examination was performed for the assessment of CIMT to all participants. Subjects with diabetic or known coronary artery disease were excluded from the study.

RESULTS: There weren't significant differences between the two groups in terms of demographic characteristics and carotis intima media thickness. Aortic PWV ($8,1 \pm 4,91,3$ vs $7,6 \pm 1,05$, $p=0,11$) was not significantly elevated in the TAA group compared to the control group. Aix@75 ($21,95 \pm 6,74$; $27,46 \pm 8,04$; $p= 0,005^*$) and pulse pressure ($42,1 \pm 6,8$; $47,1 \pm 8,9$; $p= 0,016^*$) were significantly elevated in the hypertension group.

CONCLUSION: Hypertension can be controlled with diagnosis and treatment in the early stages of ascending aortic aneurysm depends on cardiovascular risk reduction is crucial.

9. KAYNAKLAR

- 1) Eren NT ve ark. Aort Cerrahisi, Çağdaş yayınevi 2003(1):1-25.
- 2) Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol.* 2014;72(12):1169-1252.
- 3) Robbins S.L: *Pathology* 3th ed., W.B. Saunders Company. Philadelphia-London, 1969;187.
- 4) Weiss L. *Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology.* Urban and Swbwarzenberg, Baltimore, 6th Ed. 1988;367-374.
- 5) Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, 4th Ed., 2002;1279-1283.
- 6) Williams PL, Warwick R, Dyson M, et al. *Gray' sAnatomy.* Churchill Livingston, Edinburg, 37th Ed, 1989;682-686.
- 7) Hultgren R, Larsson E, Wahlgren CM, et al. Female and elderly abdominal aortic aneurysm patients more commonly have concurrent thoracic aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg* 2012;26:918–923.
- 8) Gilbert r. Upchurch, jr. chapter 134 Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Aneurysms: Evaluation and Decision Making 2015;2084.
- 9) Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysm: a population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-1108.
- 10) Chaer RA, Vasoncelos R, Marone LK, Al et al. Synchronous and metachronous thoracic aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:1261–1265.
- 11) Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, et al. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events: 10-year follow-up data from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2008;117:1010–1017.
- 12) Coady MA, Rizzo JA, Hammond GL, et al. What is the appropriate size criterion for resection of thoracic aortic aneurysms? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:476–491.
- 13) Walter MA, Melzer RA, Schindler C, et al. The value of [18F]FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:674–681.

- 14) Albornoz G, Coady MA, Roberts M, et al. Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: incidence, modes of inheritance, and phenotypic patterns. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1400–1405.
- 15) Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2012;56:565–571.
- 16) Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, et al. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart* 2014;100:126–134.
- 17) Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/ STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010;121:266.
- 18) Breverman AC. Disease of aorta. Braunwald' s Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine,10th edition.2015;1282-1284.
- 19) Eren NT ve ark. Aort Cerrahisi, Çağdaş yayınevi 2003(1);115-133.
- 20) Trotter SE, Olsen Eg. Marfan's disease and Erdhwims cystic medionecrosis; a study of their pathology. *Eur Heart J* 1991;12:83-87.
- 21) Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, *Ann Thorac Surg.* 1999 Jun;67(6):1834-9; discussion 1853-1856.
- 22) Erentuğ V, Polat A, Kıralı K ve ark. Marfan sendromunda kardiyovasküler tutulum ve tedavi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:46-52.
- 23) Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS, et al. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation* 1989;80;233-242.
- 24) Longlais RL, Ericker S., Cottone JA,et al. Oral Diagnosis, Oral Medicine and Treatment Planning. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1969,187.
- 25) Germain DP. Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2;32.
- 26) Loeys BL, Chen J, Neptune ER, et al. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005;37(3):275-281.

- 27) Crawford ES, Svensson LG, Coselli JS, et al. Surgical treatment of aneurysm and/or dissection of the aorta, transvers aortic arch, and ascending aorta and transvers aortic arch. Factors influencing survival in 717 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:659.
- 28) Galloway AC, Covlim SB, LaMendola CL, et al. Ten year experience with 165 aneuysms of the ascending aorta and aortic arch. *Circulation* 1989;80:249.
- 29) Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis. A population-based study. *Ann Intern Med* 1995;122:502–507.
- 30) Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1129–1134.
- 31) Hunder GG. Giant cell (temporal) arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16:399-409.
- 32) Gravanis MB. Giant cell arteritis and Takayasu aortitis: morphologic, pathogenetic end etiologic factors. *Int J Cardiol* 2000; 75(suppl.1):21-33.
- 33) Chan FY, Crawford ES, Coselli JS, et al. In situ prosthetic graft replacement of mycotic aneurysm of the aorta. *Ann Thorac Surg* 1989;447: 193.
- 34) Hirase Y, Takamiya M. Grawth curve of ruptured aortic aneyrysm. *J Cardiovasc Surg* 1998;39:9-13.
- 35) Child JS, Perloff JK, Kaplan S. The heart of the matter: Cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:429-431.
- 36) Joyce JW, II JFF, Kincaid QW. Aneurysms of the thoracic aorta: A clinical study with special reference to prognosis. *Circulation* 1964;24:176-181.
- 37) Schappert T, Sadony V, Schoden F, et al. Diagnosis and thrapeutic consequences of intramural aortic hematoma. *J Card Surg* 1994;9: 508.
- 38) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3-16.
- 39) Weber MA, Schiffrin EL, White WB, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2014;16(1):14–26.

- 40) Pereira M, Lunet N, Azevedo A, et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. *J Hypertens* 2009;27:963–975.
- 41) Hadse M. Etimesgut ve Mamak'ta görev yapan askeri personelde hipertansiyon sıklığının ve bazı risk faktörlerinin saptanması. *Akdeniz Üniv. Tıp Fak. Dergisi.* 1995;12(1–3):3–27.
- 42) Mollaoğlu M, Özkan TF, Kars FT. Sivas ili Çayboyu mahallesinde yaşayan bireylerde hipertansiyon risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Sağlık ve Toplum.* 2005.15(2):45–50.
- 43) Pehlivan E, Karaoğlu L, Güneş G, ve ark. Malatya ili Güzelyurt Kasabası 30 yaş ve üzerindeki kişilerde hipertansiyon prevalansı ve hipertansiyonu etkileyen faktörler. *Sağlık ve Toplum.* 2002, 2(1):46–49.
- 44) Önal E, Tümerdem Y. Yaşlılıkta hipertansiyon. *İstanbul Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD. Türk Geriatri Dergisi.* İstanbul. 2001;(4):4.
- 45) Carr AA, Prisant LM, Batini PB. Hipertansiyon sadece bir kan basıncı sorunu değildir. *Sendrom.* 1994;6(11):79–83.
- 46) Steffen PR, Hinderliter AL, Blumenthal JA, et al. Religious coping, ethnicity and ambulatory blood pressure. *Psychosomatic Medicine* 2001;63:523–530.
- 47) Mainous AG, King DE, Garr DR, et al. Race, rural residence, and control of diabetes and hypertension. *Ann Fam Med.* 2004;2(6):563–568.
- 48) Otten MW, Teutsch SM, Williamson DF, et al. The effect of known risk factors on the excess mortality of black adults in the United States. *JAMA.* 1990;263:845–850.
- 49) Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, et al. *The Mechanics of the Circulation.* New York, Oxford University Press, 1978 ,pp243-349.
- 50) Nichols WW, O'Rourke M. *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles,* ed 4. London, Arnold, 1998, pp54-401.
- 51) Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
- 52) Rehm JP, Grange JJ, Baxter BT: The formation of aneurysms. *Sem Vasc Surg* 198;11:193-202.
- 53) Greenberg R, Risher W: Clinical decision making and operative approaches to thoracic aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 1998;78(5):805-826.

- 54) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Survival in end-stage renal disease. Impact of aortic stiffness on. *Circulation* 1999;99:2434–2439.
- 55) Mitchell GF, Pfeffer MA, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997;96:4254-4260.
- 56) Rojas A, Romay S, Gonzalez D, et al. Regulation of endothelial nitric oxide synthase expression by albumin-derived advanced glycosylation end products. *Circ Res* 2000; 86:50–54.
- 57) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al: Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension*, 2001;38:274–279.
- 58) Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592–596.
- 59) Syeda B, Wolf MG, Denk S, et al. Arterial compliance: A diagnostic marker for atherosclerotic plaque burden? *AJH*. 2003;16:356-362.
- 60) Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72:1257–1269.
- 61) Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem* 2000;275:39027–39031.
- 62) Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
- 63) Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001;38:1461–1466.
- 64) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
- 65) Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21:655-660.

- 66) Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000;525:263-270.
- 67) Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, et al. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. 2008;26(10):2001-2007.
- 68) Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. 2000;35(5):1049-1054.
- 69) Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–2439.
- 70) Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, et al. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research. *Am J Hypertens*. 2001;14:798-803.
- 71) Lee HY, Oh BH: Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010; 74:2257-2262.
- 72) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Clinical appraisal of artery stiffness: the Argonauts in front of the Golden Fleece. *Heart* 2006;92:1544–1550.
- 73) Nordstrand N, Gjevestad E, Dinh KN, et al. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovasc Disord* 2011;11:7.
- 74) Van Buren GA, Yang DS, Clark KE: Estrogen-induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;67:828-833.
- 75) Sudhir K, Chou TM, Mullen WL, et al: Mechanisms of estrogen-induced vasodilation: in vivo studies in canine coronary conductance and resistance arteries. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:807-814.
- 76) Volterrani M, Rosano G, Coats A, et al: Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:119-222.
- 77) Mercurio G, Pitzalis L, Podda A, et al: Effects of acute administration of natural progesterone on peripheral vascular responsiveness in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999;15:214-218.
- 78) Liang Y-L, Teede H, Shiel LM et al. Effects of oestrogen and progesterone on age-related changes in arteries of postmenopausal women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24:457-459.

- 79) McGrath BP, Liang Y-L, Teede H, et al. Age-related deterioration in arterial structure and function in postmenopausal women: Impact of hormone replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:1149-1156.
- 80) Rajkumar C, Kingwell BA, Cameron JD et al: Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:350-356.
- 81) Görgülü Ş, Eren M, Çelik S, Dağdeviren B, Gürol T ve ark. Östrojen ve Hormon Replasman Tedavilerinin Aort Sertliği Üzerine Etkileri Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2002; 30:422-427.
- 82) Durier S, Fassot C, Laurent S, et. al. Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* 2003; 108:1845-1851.
- 83) Kardeşoğlu E, Aparcı M, Uz Ö ve ark. Kronik Sigara İçiminin Aortik Elastikiyet Üzerine Etkisi TAF Prev Med Bull. 2008;7(2):147-152.
- 84) Yıldız M, İnnice M, Gül Ç, ve ark. İnsülin bağımlı olmayan mikroalbuminürik diyabetes mellituslu hastalarda arteriyel distanbilitenin değerlendirilmesi MN Kardiyoloji 2002;9:132-136.
- 85) Yıldız M, Koç G, İnnice M, ve ark: Esansiyel hipertansiyonda nabız dalga hızı. MN Kardiyoloji 2001;8:377-380.
- 86) Yıldız M, Gül Ç, Tatlı E, ve ark. Postmenapozal hipertansif kadınlarda arteriyel distanbilite üzerine etkili faktörlerin değerlendirilmesi. HKK Cerrah Bül 2001;9:87-91.
- 87) Dart AM, Kingwell BA: Pulse pressure- a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:975-984.
- 88) Safar ME, London GM: for The Clinical Committee of Arterial Structure and function of the European Society of Hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-1535.
- 89) Eliakim M, Sapoznikov D, Weinman J. PWV in healthy subjects and in patients with various disease states. *Am Heart J* 1971;82:448-457.
- 90) Sands J. Studies in pulse wave velocity. III. Pulse wave velocity in pathological conditions. *Am J Physiol* 1924;71:519.
- 91) Avolio AP. Pulse wave velocity and hypertension. In: Safar ME, ed., *Arterial and venous systems in essential hypertension.* Martinus Nijhoff;1987,p133-152.

- 92) Nichols WW: Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18:3-10.
- 93) Relf IRN, Lo CS, Myers KA, et al. Risk factors for changes in aortic-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis* 1986;6:105-108.
- 94) Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans. *Hypertension* 1995; 26:327-331.
- 95) Freedman DS, Grunchow HW, Bamrah HS, et al. Diabetes mellitus and arteriographically-documented coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1988;41:659-668.
- 96) Philips JC, Marchand M, Scheen AJ: Pulsatile stress in middle-aged patients with type 1 or type 2 diabetes compared with nondiabetic control subjects. *Diabetes Care* 2010; 33:2424-2429.
- 97) Monnier VM, Wishvhanath V, Frank KE, et al. Relation between complications of type 1 diabetes mellitus and collagen –linked fluorescence. *N Eng J Med* 1986; 314:403-408.
- 98) Salomaa V, Riley W, Kark JD, et al. Non insulin dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness index. *Circulation* 1995; 91:1432-1443.
- 99) Darne B, Girerd X, Safar M: Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis and a prospective analysis on CV mortality. *Hypertension* 1989;13:392-400.
- 100) Benetos A, Safar M, et al: Pulse pressure: a predictor of long term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410-1415.
- 101) Domanski MJ, Mitchell GF, et al: Independent prognostic information provided by sphygmomanometrically determined pulse pressure and mean arterial pressure in patients with LV dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:951-958.
- 102) Boutouyrie P, et al: Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;39:10-15.
- 103) Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction: a noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989;80:78–86.

- 104) Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, et al. Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998;32:575–578.
- 105) Triposkiadis F, et al. A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and PWV. *Acta Cardiol* 1993;48:221-233.
- 106) Barenbrock M, Spieker C, Kerber S, et al. Different effects of hypertension, atherosclerosis and hyperlipidemia on arterial distensibility. *J Hypertens* 1995;13:1712-1717.
- 107) Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Systemic arterial compliance is decreased in newly-diagnosed patients with coronary heart disease: implications for prediction of risk. *J Cardivasc Risk* 1996;3:495-500.
- 108) Waddell TK, Dart AM, Medley TL, et al. Carotid pressure is a better predictor of coronary artery disease severity than brachial pressure. *Hypertension* 2001;38:927-931.
- 109) Lim HE, Park CG, Shin SH, et al. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:369-375.
- 110) Antikainen R, Jousilahti P, Tuomilehto J: Systolic blood pressure, isolated systolic hypertension and risk of coronary heart disease, strokes, cardiovascular disease and all-cause mortality in the middle-aged population. *J Hypertens* 1998;16:577-583.
- 111) Rajkumar C, Cameron JD, Christophidis N, et al: Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:803-808.
- 112) Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al: Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 2004;27:47-52.
- 113) Lekakis JP, et al: Arterial Stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-hour blood pressure profile. *Int J Cardiol* 2005;102:391-395.
- 114) Lehmann ED, Hopkins KD, Jones RL, et al. Aortic distensibility in patients with cerebrovascular disease. *Clin Sci* 1995;89:247-253.
- 115) Stompor T, Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K, et al: Renal transplantation ameliorates the progression in patients treated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2005;25:492-496.

- 116) Ecker T, Schrier RW: Cardiovascular abnormalities in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009;5(4):221-228.
- 117) Jacquet A, Pallet N, Kessler M, et al: Outcomes of renal transplantation in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: A nationwide longitudinal study. *Transpl Int* 2011;24(6):582-587.
- 118) Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arteryl stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184–189.
- 119) Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002;20:2407–2414.
- 120) Benetos A, Safar M, Rudnichie A, et al. Pulse pressure: a predictor of longterm cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997;30:1410–1415.
- 121) Nagueh Sherif F, Christopher P. A, Thierry C. et al. Guidelines And Standarts, Recommendations for the Evaluation of left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, *Writing group Committee of the European association of Echocardiography and the American Society of Echocardiography, *Journal of the American Society of Echocardiography*, February 2009;22(2)107-133.
- 122) Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Dec;22(7):1972-1982.
- 123) Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:346-349.
- 124) Asmar R, Gosse P, Queré S, et al. Efficacy of morning and evening dosing of amlodipine/valsartan combination in hypertensive patients uncontrolled by 5 mg of amlodipine. *Blood Press Monit* 2011;16(2):80-86.
- 125) Wei W, Tölle M, Zidek W, et al. Validation of the mobilO-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010;15(4):225-228.
- 126) Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: Comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010;24(8):498-504.

- 127) Takeda A, Toda T, Fujii T, et al. Bedtime administration of long-acting antihypertensive drugs restores normal nocturnal blood pressure fall in nondippers with essential hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2009;13(5):467-472.
- 128) García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, et al. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit* 2009;14(4):145-151.
- 129) Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003;42(3):283-290.
- 130) Durmus İ, Kazaz Z, Altun G, et al. Augmentation index and aortic pulse wave velocity in patients with abdominal aortic aneurysms. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(2):421-425.
- 131) Xiong J, Wang SM, Zhou W, et al. Measurement and analysis of ultimate mechanical properties, stress-strain curve fit, and elastic modulus formula of human abdominal aortic aneurysm and nonaneurysmal abdominal aorta. *J Vasc Surg* 2008;48:189-195.
- 132) Ruegg G, Mason RH, Hardinge M, et al. Augmentation index and central aortic blood pressure in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Hypertens* 2010;28:2252-2257.
- 133) Nollen GJ, Groenink M, Tijssen JG, et al. Aortic stiffness and diameter predict progressive aortic dilatation in patients with Marfan syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:1146-1152.
- 134) Vitarelli A, Conde Y, Cimino E, et al. Aortic wall mechanics in the Marfan syndrome assessed by transesophageal tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2006;97:571-577.
- 135) De Wit A, Vis K, Jeremy RW. Aortic stiffness in heritable aortopathies: relationship to aneurysm growth rate. *Heart Lung Circ*. 2013 Jan;22(1):3-11.
- 136) Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006 Feb 7;113(5):664-670.
- 137) Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Dec;21(12):2046-2050.

- 138) Rabkin S, Chan K, Chow B, et al. Pulse Wave Velocity Involving Proximal Portions of the Aorta Correlates with the Degree of Aortic Dilatation at the Sinuses of Valsalva in Ascending Thoracic Aortic Aneurysms. *Ann Vasc Dis* Vol. 7, No.4;2014;404–409.
- 139) Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588–2605.
- 140) Hametner B, Wassertheurer S, Kropf S, et al. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit.* 2013 Jun;18(3):173-176.
- 141) Sabovic M, Safar ME, Blacher J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure. *Curr Pharm Des.* 2009;15:254–266.
- 142) Ting CT, Chen CH, Chang MS, et al. Short- and long-term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance and impedance. *Hypertension* 1995;26:524-530.
- 143) O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988;2(8607):397.
- 144) Covic A, Goldsmith DJ: Ambulatory blood pressure measurement in the renal patient. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:369-376.
- 145) Karaagac K, Vatansever F, Tenekecioglu E, et al. The Relationship between Non-Dipper Blood Pressure and Thoracic Aortic Diameter in Metabolic Syndrome Eurasian. *J Med* 2014;46:120-125.
- 146) Kuzeytemiz M, Karaagac K, Vatansever F, et al. The effect of non-dipper and dipper blood pressure patterns on aortic elasticity in patients with metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens.* 2013;35(8):632-636.
- 147) Akyol S, Demirbağ R, Sezen Y, ve ark. Metabolik Sendromda Aortun Elastik Özellikleri ve Karotis İntima Media Kalınlığı Türkiye Klinikleri *J Cardiovasc Sci* 2009;21(3):349-356.

10. ETİK KURUL ONAYI

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 26

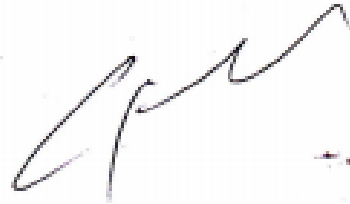
13 Haziran 2014

Sayın Doç.Dr. Nilüfer EKŞİ DURAN,

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Öğretim Üyesi

Etik Kurulumuzun 11 Haziran 2014 tarihinde yapılan toplantısında yürütücüsü olduğunuz 'Assendan Aort Anevrizması Olan ve Olmayan Esansiyel Hipertansif Hastalarda Aort Sertliğinin Pulse Wave Analizi Yöntemiyle Değerlendirilmesi' başlıklı, Araştırma Görevlisi Dr. Feyza Kurt'un uzmanlık tezi araştırma projesinin yapılmasında etik açıdan bir sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Çalışmalarınızda başarılar dileriz.



Prof.Dr. Ali Çağlar ÖGÜTMAN

T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU BAŞKANI