T.C. MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. BEKİR YILMAZ CİNGÖZBAY
TEZ YÜRÜTMENİ: DOÇ. DR. NİLÜFER EKŞİ DURAN

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Hipertansif Hastalarda End-Organ Hasarının 2 Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi (Global Strain- AFI) Yöntemi ile Predikte Edilmesi

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Yusuf Selçuk YILDIZ

İSTANBUL 2012

TEŞEKKÜR

Türk Milleti'nin eğitim ve sağlık ihtiyaçlarını karşılamak gayesi ile Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kuran Mütevelli Heyeti Başkanımız Sayın Hüseyin ŞİMŞEK'e,
Dekanımız Sayın Dr. Şaban ŞİMŞEK'e,
Başhekimimiz Sayın Dr. Alpay ÖRKİ'ye
Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarından beri yanımda olan, bilgi birikiminden yararlandığım ve hep bana ağabeylik yapan Sayın Dr. Mustafa Serdar YILMAZER'e,
Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek aldığım hocalarım Sayın Dr. Bahadır DAĞDEVİREN'e, Sayın Dr. Alper AYDIN'a, Sayın Dr. Tayfun GÜROL'a,
Yanında çalışmaktan onur duyduğum, birlikte çalıştığımız süre boyunca yakınlık ve güveninin benden esirgemeyen Sayın Dr. Bekir Yılmaz CİNGÖZBAY'a,
Uzmanlık tezi çalışmalarım sırasında büyük özveri ve sabırla yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Nilüfer EKŞİ DURAN'a,
Büyük bir ekip ruhuyla birlikte çalışırken mesleki, etik ve paramedikal anlamda bilgi ve deneyimlerinden sonsuz faydalandığım Sayın Dr. Uğur FİLİZCAN'a ve Sayın Dr. Ahmet ÖZSOY'a,
Rotasyonlarım sırasında engin klinik tecrübelerini benimle sabırla paylaşan Sayın Dr. Yaşar TÜLBEK'e, Sayın Dr. Gülbüz SEZGİN'e, Sayın Dr. Melih ÖZEL'e, Sayın Dr. Oya UYGUR BAYRAMİÇLİ'ye,
Klinisyenliğin sırlarını tecrübe etmemde bana destek olan Sayın Dr. Attila Saygı'ya,
Klinik tecrübelerini aktarmanın yanında bir abla gibi desteklerini esirgemeyen Sayın Dr. Nesrin SARIMAN'a,
Tanıştığımız ilk günden itibaren hem çalışma ortamında hem de sosyal hayatta beraberce paylaştıklarımızdan ve tezime yoğun desteklerinden ötürü Sayın Dr. Çağatay ONAR'a,
Tıp hayatımın ilk yıllarından itibaren bu zorlu yolda birlikte yürüdüğüm, iyi ve kötü anları paylaştığım Sayın Dr. Nedim Umutay Sarıgül'e,
Kardiyoloji kliniğinde birlikte çalıştığım Sayın Dr. İlkgül DEMİRBAŞ YALÇIN'a, Dr.Adem YILMAZ'a, Sayın Dr. Feyza KURT'a,
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışma sürem boyunca aynı ortamı soluduğum, güzel anlar paylaştığım Sayın Dr. Kübra BATUM ve tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma,

Birlikte çalıştığım yoğun bakım, kateter ve ekokardiyografi laboratuarları ve servislerdeki tüm sağlık personeline,
Biricik eşime,
Sonsuz hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan canım annem, babam, ablam ve teyzeme,
Ve kalbimde yaşattığım canım Özge'm ve Zeynep'ime,
Şükranlarımı sunuyorum…

Dr. Yusuf Selçuk YILDIZ
Ekim 2012

İÇİNDEKİLER **Sayfa**

1. GİRİŞ VE AMAÇ…….. 9

2. GENEL BİLGİLER……. 10

2.1. ESANSİYEL HİPERTANSİYON…… 10

2.1.1. Prevalans……. 10

2.1.2 Kan Basıncı Değişkenliği ve Belirleyicileri……. 10

2.1.3 Esansiyel Hipertansiyonun Mekanizması…….. 11

2.1.4. Esansiyel HT'un Patogenezi…….. 12

2.1.4.A. Genetik……. 12

2.1.4.B. Çevrenin Rolü…… 13

2.1.4.C. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)……. 14

2.1.4.D. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)……. 15

2.1.4.E. Vasküler Yeniden Şekillenme, Hipertrofi ve Artmış Periferik Rezistans……. 16

2.1.4.F. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci……. 17

2.1.4.G. Böbrek ve Esansiyel Hipertansiyon…… 17

2.1.5. Hipertansiyonun Tanısı ve Değerlendirilmesi……18

2.1.5.A. Kan Basıncının Ölçülmesi…… 18

2.1.5.B. Ölçüm Tekniği…….. 19

2.1.5.C. Ev ve Ambulatuar KB Monitorizasyonu…….19

2.1.6. Kardiyovaskuler Risk Değerlendirmesi……..20

2.2. HİPERTANSİYONA BAĞLI SUBKLİNİK ORGAN HASARININ ARAŞTIRILMASI……..21

2.2.1. Hipertansif Retinopati ……. 22

2.2.1.A. Hipertansif Retinopati ve Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi Arasındaki İlişki……..23

2.3. HİPERTANSİF KALP HASTALIĞI…….23

2.3.1. Sol Ventikül Hipertrofisi (SVH)……24

2.3.2. Patofizyolji……...25

2.3.3. Epidemiyoloji……..25

2.3.4. Tanısal Değerlendirme…….26

2.3.4.A. EKG……...26

2.3.4.B. Ekokardiyografi……27

2.3.4.C. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)…27

2.3.4.D. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (KBT)……27

2.3.4.E. Nükleer Görüntüleme……..28

2.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu ve Disfonksiyonu……...28

2.4.1. Diyastolik Fonksiyonun Moleküler ve Biyokimyasal Regülasyonu …… 30

2.4.2. Mitral İleri Akımları (Inflow)……..….31

2.4.3. Pulmoner Ven Akımları……... 34

2.4.4. Renkli M-Mod Akım Propagasyon Velositesi (Vp)……... 35

2.4.5. Doku Doppler Anuler Erken ve Geç Diyastolik Velositeleri 35

2.4.6. IVGZ…….. 37

2.4.7. Aortik CW Doppler ……. 37

2.4.8. MR CW Sinyali ……. 37

2.4.9. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi …….37

2.5. DEFORMASYON ÖLÇÜMLERİ …….41

2.5.1. Miyokardiyal Strain Görüntüleme…… 43

2.5.2. Speckle Trackıng Ekokardiyografinin Geçerliliği……..44

2.5.3. Sol Ventrikül Deformasyonunun Değerlendirilmesi İçin Speckle-Trackıng Ekokardiyografinin Kullanım Alanları……45

2.5.3.A. Koroner Arter Hastalığı……..46

2.5.3.B. Miyokard Enfarktüsü……..46

2.5.3.C. Stres Ekokardiyografide Kullanım…….....46

2.5.3.D. Revaskülarizasyon……47

2.5.3.E. Kapak Hastalıklarında Kullanımı……...47

2.5.3.F. Sol Ventrikül Hipertrofisi……47

2.5.3.G. Sistemik Hastalıklarda Kardiyak Tutulum…….. 48

2.5.4. Automated Functional Imaging (AFI) Yöntemi ile GLS Analizi ……. 48

2.5.5. Kısıtlılıkları ve Gelecekte Kullanım Alanları…… 50

3. MATERYAL VE METOD ……51

4. BULGULAR …….. 55

5. TARTIŞMA …….. 59

6. ÖZET ……. 61

7. SUMMARY ……. 63

8. KAYNAKLAR …… 65

9. ETİK KURUL ONAYI …… 88

KISALTMALAR

KB: Kan Basıncı

SVH: Sol ventrikül hipertrofisi

SV: Sol ventrikül

STE: Speckle tracking ekokardiyografi

AFI: Automated Functional Imaging

GLS: Global longitudinal strain

HT: Hipertansiyon

RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi

ADE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

SSS: Sempatik Sinir Sistemi

ADE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

A I: Anjiyotensin I

A II: Anjiyotensin II

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

JNC 7 : "The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure"

KAH: Koroner arter hastalığı

IVUS: Intravasküler Ultrasonografi

AVR: Arteriolar/venüler çap oranlaması

HKH: Hipertansif kalp hastalığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKG: Elektrokardiyografi

KMRG: Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme

KBT: Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi

ACC/AHA: American College of Cardiology & American Heart Association

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

SERCA-2: Sarkoplazmik retikulum adenozin trifosfataz

PW: Pulsed wave

CW: Continious wave

IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı

DZ: Deselerasyon zamanı

LVEDP: Sol ventrikül diyastol basıncı

Vp: Propagasyon velositesi

PCWP: Pulmoner kapiller kama basıncı

VKI: vücut kitle indeksi

LVIDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı

IVS: İnterventriküler septum kalınlığı

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi

LA AP: Sol atriyum anteroposterior çapı

FS: Fraksiyonel kısalma

ASE: American Society of Echocardiography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, kronik hastalıklar içinde en fazla oranda görülen ve kardiyovasküler hastalıklar içinde yol açtığı komlikasyonlar yüzünden en fazla mortalite ve morbiditeye neden olan sistemik bir hastalıktır.

Ülkemizde hipertansiyon yaygın bir toplum sağlığı problemidir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre ülkemizde 5.2 milyon erkek ile 6.6 milyon kadında hipertansiyon olduğu tahmin edilmektedir [1]. Hipertansiyon hastaları bu sorunun yeterince farkında değildir ve yeterince tedavi edilmemektedir. Yine TEKHARF çalışmasının verilerine baktığımızda her 5 hipertansiyon hastasından üçünün ilaç kullandığı ve bu hastaların yalnız %26'sında başarılı bir ilaç tedavisinin uygulandığı görülmektedir [1]. TÜRKSAHA çalışmasında 60 yaş üzeri popülasyonda ise ilaç tedavisi ile kan basıncı (KB) kontrolü bu oranın yarısı (%12) düzeyindedir [2]. Bu durum, toplum sağlığı stratejilerinin birleştirilmesi, risk altındaki kişilerin erken tanınması ve tedavisi ile büyük ölçüde kontrol altına alınabilir.

Hipertansiyonun yol açtığı end organ hasarlarının başlangıç düzeyinde iken belirlenmesi ve erken tedavisi ile bu etkiler geri döndürülebilir veya hastalık oluşturmadan kontrol altına alınabilir.

Uzun süreli KB yüksekliği kalbin geometrisinde ve miyokardın yapısında kompleks değişikliklere yol açarak sol ventrikül hipertrofisine (SVH), iskemik kalp hastalığına, birçok ileti anormalliğine ve kalp yetersizliğine (korunmuş ya da azalmış sistolik fonksiyonla beraber) yol açmaktadır [3]. Hipertansiyonda kontrolsüz süreç; konsantrik remodeling, konsantrik hipertrofi ve eksantrik hipertofi fazlarında korunmuş sistolik fonksiyonu ile birlikte diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Longitudinal sol ventrikül (SV) mekanikleri subendokardiyal bölgeyi yansıtır ve sol ventrikül dinamiklerinin en hassas komponentidir. Bunun yanında miyokard hastalıkları için en sensitif göstergedir. Bozulmuş longitudinal mekaniklerin saptanması tek başına erken miyokardiyal hastalığın tanınmasında yeterli olabilir [4]. Yeni ekokardiyografik modalitelerden speckle tracking ekokardiyografi (STE)'den türetilmiş Automated Functional Imaging" (AFI)" yöntemi ile global longitudinal strain (GLS) değerlendirmenin sol ventrikül fonksiyonlarını göstermede etkin bir yöntem olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir [5-11] .

Hipertansiyon hastalarında sol ventrikül deformasyonunun değerlendirilmesi ile hipertansif kalp hastalığının yol açtığı değişikliklerin erken saptanması ve tedavi ile hastalığın ilerlemesinin ve diğer hedef organ hasarlarının engellenmesi mümkün olabilecektir. Bu çalışmanın amacı; konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle korunmuş sol ventrikül

sistolik fonksiyonu olan hipertansif hastalarda yeni ekokardiyografik modalitelerden olan speckle tracking yöntemi ile sol ventrikül global longitudinal straini değerlendirilerek subklinik miyokard disfonksiyonunu ve bunun hipertansiyonun yol açtığı diğer bir organ hasarı olan retinopati ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ESANSİYEL HİPERTANSİYON

Hipertansiyon (HT) sistolik KB'nın 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanır [12]. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite hem sistolik hem diyastolik KB ile ilişki göstermektedir ve KB yüksekliği toplum genelinde son derece yaygın görülmektedir [13]. JNC-7 2003 (Birleşik Komite 7. Raporu-ABD Hipertansiyon Kılavuzu) ve ESH/ESC (Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti/Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti 2007 Kılavuzu) tarafından yayınlanan kılavuzlar, son yıllarda HT'nun tanı ve tedavisinde standardizasyonu kolaylaştırmıştır.

2.1.1. Prevalans

Gelişmiş ülkelerde hipertansiyon prevalansı yaşla birlikte artmakla birlikte özellikle 30 yaşından sonra hızlanarak artmaktadır. Elli yaş öncesinde hipertansiyon prevalansı kadınlarda erkeklere nazaran daha düşük iken, menopoz sonrası kadınlarda prevalans erkekleri geçmektedir. ABD'de erişkinlerde siyahların %40'ında HT görülürken bu oran beyazlar ve hispaniklerde %25 civarındadır [14]. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında HT'nun kentsel ve kırsal kesimde yaşayan kadınlar arasındaki sıklığı anlamlı bir fark göstermemiştir. Her iki kesimde yaşayan kadınlar arasında HT sıklığının yaşlanmaya paralel olarak arttığı ve tüm yaş gruplarında HT'nun erkeklere göre daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir [1].

Hipertansif hastaların %95'inde kan basıncının yüksekliğinin nedeni belirlenemez bu yüzden esansiyel hipertansiyon olarak adlandırılır. %5'lik bir grupta sekonder bir sebep kan basıncı yüksekliğine neden olur.

2.1.2 Kan Basıncı Değişkenliği ve Belirleyicileri

Genetik belirleyiciler: Kan basıncı yüksekliğinde genetik yatkınlık yıllardır bilinmektedir. Kan basıncı yüksekliğinin ailesel yatkınlığı aynı çevrede yaşamaktan ziyade

ortak genlerden kaynaklanmaktadır. Monozigot ve dizigot ikizlerde KB karşılaştırması ve biyolojik ve evlat edinilmiş kardeşlerin kan basınçlarını karşılaştıran epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. En ileri teknolojilere rağmen kan basıncı varyasyonunun genetik temelinin belirlenmesi zor ve karmaşıktır. Burada majör problem kan basıncının biyolojik değişkenliğidir. Mevsimsel, diürnal, postural varyasyonlar, diyet ve uyanıklık gibi durumlar fenotip belirlenmesinde zorluk yaratabilirler. Bu yüzden majör hipertansif genler henüz tanımlanmamıştır. Ancak, genetik temeli olan bazı yüksek ve düşük kan basınçlarıyla seyreden hastalıklar tanımlanmıştır [15].

Davranışsal Belirleyiciler: Birçok esansiyel HT hastasında bazı alışkanlık ve davranışların kan basıncı yüksekliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Sigara dumanında bulunan nikotin geçici olarak kan basıncını 10-20 mmHg yükseltir. Günde bir- iki kadeh alkol tüketimi olan grupta HT gelişimi düşük iken 3 kadeh veya daha fazla tüketimde risk artmaktadır. Kafein tüketimi geçici hafif kan basıncı yükselmelerine neden olur. Fiziksel inaktivite de HT gelişimi riskini arttırır.

En önemli iki davranışsal HT sebebi sodyum ve kalori alımıdır. Birçok popülasyonda HT prevalansı vücut kitle indeksi ile artmaktadır. Şu anda hipertansif vakaların yarıya yakınında sebep obezitedir. Diyette alınan sodyumun artışı ile HT riski artarken, potasyum alımı ile risk azalmaktadır [16].

2.1.3 Esansiyel Hipertansiyonun Mekanizması

Esansiyel hipertansiyon yaşla beraber değişen üç farklı hemodinamik subtipe ayrılır.

Genç Erişkinlerdeki Sistolik Hipertansiyon: Bu yaş grubunda izole sistolik hipertansiyon görülür (17-25 yaş). Anahtar hemodinamik anormallik artmış kardiyak output ve sert aortadır. Her ikisi de muhtemelen aşırı aktif sempatik sinir sistemini yansıtır [17]. Genç erkeklerde prevalans %25, genç kadınlarda %2 civarındadır. Gençlikte hiperdinamik dolaşım da orta yaşta diyastolik hipertansiyona yatkınlığa yol açabilir.

Orta Yaşta Diyastolik Hipertansiyon: Orta yaşta (30-50 yaş) HT tanısı konduğunda görülen en sık kan basıncı paterni normal sistolik basınç ve artmış diyastolik basınç (izole diyastolik hipertansiyon) veya artmış sistolik basınç ve artmış diyastolik basınçtır (kombine). Bu patern klasik esansiyel hipertansiyonu yansıtır. İzole diyastolik hipertansiyon erkeklerde daha sık olup orta yaşta kilo alımı ile ilişkilidir [18]. İzole diyastolik hipertansiyon tedavisiz kaldığında sıklıkla kombine sistolik-diyastolik hipertansiyona ilerler.

Yaşlı erişkinlerde izole sistolik hipertansiyon: 55 yaş üzerinde en sık form izole sistolik hipertansiyondur [19]. Sistolik basınç yaşla artar, diyastolik basınç düşer. Bunun sonucunda oluşan nabız basıncındaki artış aortanın sertleşmesini ve periferden yansıyan nabız dalgalarının daha hızlı dönüşünü gösterir. Bu da aortadaki sistolik basıncı daha da arttırır. İzole sistolik HT kadınlarda daha sıktır ve diyastolik kalp yetersizliği için majör risk faktörüdür. Prehipertansiyon grubunda 55 yaşından sonra izole sistolik hipertansiyon riski artar [18].

Nörohumoral, renal ve vasküler mekanizmalar değişen derecelerde bu değişik hipertansiyon formlarında rol oynarlar.

2.1.4. Esansiyel HT'un Patogenezi

Kan basıncı, kalp debisi ve periferik arter direncinin ürünüdür. Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümoral ve metabolik etkenler belli bir dengede kaldıkça kan basıncı normal sayılan düzeylerde bulunmaktadır.

Esansiyel HT'nin esas sebebi bilinmemekle birlikte genetik, çevre ve bunların etkileşiminin önemli roller üstlendiğine inanılır. Hipertansiyona genetik ve çevresel yatkınlıktan yola çıkan birçok hipotez vardır ve çoğunda 3 majör alandan bahsedilir. Bunlar sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve böbrekten sodyum tutulumudur. Endotelin, nitrik oksit ve kallikrein kinin sistemi de dikkate alınmalıdır.

2.1.4.A. Genetik

KB değişkenliği yaş ve cinsiyete göre düzenlendiğinde %30-60 oranında genetik faktörlere bağlı olduğu tespit edilmiştir. Çalışılan popülasyona göre bu oran %15-20'den %65-70'lere kadar çıkabilmektedir [20]. Her iki ebeveyninde ve kardeşinde de HT öyküsü olan bir çocukta HT gelişme riski %60 iken, monozigot ikizinde HT varsa bu risk %80'e çıkar [21]. Şu anki kanıtlara baktığımızda hipertansif fenotip gelişiminde tek bir genden bahsetmek mümkün değildir. Ek olarak esansiyel HT klasik Mendelyan genetik geçişi göstermez. Esansiyel HT'na neden olan birçok gen ve birçok çevresel faktörün etkileşimi sonucu esansiyel hipertansiyon gelişir [22]. Şu ana kadarki kanıtlar uyarınca RAAS ve anjiyotensinojeni kodlayan genler ve Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ADE) polimorfizmi hipertansiyon ve diyetle alınan tuza KB duyarlılığı ile ilişkili olabilir. Renal iyon kanalları ve taşıyıcılarında genetik değişiklikler üzerinde de durulmaktadır [22]. Atrial natriüretik faktör,

insülin reseptörü, β2-adrenerjik reseptör, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, angiotensinaz C, renin-bağlayan protein, endotelin-1 prekürsörü gibi genlerde polimorfizm ve mutasyonların da hipertansiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir [23].

Ancak tüm bu polimorfizmler zayıf ilişki gösterirler ve birçok eski çalışmanın istatistiki anlamlılığı henüz doğrulanmamıştır.

2.1.4.B. Çevrenin Rolü

Hipertansiyonun birçok genin toplam etkisinin sonucu olarak geliştiği düşünülmüştür. Her bir gen çeşidinin KB üzerine zayıf bir etkisi olduğu ama hepsi beraber uygun çevresel faktörler ile etki edince hipertansiyonun geliştiği düşünülmüştür. KB üzerine bu çevresel etki iyi tanımlanmıştır [24-27]

KB varyasyonunun kişiler üzerine olan çevresel etkisi en az %20 düzeyindedir [28].

Yaşanılan çevre, diyetle alınan sodyum, kalsiyum ve potasyum düzeyi, fiziksel aktivite, psikolojik stres, sosyoekonomik durum, alkol alımı, sigara kullanımı ve diğer yaşam tarzı seçimleri ana çevresel faktörlerdir.

Bu faktörler içinde en çok çalışılanı sodyum ve tuz (NaCl) alımıdır. Diyette yüksek sodyum alımı (>4 g/gün) bulunan Japonya ve ABD gibi ülkelerde HT prevalansı yüksektir. Düşük sodyum diyeti olan Alaska Eskimoları veya Amazon'daki Yanamao Kızılderilileri'nde ise önemsenmeyecek kadar düşük bir prevalansta HT görülür. Tüm yaşlardaki erkek ve kadınlarda sodyum alımında 100 mmol/gün (yaklaşık 6 gram) artış sistolik kan basıcında 6 mmHg'lık bir artışla ilişkilidir. Bu ilişki yaş arttıkça daha da belirginleşir [29]. Sodyum yüküne duyarılılık çok değişkendir. Tuz duyarlılığı ailesel bir karakterde olup prehipertansif dönemde tanımlanabilir [30].

Düşük doğum ağırlığı da yetişkin dönemde hipertansiyona eğilimle ilişkilidir [31]. Bu ilişki doğumda düşük nefron sayısı ve sodyumun böbrekte artmış retansiyonu ile ilgili olabilir [32]. Düşük kalsiyum ve düşük potasyumlu diyetler ile de hipertaniyon prevalansı artar [33,34].

Muhtemelen obezite HT'nun en belirgin fenotipik risk faktörüdür. KB ve vücut yağ düzeyleri arasında güçlü bir ilişki olup, obezite ve HT sıklıkla birliktelik gösterirler. Bütün batılı ülkelerde obezite ve HT sıklığı artmaktadır. Obezite HT'na birçok mekanizma ile neden olur. [35]. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin renal sodyum retansiyonuna yol açması esas

rolü oynar. HT prevalansı erkeklerde daha sıktır. Kadınlarda da sıklık postmenopozal yıllarda erkeklerde görülen sıklığa ulaşır. Obezite, insülin direnci, gut, uyku apnesi, düşük sosyoekonomik durum ve işyeri stresi de HT sıklığını arttırır. Artmış kalp hızı veya egzersize artmış KB cevabı da hipertansiyon gelişimini öngördürür [36].

2.1.4.C. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

SSS vasküler tonusun kontrolünde kilit rol oynar, kan basıncının belirleyicileri olan kardiyak output ve periferik vasküler direnci değiştirir. Artmış sempatik tonus, kalp hızı ve atım hacmini arttırır. Guyton ve ark [37] kısa süreli arteryel basınç kontrolünün santral ve otonom sinir sistemi tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir. Karotis sinüs ve aort arkındaki yüksek basınç baroreseptörleri basınçta ani artışlara refleks vagal bradikardiye ve merkezi sinir sisteminde sempatik inhibisyon ile cevap verirler. Atriyum ve ventriküllerdeki düşük basınç kardiyopulmoner reseptörleri, atriyal doluştaki artışlara cevap olarak kalp hızını arttırır (kardiyak sempatik sinir sisteminin inhibisyonu ile) , atriyal natriüretik peptid salınımını arttırarak ve vazopressin salınımını azaltarak cevap verirler.

Birçok çalışma esansiyel hipertansiyonda sempatik sinir sisteminin sıklıkla, özellikle genç veya sınırda hipertansif bireylerde hiperaktif olduğunu göstermiştir [38]. Yeni HT tanılı hastalarda artmış plazma norepinefrin düzeyleri ile kalp hızı ve kardiyak indekste artış mevcuttur. Bu hastalarda sıklıkla KB stres ve egzersizle artış gösterir. Bu hastaların bazılarında renin salınımının β-adrenerjik uyarımını gösteren artış plazma renin düzeyleri saptanır. Birçoğunda ayrıca artmış vasküler reaktivite, sistemik vasküler direnç ve düşük kan hacmi vardır ancak insan hipertansiyonundaki adrenerjik aşırı aktiviteden sorumlu mekanizmalar henüz aydınlatılamamıştır.

Hiperinsülinemik durum veya insülin direnci gibi metabolik değişikliklerin de hipertansiyon için tetikleyici faktörler olabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotez insülinin santral sempatoeksitatör etkisinin olabileceğine dayanır [39].

Esansiyel HT'daki artmış SSS aktivitesi Afro-amerikalılarda olduğu gibi obezlerde, insülin direnci olanlarda ve nikotin, alkol, siklosporin ve kokain gibi maddelerin kullanımında da ortaya çıkabilir.

Birçok deneysel HT modelinde renal sempatektomi KB'da azalmaya yol açmıştır [40]. Buna ek olarak α II santral sempatoeksitatör etki gösterdiğini, RAAS'ın anjiyotensin

dönüştürücü enzim-inhibitörleri (ADE-İ) veya anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) ile blokajının sempatomodülatör etkisi olduğu gösterilmiştir [39,41,42].

SSS uyarımının neticesinde, periferik vazokonstrüksiyon, kalp hızında artış, adrenallerden norepinefrin salınımı ve sonuç olarak sistemik KB'ında artış gerçekleşir. SSS uyarımında artış miyokardiyal dokularda prohipertrofik etkilere yol açar. Bu da arteryel distensibilte ve kompliyansa yol açan vasküler hipertrofi ve vasküler gerginlik artışında rol alır [39]. Prohipertrofik etki; hipertansiyonda saptanan sempatik aktivasyonun derecesi, ekokardiyografide izlenen sol ventrikül hipertrofisinin derecesi ile uyumludur. SVH sadece hemodinamik yüklenmeye değil SSS faktörlerine de bağlıdır [39,42]

2.1.4.D. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS kan hacmi ve basıncının düzenlenmesinde en önemli mekanizmalardan biridir. Renin proteolitik bir enzim olup prorenin olarak sentezlenir. Karaciğerde üretilen anjiotensinojen'den dekapeptid anjiyotensin I oluşturur. Anjiyotensin I (A I) in kendisinin vazoaktif bir etkisi olmayıp anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) yolu ile Anjiyotensin II'ye (A II) dönüştürülür. Anjiyotensin I'in birçoğu pulmoner dolaşımda A II'ye dönüşür [43].

A II reseptörlerinin insanda iki tipi tanımlanmıştır. AII birçok etkisini AT1 reseptörleri ile gösterir [44-48]. AT1 reseptörü G protein bağımlı olup 359 aminoasit içerir. AII vasküler düz kas kontraksiyonuna ve hipertrofisine, artmış kardiyak kontraktiliteye, santral ve periferik sinir sisteminde SSS uyarımına (sempatik sinir sonlanmalarındaki reseptörleri aktive ederek ve norepinefrin salınımına yol açarak), susamada artışa, vazopressin salınımına ve aldosteron sentezi artışına yol açar.

Böbrekte AT1 reseptörü uyarımı renal vazokonstrüksiyona (özellikle efferent arteriol ve vaza rektalarda) , renal kan akımında azalmaya ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. AII sodyum geri emilini direkt olarak proksimal tubullerde tubuloglomeruler feedback cevabına duyarlılığı arttırarak ve aldosteron yoluyla arttırır. Diğer bir AT1 reseptör aracılı olay ise NADPH (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidazın aktivasyonunun azaltılmasıdır. Damar yatağında reaktif oksijen radikalleri oluşumu arttır ve aterosklerozu tetikler [49]. AT2 reseptör stimülasyonunun vasküler ve kardiyak etkileri AT1 reseptörü tarafından yapılanları dengeler [50-53] AT2 reseptörü tarafından indüklenen vazodilatasyon bradikinin ve nitrik oksidi içerebilir [54]. Sistemik RAAS'a ek sistemik renin ve anjiyotensionjen düzeylerinden bağımsız olarak kan damarlarında, kalpte ve böbrekte lokal

RAAS olduğuna ve lokal etkileri kontrol ettiğine (doku remodelingi gibi) dair kanıtlar mevcuttut.

RAAS'ın esansiyel HT'deki rolü karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi hastaların %20sinde artmış olmasına rağmen, %50'sinde normal, %30'unda düşüktür. Hipertansiyonun erken safhalarında yüksek renin düzeyleri otonom aktivitedeki artışa bağlıdır [55]. Renin salınımı hem normotansiflerde hem hipertansiflerde yaşa bağlı olarak azalır. Bu muhtemelen fonksiyonel nefron sayısında progresif azalma ile ilişkilidir [56]. Renin salınımında ırksal farklılıklar mevcuttur. Siyahlarda beyazlara göre plazma renin aktivitesi genelde daha düşüktür [57].

Normal renin aktivitesi olan pek çok hastada, plasma renin total vücut sodyumu ile ilişkili olarak uygunsuzca yüksek olabilir. Bu durum, bu hastalarda tuz azalmasına ya da infüzyonun renin seviyesinde açıkça değişikliklere neden olduğu ve bu hastalarda KB sıklıkla ADE inhibitörlerine yanıt verdiği gözlemleriyle öne sürülmektedir [58]. Sealey ve ark. renin düzeylerinin çok değişken olmasının nedeni olarak bireylerin böbrekleri içerisinde nefron heterojenitesine bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir [58]. Bazı iskemik nefronlar aşırı renin yaparken, diğerler hiperfiltre eden nefronlarda renin sekresyonu azalmıştır. Bu araştırmacılara göre, iskemik nefronlardan artmış renin salınımı dolaşıma girer, AII oluşumuna yol açarak uygunsuz vazokonstriksiyon ve sodyum geri emilimine neden olur, hiperfiltre eden nefronlarda sodyum retansiyonuna yol açarak hipertansiyona yol açar.

2.1.4.E. Vasküler Yeniden Şekillenme, Hipertrofi ve Artmış Periferik Rezistans

Folkow [59] tarafından yapılan hipertansif hastalarda kontol grubuna göre daha fazla vasküler direnç gösterdiği orijinal gözlemden beri periferik vasküler direnç hipertansiyonun bir işareti olarak görülmektedir. Artmış duvar stresini azaltıcı adaptif bir cevap olarak kısmen değerlendirilse de damarlardaki bu yapısal yeniden şekillenme hipertansiyonun devamında önemli bir rol oynar [60]. Birçok vazoaktif maddenin vasküler düz kas hücresinde pressör etkileri yanında trofik etkilerinin de olduğu bilinmektedir. Örneğin, A II, potent vazokonstrüktör ve pressör bir ajan olarak, aynı zamanda vasküler düz kas hücresinde protein sentezinin direkt stimülasyonu büyüme faktörü genlerinin uyarılması, [61] ekstrasellüler matriksin değiştirilmesi [62], ve vasküler sellülaritenin arttırılması [63] yoluyla vasküler yeniden şekillenmeyi yönlendirir. Bu vasküler büyüme ve yeniden şekillenme özelikleri endotelin ve norepinefrin için de tanımlanmıştır. Ancak, endojen vazodilatatörler büyümeyi ve yeniden şekillenmeyi inhibe etmeye meyillidirler. Nitrik oksit, natriüretik peptidler, bradikinin ve prostasiklin vasküler düz kas hücresinde büyümeyi inhibe ederler [64].

2.1.4.F. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

Hipertansif hastalarda sıklıkla bir derece hiperinsülinemi olur. Hiperinsülinemi ile ilişkili hipertansiyonun güçlü bir genetik komponenti vardır.

Hiperinsülineminin hipertansiyona yol açma mekanizmaları; artmış renal sodyum tutulumu, SSS stimulasyonu ve büyüme faktörü olarak etki göstermesidir. İnsülin direnci patogenezinde birçok faktör rol alabilir. Metabolik sendromda serbest yağ asidi düzeyleri artmıştır [65]. Serbest yağ asitleri insülin sinyalinde inhibitör etkili olup insülin aracılı kaslara glukoz transportunda azalmaya yol açar. Buna ek olarak yağlı doku insülin duyarlılığını azaltan adipositokinler olarak adlandırılan birçok protein üretir [66,67]. Endotel disfonksiyonu ve insülin direnci ile ilişkili yayınlar da mevcuttur [68].

2.1.4.G. Böbrek ve Esansiyel Hipertansiyon

Guyton ve ark.[37] SSS ve RAAS'ın kısa süreli KB değişikliklerinden, böbreğin ise uzun süreli kan hacmi kan basıncı konrolünden sorumlu olduğunu yazmışlardır. Dahl ve Heien [69] tasarladıkları çalışma ile tuza duyarlı normotansif sıçanların böbreklerini tuza rezistan sıçanlara transplante ederek sıçanlarda edinsel hipertansiyon modeli ortaya koymayı başarmışlardır. Bununla birlikte esansiyel hipertansiyon ile ilişkili böbrek yetmezliği hastalarına normotansif donörlerin böbrekleri transplante edildiğinde hipertansiyonun ortadan kalktığı gözlemlenmiştir. Birçok çalışmada ortaya konmuştur ki böbrek ile ilişkili hipertansiyon bozulmuş tuz atılımından kaynaklanmaktadır [3].

İlerleyen dönemlerde yapılan çalışmalarda Liddle Sendromu gibi genetik temeli olan hastalıkların çocukluk çağı hipertansiyonu ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalıklarda temel patoloji artmış renal sodyum geri emilimi ile ilişkilendirilmiştir. Bu durum araştırmacıları hipertansiyonda nefronlardaki artmış sodyum geri emilimini denetleyen sistemler üzerine yöneltmiştir. Yapılan diğer çalışmalarda olayı başlatan temel unsurun, zamanla nefron sayısındaki azalma ile hiperfiltrasyon ve glomerüler basıncın artışının neticesinde tuz atılımının bozulması olduğu düşünülmüştür. Bununla beraber normal tuz atılımı ve düşük kan hacmine rağmen hipertansif olan genç bireyler olduğu bilinmektedir [3].

Hipertansif hastaların yaklaşık %40'ında tuz yüklemesine rağmen kan basıncı değişikliği gözlemlenmemiştir (tuz rezistansı). Bu durum genellikle genç hipertansif bireylerde görülmekle beraber yaşlanma ile tuz duyarlılığı artarak 70'li yaşlara gelindiğinde neredeyse tüm bireylerde görülür. Normotansif ve genç hipertansiflerde tuz kısıtlamasının

önemli olmadığı meta analizlerde gösterilmiştir [70,71]. Tüm bu bulgular hipertansif hastalarda tuz atılımındaki defektin edinilmiş olabileceğini göstermektedir [72].

2.1.5. Hipertansiyonun Tanısı ve Değerlendirilmesi

Hipertansiyon kronik bir hastalık olup tedavi edilmediğinde kan damarları, kalp, beyin ve böbreklerde kalıcı hasara neden olur. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda sıklıkla başarılı ilaç tedavisi ile hastaların yaşam kalitesinde düzelme olduğu saptanmıştır. Hipertansiyonun kontrolü diyastolik disfonksiyon sonucu oluşan egzersiz dispnesini, basınç natriürezinin sıfırlanmasına bağlı noktüriyi ve belki de endotel disfonsiyonuna bağlı erektil disfonksiyonu bile düzeltebilir.

Hipertansif hastanın ilk değerlendirilmesinde; KB'nın doğru ölçülmesi, hastanın tüm kardiyovasküler risklerinin değerlendirilmesi ve sekonder hipertansiyon formlarının tanılanması önemlidir.

2.1.5.A. Kan Basıncının Ölçülmesi

"The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure" (JNC 7) kılavuzlarında KB normal, prehipertansiyon veya hipertansiyon olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma iki veya daha fazla klinik değerlendirmede yapılan iki veya daha fazla ölçümün ortalaması alınarak yapılır.

	SİSTOLİK KAN BASINCI mmHg	**DİYASTOLİK KAN BASINCI** mmHg
NORMAL	<120	<80
PREHİPERTANSİF	120-139	80-89
EVRE 1 HT	140-159	90-99
EVRE 2 HT	≥160	≥100

TABLO 1 *JNC 7 'YE GÖRE HİPERTANSİYON SINIFLAMASI.*

Bu tabloda gösterilmemesine rağmen izole sistolik hipertansiyon sistolik kan basıncının 160 mmHg veya daha yüksek olması ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg'nın altında olması olarak tanımlanır.

2.1.5.B. Ölçüm Tekniği

Klinikte KB ölçümü: En az 5 dakika dinlenim sonrası hasta sandalyede otururken ve kolu çıplak ve kalp seviyesindeyken yapılır. Aşırı kilolu erişkinler için geniş, yetişkin boy manşonlar kullanılmalıdır. Bu hastalarda standart boyutlular ölçümleri olduğundan daha yüksek gösterirler. Tütün ve kafein alımının en az 30 dakika öncesinde kesilmiş olması gerekir. KB her iki koldan ve 5 dakika ayakta durduktan sonra da ölçülmelidir. Ayakta ölçümün sebebi otonomik yetersizliğe bağlı postural KB düşüşünü dışlamak içindir.

2.1.5.C. Ev ve Ambulatuar KBMonitorizasyonu

Kişilerin KB 24 saatlik periyotta varyasyon gösterir. Klinik dışındaki ölçümler KB nın genel seyrini kesin tanı ve tedavisini yönlendirebilirler. Bu ölçümler kardiyovasküler olayları klinikte yapılan ölçümlere göre daha iyi öngörürler ve beyaz önlük hipertansiyonu gibi nedenlerle ortaya çıkabilecek yanılsamaların önüne geçilmiş olunur. Ayrıca kan basıncının evde ölçümü hastanın ilaçlara uyumunu ve kendi tedavisine katılımını arttırır.

Bu sebeplerle yeni birçok yayında evde KB ölçümünün hipertansiyon tanısı ya da şüphesi olan hastalarda tıpkı diyabetik hastalarda evde kan şekeri ölçümünde olduğu gibi rutin yaklaşımın bir parçası olması gerektiği belirtilmektedir. Klinik karar vermede en az sabah ve gece olmak üzere bir hafta boyunca ölçüm yapılması, toplamda en az on iki ölçüm olması gerekmektedir. Bu ölçümlerin ortalaması alınıp hedef KB 135/85 mm Hg nin altında, yüksek riskli (Koroner arter hastalığı, Konjestif Kalp Yetersizliği, Kronik Böbrek Yetersizliği, Diyabetes Mellitus gibi) hastalar için ise 130/80 mmHg nin altında olmasıdır [74].

Ambulatuar monitorizasyon hastalar uyku halini de içeren günlük aktiviteleri içerisinde 24 saatlik peryot sırasında KB nin otomatize ölçümlerini sağlar. Prospektif çalışmalarlarda tedavi edilen ve edilmeyen her iki hasta grubunda da ambulatuar BP ölçümleri fatal ve nonfatal miyokardiyal infarktüs ve inmede standart klinik ölçüme göre daha iyi olduğu gösterilmiştir [75]. Önerilen normal değerler gün içi için 135/85 mmHg'nın altı, gece için 120/70 mmHg'nın altı ve 24 saatlik ortalamanın 130/80 mmHg'nın altında olmasıdır. Ancak bazı yazarlar gün içi ortalamanın 130/80 mmHg olmasını önermektedirler.

Normal popülasyon çalışmaları erişkinlerde kan basıncının nokturnal düşüş gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte popülasyonun büyük çoğunluğunda %10-20 arasında değişmektedir. Gece düşünün bu değerler arasında izlendiği kişilere "dippers", düşüşün %10'un altında olduğu bireylere ise "nondippers" denilmektedir. Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur. Bunlara da "revers dippers" denilmektedir. Eğer gece

düşüşü %20'nin üzerinde ise bu grup "extreme dippers" olarak sınıflandırılmalıdır. Bu sunuflandırmayı yapmanın gereği bu gruplar arasında kardiyovasküler morbiditenin farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Beyaz önlük Hipertansiyonu: klinikte KB yüksekliği olan hastaların yaklaşık %20 sında ev veya ambulatuar KB ölçümleri normaldir. Klinikte KB yüksekliği olan hastalarda eğer gün içinde KB 135/85 mm Hg nin altındaysa ve hedef organ hasarı yok ise beyaz önlük hipertansiyonu vardır denir. Bu klinikte geçici adrenerjik cevaba bağlı KB yüksekliğinden kaynaklanır. Bu hastaların kardiyovaskuler riski orta düzeydedir. Bu bireylerin taşıdıkları kardiyovasküler risk normal bireylerden yüksek olup hipertansif bireylerden düşüktür.

Birçok hastada saf beyaz önlük hiperansiyonundan ziyade beyaz önlük agrevasyonu mevcuttur. Bu beyaz önlük reaksiyonu klinik dışında hafif derecede hipertansiyonu olanların ofiste KB leri olduğundan daha yüksek ölçülür. Eğer 3 ayrı klinik ölçümde KB 140/90 mm Hg nin üzerinde ise ve klinik dışı ölçümlerde 140/90 mm Hg nın altındaysa ve hedef organ hasarı bulgusu yoksa ambulatuar KB ölçümü endikasyonu vardır. Ambulatuar KB ölçümü monitarizasyonunun endikasyonlarıın genişletilmesi gerekmektedir. Klinikte KB lari sürekli yüksek ölçülen ve tedavi alan hastaların yaklaşık 1/3'ünde ambulatuar monitarizasyon yapıldığı takdirde, ilaç tedavisini azaltabilecek ya da kan basıncı kontrolü sağlanabilecektir.

Gizli Hipertansiyon: Ambulatuar monitarizasyonun önemini gösteren başka bir örnek de günlük yaşamda iş, ev stresi, tütün kullanımı veya diğer adrenerjik stimulasyona neden olan sebeplerden dolayı klinik dışı KB yüksek olup klinikte ölçülen KB nin normal olduğu gruptur. Bu hastalarda ambulatuar KB dökümantasyonu gizli hipertansiyonun doğru tedavi edilmesini sağlar. Gizli hipertansiyon hipertansif hastaların %10'unu etkiler ve kardiyovaskuler riski açıkça arttırır.

2.1.6. Kardiyovaskuler Risk Değerlendirmesi

Hipertansif hastalarda kardiyovaskuler risk KB düzeyine göre artar. Kardiyovaskuler risk ayrıca hipertansif hedef organ hasarı ve ek diğer kardiyovaskuler risk fasktörleri ile birlikte daha da artar [76]. Hipertansif hastaların %75'i lipid düşürücü tedaviyi gerektiren endikasyonlara sahiptir ve %25'in diyabet vardır [77]. Hipertansif hastanın laboratuar değerlendirmesinde elektrolit düzeyleri, açlık kan şekeri, kreatinin ve GFR hesabı, lipid paneli, hematokrit, göz dibi muayenesi, spot idrar değerlendirmesi, idrar albumin- kreatinin oranı ve istirahat EKG'si yer alır.

Yüksek Riskin Tanımı: Genel populasyonda hipertansiyon oranı %25 olup diyabetlilerde %75, kronik böbrek yetersizliği (KBY) olanlarda %90 oranında hipertansiyon görülür. Bu iki komorbidite kardiyovaskuler riski hipertansiyon ile birlikte dramatik bir şekilde arttırır. Hipertansiyon ile bu hastalıkların birlikteliği son dönem böbrek yetersizliğine gidişi hızlandırır. Bundan dolayı 2003 JNC 7 kılavuzları antihipertansif tedavinin eşiği olarak 140/90 mm Hg'yi alırken yüksek riskli hastalarda bu eşik 130/80 mm Hg olarak kabul edilir [12].

Yeni verilerde yüksek riskli hastalar; bunlara ek olarak koroner arter hastalığı (KAH), KAH risk eşdeğerleri, karotis arter hastalığı, periferik arter hastalığı, abdominal aort anevrizması, kalp yetersizliği ve KAH için yüksek riskli hastalar olarak tanımlanmıştır (10 yıllık Framingham risk skoru %10'un üzerinde olanlar) [78]. Özellikle KAH tanısı olan hastalarda sistolik KB ile koroner aterosklerozun progresyon hızı arasında devamlı bir ilişki tespit edilmiştir (IVUS çalışmaları ile) [79].

2.2. HİPERTANSİYONA BAĞLI SUBKLİNİK ORGAN HASARININ ARAŞTIRILMASI

1- Kalp; Sol ventrikül hipertrofisi, iskemi ve aritmilerin saptanabilmesi için elektrokardiyografi rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. Bunun yanı sıra hipertansif hastaların transtorasik ekokardiyografi ile takibi olası komplikasyonların öngörülmesi açısından önemlidir.

2- Kan damarları; Vasküler hipertrofi veya asemptomatik aterosklerozun saptanması için karotis arter ultrasonografisi önerilir. İlerlemiş periferik arter hastalığının saptanması için ayak bileği/brakial KB oranı yardımcı olur.

3- Böbrek; Hipertnasiyon ile ilişkili böbrek hasarı tanısı azalmış böbrek fonksiyonları veya idrarda artmış albümin atılımına dayanır. Serum kreatinin düzeyinden glomerular filtrasyon hızının veya kreatinin klirensinin hesaplanması rutin işlem olmalıdır. Tüm hipertansiflerde çubuk testiyle idrarda protein araştırılmalıdır. Çubuk testi negatif olan hastalarda spot idrarda düşük derecede albüminüri (mikroalbüminüri) belirlenmeli ve idrarda kreatinin atılımıyla ilişkilindirilmelidir.

4-Göz; Fundoskopi ile hipertansiyonun yol açtığı erken dönem değişiklikler belirlenebilmektedir.

5- Beyin; Sessiz beyin infarktları, laküner infarktlar, mikrokanamalar ve beyaz madde lezyonları hipertansiflerde nadir değildir ve MRG veya BT ile saptanabilir. Erişilebilirlik ve maliyet unsurları bu tekniklerin her istendiğinde kullanılabilmesine izin vermez. İleri yaştaki hipertansiflerde bilişsel testler, başlangıçtaki beyin kötüleşmesini saptamaya yardımcı olabilir.

2.2.1. Hipertansif Retinopati

Beyinin bir uzantısı olarak kabul edilen gözün retina tabakasında meydana gelen hipertansif

arteriyol bozukluklarını, göz dibi muayenesi ile görmek mümkündür. Bu değişimler gözün retina tabakasında papilla ödemine kadar varan çeşitli derecedeki anatomik bozukluklar şeklinde karşımıza çıkarak, hipertansif retinopatinin klinik evrelendirilmesinde kriter olarak alınır. Göz dibi anatomik bozuklukları bulanık görmeden tam kalıcı körlüklere kadar giden klinik bulgulara neden olur. Papillaödemi serebral ödemin ve hipertansif ensefalopatinin objektif bulgusu olarak kabul edilir

Hipertansif retinopati hipertansiyon ve böbrek hastalığı olan bir grup hasta üzerinde Marcus Gunn tarafından 19. Yüzyılda tanımlanmış bir antitedir. Hipertansif retinopatinin ilk orijinal klasifikasyonu ise tanımlamadan yaklaşık 50 yıl sonra Keith ve ark. tarafından 1939 yılında yapılmıştır. Buna göre retinal tutulumun olduğu hastalar dört gruba ayrılmış Evre 1 daralma evresi, Evre II arteriovenöz çaprazlama evresi, Evre III kanama ve eksudasyon evresi, Evre IV ise papilla ödemi evresi olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya öncülük eden klinisyenlerin çalışmaları ortaya koymuştur ki, hipertansif retinopatinin klinik ağırlığı 5 yıllık takip süresindeki sağkalımla yakından ilişkilidir. Sağkalım oranları evre II retinopatili hastalarda %54'den daha düşük seviyelere inerken evre III'te bu oran %20, Evre IV hastalarda %1'e düşmekte idi. Bu oranlamalar hipertansif retinopatinin prognostik değerini ilk kez ortaya koyan çalışmanın temelini teşkil etmiştir. Takip edilen dönemlerde ortaya konulan sınıflamalar prognostik değer anlamında önceki çalışmaların önüne geçmeyi başarmıştır.

Günümüzde gelişmiş ülkelerde kontrolsüz hipertansiyon nedeniyle ortaya çıkan retinal değişikliklerin çok ileri düzeylerde olması nadir görülen bir durumdur. Genellikle görülen ilk değişiklikler nonspesifik arteriolar daralma ya da arteriovenöz çaprazlaşmalardır. Retina ile alakalı başlangıç değişiklikler klinik oftalmolojik yorumlamalar ve kalitatif göz dibi incelemesi ile ortaya konduğu için gözlemciye ait (%20-42) ve gözlemciler arası(%10-33) sonuç değişkenliğine neden olabilmektedir. Son birkaç yılda göz dibini incelemek üzere standardize kantitatif inceleme teknikleri geliştirilmiş ve bu teknikler kesitsel ve longitidunal tabanlı çalışma gruplarında olumlu sonuçlar ortaya koymuştur.

Fundus görüntülerinin bilgisayar destekli olarak işlenmesi, retinal dolaşımın evrelemesinin objektif hale gelmesini sağlamıştır. Bilgisayar tabanlı, yarı ya da tam otomatik dijital arteriol ve venül ölçüm teknikleriyle arteriolar/venüler çap oranlaması (AVR) ile aynı evreye sahip birey gruplarında dahi karşılaştırma ve prognoz tayini yapılabilmektedir. Bu çalışmalarla hipertansiyon, metabolik sendrom, inme, koroner kalp hastalığı ve mortalitenin mikrovasküler retinal değişiklikler yoluyla öngörülmesi sözkonusu olmuştur [80]. Retinal mikrovasküler tutulum sıklıkla hipertansif hastaların ayaktan başvurduğu oftalmoloji kliniklerinde midriyatik veya midriyatik kullanılmaksızın retinografi ya da geleneksel oftalmoskopi ile tanımlanır. Hipertansif hastaların taramasında retinal daralma %23 oranında arteriovenöz çaprazlama %22,5 oranında ve hemorajiler ve veya eksudatlar %2 oranında tanımlanmıştır [81]. Yine aynı çalışma grubunun sürdürdüğü bir başka çalışmada end organ hasarının belirteci olarak retinal değişiklikler incelendiğinde kardiyovasküler risk tanımlamasında hastaların ancak ¾'ünde pozitif sonuç vermiştir Genel anlamda hipertansiyonu olan ancak diyabetes mellitus ya da önceden geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan bireylerde ileri retinopati; Alev şeklindeki hemorajiler, yumuşak eksudatlar, yün-pamuk yumakları görüntüsü ve veya papilödem olarak tanımlanmış ve bunun uzun süreli ve bağıl olarak daha yüksek arteriyel hipertansiyona işaret ettiği kabul görmektedir. Yine aynı grup hastalarda retinal değişikliklere sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter hastalığı sıklıkla eşlik etmektedir.

2.2.1.A. Hipertansif Retinopati ve Sol Ventrikül Yeniden Şekillenmesi Arasındaki İlişki

Hipertansif retinopati ve sol ventrikül geometrisi arasındaki patolojik şekillenmenin paralel olduğunu öne süren ve bu ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. Yüksek netlikle çekilmiş göz dibi imajlarında her kadrana ait arteriol ve venüllerin çap oranlarının değerlendirilmesi fokal arteriolar daralma, kanama, eksudatlar ve papillödem varlığında ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, elektrokardiyografi, ekokardiyografi ve üriner mikroalbumin end organ hasarının incelenmesinde kullanıla gelen diğer standart yöntemler olmuştur.

2.3. HİPERTANSİF KALP HASTALIĞI

Kan basıncında uzun süreli artışlar miyokardın yapısında, koroner damarlarda ve kalbin ileti sisteminde yol açtığı değişikliklerin hepsi hipertansif kalp hastalığı (HKH) olarak bilinir.

HKH ile ilişkili sol ventrikül disfonksiyonu, iskemi ve aritmilerin sonucu olarak ortaya çıkan morbidite, mortalite dolayısı ile sağlık harcamalarının belirgin bir biçimde artışı söz konusudur. KB'nın efektif kontrolü HKH'na bağlı komplikasyonları azaltmakla birliktikte popülasyon düzeyinde kan basıncının efektif kontrolü orta düzeydedir. Buna ek olarak son epidemiyolojik çalışmalarda KB düzeylerinin HKH'ya bağlı komplikasyonları azaltıcı düzeylere gerilediği gözlenmektedir [82,83].

Uzun süreli KB yüksekliği kalbin geometrisinde ve miyokard yapısında kompleks değişikliklere yol açarak SVH' ne, iskemik kalp hastalığına, ileti anormalliğine ve kalp yetersizliğine (korunmuş ya da azalmış sistolik fonksiyonla beraber) yol açar. Bu değişikliklerin hepsi HKH olarak tanımlanır. Bilinen tüm hastalıkların patofizyolojik ve epidemiyolojik sınıflamalarını ortak bir platformda inceleme olanağı sağlayan "International Classification of Diseases" (ICD-10) sınıflamasına göre hipertansif kalp hastalığı, hipertansiyonun eşlik ettiği, bağlı olduğu ve neden olduğu hastalıklara göre birden fazla hastalık kodu ile tanımlanmıştır. Patofizyolojik olarak HKH uzun süreli kontrolsüz hipertansiyonu direkt veya indirekt yol açtığı etkileri kapsamakla beraber genelde bu HKH terimi genelde hastaların semptomlarının herhangi bir alternatif tanıya atfedilemediği durumlarda tercih edilir. Hipertansiyonun koroner arter hastalığı (KAH) ile açık bir ilişkisi olduğu bilinmekle beraber, anginası ve tıkayıcı koroner darlığı olanlarda HKH'den bahsetmemek gerekir. Çünkü koroner hastalık diğer sebeplere de atfedilebilir. Ancak hipertansif bir hastada epikardiyal koroner bir darlık olmadan, SVH ve mikrovasküler hastalığa bağlı angina varlığı HKH olarak kabul edilir.

2.3.1. Sol Ventikül Hipertrofisi (SVH)

SVH'nin kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, ani kardiyak ölüm ve inme riskinde artış gösterdiği bir çok çalışmada ortaya konmuş olup güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. Sol ventrikül kütlesinin bağıl duvar kalınlığı ile olan ilişkisine göre üç sol ventrikül hipertrofisi modeli tanımlanmıştır. Bunlar; konsantrik yeniden şekillenme, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi, ekzantrik sol ventrikül hipertrofisidir. Konsantrik remodeling'de ventrikül hacminde belirgin artış olmaksızın duvar kalınlığı artabilir. Duvar stresi minimal olur. Sistolik fonksiyon korunur ancak diyastolik fonksiyon bozulur. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisinde sistemik hipertansiyon ve aort stenozunda olduğu gibi basınç yükünün neden olduğu duvar kalınlığı ve sol ventrikül kütlesinde artış gözlemlenir ancak sol ventrikül diyastolik hacmi normaldir. Eksantrik sol ventrikül hipertrofisi aort yetmezliği ve ilerlemiş

kalp yetmezliğinde olduğu gibi hacim yüküne bağlı normal veya azalmış duvar kalınlığı, artmış sol ventrikül kitlesi ile diyastolik hacimde artışın birlikte olduğu ventrikülü tarif eder. Hipertansif bir popülasyonda konsantrik sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda morbidite ve mortalite ekzantrik sol ventrikül hipertrofisine göre daha yüksektir [84].

2.3.2. Patofizyoloji

HKH patofizyolojisi hemodinamik, yapısal, hücresel, nörohormonal ve moleküler faktörlerin kompleks birleşiminden oluşur. Artmış KB düzeyleri kalbin yapısında ve fonksiyonuna artmış afterload ve nörohormonal ve vasküler değişikliklere bağlı olarak değişikliklere yol açar. Tetikleyen uyaranın doğasına göre sinyal dönüşümü iki yönde gerçekleşebilir. Kardiyomiyositler ventrikülün sistolik duvar stresini normale çevirmek için adaptif bir cevap olan hipertrofiye uğrayabilir ya da [85] dilatasyon ve ventrikül yetersizliğine yol açan maladaptif bir sürece girer [86]. Sol ventrikülde basınç yüklenmesi ve profibrotik ve fibrotik moleküller arasındaki karşılıklı düzenlemenin kaybı, ventriküler fibrozise yol açan artmış kollajen sentezi ve azalmış kollajenaz aktivitesi ile ilişkilidir [87]. Başlangıçta gevşeme oranında, diyastolik emmede ve sol ventrikülün pasif sertliğinde bozulmaya yol açan asemptomatik ve kompanse değişiklikler oluşur. Sonra, kollajen liflerinin uzaysal oryantasyonunun değişimi ile diyastolik doluşu ve miyokardiyal kuvvette kardiyomiyosit kontraksiyonu üretimini bozan değişiklikler ile semptomatik hale gelir [88].

Kardiyomiyosit apoptozisi kollajen üretimi ile ilişkili oan hipertrofiye uğramış sol ventrikül ile artar ve sol ventrikül dilatasyonu disfonksiyonunu hızlandırır. Ventriküler dilatasyon sonucu oluşan adrenerjik ve RAAS aktivasyonu miyokardiyal β reseptörlerinde downregülasyonuna ve sarkolemmal kalsiyum kanallarında inhibisyona yol açar [88]. Bu yapısal değişiklik bozulmuş koroner rezerv ve aritmilerden de sorumludur. Kollajen birikimi arttığında bu değişiklikler iskemi ve ventriküler ve/veya atriyal aritmilere yol açabilirler [88].

2.3.3. Epidemiyoloji

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH) prevalansı, yaş ve hipertansiyonun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. 30 yaş altında bu prevalans %6'nın altında olup 69 yaş üzerinde %43'ler düzeyindedir. Hafif-ciddi hipertansiyonda ise SVH sıklığı %20-50 civarında olup daha ciddi HT'e %60'lara ulaşır [89]. KAH da tüm yaşlarda HT'nun sık bir komplikasyonudur. Hipertansif olanlarda hipertansif olmayanlara göre sessiz enfarktüsler daha sık olup erkek hipertansiflerin %35'inde kadın hipertansiflerin %50'sinde sessiz enfarktüs görülebilmektedir [90].

Framingham çalışmasında kalp yetersizliği hastalarında hipertansiyona atfedilen risk erkelerde %39 kadınlarda %59'dur [91]. Bu risk KB'da kademeli artışlarla beraber artmaktadır [91,92]. KB değerleri 160/100'ün üzerinde seyreden hastalarla 140/90'nın altında seyreden hastalar karşılaştırıldığında yaşam boyu kalp yetersizliği gelişme riski hem erkekte hem de kadında 40-70 yaş arası her dekatta katlanarak artmaktadır [93]. Yıllık ölümlerin %13ü HT'na atfedilir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) suboptimal KB kontrolünün serebrovasküler hastalıkların %62'sinden ve KAH'nın %49'undan sorumlu olduğunu rapor etmektedir [94].

2.3.4. Tanısal Değerlendirme

Tanısal değerlendirmenin temel amacı hedef organ hasarının erken saptanmasıdır. Bu nedenle sol ventrikül hipertrofisinin erken tanımlanması tanısal değerlendirme için en önemli unsurlardandır.

2.3.4.A. EKG

Yüzeyel EKG'den SVH öngörülebilir ancak özgüllüğü ve duyarlılığı suboptimaldir (%25-%60) [95,96]. Kardiyak magnetik rezonans görüntülemenin kullanıldığı bir karşılaştırmalı çalışmada EKG'nin SVH üzerine sensitivitesi %25 olarak bulunmuştur. EKG ile sol ventrikül hipertrofisinin belirlenmesi için birçok kriter belirlenmiştir [97,98]. Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir.

Sokolow-Lyon indeksi:

- V_1 S + V_5 veya V_6 (hangisi daha büyük ise) R ≥ 35 mm
- aVL 'de R ≥ 11 mm

Cornell voltaj kriterleri

- V_3 S + aVL R > 28 mm (erkekte)
- V_3 S + aVL R > 20 mm (kadında)

Diğer voltaj kriterleri:

- D I R > 14 mm
- aVR S > 15 mm
- aVL R > 12 mm

- aVF R > 21 mm
- V_5R> 26 mm
- V_6 R > 20 mm

2.3.4.B. Ekokardiyografi

Birçok ekokardiyografik formülde sol ventrikül kütlesi sol ventrikül kavitesinden (endokardiyal volüm) epikarddan çıkarılmasına ve miyokard yoğunluğu ile çarpımına dayanır.

Sol ventrkül kütlesi (g)=(1,04[(IVSTd+LVIDd+PWTd)^3 -LVID^3]-13,6)

Bu formülde sol ventrikül kütlesi %20 daha fazla hesaplanır ve ileri modifikasyon ile:

Sol ventrkül kütlesi (g)= 0,8 (1,04[(IVSTd+LVIDd+PWTd)^3 -LVID^3]) +0,6 g

Diğer formüller iki boyutlu (2D) sol ventrikül ölçümlerine dayanır: Alan-uzunluk metodu, kesik elipsoid metodu, modifiye Simpson yöntemi ile disk metodudur [99]. Tüm M-mod ve 2D metodları sol ventrikül şeklinin varsayımına dayanır ki bu da asimetrik ventriküllerin hacminin ölçümünde problem yaratır. Kardiyak MR ve postmortem çalışmalarla uyumluluk %40-83 düzeyindedir [100]. Gerçek zamanlı 3 boyutlu ekokardiyografinin gelişimi ile ekokardiyografi ile sol ventrikül hacim ve kütle ölçümünün doğruluğu artmıştır. Kardiyak MR ile 3 boyutlu ekokardiyogarfinin korelasyonu iyidir [101].

Ekokardiyografi ayrıca diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Kullanımda olan birçok metod mevcuttur. Bu metodlardan volüm bağımlı olanlar, transmitral ve pulmoner venöz kan akımları iken volüm bağımsız metodlara örnek olarak sol ventrikül kavitesine renkli akım propagasyonu, doku Doppler ve speckle tracking sayılabilir. Ayrıca sol atriyum volümünün ve boyutunun ölüçümü de atriyal fibrilasyon, inme ve kalp yetersizliği gelişimi için prognostik bilgi verir.

2.3.4.C. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)

Sol ventrikül hacim ve kütle ölçümü için altın standarttır. Yüksek uzaysal ve temporal çözünürlük sunar. Anatomik limitasyonu, iyotlu kontrast ve radyasyon maruziyeti yoktur.

Hedeflenmiş miyokarda deformasyon analizi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi verir [102].

2.3.4.D. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Bu yöntemle yapılan sol ventrikül volüm, fonksiyon ve kütle ölçümleri genellikle doğru sonuç vermektedir. KMRG ile KBT modalitelerini kıyaslayan çalışmaların çoğunda bu

yöntemlerin büyük ölçüde korele sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir [103]. Ancak yine de göz önünde bulundurulmalıdır ki KBT ile yapılan ölçümler bazı hatalı sonuçlar verebilmektedir. KBT modalitesinin önemli bir avantajı eş zamanlı olarak koroner değerlendirme yapılabilmesidir. Bu yöntemin dezavantajı olarak da radyasyon ve iyotlu kontrast maruziyeti gösterilebilir.

2.3.4.E. Nükleer Görüntüleme

Hipertansif hastalarda koroner arter hastalığına yönelik tanı ve risk sınıflamasında kullanıla gelen egzersiz nükleer test aynı zamanda sol ventrikül volüm, fonksiyon ve kütlesinin değerlendirilmesini de mümkün kılar. KMRG ve KBT ile olan korelasyonu %70-%97 arasındadır. Uzaysal rezolüsyonu düşük bir yöntem olan SPECT görüntüleme küçük ventrikülü ve LVH olan hastalarda kavite büyüklüğünü olduğundan daha küçük gösterebilmektedir. Bununla birlikte LVH olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu olduğundan daha fazla gösterebilmektedir.

2.4. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONU VE DİSFONKSİYONU

Diyastolik disfonksiyon 40 yaş üzeri erişkinlerin %25'inden fazlasında görülmekte olup kalp yetersizliği olgularının %50'sinden fazlasında birincil sebeptir. İki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte kullanılan Doppler diyastolik disfonksiyonun bulunup bulunmadığını saptamak açısından en iyi yöntemdir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ve doluş basınçlarının belirlenmesi akciğer hastalıkları gibi diğer dispne sebeplerinin ayrırt edilmesi, hedefe yönelik tedavi yapılması ve prognozun belirlenmesi açısından önemlidir.

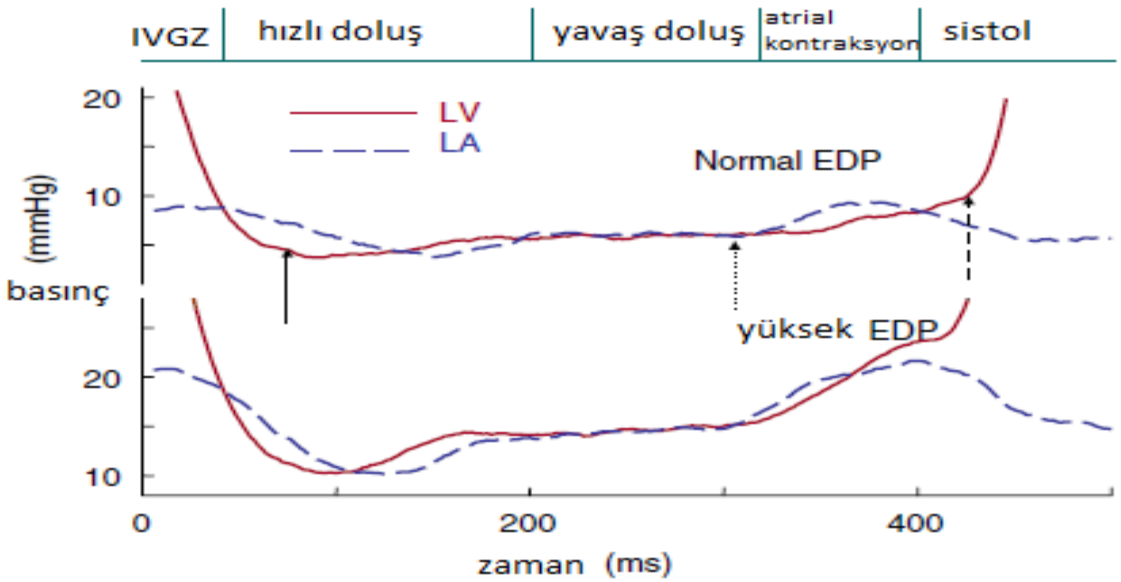
ACC/AHA (American College of Cardiology & American Heart Association) kılavuzlarına göre diyastolik kalp yetersizliği kavramı normal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) olan ancak kalp yetmezliği semptom ve bulguları gösteren hastalar için tanımlanmaktadır [104].

Ancak diyastolik kalp yetmezliği tanısı için artmış doluş basınçlarının ve anormal miyokard relaksasyonunun gösterilmesi gerekmektedir [105].

Kalp fonksiyonlarının tamamen normal kabul edilebilmesi için normal sistolik fonksiyon, normal miyokardiyal gevşeme, istirahatte ve egzersizde normal diyastolik doluş basınçlarının olduğu gösterilmelidir. Primer diyastolik disfonksiyonu olan hastaların iki boyutlu ekokardiyografide sistolik fonksiyon veya majör kardiyak yapıları nadiren anormal bulunmasına rağmen bunlar normal bulunduğunda dahi diyastolik fonkisyonun

değerlendirmesi için ayrıntılı Doppler incelemesi şarttır. Artmış sol ventrikül doluş basınçlarına bağlı olarak sol ventrikül duvar kalınlıkları ve sol atriyum boyutları sıklıkla artmış bulunur. Sol atriyum volümü birçok kardiyak hastalık için iyi bir prediktör olup ileri diyastolik disfonksiyonu olan bir hastada ani gelişen sol ventrikül dolum basıncı artışı olmaksızın normal sol atriyum boyutları nadiren görülür [106,107].

Sol ventrikül doluşu birçok intrinsik ve ekstrinsik faktörden etkilenen hemodinamik olaylar serisinden meydana gelir. İlk diyastolik olay miyokardiyal gevşemedir. Miyokardiyal gevşeme aktif, enerji bağımlı bir süreç olup sol ventrikül kontraksiyonu sonrası ve erken diyastolde hızla basıncın düşmesine neden olur [Şekil 1].



Şekil 1 *Anestezi altındaki köpeklerde yapılan hassas basınç ölçümlerinde diyastolün dört fazı incelenmiş, sol atriyum ve sol ventrikül basınç kayıtları şekildeki eğrileri ortaya koymuştur. Buna göre ilk kesişme izovolümik gevşemenin sonunu ve mitral kapağın açılmasını gösterir. İlk fazda sol atriyum basıncı sol ventrikül basıncını aşarak mitral akımı ivmelendirir. İkinci kesişme mitral E dalgasının pik değerini gösterir. Bunun ardından sol ventrikül basıncı sol atriyum aşarak mitral akımı azaltır. Bu iki faz hızlı doluşu yansıtmaktadır. Bu aşamadan sonra neredeyse hiç basınç değişiminin olmadığı yavaş doluş fazı gerçekleşir. Atriyal kontraksiyon sırasında sol atrium basını sol ventrikül basıncını aşar. Sol taraftaki ok sol ventriküle ait en düşük basıncı gösterirken noktalı ok A dalgası öncesi sol ventrikül basıncını gösterir. Kesikli ok ise sol ventrikül diyastol sonu basıncını gösterir. Üst panel normal diyastol sonu basıncı olan 8mmHg düzeyinde kayıt edilmiştir. Alt panel ise volüm yüklemesi sonrası diyastol sonu basıncının artmış olduğu 24mmHg düzeyinde kayıt edilmiştir. Alt panele ait sol ventrikül ve sol atriumun azalmış kompliansını ortaya koyan her iki basınç eğrisine ait*

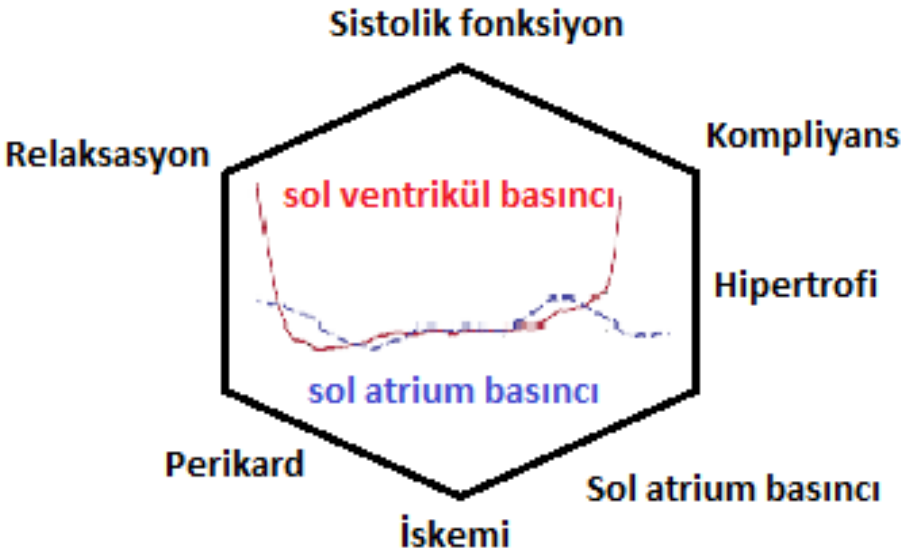
yüksek basınç farklarına dikkat edilmesi gerekir. Atriyal kontraksiyon sol ventrikül basıncında keskin bir artışa neden olmaktadır. Buna göre sol atrium basıncı artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncını zorlukla aşar. ***(Courtesy of T. C. Gillebert and A. F. Leite-Moreira.)***

2.4.1. Diyastolik Fonksiyonun Moleküler ve Biyokimyasal Regülasyonu

Kardiyak kontraksiyon ve relaksasyonun normal siklusu hücre içi kalsiyum iyon kontrasyonunda geçici artış ve azalışları gerektirir. Kalsiyum iyonunun, hassas şekilde düzenlenmesinde sarkoplazmik retikulum yardımcı olmaktadır [108,109]. Aksiyon potansiyeli ile L tipi sarkolemmal kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur, bu kanallar aracılığı ile kalsiyum iyonları sitozole girer ve kalp kasının kontraksiyonu başlar. Kalsiyum iyonlarının girişi, sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptör kanalları aracılığı ile daha fazla kalsiyum iyonunun serbestleşmesine yol açar. Bu olay, "kalsiyumun tetiklediği kalsiyum salınımı" olarak isimlendirilir. Bu kalsiyum iyonları troponin C'ye bağlanır. Troponin C, aktin ve miyozin ile etkileşim içinde olup sonuçta çapraz bağlar gelişir [110,111]. Miyokardiyal relaksasyon ise sarkoplazmik retikulumdan salınan bir enzim aracılığı ile kalsiyum iyonlarının troponin C'den ayrılması ile başlar. Bu enzim sarkoplazmik retikulum adenozin trifosfataz (SERCA-2) olarak adlandırılır. İnsanlarda kalsiyum iyonlarının %75'i SERCA-2, %25'i sodyum-kalsiyum yer değiştirici ile yer değiştirir [112]. SERCA-2'nin aktivasyonu "fosfolamban" isimli sarkoplazmik retikulumda SERCA-2'nin yakınında bulunan bir protein tarafından düzenlenir. Protein kinaz A ve diğer kinazlar ile yapılan fosforilasyon yoluyla, fosfolamban SERCA-2 tarafından kalsiyum iyon alımını arttırır. Kontraksiyon esnasında kalsiyum iyonu geri alım mekanizmalarında yetersizlik olursa relaksasyonda yavaşlama veya sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun normal diyastolik seviyelere dönmesinde yetersizlik gelişir. Diyastolik kalsiyum seviyesinin fazla olması ve tam olmayan relaksasyon diyastolik gerilim ve sertliğin(stiffening) artması ile sonuçlanır. Deneysel bir yaşlılık modelinde, relaksasyon esnasında sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımının azalması, SERCA-2'nin konsantrasyon ve aktivitesinde azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaşlı miyokardında SERCA-2 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir [113]. Bu azalma bazaldeki miyokard fonksiyonunun bozulması ve hipoksik durumlarda daha fazla bozulma ile ilişkilidir. Bu nedenle SERCA-2 konsantrasyonunun azalması ve sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımının azalması normal sistolik fonksiyon olsa dahi diyastolik fonksiyonu etkilemektedir.

Longitidunal, radyal ve sirkumferansiyel olmak üzere üç tip miyokard lifi mevcuttur. Normal miyokardiyal relaksasyon, kalbin twisting ve untwisting'ine yol açan bu liflerin iyi ve

koordineli hareketlerine bağlıdır. Ekokardiyografi ile miyokardın longitudinal hareketinin kaydı pratik olarak daha kolaydır. Miyokardiyal relaksasyon ile sol ventrikül kavitesi genişler ve laterale uzanır. Mitral annulusun longitudinal hareketinin miyokardiyal relaksasyon oranını yansıttığı gösterilmiştir [114]. Diyastolün erken ve geç fazlarındaki sol ventrikül doluşu; elastik recoil (suction emme), miyokardiyal gevşeme oranı, odacık kompliyansı ve sol atrium basıncına bağlıdır. Kardiyak hastalıklarda bu değişkenlerin durumu hastalığın tabii süreci, hastalık öncesindeki temel diyastolik özellikler ve sol ventrikül volümünün etkileşimine bağlıdır. Sol ventrikül doluş paterni transmitral basınç gradiyentinin sonucu olup bazı değişkenlerden etkilenmektedir. Bu değişkenler Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2 *Sol ventrikül ve sol atrium arasındaki basınç ilişkisi ve bu ilişkiye etki eden faktörler.*

Diyastolik doluş ve doluş basınçlarının saptanması için iki boyutlu ekokardiyografi, mitral ileri akımları, doku Doppler, pulmoner ven, hepatik ven Doppler'leri ve mitral inflow renkli M mod görüntülemenin yapılması ve doluş durumunun değerlendirilmesi gereklidir.

2.4.2. Mitral İleri Akımları (İnflow)

Sol ventrikül doluşunu değerlendirmek için apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları "pulsed wave" (PW) Doppler ile incelenir. mitral yaprakçık uçlarına yerleştirile 1-3 mm'lik örnek hacim ile velosite kaydı alınır.

Spektral mitral akım velosite kayıtlarının solunumsal değişimlerden etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için 25-50mm/s hızla alınmalıdır. Eğer değişkenlik yoksa hız 100mm/s düzeyine çıkartılarak ekspirium sonunda üç kardiyak siklus ortalaması alınır.

Mitral inflowölçümleri pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ), IVGZ'den oluşur. Sol ventrikül çıkım yoluna konulan "continious wave" (CW) Doppler imleci ile denetlenen IVGZ (izovolümetrik gevşeme zamanı) aortik ejeksiyonun sonundan mitral inflowun başlangıcına kadar olan periyodu tanımlar. Sekonder ölçümler ise yine mitral anulus seviyesinde ölçülen mitral A dalga süresi (mitral anulus seviyesinde), diyastolik doluş zamanı, A dalgası hız zaman integrali, total mitral ileri akımı (dolayısı ile atriyal dolum fraksiyonu)'dır [115]

Düşük middiyastolik akımlar (<20cm/s) önemsiz olup normal sağlıklı bireylerde bulunabilmektedir. Ancak middiyastolik akım arttığında genellikle gecikmiş sol ventrikül gevşemesi ve artmış sol ventrikül doluş basınçlarına işaret eder [116].

Mitral ileri akımların değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gereken en önemli değişkenlerden biri de yaştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte E dalgası amplitüdü ve E/A oranı azalır. DZ ve A dalgası amplitüdü artar. Mitral ileri akımlara ve diğer diyastolojik parametrelere ait normal değerler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2)

	Age group (y)			
Measurement	16-20	21-40	41-60	>60
IVRT (ms)	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
E/A ratio	1.88 ± 0.45 (0.98-2.78)	1.53 ± 0.40 (0.73-2.33)	1.28 ± 0.25 (0.78-1.78)	0.96 ± 0.18 (0.6-1.32)
DT (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
A duration (ms)	113 ± 17 (79-147)	127 ± 13 (101-153)	133 ± 13 (107-159)	138 ± 19 (100-176)
PV S/D ratio	0.82 ± 0.18 (0.46-1.18)	0.98 ± 0.32 (0.34-1.62)	1.21 ± 0.2 (0.81-1.61)	1.39 ± 0.47 (0.45-2.33)
PV Ar (cm/s)	16 ± 10 (1-36)	21 ± 8 (5-37)	23 ± 3 (17-29)	25 ± 9 (11-39)
PV Ar duration (ms)	66 ± 39 (1-144)	96 ± 33 (30-162)	112 ± 15 (82-142)	113 ± 30 (53-173)
Septal e′ (cm/s)	14.9 ± 2.4 (10.1-19.7)	15.5 ± 2.7 (10.1-20.9)	12.2 ± 2.3 (7.6-16.8)	10.4 ± 2.1 (6.2-14.6)
Septal e′/a′ ratio	2.4*	1.6 ± 0.5 (0.6-2.6)	1.1 ± 0.3 (0.5-1.7)	0.85 ± 0.2 (0.45-1.25)
Lateral e′ (cm/s)	20.6 ± 3.8 (13-28.2)	19.8 ± 2.9 (14-25.6)	16.1 ± 2.3 (11.5-20.7)	12.9 ± 3.5 (5.9-19.9)
Lateral e′/a′ ratio	3.1*	1.9 ± 0.6 (0.7-3.1)	1.5 ± 0.5 (0.5-2.5)	0.9 ± 0.4 (0.1-1.7)

Tablo 2 *Diyastolik parametrelerde yaşa göre ortalama normal değerler*

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu ve doluş basınçları dışında mitral ileri akımını etkileyen değişkenler kalp hızı ve ritmi, PR aralığı kardiyak output, mitral anulus boyutu ve sol atrium fonksiyonudur.

Mitral ileri akım paternleri temel olarak mitral E/A oranı ve DZ tarafından belirlenir. Buna göre normal, bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu, psödonormal sol ventrikül doluş basınçları ve restriktif sol ventrikül doluşu olarak sınıflanır. Diyastolik fizyoloji ve doluş paterninde ortaya çıkan bozukluk en çok yaşlı, uzun süreli ve ciddi hipertansiyon hastalarında veya hipertrofik kardiyomiyopatide ortaya çıkar. Sol ventrikül relaskasyonu ve önyükten etkilenen mitral E dalgasının erken diyastol periyodundaki sol atriyum ve sol ventrikül arasındaki basınç gradiyentini yansıttığı açıkça ortaya konmuştur [117]. Mitral A dalga velositesi geç diyastolde sol atrium sol ventrikül basınç gradiyentini yansıtır. Sol ventrikül

kompliyansı ve sol atrium kontraktil fonksiyonundan etkilenir. E dalga DZ sol ventrikül relaksasyonu, mitral kapak açılmasını takip eden sol ventrikül diyastolik basınçları ve sol ventrikül kompliyansından etkilenir.

Dilate kardiyomiyopatili hastalarda, PW Doppler mitral akım velositesi değişkenleri ve doluş patternleri sol ventrikül ejeksiyonundan çok kardiyak dolum basınçları, fonksiyonal kapasite ve prognozla daha yakından ilişkilidir [118]. Bozulmuş sol ventrikül relaksasyonu ve doluş basınçları olan hastalar özellikle IVGZ ve mitral DZ'da kısalma meydana geldiğinde ve E/A velosite oranında artma olduğunda semptomatik hale gelirler. Bu durumda çoğunlukla sol atriyum basıncı artmış ve fonksiyonel kapasite kötüleşmiştir. Restriktif doluş paterni genellikle kötü prognoza işaret eder. Bununla birlikte akut miyokard enfarktüsü hastalarında psödonormal ya da restriktif doluş paterni saptandığında LVEF'dan bağımsız olarak kalp yetersizliği riski sol ventrikül remodelingi ve kardiyovasküler mortalite artmıştır.

Mitral ileri akımlarını etkileyen diğer değişkenler sinüs taşikardisi, ileti sistemi bozuklukları ve diğer aritmilerdir. Bu gibi durumların olduğu ve akciğer hastalığı olmadığı bilinen bireylerde artmış sol ventrikül doluş basınçlarının en iyi belirleyicisi, triküspid yetersizliği ve pulmoner yetersizlik akımlarından ölçülen pulmoner arter basınçlarıdır.

Valsalva manevrasının strain fazında (faz II) sol ventrikül önyükü azalır. Valsalva manevrasında mitral ileri akımlarında oluşan değişiklikler incelenerek normal diyastoloji ve psödonormal patern ayırt edilir. Pik mitral E velositesinde 20 cm/sn düşüş restriktif paterni olmayanlarda genellikle hasta tarafından uygun intratorasik basınç artışı yapıldığını yansıtır.

Psödonormal mitral akım paterni gecikmiş miyokardiyal relaksasyonun sol atriyum basıncında hafif-orta derecelerde artışı sonucu izlenir. Valsalva manevrası strain fazında önyük azaldığı için bozulmuş miyokardiyal relaksasyonun psödonormal mital akım paterni değişir. Bu nedenle, mitral E velositesi DZ'de uzama ile birlikte azalır, A velositesi artar veya değişmez, E/A oranı azalır [119]. Diğer yandan normal mitral akım paterninde hem E hem de A velositeleri azalır ve E/A oranı değişmez. E/A oranında %50 ve üzerinde azalma artmış sol ventrikül dolum basınçlarını göstermede spesifitesi yüksek olup [119] daha düşük düzeylerdeki değişiklikler her zaman normal diyastolik fonksiyonu göstermez.

Valsalva manevrasının uygun şekilde yapılamaması ve standardize olmaması bu yöntemin kısıtlılıklarından biridir. Doku Doppler ile sol ventrikül relaksasyonu ve doluş basınçlarının daha kantitatif ve kolay incelenebilmesi olanağı ile Valsalva manevrasının klinikte kullanımı azalmıştır. Yoğun çalışan kliniklerde mitral akım ve anular velosite ölçümleri ile diyastolik fonksiyonun ortaya konması yetersiz kaldığında Valsalva manevrası kullanılabilir bir yöntemdir.

2.4.3. Pulmoner Ven Akımları

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi için apikal 4 boşluk görüntüde pulmoner venöz akımın PW Doppler görüntülemesi yapılır. Sağ üst pulmoner venden uygun örnek hacmin alınması için renkli Doppler görüntüleme yardımcı olur. İki - üç mmlik örnek hacim optimal spektral dalga formu kaydı için pulmoner venin >0.5 cm içine doğru yerleştirilir. Duvar filtresi ayarları atrial geri akımın (Ar) başlangıç ve sonlanmasını gösterecek şekilde ayarlanmalıdır.

Pulmoner venöz dalga formları: pik sistolik (S) velosite, pik antegrad diyastolik (D) velosite, S/D oranı, sistolik doluş fraksiyonu (Stime-velocity integral/[Stime-velocity integral / Dtime-velocity integral]), ve geç diyastolde pik Ar velositesinden oluşur. Diğer ölçümler Ar velositesinin süresi, Ar velositesinin süresi ile mitral A dalgasının süresinin farkı (Ar-A) ve D velositesinin DZ'ı. Pulmoner venlerde iki sistolik velosite olup (S1 ve S2), S1 atriyal gevşeme ile ilgilidir ve çoğunlukla PR intervali uzadığında fark edilir. Pik sistolik diyastolik oran için S2 kullanılmalıdır.

S1 velositesi sol atriyum basıncında, kontraksiyonunda ve relaksasyonundaki değişikliklerden, S2 ise pulmoner arteryel yataktaki strok (atım) volüm ve pulse-wave propagasyonundan [120,121], D velositesi sol ventrikül dolum ve kompliyansından [122] (mitral E dalgasına paralel olarak) etkilenir. Ar velositesi ve süresi sol ventrikül geç diyastolik basınçlarından, atriyal önyükten ve sol atriyum kontraktilitesinden etkilenir [123]. Sol atriyum kompliyansında azalma ve sol atriyum basınçlarında artış S velositesini azaltıp D velositesini arttırır. Sonuç olarak S/D roranı < 1, sistolik dolum fraksiyonu <40%, [124] ve D velositesinin DZ'ı kısalıp genellikle <150 ms seviyesinde olur [125].

Artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarında, Ar velosite ve süresi, Ar süresi ve mitral A dalga süresi arasındaki fark artar [126-128]. Atriyal fibrilasyonda S dalgası küntleşir, Ar velositesi kaybolur.

Normal genç bireylerde(<40 yaş) D velositesi belirgin olup, yaşlanma ile beraber S/D oranı artar. Normal bireylerde Ar velositesi artar ancak genellikle 35 cm/sn'yi geçmez. Yüksek Ar velositeleri artmış sol ventrikül diyastol sonu basınçlarını yansıtır [129].

Ar-A süresi farkı sol ventrikül relaksasyonunda, yaş bağımsız bir faktör olup anormal sol ventrikül relaksasyonu ve normal doluş basınçlı hastalar ile artmış sol ventrikül diyastol basıncı (LVEDP) olan ama ortalama sol atriyum basıncı normal olan hastaları ayırmada yardımcı olur. LVEDP'de izole artış diyastolik disfonksiyonda görülen ilk anormalliktir.

Diğer ekokardiyografik değişkenler (en yüksek sol atriyum boyutu, mitral DZ ve psödonormal doluş) ortalama sol atriyum basıncında artışı gösterirler ve daha ileri seviyede diyastolik disfonksiyon ile ilişkilidirler. Korunmuş EF' lu hastalarda Ar-A velositesi süresi farkının 30 msn üzerinde olması artmış LVEDP ile ilişkilidir. Mitral akım velositesi ile ilgili çalışmaların aksine pulmoner ven akımının prognostik rolünü gösteren az sayıda çalışma vardır [130- 132].

Pulmoner venöz akımın kullanımını kısıtlayan en önemli unsurlardan birisi uygun ölçüm için yüksek kaliteli görüntü kayıt etmenin güçlüğüdür. Bu özellikle Ar velositesi için geçerlidir. Çünkü atriyal kontraksiyonların neden olduğu düşük velositeli duvar hareketi artefaktları pulmoner akım velositesi ölçümlerini bozmaktadır. Sinüs taşikardisi ve AV blokta genellikle diyastolik mitral ve pulmoner venöz velositelerin ölçümü zorlaşır.

2.4.4. Renkli M-Mod Akım Propagasyon Velositesi (Vp)

Yapılan bir çalışmada apikal basınçların kalbin bazalinden elde edilen basınçlardan daha düşük olduğunu göstermişledir [133]. İntraventriküler gradiyent olması bize kalbin relaksasyonunda bölgesel farklılıklar olduğunu gösterir. Normal kalpte apikal segment en erken relaksasyonu gösterir.

Mitral akımının renkli M-mod görüntüsünde mitral anülüsten apekse kadar renkle kodlanan ortalama velositeler izlenir [134-137] Renkli M-mod kürsor hattı mitral giriş akımının merkezinden geçecek şekilde yerleştirilerek ölçülür. Renkli akım bazal çizgisi, "nyquist" sınırının altında olacak şekilde ayarlanmalıdır. Böylece merkezden geçenen yüksek velosite jeti mavi olarak izlenir. Mitral-apikal akım propagasyonunun ölçümü için en yaygın yaklaşım eğim metodudur [138,139]. Eğim metodunun değişkenliği çok düşüktür [140]. Mitral kapak düzleminden sol ventriküle doğru 4 cm distalde elde edilen ilk "aliasing" velositenin eğimi taranır. Normal bireylerde 50 cm/sn olup miyokardiyal relaksasyon ile koreledir [141]. Vp önyük ve kalp büyüklüğünden etkilenir [137,142] ve PCWP (pulmoner kapiller kama basıncı) tahmininde de kullanılır. E/Vp>2.5 olduğunda PCWP'nin 15 mmHg'nın üstünde olduğunu öngördürür [143].

2.4.5. Doku Doppler Anuler Erken ve Geç Diyastolik Velositeleri

Mitral anular velositelerin ölçümünde PW Doku Doppler yöntemi apikal görüntüler ile elde edilmelidir [144]. Mitral anulusun longitudinal velositelerinin kayıt edilmesi diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde bir başka yöntemdir. Bu velositeler, apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulsun lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek

ölçülür. Birçok ultrason sisteminde anular velosite kayıtları için uygun velosite ölçeği ve Doppler duvar filtresini sağlayan doku Doppler ayarları mevcuttur. Genellikle velosite ölçeği taban çizgisinden (baseline) 20 cm/sn yukarıda olması gerekirken, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanlarda anular velositeler düştüğü için daha düşük ayarlar yapılabilir. Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal (<20°) olması gerekir. Kayıtların en az üç kardiyak siklusta 50-100 mm/sn hızında alınması önerilir.

Temel ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A') velositelerdir [145].

Global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anulusun septal ve lateral taraflarından doku Doppler ölçümlerinin ortalaması alınır [146,147]. E' velositesi diyastolik doluş paternlerinin sınıflaması ve doluş basınçlarının tahmininde kullanılır. A' velositesinin sol atriyum fonkisyonları ile korele olduğu bildirilmiştir [148].

Normalde lateral anulus E' velositesi medial anulustan alınan E' velositesinden yüksektir. Normalde egzersiz veya önyükün artışı gibi transmitral gradyentin arttığı durumlarda E' dalgası artış gösterir. Bozulmuş miyokard relaksasyonu olan hastalarda E' dalgası azalır ve önyük artışında normal şahıslardaki kadar artış göstermez [149]. E' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken belirteçlerinden biridir. E' velositesinin düşük olması, yüksek doluş basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/E' oranı, sol ventrikül doluş basıncı ve pumoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir. E/E' oranı <8 ise normal, >15 ise artmış dolum basınçlarından bahsedilir. 8-15 arasındaki değerler için diğer ekokardiyografik yöntemlerin de kullanılarak değerlendirilmesi önerilir.

E/E' oranının kullanılmaması gereken durumlar da mevcuttur. Normal bireylerde E velositesi önyüke bağımlı olup E/E' oranı dolum basınçlarını tam yansıtmayabilir [150]. Bu kişiler zaten öyküsü, normal kardiyak yapı ve fonksiyonların olmasından ayırt edilir.

Buna ek olarak ciddi anular kalsifikasyon, cerrahi ringler, mitral stenoz ve protez mitral kapakların olması da genellikle E' velositesini azaltır. Orta-ileri mitral yetersizliğinde regüjitan kapağa doğru artmış akım yüzünden relaksasyon normal olsa da E' velositesi artmıştır [151].

Konstriktif perikarditte lateral ve anteroposterior diyastolik sapma kısıtlanmış ve longitudinal genişleme korunmuş olduğu için septal E' dalgası sıklıkla artmıştır.

2.4.6. IVGZ

Miyokardiyal relaksasyon bozulduğunda izovolümetrik gevşeme periyodunda sol ventrikül basıncı sol atriyuma ait basınç seviyesinin altına düşmekte gecikir. Bu yüzden mitral kapak açılması gecikir ve IVGZ uzar. IVGZ Doppler ekokardiyografi ile kolayca ölçülebilir bir parametre olmasına rağmen önyük artışına bağlı yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir.

2.4.7. Aortik CW Doppler

Diyastol esnasında aort ile sol ventrikül arasındaki anlık basınç gradiyenti CW Doppler yoluyla aortik regürjitan velosite spektrumundan hesaplanabilir. IVGZ sırasındaki aort basıncındaki dalgalanmalar göz ardı edilebilir derecede düşüktür. IVGZ sırasındaki sol ventrikül basıncı aortik regürjitan jet üzerinden CW Doppler ile elde edilebilir. Ayrıca CW Doppler sinyali ile aorta ve sol ventrikül arasındaki ortalama ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) gradiyenti, dP/dt (min) gibi parametreler de hesaplanabilmektedir.

Tau hesaplamasının geçerliliği hayvan çalışmalarında ortaya konsa da klinik deneyim ancak birkaç hastayla sınırlıdır [152,153].

2.4.8. MR CW Sinyali

Mitral yetersizliği hastalarında sol atrium ve sol ventrikül arasındaki en yüksek ve ortalama basınç gradiyentleri modifiye Bernoulli denklemi kullanılarak CW Doppler ile öngörülebilmektedir. Bu veriler kateterizasyon yolu ile elde edilen basınç verileri ile büyük ölçüde korelasyon göstermektedir [154]. Miyokardiyal relaksasyonu gösteren daha basit yöntemler olsa da aortik ve mitral regürjitasyon varlığında kullanılan bu yöntemler klinik pratikte nadiren kullanılır.

2.4.9. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi

Birinci evre diyastolik disfonksiyon; diyastolik doluşun başlangıç anormalliği ile birlikte yavaşlamış veya bozulmuş miyokardiyal relaksasyon şeklindedir. Bozulmuş relasksasyonun gelişmesine yol açan kardiyak hastalıkların içinde sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve infarkt bulunmaktadır. IVGZ uzar, mitral E velositesi azalır, A velositesi artar. Bunun sonucunda E/A oranı 1'den düşük olur ve DZ'da uzama izlenir. E/A oranı 1'den küçük olduğu zaman genellikle bozulmuş relaksasyon bulunmaktadır (Ancak bunun tersi doğru değildir.) . PVd değeri mitral E velositesine paralellik göstermekte, sistoldeki akım artışını kompanse etmek üzere azalmaktadır. Pva süresi ve velositesi genellikle normal kalmaktadır ancak LVEDP değeri yüksek iken bazen artış gösterebilir.

Bunun yanı sıra E2 azalır, genellikle 7cm/sn'den küçük olur (septal annülüsten) ve mitral akım propagasyonu azalır., 50cm/sn altında olur. Tarif edilen mitral giriş akım velosite paterni olan hastaların çoğunda diyastolik doluş basıncı artış göstermez ve E/E' oranı 8 veya altındadır. Buhastaların bir alt grubunda E/A oranının 1'den küçük olması ile birlikte E/E' oranı 15'ten büyüktür. Bu patern Evre 1a diyastolik disfonksiyon olarak ifade edilmektedir. Tipik 1.derece diyastolik disfonksiyonunda doluş basıncının arttığını vurgulamak için kullanılmaktadır.

İkinci derece diyastolik disfonksiyon (psödonormal pattern) Diyastolik disfonksiyonda kötüye gidiş sürerken mitral giriş akım paterni normal diyastolik doluş paternine benzemeye başlar. E/A oranı 1-1,5 olur. DZ normal değerlerine (160-220 msn) döner. Bu orta derecede armış sol atrium basıncının relaksasyon anormalliğinin üstüne ilave olması ile gerçekleşmektedir. Bu durum psödonormalize mitral akım paterni olarak tanımlanır. Orta derecede diyastolik disfonskiyonu göstermektedir. Bu psödonomralizasyon aşağıda bahsi geçen unsurlar göz önünde bulundurularak normal doluş paterninden ayırt edilebilir.

1- Bozulmuş miyokardiyal relaksasyonunu göstermek için psödonormalize paterni tanımlamanın en iyi yolu E' 7cm/sn'den küçük ve E/E' oranı 15'den büyük (artmış doluş basıncı) olmasıdır. Sıklıkla belirgin bozulmuş relaksasyondan ötürü middiyastolik akım bulunmamaktadır.

2-Anormal büyüklükteki sol ventrikül artmış duvar kalınlığı ile birlikte sistolik disfonksiyon olan hastalarda bozulmuş relaksasyon beklenmektedir ve normal E/A oranı artmış sol atrium basıncını işaret etmektedir ve bu anormal relaksasyonu maskelemektedir.

3- hastanın oturtulması, Valsalva manevrası yaptırılması veya dilaltı nitrogliserin verilmesi sonucunda ön yükün azalması ile sol ventrikülün bozulmuş relaksasyonu açığa çıkartılabilir. E/A oranı ters dönerek 0,5 veya altına düşer. Normal bireylerde doluşun azalması ile her iki E ve A velositeleri azalma göstermektedir.

4- Psödonormal paternde kısa PR intervali olmaksızın mitral A dalgasının süresinde kısalma veya mitral A süresinden daha fazla süren uzamış PVa izlenmektedir.

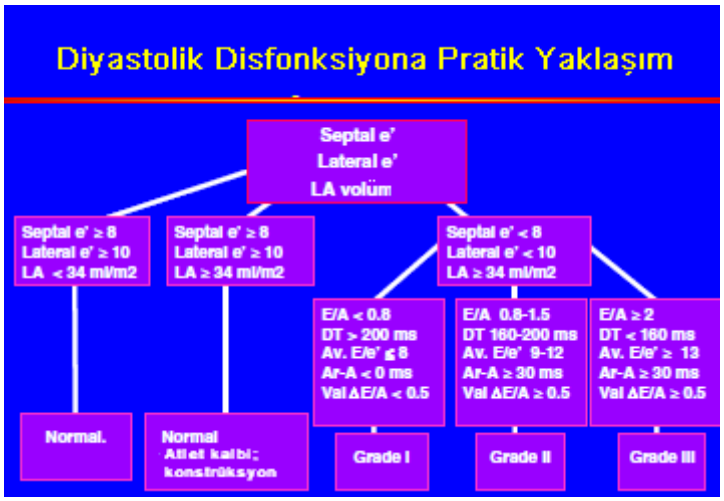
5-Mitral giriş akımının renkli M modu sol ventriküldeki akım propagasyon oranını tespit edebilir. Diyastolik fonksiyonda kötüleşme ile birlikte miyokardiyal relaksasyonda daima bozulma olmaktadır. Sol atrium basıncında ve mitral E velositesinde artış olsa dahi akım propagasyonu yavaşlamaktadır. Ancak bu normal sol ventrikül kavite genişliğine sahip hastalarda dah az güvenilirdir.

Restriktif doluş, 3. ve 4. Derece diyastolik disfonksiyonunu ifade eder. Restriktif diyastolik doluş ifadesi veya restriktif fizyoloji restriktif kardiyomiyopatiden ayırt edilmelidir.

Restriktif fizyoloji herhangi bir kardiyak anormallik veya sol ventrikül kompliyansının azalıp sol atrium basıncının belirgin olarak arttığı durumlarda izlenebilir. Örnek olarak dekompanze konjestif sistolik kalp yetmezliği, ileri restriktif kardiyomiyopati ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetmezliği, ve konstriktif perikardit verilebilir. Sol atrium basıncında artış sonucunda mitral kapak daha erken kapanır. IVGZ kısalır ve transmitral gradiyenti artış gösterir. Kompliyansı olmayan sol ventriküldeki erken diyastolik doluş, erken sol ventrikül diyastolik basıncında hızla eşitlenme ile DZ'de kısalmaya yol açar. Atriyal kontraksiyon sol atriyum basıncını arttırır ancak sol ventrikül basıncı daha fazla arttığından A velositesi ve süresi kısalır. Sol ventrikül diyastolik basıncı önemli derecede arttığında, middiyastol veya atriyal relaksasyon sırasında diyastolik mitral yetersizliği gelişebilir. Bu nedenle restriktif fizyoloji E velositesinin artması, A velositesinin azalması ve kısa DZ ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı 2.0'dan fazladır. Sol atriyum basıncının artması ve sol ventrikül kompliyansının azalması sonucunda pulmoner ven sistolik ileri akım velositesi azalmaktadır. Pulmoner ven ileri akım velositesi mid ve geç diyastolde kesilmektedir. Bu da sol ventrikül basıncında hızlı bir artış olduğunu yansıtır. Atriyal kontraksiyon ile sol atriyum basıncında artış uzamış Pva'ya neden olur.

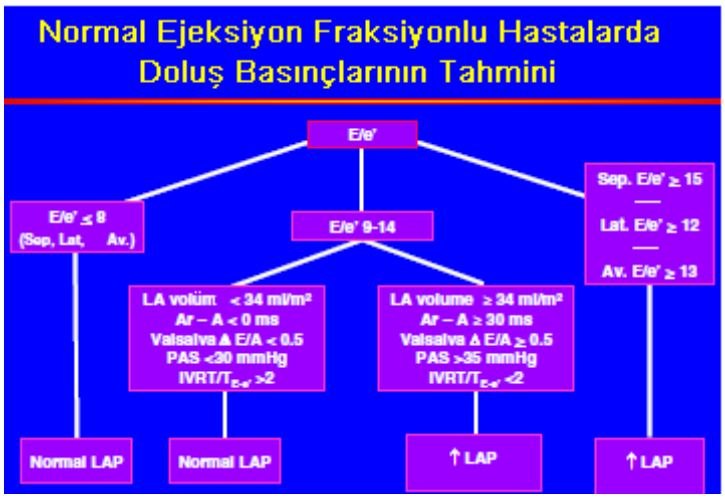
Restriktif doluş paterni izlenen hastalarda miyokardiyal relaksasyon bozulmuş olmasından dolayı, mitral anulus E' azalmış (<7 cm/sn) bulunur. E/E' çoğunlukla 15'ten büyüktür. Restriktif doluş paterni valsalva ile 1. veya 2. paterne dönebilir. Bu da yüksek doluş basıncının geri dönüşümlü olduğuna işaret eder (3. Derece diyastolik doluş). Ancak, valsalva ile restriktif doluş geri dönmese bile geri dönüşümlü olmadığı net söylenemez. Normal doluş basınçlarında bile kalıcı restriktif paternin objektif kanıtları olduğu zaman, diyastolik doluş "geri dönüşümsüz restriktif" (4. Derece) olarak sınıflanır.

Diyastolik fonksiyonların derecelendirilmesinde günlük pratikte uygulanabilecek algoritma aşağıdaki tabloda verilmiştir.

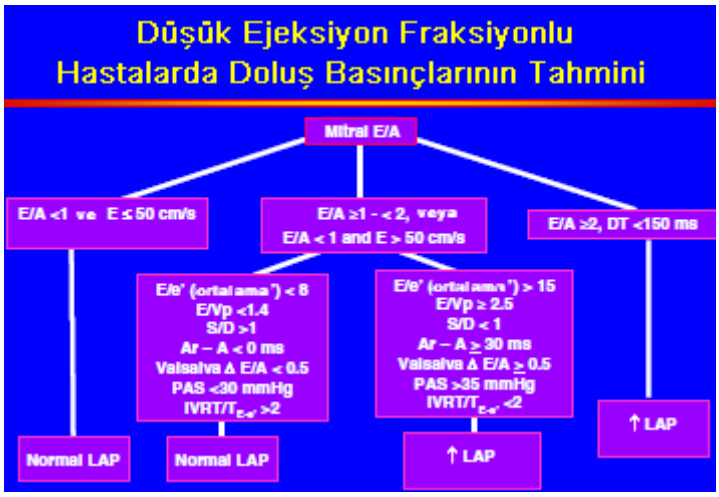


Tablo 3: Diyastolik Disfonksiyona Pratik Yaklaşım

Normal ejeksiyon fraksiyonlu ve düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda doluş basınçlarının tahminin diagnostik algoritmaları aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.



Tablo 4: Normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda doluş basınçlarının tahmini



Tablo 5: Düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda doluş basınçlarının tahmini

2.5. DEFORMASYON ÖLÇÜMLERİ

Strain deformasyon anlamına gelir ve değişik formüllerle hesaplanabilir. Klinik kardiyolojide strain sıklıkla yüzdesel veya kesirsel (Lanrangian) olarak ifade edilir. Sistolik strain uzun aksta sonra kısalma yüzdesini ve kısa aksta radyal kalınlaşma yüzdesini yansıtır. Sistolik strain rate miyokardiyal kalınlaşma miyokardiyal kısalma ve kalınlaşmanın hızını yansıtır. Miyokardiyal strain ve strain rate bölgesel kontraktilitenin kuantifikasyonu için çok uygun parametrelerdir. Ayrıca strain ve strain rate diyastolik fonksiyonlar hakkında önemli bilgiler verebilir.

Kardiyak siklus boyunca sol ventrikül miyokardı kompleks üç boyutlu deformasyona uğrar. Uzama ve kalınlaşma strainleri pozitif değerler, kısalma ve incelme strainleri ise negatif değerlerle ifade edilir. Yakın zamana kadar miyokardiyal strainin değerlendirilmesi için tek klinik metod MRG ile doku etiketlenmesiydi. Ancak bu metodun kompleks ve pahalı oluşu yüzünden yalnızca bilimsel araştırmalar için kullanılmaktadır.

Doku Doppler kaynaklı strain bölgesel sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Strain aynı zamanda, grayscale ekokardiyogarfik imajlarda noktacık takibi yapan 2D speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi ile de değerlendirilebilir [5,155].

Bu noktacıklar kare-kare takip edilebilen doğal akustik göstergeler olarak rol oynarlar. Noktacıklar arası mesafenin otomatik ölçümü ile velosite ve strain belirlenir. Bu metod açıdan bağımsız olup, ölçümler aynı anda imaj planlarına bağlı olarak birçok bölgeden yapılabilir. Doku Doppler kaynaklı strain ise buna zıt olarak görüntünün ve ultrason huzmesinin açısına çok hassastır. Doku Doppler kaynaklı strainde belirgin sinyal sapması ve artefakt oluşumu problem yaratır. STE'de ise düşük frame rate ile analiz yapılması değerlendirmeyi zorlaştırır.

Birçok çalışmada miyokardiyal strain ve strain rate diyastolik fonksiyon hakkında özgün bilgiler vermiştir. Bunlar; iskemik miyokarda postsistolik miyokardiyal strainin ejeksiyon sonrası kısalmanın göstergesi olarak kantitatif ölçümü [156] ve stunning ve enfarktüste diyastolik sertliği(stiffness) değerlendirmek için kullanılabilen bölgesel diyastolik strain rate'tir [157,158]. Bir hayvan modelinde segmental erken diyastolik strain rate'in interstisyel fibrozis derecesi ile korele olduğu gösterilmiştir. Benzer olarak, strain rate görüntüleme ile bölgesel farkların miyokardiyal kontraksiyondan relaksayona geçişin zamanlanması yapılarak iskemik segmentler tanımlanabilir [159]

Sol ventrikülün segmental [160] ve global [161] erken diyastolik strain rate'i ve zaman sabiti arasında az sayıda çalışma güçlü bir ilişki ortaya koymuştur. Yakın zamanda yayınlanmış bir çalışmada izovolumetrik relaksasyon periyodunda global miyokardiyal strain rate (STE yöntemi ile yapılan) ve mitral E velositesi/global miyokardiyal strain rate oranı değerlendirilmiştir. Buna göre bu oran ve miyokardiyal strain rate, E/E' oranının belirsiz olduğu durumlarda sol ventrikül doluş basınçlarının tahmin edilmesine olanak sağlar. Bu oran normal EF'lu ve bölgesel duvar hareket kusuru olanlarda da E/E' den daha duyarlıır[162].

Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu, longitudinal kontraksiyon, sirkumferansiyel kısalma ve radial kalınlaşmanın koordine hareketinden oluşan kompleks bir harekettir. Sol ventrikülün orta segmentindeki kontraksiyon sirkumferansiyel strain [163] ile ilişkili olup intrinsik kontraksiyonu endokardiyal liflerdeki kontraksiyondan daha iyi yansıtır [164].Yeni geliştirilmiş iki boyutlu (2D) strain bazlı speckle tracking yöntemi rotasyon, longitudinal ve sirkumferansiyel hareketleri de içeren çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine olanak sağlar. Deneysel bir çalışmada, hem longitudinal hem de sirkumferansiyel strain sonomikrometri ile korele bulunmuş ve sol ventrikül deformasyonunun hesaplanmasında etkin bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir [165].

Doku Dopplerden türetilmiş strain ve strain rate görüntüleme uzun yıllar önce miyokardın mekanik fonksiyonlarının kuantifikasyonu (hesaplanması) için geliştirilmiş yöntemlerdir [166]. Ancak doku Dopplerden türetilmiş strain açısal bağımlılık, gürültü(noise) paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması gibi birçok eleştiriye maruz kalmıştır [167]. Speckle tracking ekokardiyografi (STE) hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. İmajın işlenmesi algoritması kullanıcının belirlediği bölgeleri tarar. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup "speckle", "marker", "pattern", "özellik" veya "parmak izi" olarak adlandırılır [168].

Speckle'lar, doku hareket ve deformasyonunun açı bağımsız 2D ve 3D sekanslarının çözülmesi için birbirini takip eden kesin farklarının toplamını kare-kare kullananan bir algoritma ile taranır. Speckle tracking görüntülemenin doğruluğu, geçerliliği ve klinik uygulamasının verilerini inceleyen birçok çalışma sürdürülmektedir [169-171].

2.5.1. Miyokardiyal Strain Görüntüleme

Bölgesel strain, deformasyonun boyutsuz bir ölçümü olup bir maddenin orijinal boyutundan değişiminin kesirsel veya yüzdesel ifadesidir [172]. Öte yandan strain rate deformasyon (ör. strain) oluşumunun hızını ifade eder. Hızın uzaysal bir türevi olarak strain rate, artmış uzaysal çözünürlük ile hastalıklı segmentlerin tam yerini belirlemeyi sağlar. Ancak, strain rate'te az örneklemeden kaynaklanabilen yetersiz değerlendirmeden kaçınmak için yüksek temporal çözünürlük (>100 Hz) gerekir. Bu sebeple, Doppler strain rate görüntülemede speckle tracking yöntemine üstündür. Ancak, Dopplerden türetilmiş strain, açı bağımlı olup kan havuzundan gelen ses artefaktlarına, "aliasing"'e ve reverbasyona (yankı) maruz kalır. Entegre strain kullanımı ultrasonik gürültülerin azaltılması yoluyla daha güvenilir veriler ortaya koyar.

Deforme olan kas kütlesinin doku veya liflerinde kısalma veya sıkılaşmanın miktarı normal straini tanımlarken birbiri üzerinden kayan düzlemler arasındaki distorsiyonun miktarı shear strain'i tanımlar. Bir süreçteki deformasyonu tanımlamak için iki metod vardır. Materyel koordinatlara göre bir tanım yapılabilir (materyal tanım veya Langrangian tanım) . Bu, belirlenmiş bir noktanın dokudaki uzaysal zamansal yer değişikliğini tanımlar.

İşaretli MRG'ye benzer olarak speckle tracking teknolojisi Lagrangian strain'i analiz eder. Lagrangian strain kardiyak siklus boyunca doku geriliminin en az olduğu diyastol sonu uzunluğu referans alır [173]. Deformasyonu tanılamanın diğer bir alternatif yolu da uzayda belirlenmiş bir bölgenin relatif velositesini hızın fonksiyonu şeklinde ifade etmektir. Bu da "uzaysal tanımlama" ya da "eulerian tanımlama"dır.

DTI, Eulerian straini analiz eder. DTI strain rate sinyalinin temporal integralinden türetilmiş bir kavramdır. Buna göre dokuda belirlenen bir referansın anlık uzunluğunu incelenir [174].

Lagrangian strain'in ters integralinin alınması ile Eulerian strain hesaplanabildiği gibi pratikte doku Doppler tarayıcıları ile Eularian strain, Langranian straine çevirebilir.

Normal strain'in ve shear strain'in 3 komponenti vardır (ex, ey, ez/exy,exz,eyz). Sol ventrikül için 3 normal strain longitudinal, sirkumferansiyal ve radyal, 3 shear strain

sirkumferansiyal-longitudinal, sirkumferansiyal-radyal, longitudinal-radyal strainler deformasyonu üç boyutta göstermek için kullanılır. Sol ventrikül kayma deformasyonunun temel amaçlarından biri de miyositlerin kısalmasını, radyal sol ventrikül duvar kalınlaşmasını %15'ten %40'a yükseltmektir. Bu da normal bir kalpte sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %60'tan fazla değişikliğe yol açar [175]. Subepikardiyumdan subendokarda doğru gidildikçe kayma derecesinin artışına bağlı olarak subendokardiyumda daha yüksek strainler izlenir.

Sirkumferansiyel-longitudinal planda miyokardiyal kayma sol ventrikülün ejeksiyonu sırasında "twist" hareketine veya torsiyonel deformasyona neden olur. Apeksten bakıldığında, sol ventrikül apeksi saat yönünde ve bazal kısmı saat yönünün tersine döner [176].

Rotasyon, twist ya da torsiyon terimleri sol ventrikülün sirkumferansiyel-longitudinal kayma deformasyonunu tanımlamak için sıklıkla biribirinin alternatifi olarak kullanılır.

İyi bir nomenklatür için rotasyon terimi, apikal görüntüde sol ventrikülün kısa aksında rotasyonunun açı olarak tanımlanmasıdır (derece veya radyan olarak). Diyastol sonu ve sistol sırasında özel bir miyokard bölgesinden alınan kesitlerde radyal çizgilerin arasında birleşen kütlenin merkezi bu açının merkezini teşkil eder [176].

Torsiyon, sol ventrikül longitudinal aksta, rotasyon açısında bazalden apekse gradiyenti tanımlar ve derece/cm veya radyan/m olarak tanımlanır [176]. Sol ventrikül rotasyonunun apeksten bazale farkı net sol ventrikül "twist" açısı veya net sol ventrikül torsiyon açısı olarak tanımlanır [176] Bilindiği gibi sol ventrikül uzunluğu ve boyutu kardiyak siklus boyunca dinamik değişikliklere uğrar. Değişik boyutlu ventriküllerin pik magnitüdlü torsiyonlarının karşılaştırılmasına olanak sağlayan normalizasyon şemaları oluşturulmuştur.

Sol ventrikül torsiyonu ejeksiyon sırasında potansiyel enerjinin deforme miyofiberler ve miyokardiyal matrikste depolanmasına neden olur. Relaksasyonun başında tıpkı gergin bir yayın açılması gibi depolanan enerji geri verilir. Bu da emmeye ve hızlı erken diyastolik toparlanmaya neden olur. Miyokardiyal deformasyon fonksiyonel anlamda hem sistol hem de diyastolün ile ilgili bir kavramdır. Miyokardiyal deformasyon ejeksiyon sırasında yaygın transmural çekilmeye neden olur. Subendokardiyal ve subepikardiyal bölgelerde aynı anda zamanlıda kısalma olur [176]. Subendokardiyal strainler subepikardiyal strainlerden yüksektir. Subendokardda sirkumferansiyel strainler ejeksiyon sırasında longitudinal strainleri geçer.

2.5.2. Speckle Tracking Ekokardiyografinin Geçerliliği

Speckle tracking hem görüntülerin alınması hem de miyokardın sınırlarının taranmasını da içeren ekokardiyografik görüntüleme tekniğinin dikkatli anlaşılmasını gerektirir. Ek olarak,

ilgilenilen alanların yüksek çözünürlüklü kalitede düzgünce taranması gerekir. STE'den elde edilen miyokardiyal strain sonomikrometri [5,177,178] ve işaretli MRG ile karşılaştırılmıştır [5,166,179,180,181]. Speckle tracking strainin doku Doppler kaynaklı ölçümlerle korele olduğu gösterilmiştir. Doku doppler teknolojisi ultrason huzmesinin ve hareketin yönünün paralel olmasına dayanır. Bu nedenle çoğunlukla apikal pencerelerden midanterior ve midinferior segmentlerin longitudinal straini, ve kısa akstan radyal strainler kayıt edilir. STE ise apikal pencerelerden tüm sol ventrikül segmentlerinde longitudinal ve radyal deformasyonu ve kısa aks pencerelerinden tüm sol ventrikül segmentlerinde radyal ve sirkumferansiyal strainleri kayıt eder.

Speckle tracking strain ve strain rate'ler sol ventrikül morfolojisini irdeleyen bir sınıflamaya ihtiyaç duymaz [182]. Speckle tracking yöntemi gözlemciler arası ve aynı gözlemci ile ilgili değişkenlerden en düşük seviyede etkilenir [183]. Ancak, bazı çalışmalar STE ile yapılan longitudinal strainin olduğundan düşük sonuçlar verebileceğini göstermiştir [184]. MRG işaretleme ve STE birlikte değerlendirildiğinde ortaya çıkan farklılıkların değişik görüntü düzlemlerinin kullanılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

STE uygulaması sağ ventrikül ve sol atriyum gibi diğer kardiyak boşlukların da bölgesel ve global değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sağ ventrikül ve sol atriyumun kompleks geometrisi ve ince duvarlı olmaları optimal değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. STE ile sağ ventrikül değerlendirmesi genellikle longituinal deformasyonla yapılmıştır [185,186]. Bazı araştırmacılar da sağ ventrikülün sirkumferansiyel ve rotasyonal hareketlerini incelemektedirler [187]. Sol atriyumun DTI ile incelemesi genellikle sol atriyumun annuler ve orta segmentlerini yansıtırken [188-190] STE global sol atriyum deformasyonunu göstermede etkili olabilir [191]. Sağ ventrikül ve sol atriyum için STE'nin rolünün anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.3. Sol Ventrikül Deformasyonunun Değerlendirilmesi İçin Speckle-Trackıng Ekokardiyografinin Kullanım Alanları

Longitudinal sol ventrikül mekanikleri subendokardiyal bölgeyi yansıtır ve sol ventrikül dinamiklerinin en hassas komponentidir. Bunun yanında miyokard hastalıkları için en sensitif göstergedir. Miyokardi ilgilendiren hastalıkların başlangıç dönemlerinde midmiyokard ve epikard fonksiyonları bağıl olarak etkilenmemiş kalabilir. Bu yüzden sol ventrikül sistolik performansının korunabilmesi için sirkumferansiyel strain ve twist hareketi normal olarak kalır ya da abartılı bir artış gösterir. Kalp kasında meydana gelen sertlik sol ventrikülün "untwisting" hareketinde gecikmeye neden olur. Erken diyastolik longitidünal

relaksasyonun kaybı ve “untwisting” hareketinde progresif gecikme sol ventrikül doluş basınçlarında artışa neden olmaktadır. Bu da normal ejeksiyon fraksiyonuna rağmen belirgin derecede bozulmuş diyastolik fonksiyona işaret eder. Öte yandan akut transmural bozulma midmiyokardiyal ve subepikardiyal disfonksiyona neden olarak sol ventrikül sirkumferansiyal ve “twist” mekaniğini bozarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürür.

Miyokard mekaniklerinin değerlendirilmesi klinik amaçlara göre yönlendirilebilir. Bozulmuş longitudinal mekaniklerin saptanması tek başına erken miyokardiyal hastalığın tanınmasında yeterli olabilir. Radyal, sirkumferansiyel strainler ve torsiyon mekaniklerinin ileri incelenmesi ile de transmural hastalığın yükü ve sol ventrikül disfonksiyonu içindeki patofizyolojik mekanizmaları açıklar.

2.5.3.A. Koroner Arter Hastalığı

Sol ventrikül longitudinal mekanikleri KAH’da istirahatte de bozulmuş olabilir. STE’den türetilmiş longitudinal strain ile koroner arter hastalığının yaygınlığı öngörülebilir. Yapılan bir araştırmada ciddi üç damar hastalığı veya sol ana koroner hastalığı olanların daha az ciddi koroner arter hastalığı olanların ayrımı için mid ve bazal segmentlerin pik longitudinal strain’i için cut off değer %-17,9 olarak bulunmuş [192].

2.5.3.B. Miyokard Enfarktüsü

DTI ile uyumlu olarak miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda longitudinal strainler enfarktüs alanına uygun şekilde azalmıştır [193-195]. Longitudinal strainde azalma pik enfarkt kütlesi ve ejeksiyon fraksiyonu ile de uyumludur [196-198]. Küçük enfarkt alanları ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olanlarda radyal ve longitudinal strain azalmakla birlikte sirkumferansiyel strain ve twist mekanikleri korunmuştur [199]. Daha geniş enfarktlarda sirkumferansiyel strainler de azalır [200]. Yapılan bir araştırmada enfarktüs segmentlerinde %-15’in altındaki longitudinal strain değerinin segmental düzeyde %76 sensitivite ve %95 spesifite ile, global düzeyde %83 sensitivite ve %93 spesifite ile belirlendiği gösterilmiştir [201].

2.5.3.C. Stres Ekokardiyografide Kullanım

Dobutamin stres ekokardiyografide, DTI ile karşılaştırıldığında STE ile longitudinal strain sol anterior desending arter sahasında iskeminin tespiti yönünden benzerlik göstermekle birlikte sirkumfleks arter ve sağ koroner arter sahalarında STE kaynaklı longitudinal strain değerlerinin güvenirliliği düşüktür [202]. Bu da imaj kalitesine bağlı olabilir. Kardiyak

siklusta sistolden diyastole geçiş fazı en fazla enerji harcanan fazdır. İskemik kaskadda, bölgesel duvar hareket kusuru oluşmadan önce diyastolik disfonksiyon oluşur. Diyastolde STE kaynaklı strain ölçümlerinin iskemik bölgelerin tanımlanması için duyarlılığı yüksektir [203].

2.5.3.D. Revaskülarizasyon

Daha kısa semptom- balon zamanı olan hastalarda sistolik longitudinal strainde daha az bozulma olduğu ve pik kardiyak troponin T düzeyleriyle korele olduğu gösterilmiştir [194,204]. İstirahatte düşük strain değeri izlenen hastalarda revaskülarizasyon sonrası STE kaynaklı longitudinal strainlerin düzeldiği de gösterilmiştir [205,206].

2.5.3.E. Kapak Hastalıklarında Kullanımı

Sol ventrikülün adaptif yeniden şekillenmesinden dolayı ciddi kapak hastalığı olan hastalar bie uzun süre asemptomatik veya minimal semptomatik olabilir. STE, kalp kapak hastalarında rutin 2D ekokardiyografi sırasında adaptif yeniden şekillenmeye bağlı subklinik kardiyak disfonksiyonu gösterebilir.

Aort darlığı artmış ardyüke bağlı ilerleyici sol ventrikül hipertrofisine neden olur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmasına rağmen daha önce yapılan DTI çalışmalarında sol ventrikül sistolik longitudinal strain ve strain rate değerlerinin anlamlı şekilde etkilendiği ve aort kapak replasmanı sonrası gösterilmiştir [207,208].Buna benzer olarak STE kaynaklı longitudinal strain değerleri de ciddi aort darlığından etkilenmektedir [209].

2.5.3.F. Sol Ventrikül Hipertrofisi

Sol ventrikül hipertrofisinde subklinik miyokardiyal değişikliklerin incelenmesi ve değişik sol ventrikül hipertrofisi şekillerinin ayrımı için STE kullanılmıştır.

Fizyolojik Hipertrofi

Egzersizin sol ventrikül mekaniklerine kompleks adaptif değişikliklerini incelemek için birçok STE çalışması yapılmıştır. Birçok çalışmada yüksek yoğunluklu egzersiz ile strain değerlerinde ve bölgesel fonksiyonlarda artış olduğu gösterilmiştir [210-212]. Ancak dayanıkılılık egzersizlerinin longitudinal, sirkumferansiyel ve radyal strainlerde azalmaya yol açmaktadır [213].

Hipertansif Kalp Hastalığı

HKH, artmış ardyüke cevap olarak sol ventrikül hipertrofisine ve ilerleyici miyokardiyal fibrozise yol açar. Hipertansiyonda STE kaynaklı longitudinal strain değerleri azalmakta ancak radyal ve sirkumferansiyel strain değerleri ve torsiyon mekanikleri

korunmaktadır [214-215]. Ancak untwisting gecikmiş veya anormal olabilir. Yapılan bir çalışmada, sistemik hipertansiyonda pik sol ventrikül twist'in arttığı ancak untwisting hızının azaldığı gösterilmiştir [216]. Beta bloker ilaçlara tedavinin, longitudinal kontraksiyonda azalma ile ilişkili olarak sirkumferansiyel strain ve strok volümde artışa neden olduğu bunun da sol ventrikül sistolik mekanikleri üzerinde adaptasyona yol açtığı bildirilmiştir [217].

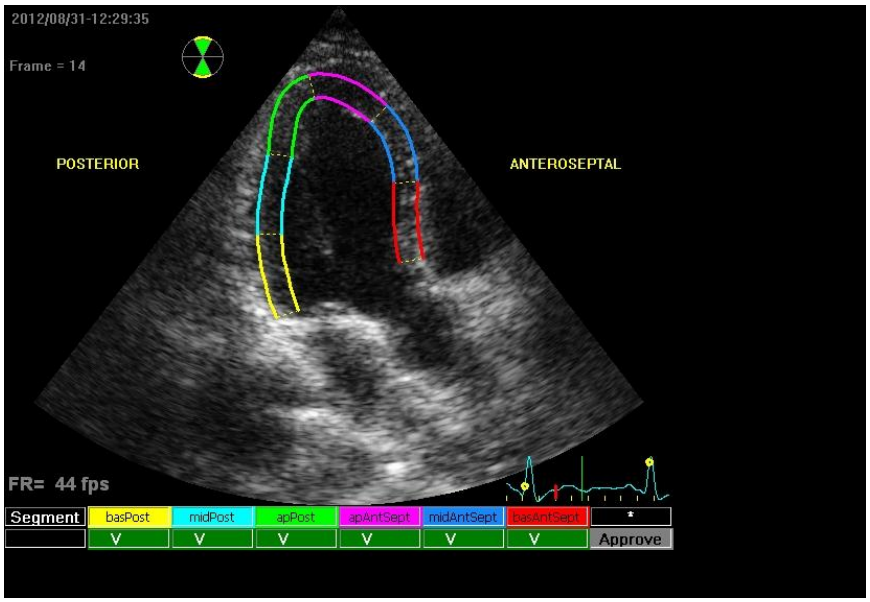
2.5.3.G. Sistemik Hastalıklarda Kardiyak Tutulum

STE sistemik hastalıklarda kardiyak tutulumu preklinik dönemde saptayabilir. Örneğin; tip 1 diabetes mellitus hastalarında yapılan bir çalışmada subklinik mikrovasküler hastalığı öngören artmış torsiyon izlenmiştir [218]. Sol ventrikül torsiyonundaki artış, global longitudinal straindeki azalmayı kompnase etmektedir [219-222].

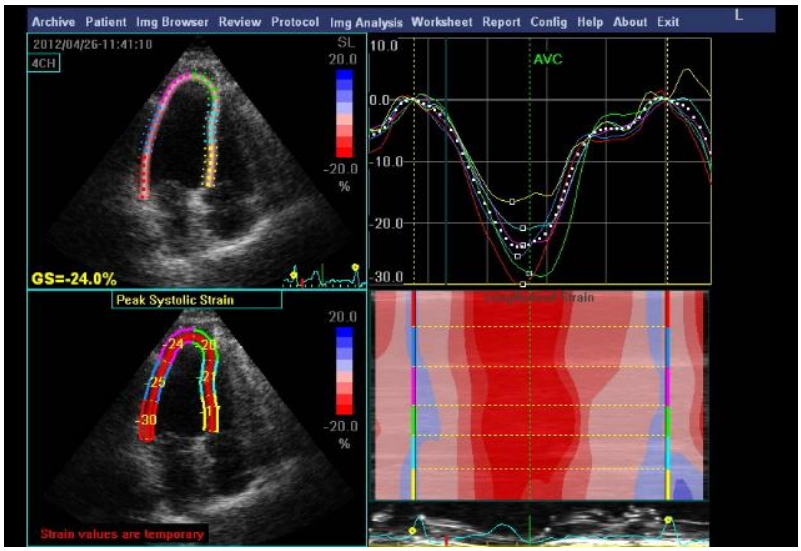
STE aynı zamanda yeni ilaçların kardiyotoksik etkilerini monitorize etmekte de yararlı olabilir. Meme kanseri tedavisinde kullanılan transtuzumabın subklinik toksisitesini belirlemek için yapılan bir çalışmada ejeksiyon fraksiyonunda azalma başlamadan radyal strain rate'te azalma olduğu gösterilmiştir [223].

2.5.4. Automated Functional Imaging (AFI) Yöntemi ile GLS Analizi

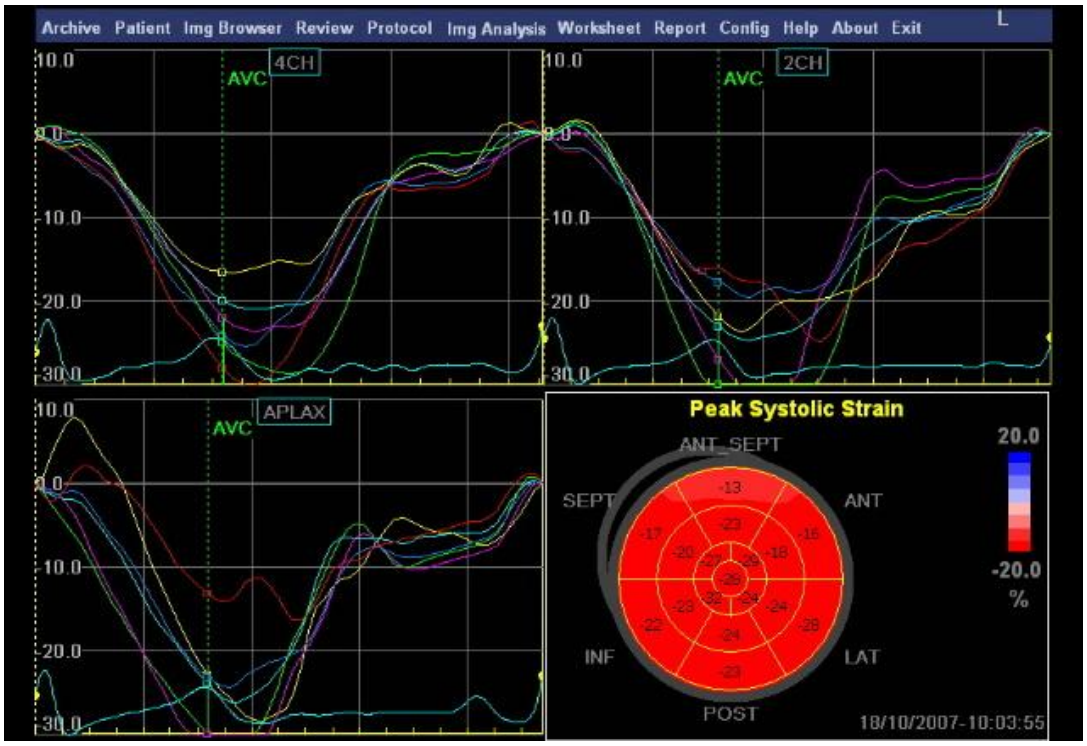
STE temelli longitudinal strain analizinde 2D boyutlu imajları kalitesi çok önemli bir faktör olup bütün hastalarda bu incelemenin hassas bir şekilde yapılmasını engellemektedir. Düşük kaliteli görüntüler yanlış pozitif sonuçlara yol açmaktadır. Uygun frame rate (40-80 Hz) ve kalp hızı (60-100/dk) olmadığı takdirde sonuçların güvenilirliği düşmektedir. 2D görüntüler ile GLS analizinde bir diğer dikkat edilmesi gereken nokta alınan iki boşluk, dört boşluk ve beş boşluk görüntülerdeki kalp hızları arasında varyasyon olmamasının gerekmesidir. Eğer 2D görüntülerdeki kalp hızları varyasyon gösterirse; program global GLS değerini vermemekte ve "bullseye" olarak adlandırılan sol ventrikülün tüm segmentlerindeki strain değerlerinin tek bir karede izlenmesine olanak veren görüntüyü oluşturmamaktadır. Resim 1,2 ve 3'te sol ventrikül segmentlerinin uygun taranması, segmental longitudinal strain değerleri ve "bullseye" görüntüsü gösterilmiştir.



Resim 1: *Apikal 5 boşluk görüntüde sol ventrikülün STE ile segment segment uygun taranması*



Resim 2: *Apikal 4 boşluk görüntüde sol ventrikülün segmenter longitudinal strain analizi*



Resim 3:*"Bullseye" görüntüde apikal 2 boşluk, 4 boşluk ve 5 boşluk görüntülerde strain analizi*

2.5.5. Kısıtlılıkları ve Gelecekte Kullanım Alanları

Açı bağımlılığı ve ses artefaktı olmadığı için STE kaynaklı strain DTI straine üstündür. Ancak, STE'nin doğruluğu 2D imajın kalitesi ve frame rate'ne bağımlıdır. Düşük frame rate düzgün olmayan speckle paternlerine, yüksek frame rate'ler ise imaj çözünürlüğünü ve tarama çizgisi yoğunluğunu azaltır. Kısa aks görüntülemede, sol ventrikül bazalinin longitidünal düzlemdeki hareketi, daha dolaylı bir plandaki hareketi gösterdiği için speckle verilerini etkileyebilmektedir. Üç boyutlu speckle tracking temporal ve uzaysal rezolüsyondaki üstünlüğü sayesinde iki boyutlu görüntülemede karşılaşılan limitasyonları teorik olarak da olsa ortadan kaldırmış, 3D strain üzerine daha bilimsel veriler inşa etme olanağı tanımıştır. Çünkü bu yöntemle tüm miyokard segmentleri üzerine tek bir analiz basamağı ile ulaşmak ve bu sayede çok kısa sürede bu segmentler hakkında bilgi sahibi olmak sözkonusu olmuştur. Segmental düzeyde yapılan inceleme bağıl olarak çok yüksek standart sapmaya maruz kalmaktadır. Bunun nedeni 2D ekokardiyografide sol ventrikül duvarına ait segmental strainlerin yüksek derecede değişkenlik göstermesidir. Global sol ventrikül strain'i en düşük variabilite ile günlük klinik pratiğe daha sağlam bir standart sapma, güvenilirlik ve uygulanabilirlik kazandırmıştır. Tüm bu gelişmeler ışığında sol ventrikül deformasyonuna ait

verilerin STE ile saptanması klinik durumun yorumlanabilmesi için daha kanıta dayalı verilerin incelenmesini sağlamıştır. Sol ventrikül deformasyonunun uzaysal olarak çok düzlemde kendini göstermesi bu yeni çözümleme ile miyokardiyal kontraktilite fonksiyonunun transmural heterojenitesi üzerine daha çok bilgi sağlanabilmesi anlamına gelmektedir. Böylece hem diyastolik hem de sistolik kalp yetmezliği üzerine subklinik patolojilerin tanımlanabilmesi daha kolay bir hal almıştır. Sol ventrikül deformasyonu üzerine 3D ekokardiyografi ile yapılan çalışmalar yeni algoritmaların ortaya çıkmasına ve bu algoritmaların yeni tedavi protokollerinin kullanımına olanak sağlaması konusunda umut verici gelişmelerin gerçekleimesine sebep olmuştur. Klinisyenlerin önüne çıkan meydan okuyucu zorluklar yen, tekoloji sayesinde ortaya çıkan yeni algoritmalar ve yazılımlar sayesinde aşılabilir düzeylere gelmektedir. Ancak unutulmamalıdır ki STE kullanımı yaygınlaştıkça bu konu üzerine sarfedilen emek artacak, bu da nomenklatürde, veri ediniminde ve uygulanabilirlikte standartlaşma gerektirecektir. Bu sayede bu umut vaat edici yöntemle ortaya çıkabilecek veri değişkenliği önlenebilecektir.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma; Nisan 2012- Ekim 2012 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 71 kişide (50 hipertansiyon hastası, 21 kontrol grubu) yapıldı. Hastalar kardiyoloji polikliniğine başvuran bireyler arasından seçildi. Çalışma grubu seçimindeki kriterler aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

Normal ejeksiyon fraksiyonlu, hipertansiyonu olan 18-65 yaş arası hastalar ve 18-65 yaş arası sağlıklı gönüllüler

Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1) Diyabetes Mellitus
2) Serebrovasküler hastalık öyküsü
3) Kalp yetersizliği
4) Segmenter duvar hareket kusuru
5) Obezite (BMI> 30)
6) Sekonder Hipertansiyon

7) Koroner Arter Hastalığı öyküsü veya klinik Koroner arter hastalığı bulguları varlığı

8) Aritmi veya ileti anormalliği

9) 18 yaşın altında veya 65 yaş üzerinde olmak

10) Hafiften fazla kapak anormalliği olması

11) Kronik Böbrek Yetersizliği

12) Yetersiz ekojenite

13) Gebelik

Çalışma tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar alındı. Çalışmaya 50 hipertansiyon hastası (26 erkek, 24 kadın) ve normal sağlıklı 21 gönüllü (13 erkek, 8 kadın) dahil edildi. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalara egzersiz stres test yapıldı. Pozitif test sonucu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı.

Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, civalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Hastaların kan basınçları üç ayrı vizite ölçülerek ortalama kan basıncı değerleri kayıt edildi.

Hipertansiyon tanısı olan hastalara ekokardiyografi öncesi 12 lead elektrokardiyografi çekildi. Sokolow-Lyon ya da Cornell kriterlerine göre sol ventrikül hipertrofisi bulguları olan hastalar not edildi.

Ekokardiyografi: Standart ekokardiyografik incelemede hastalar, supin pozisyonda sol yana 30° yatırılarak Vivid 7 (GE Systems, Oslo, Norway) marka ekokardiyografi cihazı ile incelendi. Parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, renkli Doppler, CW- Doppler ve PW Doppler kulanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin (the American Society of Echocardiography, ASE) önerileri doğrultusunda; tüm ekokardiyografik incelemeler aynı kişi tarafından ve sirkadyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı. Tüm ekokardiyogarfik görüntüler hard diske kayıt edildi ve daha sonra tekrar incelendi. Tüm ölçümler ve ekokardiyografik değerlendirmeler ASE'nin kılavuzlarına göre yapıldı ve yorumlandı.

Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) ASE'nin önerdiği formüle göre hesaplandı.

"LVMI (g/m^2)= 0.8 x (1.04[(IVST+LVID+PWT)^3 -LVID^3]+0.6)/ vücut yüzey alanı"

Kadında LVMI ≥95 gm/m² ve erkekte ≥115 gm/m² olması sol ventrikül hipertrofisi olarak kabul edildi.

Hipertansif hastalarda rölatif duvar kalınlığı, RWT = 2x LVPWd/LVDd formülüne göre geometri analizi için hesaplandı. Hastalar normal sol ventrikül geometrisi, konsantrik remodeling, konsantrik hipertrofi ve eksantrik hipertrofi olarak sınıflandırıldı. Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlarda RWT <0.42 normal geometri, RWT ≥0.42 değeri ise konsantrik remodeling; sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda RWT <0.42 ise eksantrik hipertrofi, RWT ≥0.42 ise konsantrik hipertrofi kabul edildi [224].

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) Teichholz ve Modifiye Simpson yöntemleri ile ayrı ayrı hesaplandı [225].

Sol atriyum ölçümleri için parasternal uzun aksta anteroposterior çap, apikal dört boşlukta longitudinal ve transvers çap ölçümleri yapıldı. Sol atriyum volümünün hesaplanması için elipsoid model kullanıldı.

LA volüm= 4π/3 (AP çap/2) (longitudinal çap/2) (transvers çap/2)

Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi:

Apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları "pulsed wave" (PW) Doppler ile mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilen 1-3 mm'lik örnek hacim ile velosite kayıtları alındı. Pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ) kayıt edildi. Sol ventrikül çıkım yoluna konulan "continuous wave" (CW) Doppler ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVGZ) kayıt edildi.

Sağ üst pulmoner venden uygun 2 - 3 mmlik örnek hacim, optimal spektral dalga formu kaydı için pulmoner venin >0.5 cm içine doğru yerleştirilip duvar filtresi ayarları atrial geri akımın (Ar) başlangıç ve sonlanmasını gösterecek şekilde ayarlandı. Pulmoner venöz dalga formları: pik sistolik (S) velosite, pik antegrad diyastolik (D) velosite, S/D oranı ve geç diyastolde pik Ar velositesinden kayıt edildi.

Mitral-apikal akım propagasyonunun ölçümü için Renkli M-mod kürsor hattı mitral giriş akımının merkezinden geçecek şekilde yerleştirildi. Renkli akım bazal çizgisi, "nyquist" sınırının altında olacak şekilde ayarlandı. Mitral kapak düzleminden sol ventriküle doğru 4 cm distalde elde edilen ilk "aliasing" velositenin eğimi tarandı.

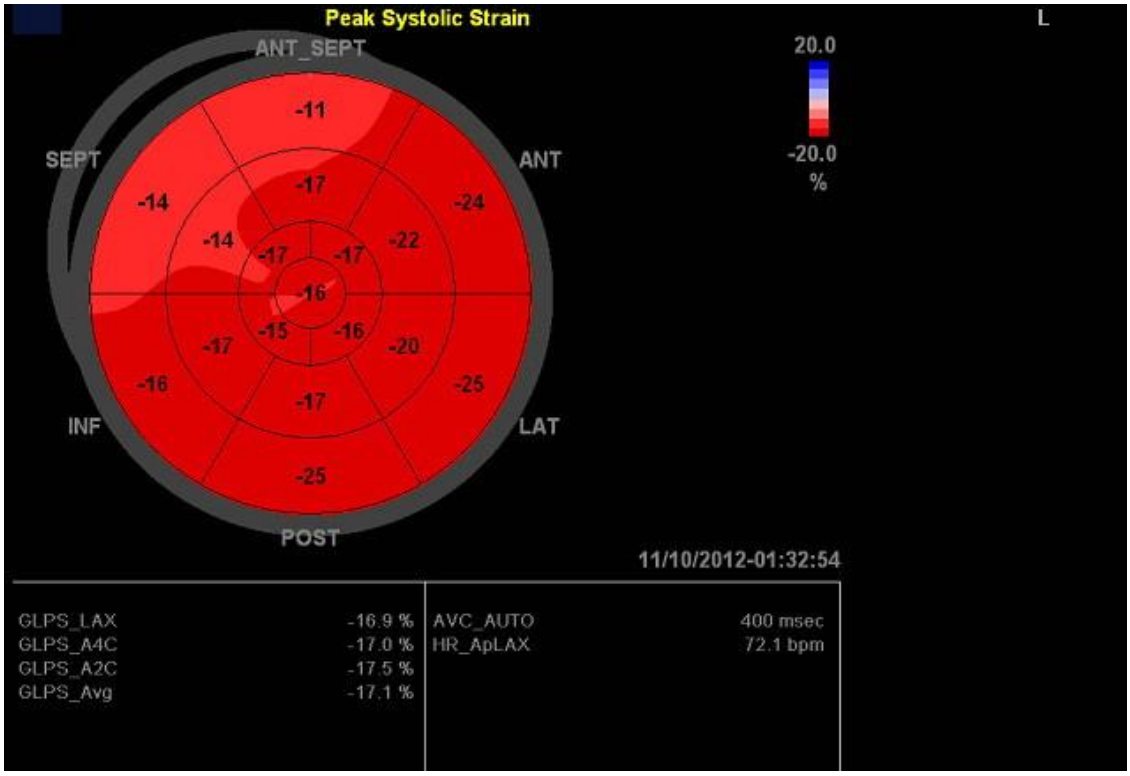
Mitral anulusun longitudinal velositeleri apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulsun lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçüldü. Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal (<20°) olmasına dikkat edildi. Kayıtlar en az üç kardiyak siklusta 50-100 mm/sn hızında alındı. Frame rate 120-180 Hz olacak şekilde ayarlamalar yapıldı Temel ölçümler olan sistolik (S), erken diyastolik (E'), geç diyastolik (A')

velositeler global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anulusun septal ve lateral taraflarından doku Doppler ölçümleri alındı.

Diyastolik fonksiyonların sınıflandırılması için ASE kılavuzu baz alındı.

Global Longitudinal Strain Analizi:

Global longitudinal strain analizi için apikal beş, dört ve iki boşluk görüntüler, sol ventriküle odaklanacak şekilde ayarlanarak en az üç siklus olacak şekilde alındı. Frame rate 40-80 Hz olacak şekilde ayarlandı. Global longitudinal strain (GLS) analizi hem hasta başında Vivid 7 ekokardiyografi cihazında hem de EchoPac programı ile offline olarak tekrarlandı. GLS ölçümü için uygun olmayan hastalar çalışmadan dışlandı. Resim 4'te hipertansif bir hastada GLS analizi sonucu ve "bullseye" görüntüsü gösterilmiştir.



Resim 4: *Hipertansif bir hastada "bullseye" görüntüde apikal 2 boşluk, 4 boşluk ve 5 boşluk ve ortalama GLS değerlerinin analizi.*

Ekokardiyografi sonrası tüm hastalar hipertansif retinopati varlığını saptamak için göz dibi incelemesine yollandı. Retinal lezyonlar Keith ve ark.'nın belirlediği kriterlere göre sınıflandı [226].

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız değişkenleri belirlemek için lineer lojistik regresyon analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,005 düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma, hipertansiyonu olan 50 hasta ve 21 sağlıklı gönüllüde yapıldı. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (p>0,05).

	Hipertansiyon	Sağlıklı	
Erkek	26 (%52)	13 (%60)	p=0,308
Kadın	24 (%48)	8 (%40)	
Yaş (yıl)	52,48± 8,93	51,19±9,31	p=0,512
VKI (kg/m²)	24,59±2,07	24,11±1,89	p=0,416
Sigara kullananlar	20 (%40)	8 (%38)	p=0,549
Sistolik kan basıncı (mmHg)	139,5±12,70	110,71±8,10	p<0,001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	83,6±9,63	69,76±5,58	p<0,001

Tablo 6: *Çalışma grubuna ait bireylerin demografik bilgileri*

İlaç Kullanımı

Hastaların 6'sı beta bloker (3 Erkek, 3 Kadın), 16'sı ADE inhibitörü (3 erkek, 13 kadın), 4'ü statin (2 erkek, 2kadın), 9'u anjiotensin reseptör blokeri (5 erkek, 4 kadın), 5'i kalsiyum kanal blokeri (3 erkek, 2 kadın), 8'i hidroklorotiyazid (3 erkek, 5 kadın) kullanmakta idi. Bunlara ilave olarak ilaç kullanımı yoktu.

EKG Bulguları

Hipertansif grupta EKG'de Sokolow-Lyon ve Cornell kriterlerine göre bakılan sol ventrikül hipertrofisi 14 hastada mevcuttu (%28).

EKOKARDİYOGRAFİK BULGULAR

Her iki grupta Modifiye Simpson ve Teichholz yöntemleriyle hesaplanan ejeksiyon fraksiyonları, fraksiyonel kısalma, sol ventrikülün enddiyastolik ve endsistolik çapları arasında anlamlı fark yoktu.

Posterior ve interventriküler septum kalınlıkları hipertansif grupta daha fazla bulundu (p<0,001) . Sol atriyum anteroposterior, longitudinal ve transvers çapları ile sol atriyum volümleri hipertansif grupta daha yüksek bulundu.

İki Boyutlu Ekokardiyografik bulgular aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Hipertansiyon	Kontrol grubu	
LVIDd (cm)	4,29±0,336	4,41±0,303	NS (p=0,072)
LVIDs (cm)	2,81±0,378	2,80±0,306	NS (p=0,626)
IVS (cm)	1,21±0,183	0,97±0,078	p<0,001
PW (cm)	1,14±0,169	0,95±0,060	p<0,001
LVEDV (ml)	69,78±18,073	66±18,225	NS (p=0,521)
LVESV (ml)	25±7,884	23,9±8,336	NS (p=0,578)
LA AP çap (cm)	3,83±0,383	3,514-0,303	p=0,002
LA longitudinal (cm)	4,99± 0,615	4,08±0,476	p<0,001
LA transvers (cm)	4,12±0,534	3,53± 0,38	p<0,002
LA volüm (ml)	47,66±14,583	28,24±5,674	p<0,001
EF (simpson) (%)	63,72±5,529	64±6,062	NS (p=0,860)
EF (teichholz) (%)	63,92±5,234	67±4,959	NS (p=0,008)
FS (%)	34±4,597	37±4,902	NS (p=0,032)

Tablo 7: *İki Boyutlu Ekokardiyografik bulgular*

LVIDd: Sol ventrikül diyastol sonu çapı

LVIDs: Sol ventrikül sistol sonu çapı

IVS: İnterventriküler septum kalınlığı

PW: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı

LVEDV: Sol ventrikül diyastol sonu hacmi

LVESV: Sol ventrikül sistol sonu hacmi

LA AP: Sol atriyum anteroposterior çapı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

FS: Fraksiyonel kısalma

Diyastoloji değerlendirmesi için kullanılan parametreler ve her iki gruptaki değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Hipertansiyon	Kontrol	
Mitral E (cm/sn)	68,06±14,23	81,05±15,794	P=0,002
Mitral A (cm/sn)	80,1±17,251	66,43±13,779	P<0,001
DZ (msn)	240±32,187	200±14,866	P<0,001
Lateral E' (cm/sn)	9,44±2,612	13,24±2,427	P=0,002
Lateral A' (cm/sn)	11,6±2,587	10,1±1,786	NS p=0,008
Lateral S' (cm/sn)	9,68±2,638	8,84±1,8	P<0,001
Septal E' (cm/sn)	7,7±2,501	11,05±0,5	P<0,001
Septal A' (cm/sn)	11,12±2,144	10,5±1,91	NS P=0,19
Septal S' (cm/sn)	10,48±1,965	9,57±2,135	NS p=0,052
Vp (cm/sn)	39,88±8,571	58,86±4,993	P<0,001
PvS (cm/sn)	63,38±8,499	64,95±8,261	NS p=0,472
PvD (cm/sn)	44,36±10,077	54,24±9,038	P<0,001

Tablo 8: *Diyastoloji değerlendirmesi için kullanılan parametreler*

Sağlıklı bireylerin tümünde diyastolik fonksiyonlar normal iken hipertansif grupta 4 hastada normal diyastoloji (%8), 41 hastada grade 1 diyastolik disfonksiyon (%82), 5 hastada grade 2 diyastolik disfonksiyon (%10) izlendi.

Sol ventrikül kütle indeksi (LVMI) hipertansif grupta 97,25±21,35, sağlıklı bireylerde 76,47±9,82 idi (p<0,001).

Hipertansif hastalarda sol ventrikül geometri analizi yapıldı. 6 hastada normal geometri (%12), 25 hastada (%50) konsantrik remodeling, 19 hastada (%38) konsantrik hipertrofi saptandı.

	Global Longitidünal Strain Değeri GLS (% -)	
Normal Geometri	19,66 (23,70-17.30)	
Konsantrik Hipertrofi	19,1 (25,70-15,70)	P= 0,153 (NS)
Konsantrik Remodeling	18,16 (19,90-17,20)	

Tablo 9: *Hipertansif grupta sol ventrikül geometrisi ile global longitudinal strain değerlerinin ilişkisi*

Global longitudinal strain değeri hipertansif grupta 18,81±1.96, sağlıklı bireylerde 22,40±1,55 olarak izlendi (p<0,001).

	HT	Normal	
Global longitudinal strain	18,81±1,96	22,40±1,55	P<0,001
LVMI	97,25±21,35	76,47±9,82	P<0,001

Tablo 10: *Hipertansiyon hastaları ve sağlıklı bireylerin GLS değerlerinin karşılaştırılması*

Hipertansif grupta diyastolik fonksiyonları normal olanlarda GLS değeri % -22,37±1,74 diyastolik fonksiyonları bozuk olan hipertansif hastalarda ise GLS değeri % -18,51±1,58 olarak saptandı (p<0,001). Lineer regresyon analizinde hipertansif hastalarda GLS değerinin diğer parametrelerden (yaş, cinsiyet, VKİ, kalp hızı, sigara kullanımı) bağımsız olarak kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptandı (p<0,001).

	GLS (%-)	
Normal diyastolik fonksiyon	-22,37±1,74	p< 0,001
Bozulmuş diyastolik fonksiyon	-18,51±1,58	

Tablo 11: *Diyastolik fonksiyonlarla GLS arasındaki ilişki*

Retinopati saptanmayan hipertansif hastalarda GLS değeri %-21,74 (17,3-25,7) , retinopati saptanan hipertansif hastalarda ise %-18,33 (15,7-21,2) olarak saptandı (p=0,002).

	GLS (%-)	
Retinopatisi olanlar	-18,33 (15,7-21,2)	p=0,002
Retinopatisi olmayanlar	-21,74 (17,3-25,7)	

Tablo 12: *Retinopati ve GLS arasındaki ilişki*

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, deformasyon görüntüleme yöntemleri içinde yeni bir metod olan speckle tracking (STE) temelli global longitidunal strain (GLS) analizi ile hipertansif hastalarda subklinik sistolik disfonksiyon ve azalmış GLS değerleri ile endorgan hasarı arasındaki ilişki gösterilmiştir. STE yöntemi ile GLS analizi, TDI temelli strain analizine göre açıdan bağımsız olması ve MRG işaretleme ile korelasyonun yüksek olması açılarından üstünlük sağlamaktadır [5,169].

Hipertansif kalp hastalığında sol ventrikülde bazı fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler izlenir. Başlangıçta konsantrik remodeling ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olurken; daha sonra konsantrik SVH gerçekleşir. İlerleyen süreçte eksantrik SVH ve SV dilatasyonu bunu takiben de sol ventrikul sistolik disfonksiyonu gelişir. Çalışmada, global longitidünal strain ile sol ventrikül geometrisi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hipertansif bireylerde normal geometri, konsantrik remodeling ya da konsantrik hipertrofi de olsa GLS değeri sağlıklı bireylere göre azalma saptanmıştır. Özetle hipertansif bireylerde, geometrik değişimden bağımsız olarak da sol ventrikül global longitidünal strain değerinde azalma olmaktadır.

Sol ventrikül geometrisi ile ilgili yapılmış doku Doppler temelli bir strain çalışmasında 480 birey incelenmiştir [227]. Sol ventrikül geometrisinin farklı paternlerinin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada miyokardiyal deformasyon ve morfolojik değişikliklerin evrimi incelenmiş ve hastalar 2.7±1.3 yıl süresince takip edilmiştir. Buna göre sol ventrikül konsantrik remodelingi ve konsantrik hipertrofisi olan hastalarda strain değeri, normal geometrisi olan hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur [228]. Çalışmamızda sol ventrikül geometrisi ve sol ventrikül global longitidünal strain değerleri arasında bir ilişki saptanamamasının en önemli nedeni çalışmamızdaki hasta sayısının azlığı olabilir. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların büyük bir kısmı tansiyon kontrolü iyi olan ya da yeni tanı hipertansiyon hastaları idi. Daha önce yapılan çalışmalarda longitudinal strain değerinde en fazla azalma saptanan grubu eksantrik sol ventrikül hipertrofisi olan grup oluşturmaktaydı [228]. Bizim çalışmamızda ise hipertansif hastaların hiçbirinde eksantrik hipertrofi saptanmadı. Belki de sol ventrikül geometrisi değişme başlamadan bile GLS değerlerinde azalma olmaktadır. Daha geniş hasta serileri ile yapılacak çalışmalar sol ventrikül geometrisi ve GLS değerleri arasındaki ilişkinin aydınlatılması açısından önemli olacaktır.

STE temelli sol ventrikül GLS analizi sonuçları ile subklinik end organ hasarı arasında bir ilişki olabileceğini varsaydık. Çalışmaya hipertansiyon dışında ek hastalığı olmayan bireyler dâhil edildi. Retinopati saptanmayan hipertansif hastalarda GLS değeri ile retinopati saptanan hipertansif hastalarda ise GLS değerleri arasında istatistikî anlamlı fark saptandı.

Hipertansif hastalarda endorgan hasarının bir belirteci olarak retinopati ele alındığında, retinopati saptanan hipertansif hastalarda GLS değerinin retinopatisi olmayan hipertansif hastalara göre anlamlı derecede düştüğü saptandı. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada da doku Doppler temelli strain ve strain rate görüntüleme yöntemi kullanılarak hipertansif hastalardaki end organ hasarı araştırılmış, retinopati ve septal strain arasında ters bir ilişki saptanmıştır [229]. Uygulanabilirliği daha kolay olan ve açıdan bağımsız olan STE temelli GLS ile önceki çalışmalarda kullanılan doku Doppler temelli strain analizinin korelasyon gösterdiği anlaşılmaktadır. Literatürde yeni ekokardiyografik modalitelerle değerlendirilen hipertansif hastalarda endorgan hasarı ile ilişkiyi inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır. Daha önceki çalışmalarda hipertansif kalp hastalığının morfolojik bulgusu olan geometrik değişiklikler üzerine yoğunlaşılmıştır [230]. Bizim çalışmamızda GLS ile retinopati arasındaki ilişki üzerine yoğunlaşılmıştır. Hipertansiyonun retinopati ve hipertansif kalp hastalığı dışında vaskülopati, renal ve serebrovasküler hasara da yol açtığı bilinmektedir. Hipertansif vaskülopati; noninvaziv bir yöntem olan karotis intima-media kalınlığı ölçümü ile kolayca gösterilebilir. Bunun dışında renal hasarın erken göstergesi olan idrar mikroalbumin düzeyi ölçümü de hipertansif hastalarda endorgan hasarını göstermede klinik pratiğe girmiş bir yöntemdir [230]. Hipertansiyonun diğer end organ hasarı brlirteçleri ile GLS arasındaki ilişkinin ileride yapılacak çalışmalar ile aydınlatılması klinik pratiğimizde değişikliklere yol açabilir. Bu da hangi hastaları daha agresif tedavi edeceğimizi, hangi hastalarda daha konservatif davranmamız gerektiği konusunda bizi aydınlatacaktır.

Çalışmamızdan elde edilen bir başka sonuç da GLS değerinin diyastolik fonksiyonlarla olan ilişkisidir. Diyastolik fonksiyonları normal olan grup ile diyastolik disfonksiyonu olan grup karşılaştırıldığında GLS değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır. Evre 1 diyastolik disfonksiyon grubu ile evre 2 diyastolik disfonksiyon grubu arasında GLS değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun en olası nedeni evre 2 diyastolik disfonksiyonu hasta grubunun 5 birey ile sınırlı olmasıdır. Longitudinal strain değerinin ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareketi skor indeksinden daha üstün olduğu ve global sol ventrikül sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için optimal metod olabileceği kanaati ve rutin ekokardiyografik incelemede yer alması gerektiği son yıllarda birçok yazar tarafından tartışılmaktadır [231]. Sol ventrikül deformasyonunu gösteren strain değerinin sistolik

fonksiyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. STE temelli GLS analizini de içeren deformasyon görüntüleme ile yapılan birçok çalışmada genellikle sistolik fonksiyonların baskın şekilde etkilendiği miyokard enfraktüsü, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler, sistolik kalp yetersizliği hastaları incelenmiştir [7-11]. Ancak bizim çalışmamızda normal ejeksiyon fraksiyonlu, evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda dahi GLS değerinin azalmış olarak saptanması bize diyastolik disfonksiyon hastalarında ejeksiyon fraksiyonu ile saptanamayan okkült bir sistolik disfonksiyonu olabileceğini düşündürür. Ancak sadece hipertansiyonu olan hastalarda diyastolik fonksiyonun evresine göre sol ventrikül GLS değerindeki değişimler şimdiye kadar incelenmemiştir.

Kalp yetersizliği hastalarının yaklaşık yarısının normal ejeksiyon fraksiyonlu olduğu bilinmektedir. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda aslında ejeksiyon fraksiyonu ile gösterilemeyen bir sistolik disfonkisyon olduğu görüşü bir süredir vurgulanmaktadır. Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastaları ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış (26 korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastası, 40 kontrol grubu) ; yaş, cinsiyet ve ek hastalıklardan bağımsız olarak GLS değerinin anlamlı derecede azaldığı gösterimiştir. GLS değeri sağlıklı gönüllülerde ortalama %-20, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında ortalama %-14 bulunmuştur [232] .Sistolik anormalliklerin belirlenmesi için GLS uygun ve kantitatif bir yöntem olarak önümüze çıkmaktadır. Bu nedenle GLS değerlerinin korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği hastalarında prognostik değere sahip olabileceği varsayımı değer kazanmaktadır. Bunun için prospektif yeni ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Hipertansif Hastalarda End Organ Hasarının 2 Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi (Global Strain- AFİ) Yöntemi İle Predikte Edilmesi

Giriş ve Amaç: Hipertansiyonun yol açtığı end organ hasarları başlangıç düzeyinde iken bazı parametreler ile saptanabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile bu etkiler geri döndürülebilir veya hastalık oluşturmadan kontrol altına alınabilir. Hipertansiyon hastalarında sol ventrikül deformasyonunun değerlendirilmesi ile hipertansif kalp hastalığının yol açtığı değişikliklerin erken saptanması ve tedavi ile hastalığın ilerlemesinin ve diğer hedef organ hasarlarının engellenmesi mümkün olabilecektir. Bu çalışmanın amacı; konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle korunmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hipertansif

hastalarda yeni ekokardiyografik modalitelerden olan speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi ile sol ventrikül global longitudinal straini (GLS) değerlendirilerek subklinik miyokard disfonksiyonunu ve bunun hipertansiyonun yol açtığı diğer bir organ hasarı olan retinopati ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 50 hipertansif hasta, 21 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm hastalara tansiyon arteryel ölçümü yapıldı ve EKG çekildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerde ekokardiyogarfik inceleme; parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, beş boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, renkli Doppler, CW- Doppler ve PW Doppler kulanılarak yapıldı. Sol ventrikül morfolojisi ve geometrisi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları ASE (the American Society of Echocardiography) kılavuzlarında önerildiği gibi analiz edildi. STE'ye dayalı AFI (Automated Functional Imaging) ile GLS analizi yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler ve değerlendirmeler Echopac programı ile tekrar analiz edildi. Hipertansif bireylerde retinopati varlığının araştırılması için göz dibi incelemesi yapıldı.

Bulgular: Global longitudinal strain değerinin hipertansif grupta (%-18,81±1.96), sağlıklı bireylere (%-22,40±1,55) göre anlamlı olarak azalmış olduğu saptandı ($p<0,001$). Hipertansif hastalarda sol ventrikül geometrisi ile global longitudinal strain değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında; normal geometri grubunda GLS değeri %-19,66 (23,70-17.30), konsantrik remodeling grubunda %-19,1 (25,70-15,70) ve konsantrik hipertrofi grubunda %-18,16 (19,90-17,20) olarak saptandı. Sol ventrikül geometrisi ile GLS arasındaki ilişki istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,153$). Hipertansif grupta, diyastolik fonksiyonları bozuk olan bireylerde GLS değeri (%-18,51±1,58) diyastolik fonksiyonları normal olanlara (%-22,37±1,74) göre anlamlı olarak azalmış saptandı ($p<0,001$) . Retinopati saptanan hipertansif hastalarda ise GLS değeri %-18,33 (15,7-21,2) retinopati saptanmayan hipertansif hastalara %-21,74 (17,3-25,7) göre istatistiki anlamlı olarak azalmış olduğu saptandı ($p=0,002$).

Sonuç: Çalışmamızda, deformasyon görüntüleme yöntemleri içinde yeni bir metod olan STE temelli GLS analizi ile hipertansif hastalarda subklinik sistolik disfonksiyon ve azalmış GLS değerleri ile endorgan hasarı arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ayrıca, tek başına diyastolik fonksiyon bozukluğunun da GLS değerinde azalma ile ilişkili olduğunun saptanması diyastolik disfonksiyonlu hastalarda okkült bir sistolik disfonksiyon olabileceğini düşündürmektedir.

7. SUMMARY

The Prediction of End Organ Damage in Hypertensive Patients with Preserved Ejection Fraction with Speckle Tracking Echocardiographic Imaging (Global Strain – AFI)

Introduction and Objective: The end organ damage in hypertensive patients can be predicted with some parameters in its' beginning period, with early diagnosis and treatment, these effects may reverse or may be resolved before the disease occurs. In hypertensive patietns, it can be possible to determine the early changes due to the hypertensive heart disease, therefore there may be a possibility of prevention and early treatment of end organ damage. In this study we aim to determine the subclinical myocardial dysfunction and its relevance with hypertensive retinopathy as an another end organ damage. To reveal this relation, in hypertensive patients who have been evaluated with conventional echocardiography with preserved left ventricular systolic function, we used the left ventricular global longitidunal strain (GLS) via the speckle tracking echocardiography (STE) as one of the new echocardiographic modalities,

Material and Method: Fifty hypertensive and 21 healthy volunteers were included to the study. All individuals were undergone arterial blood pressure measurement and record of 12 lead ECG. In all individuals, the echocardiographic evaluation has been carried out with parasternal long, and short axis, apical four chamber view, five chamber view with 2D, M-Mode, color Doppler, CW Doppler, PW Doppler methods. Left ventricular morphology and geometry, systolic and diastolic functions were analysed regarding to the ASE (American Society of Echocardiography) guidelines. GLS analysis were done with STE derived AFI (Automated Functional Imaging). All echocardiographic measurements and evaluations have been carried out with EchoPAC software (GE Systems – Oslo / Norway). For screening of retinopathy in hypertensive patients, fundoscopy were done.

Findings: The value of global longitidunal strain in hypertensive group and the healthy individuals were (%-18,81±1.96) and (%-22,40±1,55) respectively (p<0,001). In hypertensive group, regarding the relation between left ventricular geometry and GLS; in normal geometry group the GLS value was [%-19,66 (23,70-17.30)], in concentric remodelling group was [%-19,1 (25,70-15,70)], and concentric hypertrophy group was [%-18,16 (19,90-17,20)]. The relevance between left ventricle geometry and GLS was not

statistically significant(p=0,153). In hypertensive group, the GLS value of the individuals with diastolic dysfunction, and normal diastolic function was found to be (%-18,51±1,58) and (%-22,37±1,74) respectively. There was a significant statistical difference between these two subgroups(p<0,001). GLS value in patients with and without retinopathy was found to be %-18,33 (15,7-21,2) and %-21,74 (17,3-25,7) respectively. There was a significant statistical difference between these two subgroups (p=0,002).

Result: In this study a new echocardiographic imaging modality, STE derived GLS analysis of hypertensive patients revealed the relationship bewtween the subclinical systolic dysfunction, lowered GLS values and end organ damage. Moreover, the isolated diastolic dysfunction was found to be relevant with lowered GLS values, there may be an occult systolic dysfunction in these patients with diastolic diysfunction.

8. KAYNAKLAR

1- Altan Onat, Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon, TEKHARF çalışması 2009, bölüm 6 74-88

2- Abacı A, Oğuz A, Kozan Ö, Toprak N, Şenocak H, Değer N, Şahin M, Sur H, Fici F, Erol Ç: Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study). J Hum Hypertens 2006; 20:355-61

3- Singh M, Mensah GA, Bakris G Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. Cardiology Clinics. 2010 Nov;28(4):545-59

4- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Apr;23(4):351-69

5- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2006; **47:** 789 – 793

6- Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. Am J Cardiol 2008; **102:** 87 – 91.

7- Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Kalyoncu U, Karadag O, Hayran M, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. Echocardiography 2008; **25:** 191 – 197.

8- Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. Eur J Echocardiogr 2007; **8:** 213 – 221.

9- Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmbhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. Ultrasound Med Biol 2008; **34:** 208 – 214.

10- Mori K, Hayabuchi Y, Inoue M, Suzuki M, Sakata M, Nakagawa R, et al. Myocardial strain imaging for early detection of cardiac involvement in

patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. Echocardiography 2007; **24:** 598 – 608.

11- Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2009; **54:** 618 – 624

12- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 289:2560, 2003

13- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 115:2761, 2007.

14- Ronald G. Victor: Chapter 45 Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine 935-953, 2011.

15- Crawford Kardiyoloji 1. Baskı 2. Cilt, Micheal Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3: Hipertansif Kalp Hastalığı, Sayfa: 1.1-11.16.

16- Adrogue HJ, Madias NE: Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. N Engl J Med 356:1966, 2007.

17- McEniery CM, Yasmin, WallADE S, et al: Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. Hypertension 46:221, 2005

18- Franklin SS, Pio JR, Wong ND, et al: Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: The Framingham Heart Study. Circulation 111:1121, 2005.

19- Franklin SS: Hypertension in older people: Part 1: Journal of Clinical Hypertension (Greenwich) 8:444, 2006.

20- Triel B, Weder AB. Genes for essential hypertension: hype, help, or hope? J Clin Hypertens (Greenwich) 2000;2:187-93.

21- Slocks P. A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. Ann Eugen 1930;4:49-62.

22- Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell 2001;104:545-56

23- Luft FC. Geneticism of essential hypertension. Hypertension 2004;43:1155-9
24- Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. Lancet 1994;344:169-71.
25- Pausova Z, Tremblay J, Harriet P. Gene-environment interactions in hypertension. Curr Hypertens Rep 1999;1:42-50.
26- Sims J, Hewitt JK, Kelly KA, et al. Familial and individual influences on blood pressure. Acta Genet Med Gemellol (Roma) 1986;35:7-21.
27- Sing CF, Boerwinkle E, Turner ST. Genetics of primary hypertension. Clin Exp Hypertens A 1986;8:623-51.
28- Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. Lancet 1994;344:169-71
29- Stamler J, Rose G, Elliott P, et al. Findings of the International Cooperative INTERSALT Study. Hypertension 1991;17(Suppl):9-15.
30- Luft FC, Miller JZ, Weinberger MH, et al. Genetic influences on the response to dietary salt reduction, acute salt loading, or salt depletion in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1988;12(Suppl 3):49-55.
31- Sallout B, Walker M. The fetal origin of adult diseases. J Obstet Gynaecol 2003;23:555-60.
32- Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. N Engl J Med 2003;348:101-8
33- Whelton PK, He J, Cutler JA, et al. Effects of oral potassium on blood pressure. Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. JAMA 1997; 277:1624-32.
34- Campese VM. Calcium, parathyroid hormone, and blood pressure. Am J Hypertens 1989;2:34S-44S.
35- Rahmouni K, Correia ML, Haynes WG, et al. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. Hypertension 2005;45:9-14.
36- Lauer MS, Okin PM, LarsonMG, et al. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the Framingham Heart Study. Circulation 1996;93:1520-6.
37- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med 1972;52:584-94.
38- Juliti S, Schork MA. Predictors of hypertension. Ann N Y Acad Sci 1978;304:38-58

39- Grassi G, Mancia G. Hyperadrenergic and labile hypertension. In: Lip GH, Hall J, editors. Comprehensive hypertension. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. p. 719-26.
40- Muirhead EE. Renal vasodepressor mechanisms: the medullipin system. J Hypertens 1993;5:S53-8.
41- Grassi G. Renin-angiotensin-sympathetic crosstalks in hypertension: reappraising the relevance of peripheral interactions. J Hypertens 2001;19: 1713-6.
42- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. Effects of chronic ADE inhibition on sympathetic nevre traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. Circulation 1997;96:1173-9.
43- Erdos EG. Angiotensin I converting enzyme and the changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. Hypertension 1990;16:363-70.
44- Chung O, Stoll M, Unger T. Physiologic and pharmacologic implications of AT1 versus AT2 receptors. Blood Press Suppl 1996;2:47-52.
45- Zimmerman BG, Sybertz EJ, Wong PC. Interaction between sympathetic and renin-angiotensin system. J Hypertens 1984;2:581-7.
46- Touyz RM. The role of angiotensin II in regulating vascular structural and functional changes in hypertension. Curr Hypertens Rep 2003;5: 155-64.
47- Burns KD, Li N. The role of angiotensin IIstimulated renal tubular transport in hypertension. Curr Hypertens Rep 2003;5:165-71.
48- Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. Blood Press 2003;12:70-88.
49- Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: aunifying hypothesis. Hypertension 2001;37:1047-52.
50- Chung O, Stoll M, Unger T. Physiologic and pharmacologic implications of AT1 versus AT2 receptors. Blood Press Suppl 1996;2:47-52.
51- Kaschina E, Unger T. Angiotensin AT1/AT2 receptors: regulation, signalling and function. Blood Press 2003;12:70-88.
52- Hannan RE, Widdop RE. Vascular angiotensin II actions mediated by angiotensin II type 2 receptors. Curr Hypertens Rep 2004;6:117-23.
53- Widdop RE, Jones ES, Hannan RE, et al. Angiotensin AT2 receptors: cardiovascular hope or hype? Br J Pharmacol 2003;140:809-24.

54- McCarey RM, Wang ZQ, Siragy HM. Update: role of the angiotensin type-2 (AT(2)) receptor in blood pressure regulation. Curr Hypertens Rep 2000;2: 198-201.

55- Julius S. Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. Am Heart J 1988;116:611-6

56- Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, et al. Effect on aging on plasma renin and aldosterone in normal man. Kidney Int 1975;8: 325-33.

57- Price DA, Fisher ND. The renin-angiotensin system in blacks: active, passive, or what? Curr Hypertens Rep 2003;5:225-30.

58- Sealey JE, Blumenfeld JD, BellGM, et al. Onthe renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstrictionvolume relationship. J Hypertens 1988;6:763-77

59- Folkow B. Physiological aspects of primary hypertension. Physiol Rev 1982;62:347-504.

60- Berk BC, Vekshtein V, Gordon HM, et al. Angiotensin H-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. Hypertension 1989;13:305-14.

61- Naftilan A, Pratt R, Dzau V. Induction of c-fos, C-myc and PDGF A-chain gene expressions by angiotensin II in cultured vascular smooth muscle cells. J Clin Invest 1989;83:1419-24

62- Gibbons GH. Mechanisms of vascular remodeling in hypertension: role of autocrine-paracrine vasoactive factors. Curr Opin Nephrol Hypertens 1995;4:189-96.

63- Pollman MJ, Yamada T, Horiuchi M, et al. Vasoactive substances regulate vascular smooth muscle cell apoptosis. Countervailing influences of nitric oxide and angiotensin II. Circ Res 1996;79:748-56

64- Dzau VJ. The role of mechanical and humoral factors in growth regulation of vascular smooth muscle and cardiac myocytes. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993;2:27-32.

65- Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur J Clin Invest 2002;32(Suppl 3):14-23

66- Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:447-52.

67- Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb 2004;24:29-33.

68- Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, et al. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. Diabet Med 2003; 20:255-68

69- Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homo-grafts in setting chronic blood pressure levels in rats. Circ Res 1975;36:692-6.

70- Alam S, Johnson AG. A meta-analysis of randomised controlled (trials (RCT))among healthy normotensive and essential hypertensive elderly patients to determinem the effect of high salt (NaCl) diet of blood pressure. J Hum Hypertens 1999;13:367-74 ,79

71- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996;275:1590-7

72- Weinberger MH, Fineberg NS. Sodium and volume sensitivity of blood pressure age and pressure change over time. Hypertension 1991;18:67-71.

73- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al: European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: A summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. J Hypertens 26:1505, 2008.

74- Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al: Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. J Cardiovasc Nurs 23:299, 2008.

75- Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al: Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: The Dublin outcome study. Hypertension 46:156, 2005

76- Messerli FH, Williams B, Ritz E: Essential hypertension. Lancet 370:591, 2007.

77- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of

Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 28:1462, 200.

78- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, et al: Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. Circulation 115:2761, 2007

79- Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al: Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 48:833, 2006.

80- Palatini, P. Penzo, M., Bongiovı`, S., Canali, C. And Pessina, A.C. (1991) Role of ophthalmoscopy in the evaluation of the hypertensive patient: a problem revisited. Cardiologia 36: 713–722.

81- Dimmit, S.B., West, J.N., Eames, S.M., Gibson, J.M.,Gosling, P. and Litler, W.A. (1989) Usefulness of ophthalmoscopy in mild to moderate hypertension. Lancet 1: 1103–1106.

82- Kannel WB, Vasan RS, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? Hypertension 2003;42(4):453-6.

83- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Agespecific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360(9349):1903-13.

84- Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncuomplicated essential hpertension . Ann İntern med 1991; 114:345-52

85- Sugden PH. Mechanotransduction in cardiomyocyte hypertrophy. Circulation 2001;103(10): 1375-7

86- Baines CP, Molkentin JD. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. J Mol Cell Cardiol 2005;38(1):47-62.

87- Weber KT. Fibrosis and hypertensive heart disease. Curr Opin Cardiol 2000;15(4):264-72.

88- Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. J Clin Invest 2007; 117(3):568-75.

89- Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1988;108(1):7-13.

90- Kannel WB, Dannenberg AL, Abbott RD. Unrecognized myocardial infarction and hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1985;109(3 Pt 1):581-5.

91- Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996;275(20):1557-62

92- Butler J, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, et al. Incident heart failure prediction in the elderly: the health ABC heart failure score. Circ Heart Fail 2008;1(2):125-33.

93- Lloyd-Jones D, Larson M, Leip E, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation 2002;106(24): 3068-72.

94- World Health Report. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2002.

95- Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981;63(6):1391-8.

96- Woythaler JN, Singer SL, Kwan OL, et al. Accuracy of echocardiography versus electrocardiography in detecting left ventricular hypertrophy: comparison with postmortem mass measurements. J Am Coll Cardiol 1983;2(2):305-11

97- Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. Am Heart J. 1949;37:161–186.

98- Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. Circulation (1987)**75** (3): 565–72.

99- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of

Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005;18(12):1440-63.

100- Qin JX, Jones M, Travaglini A, et al. The accuracy of left ventricular mass determined by real-time three-dimensional echocardiography in chronic animal and clinical studies: a comparison with postmortem examination and magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2005;18(10): 1037-43.

101- Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time threedimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with twodimensional and m-mode measurements. J Am Soc Echocardiogr 2008;21(9):1001-5

102- Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imagingethe Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am Heart J 2006;151(1): 109-14

103- Raman SV, Shah M, McCarthy B, et al. Multidetector row cardiac computed tomography accurately quantifies right and left ventricular size and function compared with cardiac magnetic resonance. Am Heart J 2006;151(3):736-44.

104- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001;38:2101-2113.)

105- European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. European Heart Failure 1998;19:990-1003.

106- Khan A, Moe GW, Nili N, Rezaei E, Eskandarian M, Butany J, Strauss BH. The cardiac atria are chambers of active remodeling and dynamic collagen turnover during evolving heart failure. Journal of the American College of Cardiology, 2004;43:68-76.

107- Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Risks for atrial fibrillation and congestive heart failure in patients >/=65 years of age with abnormal left ventricular diastolic relaxation. American Journal of Cardiology, 2004;93:54-58

108- Wahr PA, Michele DE, Metzger JM Parvalbumin gene transfer corrects diastolic dysfunction in diseased cardiac myocytes. proceedings of the national academy of sciences (U.S.), 1999;96:11982-11985.

109- Ebashi S. Excitation-contraction coupling and the mechanism of muscle contraction. Annual Review of Physiology, 1991;53:1-16.

110- Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR, Sys SU. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. Circulation research, 1988;62:358-366, 12

111- Weiss JL, Frederiksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. Journal of Clinical Investigation, 1976;58:751-760.

112- Hasenfuss G. Calcium pump overexpression and myocardial function. Implications for gene therapy of myocardial failure. Circulation Research,1998;83:966-968

113- Cain BS, Meldrum DR, Joo KS, Wang JF, Meng X, Cleveland JC Jr, Banerjee A, Harken AH Human SERCA2a levels correlate inversely with age in senescent human myocardium Journal of American College of Cardiology, 1998;32:458-467

114- Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. Journal of the American College of Cardiology, 2001;37:278-285.

115- Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. J Am Soc Echocardiogr 1997;10:271-91.

116- Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, Seward JB, Tajik AJ. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. J Am Soc Echocardiogr 2004;17: 428-31.

117- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1988;12:426-40.

118- Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. J Am Coll Cardiol 1990;15:1288-95-47

119- Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1997;30:459-67.

120- Appleton CP. Hemodynamic determinants of Doppler pulmonary venous flow velocity components: new insights from studies in lightly sedated normal dogs. J Am Coll Cardiol 1997;30:1562-74.-60

121- Smiseth OA, Thompson CR, Lohavanichbutr K, Ling H, Abel JG, Miyagishima RT, et al. The pulmonary venous systolic flow pulse—its origin and relationship to left atrial pressure. J Am Coll Cardiol 1999;34:802-9.

122- Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, Tajik AJ. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. Circulation 1990;81:1488-97.

123- Keren G, Bier A, Sherez J, Miura D, Keefe D, LeJemtel T. Atrial contraction is an important determinant of pulmonary venous flow. J Am Coll Cardiol 1986;7:693-5.

124- Kuecherer HF, Muhiudeen IA, Kusumoto FM, Lee E, Moulinier LE, Cahalan MK, et al. Estimation of mean left atrial pressure from transesophageal pulsed Doppler echocardiography of pulmonary venous flow. Circulation 1990;82:1127-39.

125- Yamamuro A, Yoshida K, Hozumi T, Akasaka T, Takagi T, Kaji S, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary capillary wedge pressure in patients with acute myocardial infarction by deceleration time of pulmonary venous flow velocity in diastole. J Am Coll Cardiol 1999;34:90-4.

126- Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 1997;30:1819-26.

127- Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. J Am Coll Cardiol 1993;21:1687-96..66

128- Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. 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;22:1972-82.

129- Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of pulmonary venous flow in healthy subjects and in patients with heart disease. J Am Soc Echocardiogr 1991;4:379-92

130- Poulsen SH, Jensen SE, Gotzsche O, Egstrup K. Evaluation and prognostic significance of left ventricular diastolic function assessed by Doppler echocardiography in the early phase of a first acute myocardial infarction. Eur Heart J 1997;18:1882-9.

131- Dini F, Michelassi C, Micheli G, Rovai D. Prognostic value of pulmonary venous flow Doppler signal in left ventricular dysfunction: contribution of the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow at atrial contraction. J Am Coll Cardiol 2000;36:1295-302.

132- Dini FL, Dell'Anna R, Micheli A, Michaelassi C, Rovai D. Impact of blunted pulmonary venous flow on the outcome of patients with left ventricular systolic dysfunction secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 2000;85:1455-60.

133- Courtois M, Kovács SJ Jr, Ludbrook PA. Transmitral pressure-flow velocity relation. Importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole.circulation, 1988;78:661-671

134- - Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, Dubois-Rande JLLeft ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. Journal of the American College of Cardiology, 1992;20:420-432

135- Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. Journal of the American College of Cardiology,2000;35:201-208

136- Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, Teranishi J, Onozuka H, Takagi C, Makita Y, Matsuo H, Kusuoka H, Kitabatake A. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. Journal of the American College of Cardiology,1996;27:365-371

137- De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, van der Aa RP, Cramer MJ. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. the european journal of heart failure, 2005;7:19-28.

138- Brun P, Tribouilloy C, Duval AM, Iserin L, Meguira A, Pelle G, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. J Am Coll Cardiol 1992;20: 420-32.

139- Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. J Am Coll Cardiol 1997;29:448-54.

140- Sessoms MW, Lisauskas J, Kovács SJ. The left ventricular color M-mode Doppler flow propagation velocity V(p): in vivo comparison of alternative methods including physiologic implications. J Am Soc Echocardiogr 2002;15:339-48.

141- Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, Thomas JD. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. Journal of the American College of Cardiology,2000;35:201-208.

142- Møller JE, Poulsen SH, Søndergaard E, Egstrup K. Preload dependence of color M-mode Doppler flow propagation velocity in controls and in patients with left ventricular dysfunctionjournal of american society of echocardiography, 2000;13:902-909.

143- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. Am J Cardiol 2003;91:780-4.

144- Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2001;14:1143-52.

145- Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997;30:1527-33.

146- Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. Am J Cardiol 2003;91:780-4.92.

147- Nagueh SF, Rao L, Soto J, Middleton KJ, Khoury DS. Haemodynamic insights into the effects of ischaemia and cycle length on tissue Doppler derived mitral annulus diastolic velocities. Clin Sci (Lond) 2004;106: 147-54.

148- Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function journal of american society of echocardiography, 2004;17:353-360.

149- Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler.Journal of the American College of Cardiology, 2001;37:278-285.

150- Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. J Am Coll Cardiol 2000;36:1664-9.

151- Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. Circulation 2005;111:3281-9.

152- Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Noninvasive assessment of LV relaxation using continuous wave Doppler aortic regurgitant velocity curve: its comparative value to the mitral regurgitation method. Circulation 1995;91:192-200.

153- Honda Y, Yokota Y, Yokoyama M. Evaluation of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of aortic regurgitation: noninvasive measurement of left ventricular negative dP/dt and time constant. Clin Cardiol 1996;19:709-15.

154- Nishimura RA, Schwartz RS, Tajik AJ, Holmes DR Jr. Noninvasive measurement of rate of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography: validation with simultaneous cardiac catheterization. Circulation 1993;88:146-55.

155- Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. Circulation 2005;112:2157-62.

156- Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. Circulation 2003;107:2120-6.

157- Pislaru C, Bruce CJ, Anagnostopoulos PC, Allen JL, Seward JB, Pellikka PA, et al. Ultrasound strain imaging of altered myocardial stiffness: stunned versus infarcted reperfused myocardium. Circulation 2004; 109:2905-10.

158- Park TH, Nagueh SF, Khoury DS, Kopelen HA, Akrivakis S, Nasser K, et al. impact of myocardial structure and function postinfarction on diastolic strain measurements: implications for assessment of myocardial viability. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:H724-31

159- Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. J Am Coll Cardiol 2002;39:1531-7.

160- Kato T, Noda A, Izawa H, Nishizawa T, Somura F, Yamada A, et al. Myocardial velocity gradient as a noninvasively determined index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2003;42:278-85.

161- Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. Circulation 2007;115:1376-83

162- Wang J, Khoury DS, Thohan V, Torre-Amione G, Nagueh SF. Global diastolic strain rate for the assessment of left ventricular relaxation and filling pressures. Circulation 2007;115:1376-83.

163- Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. Echocardiography 2007;24:723–31.

164- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2005;18: 1440–63.

165- Reant P, Labrousse L, Lafitte S, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. J Am Coll Cardiol 2008;51:149 – 57.

166- Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. Circulation 2002;106:50-6.

167- Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, GarciaMJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. Biomed Sci Instrum 2000; 36:197-202

168- Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:630-3.

169- Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. JAm Soc Echocardiogr 2004;17:1021-9.

170- Kaluzynski K, Chen X, Emelianov SY, Skovoroda AR, O'Donnell M. Strain rate imaging using two-dimensional speckle tracking. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2001;48:1111-23.

171- D'Hooge J, Konofagou E, Jamal F, Heimdal A, Barrios L, Bijnens B, et al. Two-dimensional ultrasonic strain rate measurement of the human heart in vivo. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2002;49:281-6.

172- Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. Circulation 2007;116: 2597-609.

173- D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. Eur J Echocardiogr 2000;1: 154-70.

174- Yip G, Abraham T, Belohlavek M, Khandheria BK. Clinical applications of strain rate imaging. J Am Soc Echocardiogr 2003;16:1334-42.

175- Covell JW. Tissue structure and ventricular wall mechanics. Circulation 2008;118:699-701.

176- Sengupta PP, Tajik AJ, Chandrasekaran K, Khandheria BK. Twist mechanics of the left ventricle: principles and application. JACC Cardiovasc Imaging 2008;1:366-76.

177- Korinek J, Wang J, Sengupta PP, Miyazaki C, Kjaergaard J, McMahon E, et al. Two-dimensional strain—a Doppler-independent ultrasound method for quantitation of regional deformation: validation in vitro and in vivo. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:1247-53.

178- Toyoda T, Baba H, Akasaka T, Akiyama M, Neishi Y, Tomita J, et al. Assessment of regional myocardial strain by a novel automated tracking system from digital image files. J Am Soc Echocardiogr 2004;17:1234-8.)

179- Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, Shiota T, Popovic ZB, Martin- Miklovic MG, et al. Measurement of ventricular torsion by two dimensional ultrasound speckle tracking imaging. J Am Coll Cardiol 2005;45:2034-41.

180- Roes SD, Mollema SA, Lamb HJ, van derWall EE, de Roos A, Bax JJ. Validation of echocardiographic two-dimensional speckle tracking longitudinal strain imaging for viability assessment in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction and comparison with contrastenhanced magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2009;104:312-7.

181- Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2006; 97:1661-6.

182- Oxborough D, Batterham AM, Shave R, Artis N, Birch KM, Whyte G, et al. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (epsilon) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? Eur J Echocardiogr 2009;10: 677-82

183- Becker M, Bilke E, Kuhl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. Heart 2006;92:1102-8.

184- Bansal M, Cho GY, Chan J, Leano R, Haluska BA, Marwick TH. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1318-25.

185- Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, Lindberg H, Smith HJ, Smevik B, et al. Contraction pattern of the systemic right ventricle shift from longitudinal to circumferential shortening and absent global ventricular torsion. J Am Coll Cardiol 2007;49:2450-6.

186- Reali M. Regional right ventricular myocardial strain by echocardiographic speckle tracking distinguishes clinical and hemodynamic RV dysfunction in pulmonary hypertension. J Card Fail 2008;14:S18.

187- Gustafsson U, Lindqvist P, Waldenstrom A. Apical circumferential motion of the right and the left ventricles in healthy subjects described with speckle tracking. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1326-30.

188- Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N, Hashimoto A, Uno K, Nakata T, et al. Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:729-36.

189- Sirbu C, Herbots L, D'Hooge J, Claus P, Marciniak A, Langeland T, et al. Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: a study in normal subjects. Eur J Echocardiogr 2006;7:199-208.

190- Quintana M, Lindell P, Saha SK, del Furia F, Lind B, Govind S, et al. Assessment of atrial regional and global electromechanical function by tissue velocity echocardiography: a feasibility study on healthy individuals. Cardiovasc Ultrasound 2005;3:4

191- Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. J Am Soc Echocardiogr 2009;22:299-305.

192- Choi JO, Cho SW, Song YB, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. Eur J Echocardiogr 2009;10:695-701.

193- Jurcut R, Pappas CJ, Masci PG, Herbots L, Szulik M, Bogaert J, et al. Detection of regional myocardial dysfunction in patients with acute myocardial infarction using velocity vector imaging. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:879-86.
3

194- Bertini M, Mollema SA, Delgado V, Antoni ML, Ng AC, Holman ER, et al. Impact of time to reperfusion after acute myocardial infarction on myocardial damage assessed by left ventricular longitudinal strain. Am J Cardiol 2009;104:480-5.

195- Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:262-7.

196- Helle-Valle T, Remme EW, Lyseggen E, Pettersen E, Vartdal T, Opdahl A, et al. Clinical assessment of left ventricular rotation and strain: a novel approach for quantification of function in infarcted myocardium and its border zones. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2009;297:H257-67.

197- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. Clin Sci (Lond) 2007;113:287-96.

198- Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. J Am Coll Cardiol 2006;48:2026-33.

199- Delgado V, Mollema SA, Ypenburg C, Tops LF, van der Wall EE, Schalij MJ, et al. Relation between global left ventricular longitudinal strain assessed with novel automated function imaging and biplane left ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:1244-50.

200- Takeuchi M, Nishikage T, Nakai H, Kokumai M, Otani S, Lang RM. The assessment of left ventricular twist in anterior wall myocardial infarction using two-dimensional speckle tracking imaging. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:36-44.

201- Gjesdal O, Hopp E, Vartdal T, Lunde K, Helle-Valle T, Aakhus S, et al. Global longitudinal strain measured by two-dimensional speckle tracking echocardiography is closely related to myocardial infarct size in chronic ischaemic heart disease. Clin Sci (Lond) 2007;113:287-96.

202- Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine

stress echocardiography: an angiographic correlation. Eur Heart J 2007;28:1765-72.

203- Ishii K, Imai M, Suyama T, Maenaka M, Nagai T, Kawanami M, et al. Exercise- induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? J Am Coll Cardiol 2009;53:698-705.

204- Winter R, Jussila R, Nowak J, Brodin LA. Speckle tracking echocardiography is a sensitive tool for the detection of myocardial ischemia: a pilot study from the catheterization laboratory during percutaneous coronary intervention. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:974-81.

205- BlondheimDS, Kazatsker M, Friedman Z, Lysyansky P, Meisel SR, Asif A, et al. Effect of medical therapy for heart failure on segmental myocardial function in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007; 99:1741-4.

206- Han W, Xie MX, Wang XF, Lu Q, Wang J, Zhang L, et al. Assessment of left ventricular torsion in patients with anterior wall myocardial infarction before and after revascularization using speckle tracking imaging. Chin Med J (Engl) 2008;121:1543-8.

207- .Iwahashi N, Nakatani S, Kanzaki H, Hasegawa T, Abe H, Kitakaze M. Acute improvement in myocardial function assessed by myocardial strain and strain rate after aortic valve replacement for aortic stenosis. J Am Soc Echocardiogr 2006;19:1238-44.

208- Bauer F, Mghaieth F, Dervaux N, Donal E, Derumeaux G, Cribier A, et al. Preoperative tissue Doppler imaging differentiates beneficial from detrimental left ventricular hypertrophy in patients with surgical aortic stenosis. A postoperative morbidity study. Heart 2008;94:1440-5.

209- Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, Gentile F, Sengupta PP. Management of asymptomatic severe aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 2008;52:1279-92.

210- Baggish AL, Yared K,Wang F,Weiner RB, HutterAM Jr., PicardMH, et al. The impact of endurance exercise training on left ventricular systolic mechanics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008;295:H1109-16.

211- Stefani L, Toncelli L, Di Tante V, VonoMC, Cappelli B, Pedrizzetti G, et al. Supernormal functional reserve of apical segments in elite soccer players: an

ultrasound speckle tracking handgrip stress study. Cardiovasc Ultrasound 2008;6:14. .

212- Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Real-time evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. Cardiovasc Ultrasound 2009;7:17.

213- George K, Shave R,Oxborough D, Cable T, Dawson E, Artis N, et al. Left ventricular wall segment motion after ultra-endurance exercise in humans assessed by myocardial speckle tracking. Eur J Echocardiogr 2009;10:238-43.

214- Chen J, Cao T, Duan Y, Yuan L, Wang Z. Velocity vector imaging in assessing myocardial systolic function of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Can J Cardiol 2007;23:957-61.

215- Kang SJ, Lim HS, Choi BJ, Choi SY, Hwang GS, Yoon MH, et al. Longitudinal strain and torsion assessed by two-dimensional speckle tracking correlate with the serum level of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, a marker of myocardial fibrosis, in patients with hypertension. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:907-11.

216- Han W, Xie M,Wang X, Lu Q. Assessment of left ventricular global twist in essential hypertensive heart by speckle tracking imaging. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008;28:114-7.

217- Palmieri V, Russo C, Palmieri EA, Pezzullo S, Celentano A. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009;10:745-52.

218- Shivu GN, Abozguia K, Phan TT, Ahmed I,Weaver R, Narendran P, et al. Increased left ventricular torsion in uncomplicated type 1 diabetic patients: the role of coronary microvascular function. Diabetes Care 2009;32:1710-2.

219- Ma H, Xie M, Wang J, Lu Q, Wang X, Lu X, et al. Ultrasound speckle tracking imaging contributes to early diagnosis of impaired left ventricular systolic function in patients with type 2 diabetes mellitus. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2008;28:719-23.

220- Ng AC, Delgado V, Bertini M, van der Meer RW, Rijzewijk LJ, Shanks M, et al. Findings from left ventricular strain and strain rate imaging in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Cardiol 2009;104:1398-401.

221- Xie F, Zhou Q, Zhou Z, Xu G, Guan H, Liu F. Evaluation of subclinical left ventricular systolic and diastolic function with velocity vector imaging in patients with latent autoimmune diabetes in adults Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2009;34:1017-22.

222- Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, Lang RM, Otsuji Y. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. Eur J Echocardiogr 2009;10:926-32.

223- Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. Am Heart J 2009;158:294-301

224- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from American society of echocardiography's guidelines and standard committee and the chamber quantification writing group, developed in conjuction with the European association of echocardiography, a branch of the European society of cardiology. J Am Soc Echocardiogr 18:1440–1463

225- Devereux RB, Roman MJ (1995) Evaluation of cardiac and vascular structure by echocardiography and other noninvasive techniques. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) Hypertension: pathophysiology, diagnosis, treatment. Raven Pres, New York, pp 1969–1985

226- Keith NM, Wagener HP (1974) Barker NW: some different types of essential hypertension: their course and prognosis.Am J Med Sci 268:336–345

227- Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, Herregods MC, Staessen JA (2008) Left ventricular strain and strain rate in a general population. Eur Heart J 29:2014–2023

228- Hare JL, Brown JK, Marwick TH (2008) Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. Am J Cardiol 102: 87–91.

229- Ahmet Kaya Bilge, Dursun Atilgan, Imran Onur, Burak Pamukcu, Mustafa Ozcan, Kamil Adalet. Relationship between left ventricular hypertrophy, hypertensive retinopathy, microalbuminuria and echocardiographic modalities in

newly diagnosed hypertensive patients. Int J Cardiovasc Imaging (2010) 26:405–412

230- Roland E Schmieder, End Organ Damage In Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2010 December; 107(49): 866–873.

231- Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle Circulation Journal Official Journal of the Japanese Circulation Society2012;76(7):1550-5.

232- Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction Journal of Cardiac Failure. 2009 Nov;15(9):782-9

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Başhekimliği

KOD NO	:	FR/4.2-18
REV. NO	:	00
REV. TAR.	:	--

Sayı : Bl04ISM434.5919.090.07/ 8213 Tarih 17.05./2012
Konu : Etik Kurul Kararı

Doç.Dr.Nilüfer EKŞİ DURAN
Maltepe Üniversitesi Kardiyoloji ABD

Hastanemiz Başhekimliğine sunmuş olduğunuz **"Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonları Korunmuş Hipertansif Hastalarda End-Organ Hasarının 2 Boyutlu Speckle Tracking (Global Strain-AFI) Yöntemi ile Predikte Edilmesi"**konulu çalışmanız 08.05.2012 tarihli etik kurul toplantısında görüşülmüş olup, Hastanemiz Etik Kurulunun tanımladığı ve uyguladığı formata uygun olduğuna **2012.2/16(#)** karar numarası ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize ve gereğini rica ederim.

Doç.Dr.Ali Metin ESEN
Başhekim