

T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**YENİ TANI EVRE 1 HİPERTANSİFLERDE SOL ATRİYUM
FONKSİYONLARI, P DALGA DİSPERSİYONU VE ATRİYAL İLETİ
ÜZERİNE NEBİVOLOL VE VALSARTANIN ETKİSİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burak ALTUN

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Ahmet AKÇAY

KAHRAMANMARAŞ-2009

	Sayfa no
İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
KISALTMALAR	X
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1 Hipertansiyon Tanımı	2
2.2 Hipertansiyonun Epidemiyolojisi	4
2.3 Hipertansiyonda Genetik	4
2.4 Hipertansiyon Etiyolojisi	5
2.5 Hipertansiyonun Komplikasyonları	5
2.6 Hipertansiyonun Mekanizmaları	7
2.7 Hipertansiyon Tedavisi	7
2.8 Hipertansiyon ve Sol Atriyum Fonksiyonları	12
2.9 Hipertansiyonda Aritminin Değerlendirilmesi ve Anlamı	13
3.1 Atriyal fibrilasyon	13
3.2 Atriyal fibrilasyonun tanımı ve sınıflandırılması	16
3.3 Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi	19
3.4 Atriyal Fibrilasyonda Komplikasyonlar ve Mortalite	19
3.5 Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi	20

3.6	Klinik değerlendirme	23
3.7	Atriyal fibrilasyonun tedavisi	23
	3.7.1. Tromboembolizmin önlenmesi	24
	3.7.2. Ventrikül hızı kontrolü	27
	3.7.3. Kardiyoversiyon	27
3.8	Atriyal Fibrilasyon Gelişme ve/veya Nüksünün Belirleyicileri	
	3.8.1. P Dalga Dispersiyonu	28
	3.8.2. Atriyal elektromekanik İleti (PA mesafesi)	29
	3.8.3. Oksidatif Stres	29
	3.8.4. Renin Anjiotensin Aldesteron Sistemi	29
4.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
5.	BULGULAR	32
6.	TARTIŞMA	38
7.	SONUÇ	42
8.	KAYNAKLAR	43

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgisi, deneyimi, meslek sevgisi, azmi ile örnek olan, eğitimimde büyük emeği olan kıymetli hocam Prof. Dr. Cemal TUNCER'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süre since değerli bilgi ve deneyimleriyle eğitimime olan katkıları ile tez çalışmamdaki yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Yard. Doç. Dr. Gürkan ACAR ve Yrd. Doç. Ahmet AKÇAY' a teşekkürlerimi sunarım. İhtisasım süresince bana bilgi, deneyim ve becerilerini aktaran kıymetli hocalarım Doç. Dr. Aytekin GÜVEN, Doç. Dr. Gülizar SÖKMEN, Yrd. Doç. Dr. Abdullah SÖKMEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel bir uyum içinde birlikte çalıştığım çalışma arkadaşlarım Dr. Ekrem AKSU, Dr. Hakan ÖNCEL, Dr. Arif SÜNER, Dr. Murat KÖLEOĞLU, Dr. Sedat KÖROĞLU, Dr. Sıla YALÇINTAŞ, Dr. Alper Buğra NACAR, Dr. Hakan KAYA ve Dr. Eren CABİOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman yanımda olan sevgili eşim Mehzat ALTUN'a ve biricik kızım Bade'ye teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 18 yaş ve üzeri erişkinler için ESC 2007 kan basıncı sınıflaması

Tablo 2. Anti hipertansif tedavi, duruma göre tercih edilen ilaçlar

Tablo 3. Atriyal fibrilasyonun sınıflandırılması

Tablo 4. Atriyal fibrilasyonun kalp ve kalp dışı nedenleri

Tablo 5. Atriyal fibrilasyon tedavi seçenekleri

Tablo 6. Atriyal fibrilasyon hastalarında antitrombotik tedavi

Tablo 7. Tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki ekokardiyografik parametreler

Tablo 8. Tedavi öncesi ve sonrası PDD, P maks ve atriyal ileti süreleri

Tablo 9. Tedavi öncesi ve sonrası SA volum ve mekanik fonksiyonları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basınç ölçümleri

ÖZET

YENİ TANI EVRE 1HİPERTANSİFLERDE SOL ATRİYUM FONKSİYONLARI, P DALGA DİSPERSİYONU VE ATRİYAL İLETİ ÜZERİNE NEBİVOLOL VE VALSARTANIN ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Burak ALTUN

Uzmanlık tezi, Kardiyoloji anabilim dalı

Tez danışmanı: Yard. Doç. Dr Ahmet AKÇAY

Hipertansiyon (HT), atriyal fibrilasyon (AF) gelişiminde önemli kardiyovasküler risk faktörlerindedir. Hipertansif hastalarda uzamış maksimum P dalga süresi (P maks) ve P dalga dispersiyonu (PDD) ile doku Doppler ile ölçülen atriyal ileti sürelerinde artış AF gelişmesini predikte eden önemli faktörlerden biri olarak kabul görmüştür. HT'nin sol atriyum (SA) fonksiyonlarını bozduğu çok iyi bilinmektedir.

Amaç: Çalışmamızın amacı; yeni tanı evre 1 HT hastalarında SA fonksiyonları, PDD ve atriyal ileti üzerine bir anjiyotensin reseptör blokleri olan valsartan ve bir beta bloker olan nebivololun etkisini karşılaştırmaktır.

Çalışma Yöntemi: Ek sistemik hastalığı olmayan toplam 60 yeni başlangıçlı hipertansif hasta çalışma için seçildi. Otuz hastaya nebivolol 5 mg (grup1), 30 hastaya valsartan 160 mg (grup 2) başlandı. Tüm hastalara tedavi öncesinde ve 3 aylık tedavi sonunda elektrokardiyografik ve doku Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. SA mekanik fonksiyonları ve PDD ve atriyal ileti üzerine valsartan ve nebivololün etkisi karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grubunda başlangıç kan basıncı, P maks süresi, PDD, atriyal ileti zamanları ve SA mekanik fonksiyonları benzerdi ($p>0,05$). 3 aylık tedavi sonunda her iki ilaçta da benzer oranda kan basıncı düşüşü sağlandı ($p>0,05$). Tedavi sonrası PDD ve atriyal ileti süreleri her iki grupta da azaldı, fakat valsartan grubundaki azalma ($p<0,001$), nebivolol grubuna göre ($p<0,01$) daha belirgindi ($p>0,05$). Sol atriyum fonksiyonlarında her iki grupta da anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Yeni başlangıçlı hipertansiflerde nebivolole göre valsartan ile PDD ve atriyal iletide daha fazla azalma görülmektedir. Valsartan ile tedavi edilen hipertansiflerde nebivolol ile tedavi edilenlere göre AF gelişme riski daha düşük olabilir.

Anahtar kelimeler: nebivolol, valsartan, P dalga dispersiyonu, SA fonksiyonları, atriyal ileti

ABSTRACT

THE COMPARATIVE EFFECTS OF NEBIVOLOL AND VALSARTAN ON, LEFT ATRIAL FUNCTIONS, P WAVE DISPERSION AND ATRIAL ELECTROMECHANICAL COUPLING IN NEWLY DIAGNOSED STAGE 1 HYPERTENSIVE PATIENTS

Dr. Burak ALTUN

Residency Thesis, Department of Cardiology

Supervisor: Assistance Prof. Dr. Ahmet AKÇAY

Hypertension (HT) is an important cardiovascular risk factor for development of atrial fibrillation (AF). Prolonged maximum P wave duration (Pmax) and P wave dispersion (PWD), and increased atrial electromechanical coupling time measured by tissue Doppler in hypertensive patients were accepted as an important factor for prediction of development of AF. It is well known that essential hypertension deteriorates left atrial (LA) functions.

Aim: The aim of this study is; to compare the effects of an angiotensin receptor blocker, valsartan, and beta blocker, nebivolol, on PWD, LA functions and atrial electromechanical coupling in newly diagnosed stage 1 hypertensive patients.

Methods: We enrolled 60 newly diagnosed stage 1 hypertensive patients who had no other systemic disease to the study, 30 patients received nebivolol 5 mg (group 1), 30 patients received valsartan 160 mg (group 2). Electrocardiogram and Doppler echocardiographic examination were evaluated before and 3 month after treatment, we compare the effects of valsartan and nebivolol on PWD, LA mechanical functions and atrial electromechanical coupling.

Results: Baseline blood pressure, P max, PDD, atrial electromechanical coupling and LA mechanical functions were similar in both groups ($p>0,05$). Both drugs

significantly reduced blood pressure to a similar degree 3 months after treatment ($p>0,05$). PWD and atrial electromechanical coupling were reduced in both groups after treatment, but valsartan group ($p<0,001$) was much greater than nebivolol group ($p<0,01$). The change in LA functions was not statistically significant ($p>0,05$).

Conclusion: Valsartan had a greater lowering effect than nebivolol on PWD and atrial electromechanical coupling. The risk of new episodes of AF could be lower with valsartan than nebivolol in hypertensive patients.

Keywords: nebivolol, valsartan, P wave dispersion, LA functions, atrial electromechanical coupling

KISALTMALAR

SA	: Sol Atriyum
EKG	: Elektrokardiyografi
Pmaks	: P maksimum
PDD	: P Dalga Dispersiyonu
HT	: Hipertansiyon
AF	: Atriyal fibrilasyon
ADEI	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
Ang II	: Anjiotensin II
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
JNC	: Joint National Committee
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetersizliği
SV	: Sol Ventrikül
BY	: Böbrek Yetersizliği
MI	: Miyokard Enfarktüsü
IVRT	: İzovolumik Gevşeme Zamanı
AV	: Atriyoventriküler

SVO	: Serebrovasküler Olay
E	: Erken Diyastolik Akım
A	:Atriyal kasılma sinyali
DT	: Deselerasyon Zamanı
Vmin	: Sol Atriyum Minimum Volumü
Vmaks	: Sol Atriyum Maksimum Volumü
Vp	: Sol Atriyum Presistolik Volumü
SAPBV	: Sol Atriyum Pasif Boşalma Volumü
SAPBF	: Sol Atriyum Pasif Boşalma Fraksiyonu
SAABV	: Sol Atriyum Aktif Boşalma Volumü
SAABF	: Sol Atriyum Aktif Boşalma Fraksiyonu
SATBV	:Sol Atriyum Total Boşalma Volumü
SATBF	: Sol Atriyum Total Boşalma Fraksiyonu

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), klinik pratiğimizde en sık karşılaşılan ritim bozukluklarından birisi olan atriyal fibrilasyon (AF) gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür (1). Hipertansif hastalarda meydana gelen sol ventrikül (SV) hipertrofisi ve diyastolik fonksiyon bozukluğu sol atriyumda (SA) hemodinamik ve yapısal değişikliklere, aynı zamanda AF etiolojisinde önemli yeri olan atriyal iletinin homojen olmayan yayılımına neden olabilir (2-3-5).

Atriyal ileti elektrofizyolojik çalışma ile, elektrokardiyografi (EKG) ile ve ekokardiyografi olarak değerlendirilebilmektedir (6-7). Yüzeysel EKG' de maksimum P dalga süresinden (Pmaks) minimum P dalga süresini (Pmin) çıkararak hesaplanan P dalgası dispersiyonunun (PDD) AF gelişme riski ve/veya nüksü için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8). Aynı zamanda yakın bir zamanda yayınlanan iki çalışmada doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen atrial ileti zamanının AF gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (9-10).

Atriyal fibrilasyon patofizyolojisinde oksidatif stres artışı ve renin anjiotensin aldesteron sisteminin önemli bir yeri vardır (11). Avrupa Hipertansiyon Derneği, 2007 yılında yayınladığı hipertansiyon kılavuzu, yeni AF insidansının anjiotensin reseptör blokeri kullanılması ile daha düşük olduğunu bildirmiştir (12-13).

Aynı zamanda yeni kuşak bir beta bloker olan nebivololün oksidatif stres parametrelerini azalttığı gösterilmiştir (14). SA, sol ventrikül atım volumüne önemli oranda destek olmaktadır, sol ventrikül dolumu ventriküler sistol esnasında SA depo fonksiyonu tarafından sağlanmakta ve erken diyastoldeki SA pasif kondüit fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu (normal sinüs ritmi korunmuşsa) ile sürdürülmektedir (15). Çok iyi bilinmektedir ki HT SA fonksiyonlarını bozar (16). Biz bu çalışmada bir ARB olan valsartan ve bir beta bloker olan nebivololün SA mekanik

fonksiyonları, PDD ve doku Doppler ile ölçülen atriyal ileti üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon Tanımı:

Sistolik kan basıncının devamlı >140 mmHg ve diyastolik kan basıncının >90mmHg olması veya antihipertansif gereksinimi hipertansiyon (HT) olarak tanımlanmaktadır.

Kan basıncı genel populasyon içinde tipik çan eğrisi dağılım gösterir. Çoklu Risk Faktörü Girişim Çalışması (MRFIT; Multiple risk Factor İntervention Trial) için taranan yaklaşık 350.000 erkek hastanın 22 yıllık takibinde de gözleendiği gibi, çeşitli basınç seviyeleri ile ilişkili kardiyovasküler mortalite açısından uzun süreli riskler, potansiyel tehlikeyi net olarak gösteren herhangi bir eşik olmaksızın tüm kan basıncı aralığı boyunca progresif biçimde yükselirler (17). Bu nedenle, HT tanımı biraz keyfidir ve genellikle uzun süreli riskin ikiye katlanması ile bağlantılı basınç seviyesi olarak alınır. Muhtemelen en iyi işlemsel tanım şudur: "uygulanan işlemin yararlarının (riskler ve maliyetler çıkarıldıktan sonra) işlem uygulanmaması durumundaki risklere ve maliyetlere (yararlar çıkarıldıktan sonra) ağır bastığı seviye. "

Tek bir hasta için, ölçümlerin çoğu, tedavi uygulanmaksızın ciddi oranda daha yüksek kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu bilinen bir seviyede olduğunda HT tanısı konmalıdır. Tablo 1 de ESC 2007 sınıflaması gösterilmektedir (18). Normalin üst sınırı kan basınçları 130-139 mm Hg sistolik ve 85-89 mm Hg diyastolik seviyelerin kabul edildiğine dikkat edilmelidir. Bu sınıflama zaman içinde kardiyovasküler olay riskindeki ciddi artışla ilişkili bir sınıflamadır (19). Bu yükselmiş risk altında JNC-7 raporu 120/80 ile 140/90 arasındaki seviyeleri "prehipertansiyon" olarak tanımlar (20). Bu nedenle, yüksek-normal sistolik veya diyastolik basınçların yüksek riskli olabileceği düşünölmeli ve mutlak hipertansiyon yönündeki ilerleyişin yavaşlatılması umuduyla daha sağlıklı alışkanlıkların izlenmesi önerilmelidir.

Tablo 1'de gösterilen kriterler, en az üç ay ara ile yapılan üç ölçüme dayanır. Bir hastanın olağan basınç seviyesini belirlemek için daha fazla ölçüm gerekebilir. Hipertansif olarak tanı kalsa bile 140/90 mm Hg'nin üzerinde olağan seviyelere sahip tüm bireylere ilaç tedavisi uygulanması gerekmemeyle birlikte hepsinin çeşitli yaşam tarzı düzenlemelerine uymaları önerilmelidir.

Tablo 1: 18 yaş ve üzeri erişkinler için ESC 2007 kan basıncı sınıflaması

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimum	< 120	ve	< 80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek- Normal	130- 139	ve/veya	85-89
Hipertansiyon			
1.derece	140-159	ve/veya	90-99
2.derece	160-179	ve/veya	100-109
3.derece	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik HT	>140	ve	<90

HT: Hipertansiyon

2.2 Epidemiyoloji:

HT major morbidite ve mortaliteye yol açan ciddi bir sağlık problemidir. Tüm dünyada yetişkin ölümlerinin % 6 sinden sorumludur. HT'nin günümüzdeki tanımı eşik değerin üzerindeki kan basıncında kardiyovasküler olaylarda artmış risk üzerine kurulmuştur, ancak yüksek tansiyon ve normal kan basıncı arasındaki çizgi kararlaştırılamamıştır ve keyfidir. HT prevalansı gelişmiş ülkelerde yaşla birlikte artmaktadır, tüm erişkinlerin %25'ni (%60'a kadar artmaktadır) yedinci dekattan sonraki bireylerin ise %70'ni etkilemektedir. HT prevalansı Avrupa'da Kuzey Amerika'dan daha yüksektir ve her ne kadar 1974-1991 arası sürekli azalsa da, 1991' den sonra yavaşça artış göstermiştir. Gelişmiş ülkelerde HT prevalansı düşüktür ancak endüstriyelleşme sürecinde görülen sosyal ve çevresel değişimlere paralel olarak artış görülmektedir. HT gelişiminde çevresel faktörler genetik faktörlerden daha önemli görünmektedir. Buna karşın Afrika-Amerikalılar gibi bazı toplumlarda HT prevalansı daha yüksektir. Buna ek olarak erkek obez ve yaşlı bireylerde HT prevalansı daha yüksektir. Kontrolsüz HT; koroner kalp hastalığı (KKH), Konjestif kalp yetersizliği (KKY), sol ventrikül (SV) hipertrofisi, inme, renal yetmezlik ve periferik arter hastalığını içeren son organ hastalıklarıyla yakın ilişkilidir. Artmış sistolik ve diyastolik kan basıncı son organ hasarının bir göstergesidir. HT'de belirgin düzelme kardiyovasküler hastalıkta azalmaya neden olmuştur. Her ne kadar son dönem böbrek yetmezliği oranı artsa da, HT'nin farkındalığı, HT'yi kontrol altında tutma ve HT'nin tedavisi ile KKH ve inme insidansı azalmıştır.

2.3 Genetik:

Toplumda HT'si bulunan olguların %30-50' sinin hastalığının genetik kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir. Esansiyel HT genetik ve çevresel unsurların nihai bir fenotip oluşturmak üzere etkileşim gösterdikleri kompleks, mültifaktöryel polijenik bir hastalıktır. Dolayısıyla genetik unsurlar direkt olarak HT 'ye neden olmayabilir. Uygun çevresel şartlar altında HT gelişimini kolaylaştırabilirler. Primer fenotipi HT şeklinde kendini gösteren tek gen bozuklukları mevcuttur ve bunların altında yatan

mekanizmaların genetik varyantları ortaya konmuştur. Bu bozukluklar hipertansiyon patogeneğinde ve kan basıncı regülasyonunda rol alan genler ile mekanizma hakkında fikir vermektedir. Esansiyel HT için çeşitli toplumlarda 60 in üzerinde aday gen üzerinde çalışma yürütülmüş, bunlara ait genetik varyantlar ortaya konmuştur. Günümüze kadar henüz herhangi bir gen kesin olarak esansiyel HT ile ilişkilendirilmemiştir.

Esansiyel ve sekonder HT ile ilgili yapılan genetik çalışmalar, her ikisi için de ortak mekanizmanın böbrek renin anjiotensin aldosteron sistemi ve böbrek tuz tutulumunda değişiklikler üzerinden olduğunu göstermektedir. Kan basıncı ile ilgili gen bölgelerini tespit etmek adına yapılan çeşitli genome-wide taramaları 13. ve 20. Kromozom hariç diğer tüm kromozomların çeşitli bölgelerinde tansiyon bozukluğu ile ilişkili genler ortaya koymuştur. Sonuçlar HT'nin polijenik ve heterojenik bir tabiatta bulunduğu görüşünü desteklemektedir ve HT' nin birçok genin etkileşimi ile ortaya çıktığını göstermektedir. Farmakogenetik bilimi hastaların herhangi bir ilaca yanıtını öngörmek için hastanın genetik profilinden faydalanır.

2.4 Etiyoloji

A) Primer (Esansiyel veya İdiyopatik)

B) Sekonder

Hipertansif olguların %90 -95 'inde kan basıncı yükselmesinden sorumlu etiyolojik faktörler halen bilinmemektedir. Sekonder HT formları göreceli olarak ender hastalıklar olup; prevalansları % 5-10 kadardır.

2.5 Hipertansiyonun Komplikasyonları

Risk değerlendirmesinin amacı komplikasyonlara karşı korumayı sağlamada klinisyene yardımcı olmaktır. Risk derecesi yükseldikçe çeşitli kardiyovasküler hastalıkların, aterosklerozun hızlanması (kontrol HT nin patolojik göstergesi) nedeni ile erken ortaya

çıkma altına alınmamış olasılığı da artar. Tedavi edilmedikleri takdirde hipertansif hastaların % 50 si KKH veya KKY, yaklaşık % 33 ' ü inme ve % 10-15'i böbrek yetmezliği (BY) nedeni ile ölür. Proteinüri veya diğer nefropati bulguları geliştikten sonra diyabetik hastalarda olduğu gibi, HT ' si hızla ilerleyen hastalar da BY nedeni ile daha sıklıkla ölürlür. Önemli oranda sorumlu olan HT yerine ölüm genellikle inmeye veya miyokart enfarktüsüne (MI) bağlanır. HT'nin komplikasyonları en iyi göz, kalp ve böbrek muayenesi ile belirlenebilir.

Funduskopik muayene:

Önce arteriyoller lümen daralması (evre 1) , daha sonrada arteriyovenöz çentiklenme olarak görülebilen arteriyoller duvar kalınlaşmasını ve /veya adventisya sklerozunu (evre 2), tetikler. Progresif HT hemoraji ve eksuda olarak görülen küçük damar rüptürünü (evre 3) ve en sonunda papil ödemini (evre 4) oluşturur.

Kardiyak Muayene:

HT sol ventrikül miyokardında sertleşme ve hipertrofi ile kendini gösteren gerilim yükselmesi oluşturur. Bu durum koroner damarlar içerisinde ateroskleroz gelişimini hızlandırır. SV hipertrofisi gelişmeden bile hem sistolik hem diyastolik fonksiyon değişiklikleri gözlenebilir. HT'deki en erken fonksiyonel kardiyak değişiklikler SV diyastolik fonksiyonunda gözlenir. E/A oranı daha düşük, İzovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) daha uzundur (21).

SV hipertrofisi giderek KKY' ye ilerler sistolik kan basıncında 20 mm Hg lık bir artış Framingham çalışmasında % 56'lık KKY risk artışına eşlik eder (22). Diğer bir konu MI' dır. HT, MI ve iskemi için major bir risk faktörüdür. Ayrıca sessiz MI prevalansı hipertansif kişilerde anlamlı derecede artar (23).

Renal fonksiyon:

Belirlenemeyecek kadar sessiz seyreden renal disfonksiyon esansiyel HT olgularının çoğundan sorumlu olabilir. Mikroalbuminüri ile kendini gösteren intraglomerüler HT'yi yansıtan yapısal hasar ve fonksiyonel düzensizlikler çoğu hipertansif kişide gözlenebilir, hipertansif hastalardaki mikroalbuminüri SV hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile orantılı bulunmuştur (24). HT kaynaklı nefroskleroz ilerledikçe plazma kreatinin seviyeleri de yükselmeye başlar ve kaçınılmaz olarak BY gelişebilir.

2.6 Hipertansiyonun mekanizmaları:

Çoğu HT olguları için spesifik ve tek bir neden bilinmemektedir ve bu durum esansiyel yerine primer terimi tercih edilerek adlandırılır. Sadece kalp debisindeki bir artışa veya periferik dirençteki yükselmeye yanıt olarak inatçı HT gelişebileceği için, bu iki kuvveti etkileyen çeşitli faktörlerin birinde veya daha fazlasında kusur bulunabilir.

2.7. HİPERTANSİYONUN TEDAVİSİ:

Anti hipertansif tedaviye başlama kararı iki ölçüte dayandırılmalıdır.

- 1)Sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyi
- 2)Toplam kardiyovasküler risk düzeyi

Kan basıncı düzeyi yüksek normal olan ve ilaç tedavisi gerektiren hastalarda dahil olmak üzere tüm hastalarda, uygun olduğunda, yaşam tarzıyla ilgili önlemler alınmalıdır. Bunun amacı kan basıncını düşürmek, diğer risk faktörlerini ve klinik durumları kontrol altına almak ve daha sonra kullanılması gerekebilecek anti-hipertansif ilaç sayısını ve dozunu azaltmaktır. Kan basıncını veya kardiyovasküler riski düşüreceği yaygın kabul gören ve tüm hastalarda düşünülmesi gereken yaşam tarzı önlemleri şunlardır:

- 1) sigarayı bırakmak,
- 2) fazla kilolu bireylerde, kilo vermek,
- 3) alkol tüketimini makul ölçülere indirmek,
- 4) fiziksel aktivite,
- 5) tuz alımını azaltmak,
- 6) meyve ve sebze tüketimini artırmak ve doymuş ve toplam yağ alımını azaltmak.

Sağlıklı beslenme alışkanlıkları her zaman teşvik edilmelidir. Bununla birlikte, yaşam tarzı önlemlerinin hipertansif hastalarda kardiyovasküler komplikasyonları önlediği kanıtlanmamıştır ve bunlara uzun süreli uyum düzeyinin çok düşük olduğuna ilişkin olumsuz bir izlenim vardır. Yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle risk düzeyi daha yüksek olan hastalarda, ilaç tedavisine başlanmasını hiçbir zaman gereksiz şekilde geciktirmemelidir.

Anti-hipertansif tedavinin asıl yararları KB'deki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır. Önemli beş anti-hipertansif ilaç sınıfı – tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ADEİ) , Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB) ve -blokerler – tek başına veya kombinasyon halinde anti-hipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. Beta blokerler, özellikle bir tiazid diüretiği kombinasyonuyla, metabolik sendromlu hastalarda veya yeni ortaya çıkan diyabet riski yüksek olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Birçok hastada birden çok ilaca gerek duyulduğundan, kullanılacak ilk ilaç sınıfının belirlenmesinin vurgulanması sıklıkla yararsızdır. Bununla birlikte, başlangıç tedavisi veya bir kombinasyonun bir parçası olarak, kimi ilaçların diğerlerinden üstün olduğuna ilişkin çok sayıda durum için kanıt bulunmaktadır.

Özgül bir ilaç veya bir ilaç kombinasyonu seçiminde ve diğerlerinden kaçınmada aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır:

1. Söz konusu hastanın belirli bir sınıftan bileşiklerle daha önceki olumlu veya olumsuz deneyimi.
2. Söz konusu hastanın kardiyovasküler risk profiliyle ilişkili olarak, ilaçların kardiyovasküler risk faktörleri üzerindeki etkisi.
3. Bazı ilaçlarla diğerlerinden daha iyi tedavi edilebilecek subklinik organ hasarı, klinik kardiyovasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabetin bulunması (Tablo 2).
4. Özel anti hipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması.
5. Diğer durumlarda kullanılan ilaçlarla etkileşim olasılıkları.
6. Hasta veya sağlık hizmeti sunan açısından ilaçların maliyeti; ancak maliyetle ilgili konular etkinlik, tolerabilite ve hastanın korunmasının önüne geçmemelidir.

İlaçların yan etkileri tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğundan, bu konuya devamlı dikkat edilmelidir. İlaçlar, özellikle her hastada istenmeyen etkiler yönünden eşit değildir.

Kan basıncını düşürücü etki 24 saat sürmelidir. Bu durum, muayenehanede veya evde çukur kan basıncı ölçümleriyle veya ambulatuvar kan basıncı izlemesiyle kontrol edilebilir. Anti hipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir, çünkü basit tedavi şeması uyumu olumlu etkilemektedir.

Tablo 2: Anti-hipertansif Tedavi, Duruma Göre Tercih Edilen İlaçlar

Subklinik organ hasarı

Sol VH	ADEI, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ADEI
Mikroalbuminüri	ADEI, ARB
Böbrek işlev bozukluğu	ADEI, ARB

Klinik olay

Daha önceki inme	KB'yi düşüren herhangi ilaç
Daha önceki MI	BB, ADEI, ARB
Angina pectoris	BB, KA
Kalp yetersizliği	Diüretikler, BB, ADEI, ARB, antialdosteron ilaçlar

Atriyal fibrilasyon

Yineleyen	ARB, ADEI
Kalıcı	BB, dihidropiridin dışı KA
ESRD/Proteinüri	ADEI, ARB, kıvrım diüretikleri
Periferik arter hastalığı	KA

Durum

ISH (ileri yaşta)	Diüretikler, KA
Metabolik sendrom	ADEI, ARB, KA
Diabetes mellitus	ADEI, ARB
Gebelik	KA, metildopa, BB
Siyah ırk	Diüretikler, KA

Kısaltmalar: sol VH: sol ventrikül hipertrofisi; ISH: izole sistolik hipertansiyon; ESRD: böbrek yetersizliği; ADEI: ADE inhibitörleri ARB: Anjiyotensin reseptör antagonistleri; KA: kalsiyum antagonistleri; BB: -blokerler.

JNC 7'ye göre tedavinin amacı kan basınçlarını sistolik 140 mmHg' nin, diyastolik 90 mm Hg' nin altına düşürmektir. Beraberinde diyabeti veya böbrek hastalığı olanlarda amaç kan basıncının 130/80 mmHg'nin altında olmasıdır. Yaşam tarzı değişiklikleri kan basıncı normal olanlar dahil tüm hastalarda teşvik ve zorunlu endikasyonlar olmadığı takdirde HT öncesi hastalarda tek tedavi olarak kullanılmalıdır. Bu endikasyonlar KKY, post MI , yüksek KKH riski, diyabet , Kronik böbrek hastalığı ve tekrarlayıcı inmenin önlenmesi gereksinimleridir.

JNC 7 kılavuzları HT' si olan hastaların çoğu için başlangıç tedavisi olarak tek başına veya diğer sınıflardan biri ile kombinasyon içinde tiazid tipi diüretikleri önermektedir. Kılavuzlar hipertansif hastaların çoğunun kan basıncı hedeflerine ulaşmak için iki veya daha fazla anti hipertansife ihtiyaçları olacağını dikkat çekmektedirler. Kan basıncı hedefin 200/100 mmHg' nin üstünde olduğunda kılavuzlar hekimlerin tedaviye iki ilaçla başlanmayı düşünmelerini önermektedirler.

Hasta Takibi:

Takipte JNC 7 kılavuzlarına göre kan basıncı hedefine ulaşılan kadar hastaların çoğunun yaklaşık ayda bir görülmesi gerekmektedir. Evre 2 HT'li veya eşlik eden komplike edici hastalıkları olanlarda daha sık aralıklarla doktor ziyaretleri önerilir. Yılda en azından 1 veya 2 kez serum potasyum ve kreatinin düzeyleri kontrol edilmelidir. Kan basıncı hedefine ulaşıldıktan ve bu düzeylerde stabilize olduktan sonra takip ziyaretleri 3-6 ayda bir yapılmalıdır. HT'leri kontrol altına alınmamış hemorajik inme riskli hastalarda kan basıncı kontrol altına alındıktan sonra düşük dozda aspirin kullanılması düşünülmelidir.

2.8 HİPERTANSİYON VE SOL ATRİYUM FONKSİYONLARI

Orta ve ciddi hipertansif hastalarda SA'da genişleme görülür (25-26). HT sonucunda SV hipertrofisi ve SV diyastolik disfonksiyonu oluşur. SA volumünün diyastolik fonksiyonun duyarlı bir işareti olduğu yayımlanmıştır (27). SA fonksiyon ve boyutları, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları başta olmak üzere, mitral kapak hastalığı, HT, obezite ve intrinsik SA hastalıkları gibi durumlardan etkilenir (28). SV diyastolik fonksiyonlarının belirlenmesinde çok sayıda parametre kullanılmaktadır. Bu parametreler kalp hızı, önyük gibi birçok faktörden etkilenmekte ve hızlı değişim göstermektedir, bu durum bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır (29). Aynı parametrelerden daha az etkilenen SA volum değişiklikleri prognostik öneme sahiptir. SA volumleri ve fraksiyonları SV diyastolik disfonksiyonun şiddetini yansıtır (30). Ventrikül diyastolü esnasında SA, açılan mitral kapak yoluyla SV basıncına direkt olarak maruz kalır. Azalan SV kompliyansında atım volumün devamı için sol atriyal basınç ve atriyal katkı artar (28).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda sol atriyumun sol ventrikül doluşuna olan katkısı artar. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunun sık görülebildiği; iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, obesite, hipertrofik kardiomyopati ve yaşlanma gibi klinik durumlarda sol atriyumun SV doluşuna katkısı önem kazanır (30-31). SV doluşu sol atriyumun ventriküler sistol esnasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif konduit fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu (normal sinus ritmi varlığında) ile düzenlenir. SA mekanik boşalma fonksiyonları sol ventrikül disfonksiyonu gelişen, ventriküler genişleyebilirliğinin azaldığı hastalarda daha da önem kazanır (32). SV disfonksiyonunda atriyal depo, konduit ve pompa fonksiyonlarında tekrar düzenlenme oluşmasıyla yeterli kardiyak debiyi idame ettirir. SV'nin diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu sistemik HT ve yaşlılık gibi durumlarda erken diyastolde pasif dolumun azalmasına karşın geç diyastolde aktif atriyal boşalmanın artarak yeterli debiyi idame ettirdiği saptanmıştır (28-33).

Kronik olarak artan SA basıncının SA boyutunu arttırdığı bilinmektedir. Normal bireylerle karşılaştırıldığında SV hipertrofisi olan hipertansif bireylerdeki sol atriyal kontraktil fonksiyonundaki artışın nedeni artmış sol atriyal volumdür (Frank-Starling yasası). Bu sonuçlar SV hipertrofisi ile ilişkili olan azalmış SV boşluk distansibilitesi ile açıklanabilir (34). İleri dönem SV disfonksiyonunda sol atriyal katkı dereceli olarak azalır. Bu azalışın nedeni, sol ventrikül diyastolik duvar stresinin artması sonucu, sol atriyal miyokardın üzerine düşen iş yükünü artırıyor olması ve zamanla da intrinsik sol atriyal disfonksiyonun gelişebilmesidir (27-35-36).

2.9.HİPERTANSİYONDA ARİTMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ANLAMI

Semptomatik ve asemptomatik hipertansif hastalarda kardiyak aritminin tanımı, ister devamlı ister aralıklı ambulatuvar yöntemlerin kullanıma girmesi ile kolaylaşmıştır. Bu durum semptomlar (genel olarak çarpıntı olarak gözlenir ancak daha gerçekçi bir yaklaşım ile birçok farklı şekilde ortaya çıkabilir) ile ritim arasında bir ilişki kurulabilmesini sağlamıştır. Hipertansif kalp hastalığındaki anahtar faktör sistolik ve diyastolik kontraktiliteye müsaade ederek, ventriküler yapının incelenmesidir (genelde ekokardiyografik). Hipertansif hastalarda kalp ritminin analizinde temel noktadan özellikle bahsetmek gerekir, bunlar atriyal fibrilasyon ve ventriküler aritmilerdir.

3.1 ATRİYAL FİBRİLASYON

AF, HT ve inme hastalığı arasındaki etyolojik bağlantı kritiktir. Romatoid olmayan AF, iskemik inme insidansında yaklaşık 5 kat artmış risk ile yıllık % 5-7 risk artışı ile ilişkilidir. Buna ek olarak, AF, artmış bir sessiz serebral enfarktüs ile ve artmış mortalite ile ilişkilidir. Hipertansif hastaların inme riskini tedavi etmek için AF nin tanımını ve daha az önemde hipertansiyona eşlik eden atriyal flutterin tanımını bilmek gerekir.

Ne yazık ki, atriyal flutter ve HT' nin birlikteliğinin HT üzerine olan etkilerini inceleyen pek az çalışma vardır. Atriyal flutteri bulunan hastalarda tromboembolik olayların prevalansı mutlaka daha azdır ancak atriyal flutterin HT ile iyi huylu bir birlikteliği

yoktur. Seidi ve ark. (37), atriyal flutteri bulunan 191 hastayı takiplerinde, multivariat analizlerinde tromboembolik olayları öngörmek için tek bağımsız risk faktörünün HT hikayesi olduğunu göstermişlerdir (OR, 6.5: %95, CI, a.5-45). Atriyal flutter asemptomatik seyretse bile hipertansif hastada ihmal edilemez.

Toplum kaynaklı çalışmalarda, akut AF için rölatif risk oranı, iskemik kalp hastalığının başlangıcında en yüksek seviyededir ancak bu hastalarda zaman içerisinde bu oran düşmektedir. AF'nin oranı hipertansif erkek hastalarda normotansif erkek hastalara nazaran yaklaşık 1.42 kat artmıştır ve KKY, kalp kapak hastalığı, ve kardiyomyopati AF gelişimi için önemli risk faktörleri olsalar da AF' si bulunan hastalarda nadir olarak gözlenirler (38). AF ve HT yaygın şikayetlerdir ve yaşlılarda genelde de birlikte gözlenirler. Her ikisinin de insidansı yaş ile birlikte artar ve her ikisi de bağımsız olarak mortalite ve morbiditeyi artırır (39). Her ne kadar bu ikisinin birlikteliği uzun zamandır biliniyorsa da (40), detayları henüz net olarak tanımlanabilmiş değildir. HT, SV hipertrofisi, bozulmuş ventriküler dolum, sol atriyal genişleme ve atriyal ileti hızında azalmaya eşlik eder. Kardiyak yapıda bu tarz basit bağımsız değişiklikler, sinus ritminin kaybını ve AF gelişimini kolaylaştırır. Bunlar aynı zamanda tromboembolik olayların gelişimini de kolaylaştırır. AF' si bulunan hastalarda sol atriyal çapın M -mode ekokardiyografi ile ölçülmesi inme riskini öngörmez (41).

AF'nin HT ile patolojik birlikteliği, çeşitli bazı faktörlere bağlı olsa da basit ve güçlüdür. Multifaktöryel değişiklikler, sol atriyum boyutlarını değiştirir bu da sırası ile sol atriyum iletimini bozarak paroksizmal AF gelişimini kolaylaştırır. Bu direkt olarak hipertansif AF'de gözlenen artmış SV kitlesi ile ilişkilidir (42) ve ventrikül aritmisi genelde konkomitan epikardiyal koroner hastalık ile ilişkili değildir (43).

Verdecchia ve ark. (44), başvurularında hepsinde sinus ritmi olan 2482 hipertansif hasta üzerinde uzun dönem takip çalışması yapmışlardır. Bilinen kalp kapak hastalığı olanlar, koroner arter hastalığı olanlar ventriküler aritmisi olanlar ile tiroid

hastaları ve diyabet hastaları çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Hipertansiflerden oluşan bu geniş kohortta, AF'nin ilk epizodunun gözlenme insidansı 0.46 / 100 kişi / yıl şeklinde idi (61 hasta). Başlangıçta etkilenen hastalar yaşlı hastalar idi (59 vs. 51), daha yüksek bir muayenehane ve 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncı değerlerine (165 e 144 ve 157) sahip idiler. Yine bu grupta daha fazla bir SV kitlesi (58 vs 49 g/yükseklik) ve ekokardiyografik SV çapı (3.89 vs. 3.56 cm) mevcuttu. Multivariat lojistik bir regresyon analizinde yalnızca yaş ve SV kütlesi HT' de ilk aşama AF' nin gelişimini bağımsız olarak öngörmüşlerdir. SV kütlesinde her 1 standart deviasyon artışına karşı AF riskinin 1.20 kat arttığını göstermişlerdir (% 95 CI ; 1.07- 1.34). İlginç olarak AF olgularının uzun dönem takipleri boyunca, yalnızca % 33 ünde kronikleşme göstermiştir. Aynı şekilde yaş, SV kütlesi ve bu anlamda SV çapı, kronik AF'nin bağımsız belirteçleri olmuştur. İskemik inme oranları paroksizmal ve kronik AF için sırası ile % 2.7 ve % 4.6 idi. Bu çalışmada dikkat çeken bir konu, artmış sol atriyal hacmin, paroksizmal AF'nin dejenerasyonuna yatkınlık oluşturduğu idi. Sonuç olarak kalbin ekokardiyografik olarak değerlendirilmesi hipertansif alt grup hastalarda faydalı olabilir.

Yaşlılarda, AF'nin genel populasyon içerisindeki prevalansı kalpte ekokardiyografi ile ortaya konabilecek belirgin yapısal değişikliklere eşlik eder. Framingham çalışmasında rutin olarak M mode ekokardiyografi ile değerlendirilen olgular (n= 1294, yaş 59-90), yaş, cinsiyet, HT, KKH, KKY, diyabet ve kalp kapak hastalıkları açısından eşleşme yapıldıktan sonra ekokardiyografik özelliklerin AF riski ile ilişkisini incelemek için çeşitli veriler sunmuştur (45). Ortalama 7.2 yıllık bir takip sonrası, 154 olguda (%8.0) AF gelişmiştir. Multivariable stepwise analizler, sol atriyum boyutlarını (her 5 mm artışta HR: 1.39; CI: 1.14-1.68), SV fraksiyonel kısalmasını (her %5 azalmaya karşılık HR: 1.34; CI: 1.08- .66), ve septal ve SV arka duvar kalınlıklarının toplamını (her 4 mm artışta HR: 1.28; CI: 1.031.60), AF'nin bağımsız ekokardiyografik belirteçleri olarak tanımlamışlardır. AF gelişiminin riski bu faktörlerin birlikte bulunması ile belirgin olarak artış gösteriyordu, yaş açısından uyarlanmış AF

oranları, sırası ile % 7.3 ile % 17 idi. Bir ya da birden fazla yüksek risk faktörü birlikteliğinde risk artarken bu faktörlerin yokluğunda risk % 3.7'ye düşüyordu. Bu ekokardiyografik belirteçler, AF'nin geleneksel klinik risk faktörlerinin sanıldığından çok daha fazla, prognostik bilgi içerirler.

Her ne kadar AF'nin geleneksel tedavisi, kalp ritmini ve atımını kontrol altında tutma amaçlı müdahalelere ve antitrombotik ve antikoagulan ilaçlarla inmeyi önlemeye odaklanıyorsa da, HT'si ve AF'si bulunan hastalarda, kalpteki yapısal değişiklikleri geri çevirebilecek düzeyde agresif bir kan basıncı tedavi yaklaşımı, tromboembolik komplikasyon riskini azaltabilir ve AF gelişimini engelleyebilir ya da geciktirebilir.

DC kardiyoversiyon ile sinus ritminin geri döndürülmesi, hipertansif AF'de uygulanabilir bir yöntemdir ancak sinus ritminin devamlılığı SV hipertrofisi ile ventriküler fonksiyon bozukluğu bulunanlarda daha zordur (46). Bu tarz eski yaklaşımlar, ritim kontrollerini sağlamada sınırlı faydaları nedeni ile ve riskleri faydalarından çok olabilmesi nedeni ile bugün tekrar gözden geçirilmektedirler. AF'si bulunan hipertansif hastada gözlenebilen inme riski antikoagulan kullanımının birincil öneme haiz olduğu derecede önemli bir husustur (47).

3.2 Atriyal fibrilasyonun tanımı ve sınıflandırılması

AF organize olmayan, yüksek hızlı atriyal elektriki aktivite ile karakterize supraventriküler bir aritmidir. Elektrokardiyografide p dalgaları yerine hızlı, düzensiz, değişik şekil ve büyüklükte fibrilasyon dalgaları görülür. Atrioventriküler (AV) iletiye bağlı olarak genellikle hızlı ve düzensiz ventriküler yanıt mevcuttur. AF'ye ventrikül yanıtı, AV düğümün ve diğer ileti sisteminin elektrofizyolojik özellikleri, vagal ve sempatik sistem tonusu, aksesuar yol varlığı ve kullanılan ilaçlara bağlıdır. Düzenli R-R intervallerinin bulunması AV blok, ventriküler veya AV junctional taşikardileri, kalp hızının 200'ün üzerinde olduğu düzensiz, geniş QRS'li taşikardi ise aksesuar yol üzerinden iletiyi düşündürmelidir. AF için elektrokardiyografik, elektrofizyolojik bulgulara dayanan sınıflandırmalar önerilmiş ancak AF'nin mekanizmasının tam olarak

anlaşılabilmesi, çok farklı klinik tabloların ortaya çıkması ve tedavi opsiyonlarının çeşitliliği nedeniyle hastalığı tüm yönleriyle kapsayan tek bir sınıflandırma yapılamamıştır (48). Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti/Avrupa Kardiyoloji Derneği (ACC/AHA/ESC) ortak kılavuzunda klinik pratikle ve tedaviyle ilişkili bir sınıflandırma önerilmiştir (49) (Tablo 3). Bu sınıflandırmayla hastanın başvuru anındaki çarpıntısı değerlendirilir ve tedavisi düzenlenir. Hastalar takipleri esnasında bir gruptan bir diğerine geçebilir, mesela daha önceden paroksizmal AF ile takip edilen hasta persistan AF ile tekrar başvurabilir.

Tablo 3: Atriyal fibrilasyonun sınıflandırılması

İlk AF atağı	Semptomatik veya asemptomatik olabilir. Tek atak olarak kalabilir veya tekrarlayabilir.
Paroksismal AF	7 günden, genellikle 48 saatten daha kısa süren, spontan olarak sonlanan tekrarlayan AF ataklarını tanımlar.
Persistan AF	Aritminin spontan olarak sonlanmadığı, 7 günden uzun sürdüğü hastaları tanımlar. Farmakolojik veya elektriki kardiyoversiyon ile tedavi gerekir.
Permenant AF	Bir süredir devam eden kardiyoversiyonun etkisiz olduğu veya başarılı kardiyoversiyon sonrasında AF'nin 24 saat içinde tekrarladığı hastalardır.

Sekonder AF tanımı akut MI, kardiyak cerrahi, perikardit, myokardit, hipertiroidizm, pulmoner emboli gibi başka hastalıklara bağlı olarak gelişen AF atakları için kullanılmaktadır. “Lone AF” tanımı, genç hastalarda (60 yaş altında), klinik ve ekokardiyografik olarak hipertansiyon da dahil olmak üzere yapısal hiçbir kalp hastalığı saptanmayan bireylerde gelişen AF için kullanılmaktadır (50). Bu grup hastanın prognozu diğer AF hastalarına göre daha iyi olmakla birlikte, yaş ve AF'ye sekonder gelişen atriyumlarda büyüme gibi kardiyak anormallikler bu hastaların tromboembolizm riskini ve mortalitesini arttırmaktadır

3.3 Atriyal Fibrilasyonun Epidemiyolojisi

AF klinikte en sık karşılaşılan aritmidir. Hastaneye aritmi nedeniyle başvuran tüm hastaların üçte birinde paroksizmal veya persistan AF mevcuttur. Amerika'da 2.2 milyon Avrupa Birliği ülkelerinde ise 4.5 milyon kişinin AF hastası olduğu tahmin edilmektedir (51). Son 20 senede AF nedeniyle hastane başvurularında %66 artış olmuştur (52). Bunun en önemli sebebi toplumun yaşlanması, kronik kalp hastalarının artması ve tanı koyulan hasta oranının artmasıdır. AF'nin genel popülasyonda sıklığı %0.4 ile %1 arasında değişmektedir (53). 60 yaş altında sık olmamakla birlikte, özellikle 80 yaş ve üzerindeki bireylerde %8 oranında görülür. AF'nin ortalama görülme yaşı 75'dir ve hastaların %70 kadarı 65 – 85 yaş arasındadır. Erkeklerde daha sık görülmektedir. 40 yaş altındaki bireylerin bir sene içinde AF geçirme olasılığı %0.1 iken, 80 yaş üzerindeki bireylerde bu değer bayanlar için %1.5 ve erkekler için %2'dir (54). AF hastalarının %30-45 kadarı çarpıntı dışında başka bir hastalığı için EKG çekilen ve rastlantısal AF saptanan asemptomatik hastalardır (55-56). Yapısal kalp hastalığı olmayan lone AF'li hastalar, tüm AF'li hastaların %12 sini oluşturur (52-57-59). Ancak bazı serilerde lone AF sıklığı %30 gibi yüksek belirtilmiştir (60).

3.4 Atriyal Fibrilasyonda Komplikasyonlar ve Mortalite

AF uzun dönemde inme riskinde, KKY ve tüm sebeplere bağlı mortalitede artışa yol açmaktadır. AF'li hastalarda sinus ritmindeki hastalara göre altta yatan hastalıkla ilişkili olmak üzere, mortalite 1.3-2.3 kat daha fazladır (61). KKY bulunan hastalarda AF'li grupta mortalite %34, sinüs ritmindeki grupta ise %23 saptanmış ve bu artışının tromboembolizmden bağımsız olduğu belirtilmiştir (62). KKY AF gelişimini arttırmakta, AF geliştikten sonra ise KKY ilerlemekte ve iki durum birleşerek mortaliteyi arttırmaktadır. AF'nin en önemli morbidite sebebi iskemik serebrovasküler olaylardır (SVO). En önemli risk faktörleri geçirilmiş SVO, ileri yaş, HT, diyabet, KKY ve kapak hastalıklarıdır. Non-valvüler AF'si bulunan hastalarda senelik SVO geçirme olasılığı %5'dir (60-63-64). Geçici iskemik ataklar ve gizli SVO'lar da göz önüne

alınırsa bu değer %7'e ulaşmaktadır (65-66) . Bu değer, sinüs ritmindeki hastalara göre 2-7 kat fazladır. Risk özellikle yaşlılarda ve kapak hastalığına bağlı gelişen AF'si bulunan hastalarda artmaktadır. Romatizmal kapak hastalığına bağlı AF'si olan hastalarda SVO riski normal popülasyona göre 17 kat, nonvalvüler AF'si olan hastalara göre 5 kat daha fazladır(64) . İskemik SVO geçiren 6 hastanın 1'inde AF mevcuttur. Paroksizmal veya intermitan AF olan hastaların riski kronik AF'si olan hastalarla benzerdir (67). SVO veya geçici iskemik atak (TIA) geçiren hastalarda, SVO riski senelik %10-12 arasında bildirilmiştir (68).

60 yaş altında, ekokardiyografide yapısal kalp hastalığı saptanmamış lone AF'li hastaların incelendiği bir çalışmada 15 senelik kümülatif SVO geçirme olasılığı %1.3 olarak bildirilmiştir. Lone AF'li, 60 yaş altında ve ek risk faktörü bulunmayan hastalarda tromboemboli riski düşüktür (52). Ancak özellikle 60 yaş üzerinde ve HT'si olan hastalarda SVO riskinin dört kat arttığı bildirilmiştir (69).

3.5 Atriyal Fibrilasyon Patofizyolojisi

AF gelişen hastaların büyük bir kısmında etyoloji ve predispozan hadise saptanabilir. Bunlar en sık olarak yapısal kalp hastalıkları, HT, pulmoner HT, pulmoner emboli, hipertiroidizm, feokromasitoma, kardiyak veya pulmoner operasyon ve intrakraniyal kanamalardır. AF'nin gelişmesinde önemli faktörler Tablo 4' te özetlenmiştir.

Son senelerde AF'nin patofizyolojisinin aydınlatılması için yoğun çaba harcanmıştır. AF'nin başlaması için 3 temel faktörün bir araya gelmesi gerekir. Bunlar “yapısal remodelling”, “elektriksel remodelling” ve başlatıcı faktör yani “atriyal ekstra atım-ektopik atım” olarak tanımlanmıştır. Yapısal ve elektriksel remodelling AF'nin başlaması ve kronikleşebilmesi için gerekli zemine sahip atriyumun oluşumunu sağlar. AF atağı hemen daima atriyal ektopik atımlar sonrasında başlar. 1998 yılında Haissaguerre ilk defa pulmoner ven kaynaklı ektopik atımların AF'yi başlattığını göstermiştir (68). Kolb ve ark. nın paroksizmal AF hastalarında 12 derivasyonlu holter ile yaptıkları çalışmada AF'nin, vakaların %93'ünde atriyal erken vurularla , %6.4'ünde

ise atriyal flutter atağı ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (69). Atriyal erken atımlarının çoğunluğu sol atriyum kaynaklıdır. Başka bir çalışmada da AF ataklarının %93'nn pulmoner ven kaynaklı atriyal ektopik atımlardan sonra başladığı gösterilmiştir (70) . AF'si olan hastaların pulmoner venlerinde embriyonal myokard kalıntıları %100 oranında saptanmıştır ve bu dokuların spontan ve hızlı uyarılar üreterek AF'yi başlatabileceği belirtilmiştir (71-72).

Elektriksel remodelling düzenli reentran taşikardiler veya düzensiz, AF gibi hızlı atriyal ritime karşı gelişen hücresel boyutta değişimlerdir. Bunlardan en önemlisi hücre içine kalsiyum akışının artmasıdır. Yüksek Ca^{++} hücre için öldürücü olduğundan buna kısa sürede ICa^{++} akımında azaltarak yanıt verilir. Uzun dönemde ise L tipi Ca^{++} kanallarının ekspresyonunda ve yine Na akımında ve intersellüler birleştirici kanal proteini Connexin 40 seviyelerinde azalma olur. Bu değişiklikler sonucunda aksiyon potansiyeli süresi, refrakter periyod ve dalga boyu kısalır, Na^{+} akımının azalmasına bağlı olarak ileti hızı yavaşlar.

Tablo 4. Atriyal fibrilasyonun kalp ve kalp dışı nedenleri

Atriyum basıncında artış

Mitral veya triküspit kapak hastalığı
Sistolik ve diyastolik disfonksiyon
Ventrikül hipertrofisine yol açan kapak hastalıkları
Sistemik veya pulmoner hipertansiyon
Kalp tümörleri veya trombüs

Atriyum iskemisi

Koroner arter hastalığı

Atriyumun infiltratif veya inflamatuvar hastalıkları

Perikardit, amiloid, myokardit
Atriyumda yaşa bağlı fibrotik değişiklikler

Toksik maddeler

Alkol, kafein, karbonmonoksit

Sempatik aktivitede artış

Hipertiroidi, feokromasitoma, anksiyete, alkol

Parasempatik aktivitede artış

Atriyumda primer veya metastatik tümörler

Postoperatif

Kalp ve akciğer cerrahisi

Perikardit

Kalp travması

Hipoksi, pnömoni

Konjenital kalp hastalıkları

Nörojenik

Subaraknoidal kanama

İdiyopatik (*Lone AF*)

Ailesel AF

Reentri gelişmesine ve atriyal ektopik atımlar sonrasında aritminin kronikleşebilmesine izin veren atriyumun oluşmasında en önemli faktör atriyumda oluşan yapısal değişikliklerdir. AF etyolojisinde etkili birçok hastalık ve yaşlılık atriyumlarda yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Atriyumlarda dilatasyon ve yağlı metamorfoz, pulmoner venlerde gerilme ve dilatasyon pulmoner ven kaynaklı spontan uyarıları arttırmaktadır. KKY' de gelişen Na^+/Ca^{++} kotransportundaki artış gecikmiş ard-depolarizasyonlara ve tetkilenmiş aktiviteye yol açar. Bu durumda da pulmoner venlerden ektopik atımlar artmaktadır.

AF'li hastalardan alınan biyopsilerde atriyumlara sınırlı inflamatuvar değişiklikler saptanmıştır. Atriyal dokunun histolojik incelemesinde yama tarzında fibrotik alanlar ve normal atriyum dokusunun, nonhomojen bir yapı oluşturduğu saptanmıştır (73). Bu

değişiklikler elektriksel aktivite açısından farklı refrakterlikler ve farklı ileti hızları anlamını taşır ki AF'deki "multiple circuit" reentrisi için uygun ortam oluşturur.

3.6 Klinik değerlendirme

AF tanısı çoğunlukla hikaye ve klinik değerlendirmeyle koyulabilir ve EKG kayıtları ile tanı kesinleştirilir. Yatak başı telemetri takibi veya ambulatuvar holter kayıtları tanıda yardımcıdır. Kalıcı pacemaker bulunan hastalarda çarpıntı geçmişi ve AF atakları pacemaker kayıtlarından ayrıntılı olarak incelenebilir. AF'de sıklıkla altta yatan bir kalp hastalığı saptanır. Aile hikayesi nadir de olsa ailesel geçiş gösteren AF tiplerinin tanısında yardımcıdır. Akut AF'yi tetikleyebilecek faktörler de sorgulanmalıdır. En önemlileri alkol, uykusuzluk, emosyonel stres ve vagal aktivitenin artışıdır.

Fizik muayenede düzensiz nabız, S1'in şiddetinin vurudan vuruya değişmesi ve daha önceden varlığı bilinen dördüncü kalp sesinin kaybolması saptanabilir. Kapak hastalığını ve kalp yetmezliğini düşündüren bulgular görülebilir. Elektrokardiyografi sol ventrikül hipertrofisi, p dalga morfolojisi, preeksitasyon, dal blokları, geçirilmiş MI ve diğer aritmiler açısından incelenmelidir. Yeni tanı koyulan hastalarda tiroid, hepatik ve renal fonksiyonların kan tahlili ile değerlendirilmesi gereklidir. AF tanısı koyulan hastaların ilk değerlendirilmesinde mutlaka transtorasik ekokardiyografi yapılmalıdır. Atriyum ve ventrikül boyutları, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar, duvar kalınlıkları ve kapak fonksiyonları değerlendirilir. Gerekli görülürse efor testi, transözofajiyal ekokardiyografi ve elektrofizyolojik çalışma yapılmalıdır.

3.7 Atriyal fibrilasyonun tedavisi

AF tedavisinde, ritim kontrolü ve ventrikül hızı kontrolü olmak üzere iki temel tedavi yaklaşımı mevcuttur. Ritim kontrolü, inme riski ve mortaliteyi etkilememekle birlikte, hemodinamik iyileşme sağladığı, semptomları azalttığı ve atriyal remodellingi önlediği için AF tedavisinde başlangıç tedavisi olarak tercih edilmektedir. Ancak yüksek rekürens oranı, kardiyoversiyonlara ve sürekli antiaritmik ilaç kullanımına bağlı gelişen

komplasyonlar bu yöntemin dezavantajlarıdır. Kalp hızı kontrolü stratejisinin en önemli avantajı hastaların devamlı antiaritmik ilaç kullanımına bağlı gelişebilen proaritmik ve diğer yan etkilerden korunmasıdır. Ritim kontrolü ile karşılaştırıldığında yaşam kalitesi, inme riski ve mortalite açısından farkı yoktur. AF tedavi seçenekleri tablo 5’de özetlenmiştir.

3.7.1 Tromboembolizmin önlenmesi

Nonvalvüler AF hastalarında tromboemboli riski sinüs ritminde bulunanlara göre 4-6 kat daha fazladır. Persistan ve paroksizmal AF hastalarında risk benzerdir. Ancak 60 yaş altındaki lone AF tanısıyla izlenen hastalarda risk kısmen düşüktür. Kontraindikasyonu olmayan ve 75 yaşından yaşlı, hipertansiyonu, diyabetes mellitusu, geçirilmiş serebrovasküler olay hikayesi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF<%35) olan yüksek riskli hastaların K vitamini antagonisti olan warfarin ile tedavisi endikedir. Yüksek risk faktörü bulunmayan veya warfarin tedavisi için kotraindikasyonu bulunan hastalarda aspirin 81-325 mg/gün verilmelidir. Antitrombotik tedavi ve risk faktörleri tablo 6’da özetlenmiştir.

Kardiyoversiyon planlanan hastalarda eğer AF 48 saatten kısa süredir devam ediyorsa ve hasta tromboembolizm açısından düşük riskliyse heparin ve warfarin tedavisi başladıktan sonra hastaya kardiyoversiyon yapılabilir. Eğer 48 saatten uzun süre geçmişse iki tedavi stratejisi mevcuttur. Birincisi, transözofajiyel ekokardiyografide sol atriyumda trombüs saptanmazsa kardiyoversiyon yapılır. Eğer trombüs mevcutsa 3-4 hafta süreyle hastaya INR 2.0-3.0 arasında olacak şekilde warfarin tedavisi verildikten sonra kontrol transözofajiyel ekokardiyografisi yapılarak kardiyoversiyon planlanmalıdır. Diğer yöntem ise hastaya ekokardiyografi yapılmaz, hastaya INR 2.0-3.0 olacak şekilde 3-4 hafta süreyle warfarin tedavisi uygulanır ve sonrasında kardiyoversiyon yapılır. Başarılı kardiyoversiyon sonrası hasta 3-4 hafta daha warfarin tedavisine devam etmelidir. AF’nin tekrarlama riski yüksek olan hastalarda bu süre uzatılabilir.

Tablo 5: Atriyal fibrilasyon tedavi seçenekleri

Ritm kontrolü

Ventrikül hızı kontrolü

-Kardiyoversiyon (Transtorasik, internal, farmakolojik)

-Farmakolojik tedavi

-AF tekrarının önlenmesi için antiaritmik ilaçlar

-AV düğüm ablasyonu ve paze implantasyonu

-Cerrahi tedavi (Maze prosedürü)

-AV düğüm modifikasyonu

-AF ablasyonu

-İmlante edilebilen atriyal defibrilatör

AF: Atriyal fibrilasyon, AV: Atriyoventriküler

Tablo 6: Atrial fibrilasyon hastalarında antitrombotik tedavi

Risk kategorisi	Önerilen tedavi	
Risk faktörü yok	Aspirin, 81-325 mg/gün	
Bir tane orta risk faktörü	Aspirin, 81-325 mg/gün veya warfarin INR 2.0-3.0, hedef 2.5	
Yüksek risk faktörü veya >2 orta risk faktörü	warfarin (INR 2.0-3.0, hedef 2.5)*	
Zayıf risk faktörleri	Orta risk faktörleri	Yüksek risk faktörleri
Kadın cinsiyet	Yaş >75	Geçirilmiş emboli, TIA serebrovasküler olay
Yaşın 65-74 olması	Hipertansiyon	Mitral stenoz
Koroner arter hastalığı	Kalp yetmezliği (EF<%35)	
Tirotoksikoz	Diyabetes mellitus	

* Metalik kapak ise, hedef INR>2.5 olmalıdır

INR, International Normalized Ratio; EF, Ejeksiyon Fraksiyonu; TIA Transient İskemik Atak

3.7.2 Ventrikül hızı kontrolü :

AF'de ventrikül hızı AV düğümün elektrofizyolojik özelliklerine, vagal ve sempatik tonus düzeyine ve kullanılan ilaçlara göre değişmektedir. AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) ve RACE (Rate Control vs. Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation) çalışmalarında hız kontrolü ve ritim kontrolü arasında mortalite ve stroke gelişimi açısından fark bulunmamıştır (74-75). Yeterli hız kontrolü için kesin değerler belirlenmemiş olsa da, kalp hızının istirahat halinde 60-80/dk, orta düzey ekzersiz anında da 90-115/dk olması yeterli cevap olarak kabul edilmektedir. Akut tedavi gereken durumlarda eğer hastada aksesuar yol yoksa intravenöz esmolol, metoprolol, propranolol, diltiazem ve verapamil ilk tercih ilaçlardır. Eğer hastada aksesuar yol mevcutsa bu ilaçlar kontraindikedir, hastaya intravenöz amiodarone tedavisi denenmelidir. KKY olan hastalarda öncelikli olarak digoxin ve ikinci sırada amiodarone tedavisi uygulanır. Uzun dönem tedavide ise akut dönemde kullanılan ilaçlar oral formlarda devam edilirler. Yetersiz yanıt durumlarında kombinasyon tedavileri denenmelidir. AV nod ablasyonu ve kalıcı pacemaker implantasyonu tedaviye dirençli hastalarda ventrikül hızı kontrolünde kullanılabilir.

3.7.3 Kardiyoversiyon :

Kardiyoversiyon farmakolojik veya elektiriksel yöntemlerle AF'nin sinüs ritmine döndürülmesidir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen, myokardiyal iskemiye, semptomatik hipotansiyona, anjinaya veya KKY'ye yol açan hızlı ventrikül yanıtı AF durumlarında R dalgasıyla senkronize direkt kardiyoversiyon uygulanması endikedir. Aksesuar yol varlığında gelişen ve hemodinamiyi etkileyen hızlı ventrikül yanıtı AF durumunda da kardiyoversiyon yapılmalıdır. Kardiyoversiyon öncesi uygulanan amiodarone, flekainid, ibutilide ve propafenon tedavileri kardiyoversiyon başarısını arttırmada ve rekürren AF gelişimini önlemede etkili olabilir. Dijital intoksikasyonu ve hipokalemi durumlarında elektiriki kardiyoversiyon kontraindikedir. Hastaların uygun dozlarda antikoagulan tedavisi en kısa sürede başlanmalıdır. Özellikle 7 günden uzun

süren AF durumunda kardiyoversiyonun başarı şansı belirgin olarak azalmaktadır. Genel olarak farmakolojik kardiyoversiyonun başarısı elektiriki kardiyoversiyona göre daha düşüktür. AF ataklarının %70'lik bir bölümünün 3 gün içinde kendiliğinden sinüs ritmine dönmesi farmakolojik ajanlarının kardiyoversiyon başarısının değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Flekainid, dofetilid, propafenon ve ibutilide tedavisi farmakolojik kardiyoversiyonda ilk tercih ilaçlardır. Amiodarone tedavisi de etkilidir. Digoksin ve sotalol kardiyoversiyon için uygun değildir. Oral propafenon, flekainid veya amiodarone tedavisi, etkinliği ve güvenilirliği saptanmış bireylerde hastane dışında da uygulanabilir. Bu ilaçlar beta bloker veya kalsiyum kanal blokerleriyle kombine edilmelidir.

3.8. Atriyal Fibrilasyon Gelişme ve/veya Nüksünün Belirleyicileri

3.8.1 P Dalga Dispersiyonu

HT'de aritmi sık karşılaşılan bir problemdir. Supraventriküler ve ventriküler aritmi varlığı ve sıklığı morbidite, mortalite ve hastaların yaşam kaliteleri üzerine etkili olmaktadır. SV sistolik disfonksiyonu, sol atriyum genişliğinde artış ve disfonksiyonu supraventriküler ve ventriküler aritmi gelişimi için risk faktörleridir (76). Günümüzde bu hastalarda aritmi gelişimini önceden belirleyebilmek için çeşitli noninvazif elektrokardiyografik parametreler kullanılmaktadır. PDD'nin sinuzal uyarıların intraatriyal ve interatriyal nohomojen ve kesintili iletilmesi ile ilişkili olduğu, son dönemde AF riskinin 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinden önceden hesaplanabilmesine olanak veren noninvazif bir belirleyicisi olduğu ifade edilmektedir (8). Farklı yüzeyel EKG derivasyonlarından ölçülen en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanan PDD noninvasiv elektrokardiyolojiye yeni bir katkı olarak ortaya çıkmaktadır. PDD'deki artış re-entri mekanizmalarına kolaylık sağlayan heterojen atrial repolarizasyonu göstermektedir. QT dispersiyonundakine benzer şekilde, PDD'deki artışta supraventriküler aritmilerin bir göstergesi olabilir (77). Çeşitli çalışmalarda 12 derivasyonlu EKG'de ölçülen en yüksek PDD değerinin paroksizmal AF için bağımsız

bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Diğer araştırmacılar da bunu sinyal ortalamalı EKG ile doğrulamışlardır (78).

3.8.2. Atriyal elektromekanik İleti (PA mesafesi)

Atriyal elektromekanik ileti invazif ve non invazif olarak ölçülebilir. Ekokardiyografik olarak EKG deki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (Am dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali (atriyal elektromekanik ileti olarak adlandırılır, PA) (79) . Daha önce yayınlanan çalışmalarda paroksizmal AF'de ve mitral stenozlu hastalarda interatriyal ve intraatriyal iletilerde ve atriyal birleşme zamanında artma gözlenmiştir (79-80-81). Ayrıca SA dilatasyonu ve interatriyal ileti gecikmesi ilişkili bulunmuştur (79-80-81).

3.8.3 Oksidatif Stres

Atriyal fibrilasyon esnasında atriyal miyokartta atriyal yeniden biçimlenmeye katkıda bulunan fazla oksidatif hasar bulunmaktadır (82). AF'deki artmış oksidatif stresle ilişkili olarak birçok patofizyolojik değişiklik öne sürölmüştür. Gen transkripsiyon profili ve mitokondrial DNA, NADPH oksidaz ve ksantin oksidaz gibi enzimlerin aktivitesinde artış, enflamatuvar süreç ve renin anjiyotensin sistemi bunlardan bazılarıdır (83-84-85-86).

3.8.4 Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

Çeşitli hayvan modellerinde anjiyotensin II'nin (Ang II) atriyal yeniden düzenlenmede fibroblast aktivitesi, sempatik tonus düzenlenmesi ve iyonik etkileriyle önemli rolü olduğu gösterilmiştir (87-90), anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) salınımı kronik AF' li hastalarda 3 kat fazla gözökmektedir (91).

İnsanlarda yapılan birçok klinik çalışmada renin-anjiyotensin sisteminin hem ADE inhibitörleri (92-94) hem de anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) (95- 98) ile inhibisyonu AF insidansını azaltabilir.

4. GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu 04.09.2008 tarihinde yapılan, 2008/09 numaralı toplantısında görüşülerek etik kurul onayı vermiştir.

Hasta seçimi: Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Uygulama Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğinde ESC 2007 kriterlerine göre evre 1 hipertansiyon tanısı konan 60 hasta dahil edildi (18). Hastalara ilaç tedavisine başlamadan önce 1 ay yaşam tarzı değişikliği anlatıldı ve önerildi, 1 ay sonraki kontrolde kan basıncı yüksekliği devam eden hastalardan rastgele seçilen 30 kişiye nebivolol (grup I; 21 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması: $48,4 \pm 11,4$ yıl), diğer 30 kişiye valsartan (grup II; 21 kadın, 9 erkek, yaş ortalaması: $49,8 \pm 11,3$ yıl) tedavisi başlandı. Hastaların tümünde tedavi öncesi ve sonrası elektrokardiyogram ve renkli doppler ekokardiyografi incelemesi yapıldı, tüm hastaların çalışma süresince kan basıncı takibi yapıldı, hastalar aylık kontrollere çağrıldı.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: SV ejeksiyon fraksiyonu $< \%50$ olan hastalar, ekokardiyografik görüntüsü kalitesi yetersiz olanlar, sinus ritminde olmayanlar, perikardiyal effüzyonu olanlar > 1 cm, diyabet hastaları, akut koroner sendrom hastaları, sigara içenler, tiroit hastaları, kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar, orta-ileri derecede ciddi kapak hastalığı olanlar, digital, antiaritmik ilaç, antihipertansif ilaç kullananlar, ARB lerin kontrendike olduğu hastalar, gebeler, emzirenler, istirahat EKG sinde ileti defekti olanlar çalışmaya alınmamıştır.

EKG İncelemesi:

Kliniğimiz bünyesinde, bütün olguların sırtüstü yatar pozisyonda 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyogramı (Hewlett Packard, Pagewriter markalı) EKG cihazı kullanılarak elde edildi. Elektrokardiyogramlar kayıt hızı 50 mm/sn ve 1 mV/cm amplitüd standardizasyonunda kaydedildi. Kayıtlar alınırken olguların normal nefes alıp vermelerine izin verilip, soluk tutma ve konuşmalarına izin verilmedi. Hata payını azaltmak için ölçümler cetvel ve büyüteç kullanılarak yapıldı P dalga başlangıcı olarak

P dalgasının ilk defleksiyonun izoelektrik hattın ayrılışı, sonu olarakta izoelektrik hat ile tekrar kesiştiği nokta kabul edildi. PDD 12 derivasyonda en uzun ve en kısa P dalga süreleri arasındaki fark olarak hesaplandı.

Ekokardiyografik inceleme:

Ekokardiyografik değerlendirme kliniğimiz Ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Vivid 7 marka cihaz ile yapıldı. Hastalar sol supin pozisyonda yatırılarak inceleme yapıldı. Parasternal uzun aks, kısa aks, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri alınarak M-mode, B-mode ve pulse wave doppler yöntemi ile Amerikan Eko Derneği kriterlerine göre yapıldı (99); SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül sistol sonu çapı ve sol ventrikül diyastol sonu çapı, SA çapı, E/A oranları ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. Ekokardiyografi anında 1 lead EKG kaydı sürekli alındı. Doku doppler ekokardiyografi 3,5-4,0 MHZ frekans ile transdüser kullanılarak yapıldı. Apikal 4 boşluk görüntüde pulsed Doppler Sample volum SV lateral mitral annulusa, septal mitral annulusa ve sağ ventrikül trikuspid annulusa yerleştirildi.

EKG deki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (Am dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali (atriyal elektromekanik birleşme olarak adlandırılır, PA) lateral mitral annülüs, septal mitral annülüs ve sağ ventrikül trikuspid annülüsünden elde edildi ve PA lateral, PA septum ve PA trikuspid olarak adlandırıldı (79). PA lateral ve PA trikuspid arasındaki fark (PA lateral- PA trikuspid) interatriyal elektromekanik gecikme olarak tanımlandı ve PA septum ile PA trikuspid arasındaki fark (PA septum-PA trikuspid) intraatriyal ileti gecikmesi olarak tanımlandı (79).

SA volum ölçümleri disk metoduna uygun olarak apikal dört boşluk kullanılarak yapıldı. SA maksimum volumü (Vmaks) mitral kapağın tam açıldığı anda, SA minimum volumü (Vmin) mitral kapağın tam kapandığı anda kaydedildi ve SA presistolik volumü (Vp) atriyal sistolün başlangıcında kaydedildi. (EKG deki p dalgası). SA boşalma

fonksiyonları şu şekilde hesaplandı: SA pasif boşalma volumü (SAPBV) = V maks – Vp, SA pasif boşalma fraksiyonu (SAPBF) = SAPBV / V max, SA aktif boşalma volumü (SAABV) = Vp- Vmin, SA aktif boşalma fraksiyonu (SAABF) = SAABV / Vp, SA total boşalma volumü (SATBV) = V maks- V min, SA total boşalma fraksiyonu (SATBF) = SATBV / V maks (100). Bütün SA volumleri vücut yüzey alanına göre düzeltildi.

İstatistiksel Analiz

“SPSS for Windows 13.0” kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı. p <0.05 olması anlamlı olarak kabul edildi. Cinsiyet gibi iki değerli değişkenler ve oranların karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. Ölçülen değişkenlerin normal dağıldığı varsayılarak gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için independent sample t test kullanıldı. Grupların ikili değerleri arasındaki anlamlılık ve korelasyonları paired t testi ile değerlendirildi. Gerekli şekiller SPSS for Windows 13.0 ile yapıldı

5. BULGULAR

Hastalar nebivolol grubu (grup I) ve valsartan grubu (grup II) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki gruba 30 hasta alındı, grup I; 21 kadın ve 9 erkek, grup II de yine 21 kadın, 9 erkek hastadan oluşmakta idi. Gruplar arası değerlendirmede yaş ve cinsiyet yönünden anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Nebivolol grubunun başlangıç sistolik kan basıncı $150,93 \pm 4,66$ mmHg, diyastolik kan basıncı $91,7 \pm 5,71$ mmHg, valsartan grubunun başlangıç sistolik kan basıncı $151,633 \pm 4,70$ mmHg, diyastolik kan basıncı $92,133 \pm 5,28$ mm Hg idi.

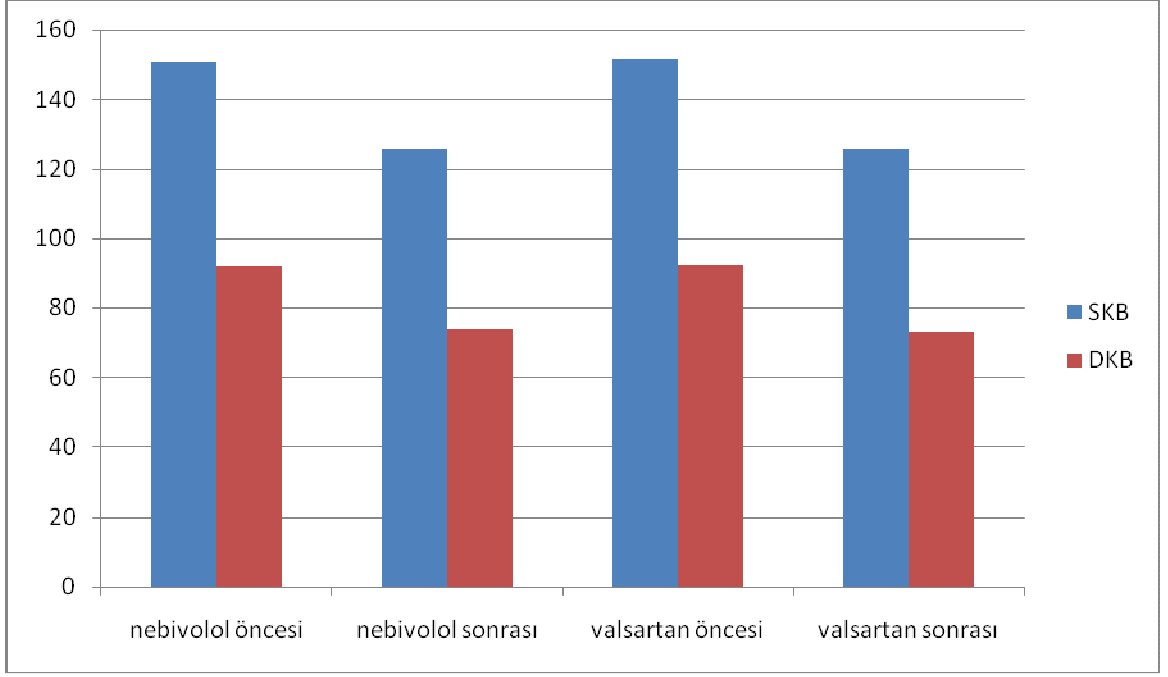
Evre 1 HT tanısı alan hastalara 5mg/gün nebivolol veya 160 mg/gün valsartan başlandı. Tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki hasta verileri tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7 : Tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonraki ekokardiyografik parametreler

	Nebivolol			Valsartan			
	önce	sonra	P ¹	önce	sonra	P ²	P ³
SKB (mmHg)	150,93±4,	125,8±4,6	<0,001	151,63±4,7	125,73±4,29	<0,001	>0,05
DKB (mmHg)	91,7±5,71	73,7±4,45	<0,001	92,13±5,28	73,16±4,2	<0,001	>0,05
Nabız	78,7± 9,2	62,6±4,1	<0,001	73,07±5,5	72,7±4,87	>0,05	<0,001

SKB= sistolik kan basıncı; DKB= diyastolik kan basıncı; P¹=nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P²=valsartan tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P³= tedavi sonrası değerlerin independent t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri.

Nebivolol grubunda sistolik kan basıncı 150,93± 4,6 mmHg dan 125,8±4,64 mmHg ya (p<0,001), diyastolik kan basıncı 91,7±5,71mmHg dan 73,7±4,45 mmHg ya (p<0,001) düşmüştür.Valsartan grubunda ise sistolik kan basıncı 151,63±4,70 mmHg dan 125,73±4,29 mmHg ya (p<0,001), diyastolik kan basıncı 92,13±5,28 mmHg dan 73,16±4,24 mmHg ya (p<0,001) düşmüştür. Her iki grupta üç aylık tedavi sonrasında hem nebivolol hem de valsartan istatistiksel olarak anlamlı kan basıncı düşüşü sağlamıştır. Nebivolol ve valsartan tedavisinin kan basıncını düşürmede birbirine üstünlüğü istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).



Şekil 1: Tedavi öncesi ve sonrası sistolik ve diyastolik kan basınç ölçümleri

Nebivolol grubunda bazal kalp hızı $78,7 \pm 9,16$ vuru/dk dan $62,6 \pm 4,1$ vuru/dk ya ($p < 0,001$) gerilerken, valsartan grubunda $73,07 \pm 5,5$ vuru/dk dan $72,7 \pm 4,87$ vuru/dk ya ($p > 0,05$) geriledi. Tedavi sonrası kalp hızında azalma nebivolol grubunda istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası EKG ile ölçülen Pmaks, Pmin, PDD süreleri ve doku doppler yöntemiyle ölçülen atrial ileti süreleri tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Tedavi öncesi ve sonrası PDD, P maks veatriyal ileti süreleri

	Nebivolol			Valsartan			p ²	p ³
	önce	sonra	p ¹	önce	sonra	p ²		
P maks (ms)	104,2±7,8	98,6±6,9	<0,001	105,97±7,8	98,7±7,3	<0,001	>0,05	
PDD (ms)	32,9±6,9	30,8±7,01	<0,01	32,93±5,6	28,7±6,3	<0,001	>0,05	
PA lateral (ms)	48,3±9,5	45,4±6,5	<0,05	50,2±8,7	46,5±6,2	<0,01	>0,05	
PA septum (ms)	40,3±6,5	38,1±5,5	<0,05	40,5±5,4	38,6±5,1	<0,05	>0,05	
PA trik (ms)	36,5±5,6	33,4±4,43	<0,001	37,2±4,7	33,8±3,4	<0,001	>0,05	
PA lat – PA trik (ms) ‡	11,83±6,9	11,9±4,9	>0,05	12,9±7,2	12,6±5,5	>0,05	>0,05	
PA septum – PA trik (ms) †	3,73±3,7	4,6±4,5	>0,05	3,23±2,5	4,8±4,3	>0,05	>0,05	

Pmaks= Maksimum P dalga süresi, PDD= Pdalga dispersiyonu, PA= EKG deki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (Am dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali, ¥,interatriyal elektromekanik gecikme, † intraatriyal elektromekanik gecikme, P¹=nebivolol tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P²=valsartan tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P³= tedavi sonrası değerlerin independent t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri.

EKG ile belirlenen maksimum P dalga (Pmaks) süresi, nebivolol grubunda 104,20±7,82 ms den 98,63±6,90 ms a (p<0,001), valsartan grubunda ise 105,97±7,872ms den 98,73±7,37 ms a (p<0,001) geriledi. PDD nebivolol grubunda 32,93±6,923 ms den 30,8±7,01 ms a (p<0,01) gerilerken, valsartan grubunda 32,93±5,61 ms den 28,73±6,36 ms a (p<0,001) geriledi. Üç aylık nebivolol ve valsartan tedavisi P maks süresinde ve PDD' de istatikselsel olarak çok anlamlı düzelme sağlamıştır.

Doku doppler ekokardiyografi ile hesaplanan interatriyal ve intratriyal ileti zamanları nebivolol gurubunda PA lateral 48,37±9,56 ms den 45,4±6,49 ms a (p<0,05), PA septum 40,27±6,56 ms den 38,1±5,53 ms ye (p<0,05), PA trikuspit ise 36,5±5,6 ms den 33,4±4,43 ms ye (p<0,001) geriledi.

Valsartan grubunda PA lateral 50,2±8,74 ms den 46,5±6,2 ms a (p<0,01) , PA septum 40,5±5,4 ms den 38,6±5,1 ms(p<0,05) ye, PA trikuspit ise 37,2±4,7 ms den 33,8±3,4 ms (p<0,001) ye geriledi. Üç aylık tedavi sonrasında doku doppler yöntemiyle hesaplanan atriyal iletilerde istatikselsel anlamlı gerilemeler saptandı.

SA fonksiyonları incelendiğinde her iki grupta da V maks, V min ve Vp nin normalden yüksek olduğu gözlemlendi. SA volumleri ve SA mekanik fonksiyonlarında gruplar arası fark yoktu.

Tablo 9: Tedavi öncesi ve sonrası SA volum ve mekanik fonksiyonları

	Nebivolol			Valsartan			
	önce	sonra	P ¹	önce	sonra	P ²	P ³
V maks (ml/m ²)	52,7±12,7	50,5±12,5	>0,05	52,1±12,8	49,5±12	>0,05	>0,05
V p (ml/m ²)	36,2±10,9	35,7±11,3	>0,05	35,2±11,6	34,4±11,1	>0,05	>0,05
V min (ml/m ²)	21,63±8,6	21,6 ±8,02	>0,05	21,17±7,9	20,8±7,7	>0,05	>0,05
SAPBV (ml/m ²)	16,5±5,1	14,8±4,9	>0,05	16,9±6,03	15,03±4,9	>0,05	>0,05
SAPBF (%)	32±8,1	30,09±10,1	>0,05	33,1±10,1	31,2±10,7	>0,05	>0,05
SAABV (ml/m ²)	14,5±5,6	14,1±5,9	>0,05	14,1±6,2	13,6±6,2	>0,05	>0,05
SAABF (%)	40,3±11,2	39,1±10,3	>0,05	39,6±10,3	39,1±11,4	>0,05	>0,05

Vmaks: Sol atriyum maksimum volumü, Vmin: Sol atriyum minimum volumü, Vp: Sol atriyum presistolik volumü, SAPBV: Sol atriyum pasif boşalma volumü, SAPBF: Sol atriyum pasif boşalma fraksiyonu, SAABV: Sol atriyum aktif boşalma volumü, SAABF: Sol atriyum aktif boşalma fraksiyonu, P¹=neбиволol tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P²=valsartan tedavisi öncesi ve sonrası değerlerin paired t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri; P³= tedavi sonrası değerlerin independent t testi ile karşılaştırılması ile elde edilen p değeri.

6. TARTIŞMA:

Çalışmamızda hem valsartan hem de nebivolol PD ve atriyal ileti sürelerini azaltmaktadır, ancak bu azalma valsartan kullanan hastalarda daha belirgindi. Nebivolol ve valsartan sol atriyum fonksiyonlarında anlamlı değişikliğe yol açmamıştır.

Hipertansiflerde AF sıklığı artmıştır. Hipertansiyonda sol atriyal fonksiyonların klinik önemi kapsamlı şekilde araştırılmamıştır (77). Hipertansif hastalarda atriyum boyutlarında, duvar kalınlığında ve moleküler yapısında değişiklikler olduğu bilinmektedir (78). Atriyal kontraksiyonu bozarak ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını olumsuz etkiler (2). Var olan SV hipertrofisi ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğu, direkt atriyal pompa disfonksiyonunu geliştirebilir veya var olan disfonksiyonu arttırabilir. Bu fizyopatolojik durum atriyal volum ve gerimde artmaya neden olur. Atriyal gerimdeki artış, atriyal miyositlerde kollagen sentezini uyararak fibrozis ve hipertrofiye neden olur. Oluşan hipertrofi ve fibrozis atriyal aritmi ve diyastolik kalp yetmezliği bulgularını ağırlaştırır. Bu kısır döngü, esansiyel hipertansiyonda sık görülen, fakat mekanizması tam olarak açıklanamayan, AF nun gelişim mekanizmasını açıklayabilir (2-78).

P maks süresi ve PDD standart EKG’de sinüs düğümünden çıkan uyarıların atriyum duvarında heterojen ve instabil dağılımını gösteren non-invaziv belirteçtir. Atriyal miyokard da heterojen ve instabil elektirik aktivitenin artması atriyal reentry başlamasında majör rol oynamaktadır. Bu durum ise son zamanlarda iki basit EKG parametresi ile belirlenmiştir. P maks süresi, interatriyal iletimin bozulmasının göstergesi iken, heterojen elektiriksel iletimi ise, PDD’yi göstermektedir (101). P maks ve PDD paroksizmal AF, mitral stenoz, aort stenozu, dilate kardiyomiyopati, akut miyokard enfarktüsü, aterosklerotik kalp hastalığı ve anginası olan hastalarda AF riskini tahmin etmede non-invaziv belirteç olarak kullanılmaktadır (101-102-107).

Daha önceki çalışmalarda, HT’de atriyal iskemi gelişebileceği bildirilmiştir (77). İskemik atriyal dokuda heterojen ve instabil elektiriki iletim AF’nin gelişiminde major

rol alır. Lummers ve arkadaşları; hipoksik tavşan atriyumunda refrakter peryodun (iletim zamanının azalması ile birlikte) geçici olarak arttığını göstermişlerdir. İskemik alandaki iletimin yavaşlaması atriyal miyokard da elektriksel instabiliteye yol açar. (108-109).

HT' de atriyal gerim artışı, miyokard liflerinde disorganizasyon ve fibrozis gibi yapısal değişimlere yol açabilir (2-101-110) . Bu değişim, atriyum iletisinde elektriksel heterojenite ve instabilitenin en önemli nedenidir. Oluşan elektiksel heterojenite ve instabilite, farklı iletim hızı, refrakter peryodun heterojenitesi atriyal reentrinin başlamasında önemli role sahip elektrofizyolojik patolojilere neden olur. Tüm bu elektrofizyolojik değişimler EKG' ye Pmaks süresinin uzaması ve PDD' de artma şeklinde yansır (101-110-111).

Esansiyel HT' de sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile kalbin otonom dengesi bozulur. Bu durumda inter-atriyal ve intra-atriyal iletim zamanını (maksimum P dalga süresi) ve PDD' yi arttırabileceği bildirilmiştir (101-112-113-114). Yaş (105), SA boyutları (107), pompa fonksiyonu (115), diyastolik ve sistolik fonksiyonları PDD ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (107-116-117).

Anjiotensin sistem inhibisyonu hipertansif ve SV hipertrofil hastalarda, SV disfonksiyonlu post MI hastalarda, ve KKY de AF ye karşı koruyucu görünmektedir (118). ADEI ve ARB ler köpeklerde uzun saatler süren atriyal taşikardide atriyal elektrofizyolojideki değişimleri korumuştur. Anjiotensin sistem inhibisyonu kollagen tip 1 sentezini inhibe eder ve miyokardiyal fibrozisin regresyonunu sağlar (119).

Nebivolol vazodilatasyon, kan basıncını düşürücü ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etki ederek atriyal gerim ve iskemiye azaltır. Beta-1 selektif blokasyon özelliği ile kalbin otonom fonksiyonlarını, epinefrin ve norepinefrinin zararlı etkilerini önler. Cheema ve arkadaşları epinefrin ve norepinefrinin P maks süresini uzattığı bildirmiştir (113).

Nebivolol; fibrozisi, yeniden şekillenmeyi, atriyal gerimi, iskemiye düzelterek; iletiyi homojen ve stabil hale getirerek PDD'yi ve P maks süresini azaltabilir. Böylece HT da mortalite ve morbiditeden sorumlu tutulan AF nun gelişmesini önlemede ek faydalar sağlayabilir. Nebivololün atriyal gerim, dilatasyon, fibrozis, iskemi ve sempatik sinir sistemine olumlu etkileri, diyastolik fonksiyonlardaki düzeltme ve etkin kan basıncı kontrolü sağlaması, beta-blokasyon, vazodilatasyon ve alfa-blokasyon gibi önemli özelliklerin beraber bulunmasına bağlı olabilir.

Çelik ve ark (120) nın yapmış olduğu çalışmada hipertansif hastalarda telmisartan ve ramipril in PDD üzerine etkileri araştırılmıştır, çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonra PDD bakılmıştır. Her iki grupta kan basıncı düşüşü anlamlı olup birbirine üstünlüğü yokken, PDD ve P maksimum telmisartan grubunda daha fazla düşmüştür.

Tuncer ve ark. (121) nın yapmış olduğu çalışmada hipertansif hastalarda atenolol ve silazapril benzer kan basıncı düşüşü ve PDD gerilemesi sağlayıp, her iki ilacın birbirine üstünlüğü saptanmamıştır.

Erbay ve ark. (122), romatizmal mitral darlıklı hastalarda uzun süreli beta bloker tedavisinin P maks ve PDD üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada, yeni tanı alıp, tedavi uygulanmamış orta-ciddi mitral darlıklı olgularla; sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. EKO' da mitral kapak alanı, mitral diyastolik gradyent, sol atriyum çapı pulmoner arter basıncı ve yüzeyel EKG'de Pmaks ve PDD ölçümleri, tedaviye başlamadan önce ve beta bloker tedavisinin 1. ayında değerlendirilmiştir. P maks ve PDD, tedavi öncesi anlamlı yüksekken, tedavinin 1. ayında tüm parametrelerde ve istirahat kalp hızında anlamlı azalma saptanmıştır. P maks ve PDD değerlerindeki azalma ile sadece istirahat kalp hızındaki azalma arasında anlamlı ilişki kurulmuştur. Bu çalışmayla araştırmacılar, romatizmal mitral darlıklı hastalarda uzun süreli beta bloker tedavisi ile PDD'de anlamlı azalma sağlanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Fogari ve ark. (123) son 6 ay içinde en az 2 AF atağı geçiren 369 orta düzeyde hipertansif (sistolik kan basıncı >140 ve/veya 90<diyastolik kan basıncı <110 mmHg) hastayı 1 yıllık valsartan (n=122), ramipril (n=124) ve amlodipin (n=123) tedavisine randomize etmişlerdir. PDD ve serum prokollagen tip 1 karboksi terminal peptid düzeyleri tedavi öncesi ve her kontrolde bakılmıştır. Çalışmanın sonucunda benzer kan basıncı düşüşüne rağmen valsartan ve ramipril yeni AF atağını önlemede amlodipine göre daha etkili bulunmuştur, fakat valsartanda görülen PDD azalması daha fazla olduğu için ramiprilden daha etkili bulunmuştur.

Karaca ve ark.(124) esansiyel HT li 65 hastaya nebivolol tedavisi başlayıp, nebivololün PDD üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmanın sonucunda altı aylık 5mg/gün nebivolol tedavisi etkin kan basıncı kontrolü ve SV diyastolik fonksiyonlarda düzelme sağlamıştır. P maks süresini ve PDD u belirgin olarak azalmıştır. Bu etkisini ise kan basıncı SV kütlesini azalması ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri ve sol atriyum boyutlarından bağımsız olarak göstermiştir. Atriyal aritmilere zemin hazırlayan atriyal miyokard iletisini homojen hale getirmiştir.

Son yıllarda doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen intra ve inter atriyal ileti süresinin yeni AF gelişmesi ve nüksünün öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (9-10). Ayrıca doku Doppler ekokardiyografi ile ölçülen interatriyal ileti süresinin PDD ile korele olduğu gösterilmiştir (125). Hipertansif hastalarda anti hipertansif tedavinin doku doppler ekokardiyografi ile ölçülen PA mesafeleri üzerine etkisini inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda; literatürde ilk kez PA mesafesi üzerine farklı anti hipertansif tedavilerin etkisini karşılaştırdık.

HT sonucunda SV hipertrofisi ve SV diyastolik disfonksiyonu oluşur. Hipertansiflerde diyastolik disfonksiyon sık görülmektedir. SA mekanik fonksiyonları diyastolik disfonksiyonda daha fazla önem kazanmaktadır. Aydın ve ark. yaptıkları çalışmada atriyal depo ve destek pompa fonksiyonlarının hipertansif hastalarda arttığını, fakat gece kan basıncı beklendiği üzere azalmayanlarda (non-dipper HT) daha önemli

olduğunu gözlemişlerdir (100). Ancak farklı iki anti hipertansif tedavinin SA mekanik fonksiyonlarını nasıl etkilediğini inceleyen çalışma henüz yapılmamıştır.

Dernellis ve ark. yaptıkları çalışmada sol atriyal volumleri ile hipertansiyon arasında ilişki saptanmıştır (sol atriyal rezervuar fonksiyonu artar, sol atriyal kondüit fonksiyonu azalır) (126). Anti hipertansif tedavi ile sol atriyum volumlerinde iyileşme gözlenmiştir.

7. SONUÇ:

Bu kapsamlı çalışmada yeni tanı evre 1HT'lerde PDD, interatrial ileti süresi ve SA mekanik fonksiyonları üzerine nebivolol ve valsartanın etkinliğini araştırdık. Nebivolol ve valsartanın PDD ve interatrial ileti süresini azalttı. Fakat valsartan kolundaki azalma daha belirgin idi. LA mekanik fonksiyonları üzerine olan etkileri benzerdi. Bu bulgular ışığında; nebivolol tedavisi ile karşılaştırıldığında; hipertansif hastaların valsartan ile tedavi edilmesi daha az AF gelişme sıklığı/nüksü ile ilişkili olabilir.

KISITLAMALAR:

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlama hasta sayısı azdı ve takip süresi kısa idi. Ve hastalar AF gelişme sıklığı yönünden prospektif olarak takip edilmedi. Bu yüzden çalışma sonuçlarımızın daha büyük sayıda hasta grubu üzerinde yapılmış uzun süre takipli çalışmalar ile doğrulanması gerekir.

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Evidence based health policy-lessons from the Global Burden of Disease study. *Science*. 1996;274:740–743.
2. Mattioli AV, Bonatti S, Monopoli D, Zennaro M, Mattioli G Left atrial remodelling after short duration atrial fibrillation in hypertrophic hearts. *Heart*. 2005;91(1):91-92.
3. *Am J Cardiol* 1998; 82:2 Aytemir K, Amasyali B, Abali G, Kose S, Kilic A, Onalan O, Tokgozoglu L, Kabakci G, Ozkutlu H, Nazli N, Isik E, Oto A. The signal-averaged P-wave duration is longer in hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fibrillation as compared to those without. *Int J Cardiol* 2005;103(1):37–40.
4. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2839-43.
5. Solti F, Vecsey T, Kekesi V, et al. The effect of atrial dilatation on the genesis of atrial arrhythmias. *Cardiovasc Res* 1989;23: 882–886.
6. Guray U, Guray Y, Yilmaz MB, Mecit B, Sasmaz H, et al.: Evaluation of P wave duration and P wave dispersion in adult patients with secundum atrial septal defect during normal sinus rhythm. *Int J Cardiol* 2003;91(1):75–79
7. Hashiba K, Tanigawa M, Fukatani M, Shimizu A, Konoe A, et al.: Electrophysiologic properties of atrial muscle in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989;64(20):20J–23J
8. Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C, Olsson SB, Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Electrocardiol*, 2002;35:227-34.

9. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Morishita S, Shinohara H, Tamura Y. Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2009; Mar 5
10. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, Prins MH, Pisters R, Nieuwlaat R, Tieleman RG. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009 May ; 95(10) 835-40.
11. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1785–92.
12. Aksnes TA, Flaa A, Strand A, Kjeldsen SE. Prevention of new-onset atrial fibrillation and its predictors with angiotensin II-receptor blockers in the treatment of Hypertension and heart failure. *J Hypertens* 2007;**25**: 15–23. RV.
13. Schmieder R, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua T. Reduced incidence of new onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE-trial. *J Hypertens* 2006;**24**:S3 (abstract). RT.
14. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24: 591–6.
15. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinic appraisal of left atrial function. *Eur Heart J* 2001;22:22– 36.
16. Nagano R, Masuyama T, Naka M, Hori M, Kamada T. Contribution of atrial reservoir function to ventricular filling in hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:815– 9.

17. Domanski M, Mitchell G, Pfeffer M, et al: pulse pressure and cardiovascular disease mortality: Follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) *JAMA* 287;2677, 2002
18. European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension 2007
19. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high- normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease *N Engl J Med* 345:18:1291,2001
20. Joint National Committee: The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VII Express) *JAMA* 289:2560; 2003
21. Aescbaer BC, Hutter D, Fuhrer J, et al: Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 14:106,2001
22. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D: Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk For congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 138: 10, 2003
23. Boon D, Piek JJ, Van Montfrans GA: Silent ischaemia and hypertension. *J Hypertens* 18: 1355, 2000
24. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 16:399, 2002 .
25. Matsuda M, Matsuda Y: Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19: 954
26. Dreslinski GR, Frohlich ED, Dunn FG, Messerli FH, Suarez DH, Reisin E. Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: atrial emptying index. *Am J Cardiol.* 1981;47:1087–1090

27. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol*. 2002;90:1284–1289.
28. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000; 45:813-25
29. Choong CY, Hermann HC, Weymann AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:800-8
30. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207–2212.
31. Reed D, Abbott RD, Smucker ML, Kaul S. Prediction of outcome after mitral valve replacement in patients with symptomatic chronic mitral regurgitation. The importance of left atrial size. *Circulation* 1991;84:23–34.
32. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P: Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1988;82: 756-61
33. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, et al: Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 801-9
34. Qirko S, Tase M, Lushnjari V, Sinjari T. Left atrial contractility function in hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1996; 89: 1003-7.
35. Kono T, Sabbah HN, Rostman H, Alam M, Stein PD, Goldstein S. Left atrial contribution to ventricular filling during the course of evolving heart failure. *Circulation* 1992; 86: 1317-22

36. Dernellis JM, Vyssoulis GP, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Acute changes of left atrial distensibility in congestive heart failure. *Clin Cardiol* 1998; 21: 28-32.
37. Seidl K, Hauer B, Schwick NG, Zellner D, Zahn R, Senges J. Risk of thromboembolic events in patients with atrial flutter. *Am J Cardiol* 1998; 82: 580-583
38. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation – incidence, risk factors and prognosis in the Manitoba follow-up study. *Am J Med* 1995; 98: 476-484.
39. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications, and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 22 (suppl 10A) ; 9G-14G
40. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D' Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population based cohort- the Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1994;271:840-844
41. Ezekowitz M, Laupacis A, Boysen G, Connolly S, Hart R, James K, Kistler P, Koudstaal P, Kronmal R, Mc Bride R, Peterson P, Singer D. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation – a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1316-1320
42. Hennersdorf MG, Hafke GJ, Steiner S, Dierkes S, Jansen A, Perings J, Strauer BE. Determinants of paroxysmal atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Zeit Fur Kardiol* 2003; 92: 370-376
43. Ghali JK, Kadakia S, Cooper RS, Liao Y. Impact of left ventricular hypertrophy on ventricular arrhythmias in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1277-1282

44. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension- predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223
45. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of non rheumatic atrial fibrillation- the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-730
46. O' Toole L, Williams A, Shaw T RD, Starkey IR, Northridge DB. Hypertension strongly predicts early relapse after elective cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1998;31 (suppl):195A-195A
47. Kerr C, Boone J, Connolly S, Greene M, Klein G, Sheldon R, Talajic M. Follow-up atrial fibrillation: The initial experience of the Canadian Registry of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996: 17(suppl C): 48-51
48. Levy S, Breithardt G, Campbell RW, et al. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations for management. Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1998;19: 1294 –320
49. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: Full text: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*. 2006 Sep;8(9): 651-745.
50. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987;317:669 - 74.

51. Feinberg WM, Cornell ES, Nightingale SD, et al. Relationship between prothrombin activation fragment F1.2 and international normalized ratio in patients with atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Stroke 1997;28: 1101–6.
52. Friberg J, Buch P, Scharling H, Gadsbphioll N, et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology 2003;14: 666–72.
53. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA 2001;285:2370–5.
54. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation 1997;96: 2455– 61.
55. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol 1994;74: 236–41.
56. Blackshear JL, Kopecky SL, Litin SC, Safford RE, Hammill SC. Management of atrial fibrillation in adults: prevention of thromboembolism and symptomatic treatment. Mayo Clin Proc 1996;71: 150–60.
57. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm AJ, et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2005;26: 2422–34.
58. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. Circulation 1999;99: 3028–35.
59. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, et al. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1983;106:389–96.

60. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998;32: 695–703.
61. Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987;1: 526 –9.
62. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22: 983– 8
63. Kempster PA, Gerraty RP, Gates PC. Asymptomatic cerebral infarction in patients with chronic atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19: 955–7.
64. Feinberg WM, Seeger JF, Carmody RF, et al. Epidemiologic features of asymptomatic cerebral infarction in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1990;150:2340–4.
65. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol* 2000;35: 183–7.
66. Stroke Prevention on Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996;348:633– 8.
67. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation: 30-year follow-up in the Framingham study. *J Am Med Assoc* 1985;254:3449 –53.

68. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med*. 1998 Sep 3;339(10): 659-66.
69. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schomig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *Am J Cardiol*. 2001 Oct 15;88(8): 853-7
70. Lu TM, Tai CT, Hsieh MH, Tsai CF, Lin YK, Yu WC, Tsao HM, Lee SH, Ding YA, Chang MS, Chen SA. Electrophysiologic characteristics in initiation of paroxysmal atrial fibrillation from a focal area. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6): 1658-64.
71. Hassink RJ, Aretz HT, Ruskin J, Keane D. Morphology of atrial myocardium in human pulmonary veins: a postmortem analysis in patients with and without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Sep 17;42(6): 1108-14
72. Saito T, Waki K, Becker AE. Left atrial myocardial extension onto pulmonary veins in humans: anatomic observations relevant for atrial arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2000 Aug;11(8):888-94.
73. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96: 1180–4.
74. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002;347:1825–33.
75. Hagens VE, Ranchor AV, Van SE, et al. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. Results from the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 241–7.
76. Kubara I, Ikeda H, Hiraki T, Yoshida T, Ohga M, Imaizumi T. Dispersion of

filtered P wave duration by P wave Signal-averaged ECG Mapping System: Its usefulness for determining efficacy of disopyramide on paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1999;10: 670-679.

77. Calhoun DA, Bakir S, Oparil S. Etiology and pathogenesis of essential hypertension. Crawford MH, DiMarco JP. *Cardiology*. Mosby 2001 London pp. 31-31.10

78. Brilla CG, Funck RC, Rupp H. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000 19;102(12):1388-93.

79. Ozer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksoyek S, Ovunc K, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 945-

80. Omi W, Nagai H, Takamura M, et al: Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 39–44

81. Cui QQ, Zhang W, Wang H, et al: Assessment of atrial electromechanical coupling and influential factors in nonrheumatic paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2008;31: 74–78.

82. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104: 174–80

83. Lin PH, Lee SH, Su CH, Wei YH. Oxidative damage to mitochondrial DNA in atrial muscle of patients with atrial fibrillation. *Free Radic Biol Med* 2003;35:1310–8.

84. Dudley SC, Hoch NE, McCann LA, et al. Atrial fibrillation increases production of superoxide by the left atrium and left atrial appendage. Role of the NADPH and xanthine oxidases. *Circulation* 2005;112: 1266–73.
85. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886–91.
86. Boldt A, Wetzel U, Weigl J, et al. Expression of angiotensin II receptors in human left and right atrial tissue in atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1785–92.
87. McEwan PE, Gray GA, Sherry L, Webb DJ, Kenyon CJ. Differential effects of angiotensin II on cardiac cell proliferation and intramyocardial perivascular fibrosis in vivo. *Circulation* 1998; 98: 2765–2773.
88. Yu H, Gao J, Wang H, Wymore R, Steinberg S, McKinnon D, Rosen MR, Cohen IS.
Effects of the renin-angiotensin system on the currents I_{to} in epicardial and endocardial ventricular myocytes from the canine heart. *Circ Res* 2000; 86: 1062–1068.
89. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2197–2204.
90. Zankov DP, Omatsu-Kanbe M, Isono T, Toyoda F, Ding WG, Matsuura H, Horie M. Angiotensin II potentiates the slow component of delayed rectifier K⁺

current via the AT1 receptor in guinea pig atrial myocytes. *Circulation* 2006; 113:1278–1286.

91. Goette A, Staack T, Röcken C, Arndt M, Geller JC, Huth C, Ansorge S, Klein HU, Lendeckel U. Increases expression of extracellular signal-related kinase and angiotensin converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669–1677.

92. Ueng KC, Tsai TP, Yu WC, Tsai CF, Lin MC, Chan KC, Chen CY, Wu DJ, Lin CS, Chen SA.

Use of enalapril to facilitate sinus rhythm maintenance after external cardioversion of long-standing persistent atrial fibrillation. Results of a prospective and controlled study. *Eur Heart J* 2003; 24: 2090–2098.

93. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100:376–380.

94. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insights from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107:2926–2931

95. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S,

Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. The Losartan Intervention for End-point reduction in hypertension (LIFE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712–719.

96. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, Singh SN, Barlera S, Glazer R, Masson S, Cerè E,

Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J* 2005; 149:548–557.

97. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJ, Puu M, Yusuf S, Pfeffer MA, CHARM Investigators. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1997–2004.

98. Fogari R, Mugellini A, Destro M, Corradi L, Zoppi A, Fogari E, Rinaldi A. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46–50

99. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: A report from the Doppler

Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.

100. Aydın M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam M, Elbey MA. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *International Journal of Cardiology* 96 (2004); 419–424.

101. Yilmaz R, Demirbag R P-wave dispersion in patients with stable coronary artery disease and its relationship with severity of the disease. *Journal of Electrocardiology* 2005; 38;279–284.

102. Yıldırım A, Batur MK, Oto A. Hypertension and arrhythmia: blood pressure control and beyond. *Europace*, 2002;4: 175-82.

103. Turhan H, Yetkin E, Atak R. Increased P-Wave Duration and P-Wave Dispersion in Patients with Aortic Stenosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2003;8: 18–21.

104. Ozer N, Aytemir K, Atalar E, et al. P wave dispersion in hypertensive patients with paroxysmal AF. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23: 1859-1862.

105. Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksoyek S, Ovunc K, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23: 1109-12.

106. Turhan H, Yetkin E, Senen K, Yilmaz MB, Ileri M, Atak R, et al. Effects of percutaneous mitral balloon valvuloplasty on P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2002;89: 607-09.

107. Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O, et al. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 567-69.
108. Lammers WJ, Kirchhof C, Bonke FI, Allessie MA Vulnerability of rabbit atrium to reentry by hypoxia. Role of inhomogeneity in conduction and wavelength. *Am J Physiol*. 1992;262(1 Pt 2):H47-55.
109. Fareh S, Villemaire C, Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced atrial electrical remodeling. *Circulation* 1998;98: 2202-09.
110. Sugiura T, Iwasaka T, Takahashi N, Yuasa F, Takeuchi M, Hasegawa T, et al. Factors associated with atrial fibrillation in Q wave anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1991;121:1409- 12
111. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK. Clinical and electrocardiographic predictors of recurrent atrial fibrillation. *PACE*, 2000;23: 352-8.
112. Tukek T, Akkaya V, Demirel S, Sozen AB, Kudat H, Atilgan D, et al. Effect of Valsalva maneuver on surface electrocardiographic P-wave dispersion in paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2000;85: 896–99.
113. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 497-5002.
114. Coumel P. Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? *Eur Heart J* 1994;15
115. Tukek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Guven O, Korkut F. Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2001 Oct;24(10):676-80.

116. Camsari A, Pekdemir H, Akkus MN, Yenihan S, Doven O, Cin VG. Long-term effects of beta blocker therapy on P-wave duration and dispersion in congestive heart failure patients: a new effect? *J Electrocardiol*. 2003 Apr;36(2): 111-16
117. Cha YM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23):2839-43.
118. Ehrlich JR, Hohnloser SH, Nattel S. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence. *Eur Heart J* 2006; 27: 512–518.
119. López B, Querejeta R, Varo N, González A, Larman M, Martínez Ubago JL, Díez J. Usefulness of serum carboxy-terminal pro peptide of procollagen type I in assessment of the cardioreparative ability of antihypertensive treatment in hypertensive patients
120. The comparative effects of Telmisartan and Ramipril on P- Wave Dispersion in Hypertensive Patients: A randomized Clinical Study. *Clin. Cardiol*. 28, 298-302 (2005)
121. Short- Term Effects of Cilazapril and Atenolol on P-wave Dispersion in Patients with Hypertension. *Adv Ther*, 2008; 25 (2): 99-105
122. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Bicer A, Senen K, Sasmaz H, Sabah I, Yetkin E. Effects of long-term beta-blocker therapy on P-wave duration and dispersion in patients with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22;102(1):33-37
123. Effect of valsartan and ramipril on atrial fibrillation recurrence and P-wave dispersion in hypertensive patients with recurrent symptomatic lone atrial fibrillation. *Am J Hypertens*, 2008 Jun 19

124. Hipertansif Olgularda Nebivolol Tedavisinin P dalga Dispersiyonu Üzerine Etkisi. Fırat Tıp Dergisi 2006; cilt 11, sayı 3: 154-159
125. Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A et al. Assesment of Atrial Conduction in Patients with Scleroderma by tissue Doppler Echocardiography and P Wave Dispersion. Cardiology 2007;108: 317-321
126. Dernellis JM, Vyssoulis GP, Zacharoulis AA, Toutouzas PK. Effects of antihypertensive therapy on left atrial function. J Hum Hypertens 1996; 10: 789-94.