



**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTANSİF HASTALARDA OLMESARTAN TEDAVİSİ İLE
HS-CRP VE EKOKARDİYOĞRAFİK DOKU DOPPLER
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut GÜNGÖR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nihat ŞEN**

HATAY – 2012

**T. C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**HİPERTANSİF HASTALARDA OLMESARTAN TEDAVİSİ İLE
HS-CRP VE EKOKARDİYOĞRAFİK DOKU DOPPLER
PARAMETRELERİNDEKİ DEĞİŞİKLİKLER**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mahmut GÜNGÖR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nihat ŞEN

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı :HİPERTANSİF HASTALARDA OLMESARTAN
TEDAVİSİ İLE HS-CRP VE EKOKARDİYOĞRAFİK
DOKU DOPPLER PARAMETRELERİNDEKİ
DEĞİŞİKLİKLER**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Mahmut GÜNGÖR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....
Prof.Dr.....
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....
.....Dr.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....
.....Dr.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.(İsim ve imza).....
2.(İsim ve imza).....
3.(İsim ve imza).....
4.(İsim ve imza).....
5.(İsim ve imza).....

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI.....	i
TEZ ONAY SAYFASI.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TEŞEKKÜR.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Hipertansiyon.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Sınıflama.....	6
2.1.4 Etyoloji.....	8
2.1.5 Hipertansiyonun komplikasyonları.....	14
2.1.6 Hipertansiyonda kardiyovasküler risk belirlenmesi.....	19
2.1.7 Hipertansiyon tedavisi.....	26
2.2 Ekokardiyografi.....	34
2.2.1 M-mod ekokardiyografi.....	34
2.2.2 İki boyutlu B-mod ekokardiyografi.....	34
2.2.3 Doppler ekokardiyografi.....	34
2.2.4 Doku doppler ekokardiyografi.....	35

2.2.5 Eğzersiz ekokardiyografi.....	36
2.2.6 Serum Hs-CRP düzeyi.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 Hasta Alımı.....	38
3.2 Dışlama kriterleri.....	38
3.3 Ekokardiyografik değerlendirme.....	39
3.4 Eğzersiz ekokardiyografi.....	40
3.5 Kan basıncı takibi.....	40
3.6 Serum Hs-crp düzeyi.....	41
3.7 İstatiksel analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
4.1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	42
4.2 Hastaların temel ekokardiyografik sonuçları.....	43
4.3 Serum hs-crp düzeyi sonuçları.....	46
4.4 SVH olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma.....	46
4.5 DD olan ve olmayan hastaların klinik ve ekokardiyografik karşılaştırılması.....	48
4.6 Olmesartan sonrası klinik ve hs-crp düzeylerinin karşılaştırılması.....	51
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ.....	62
7. KAYNAKLAR.....	63
8. ÖZGEÇMİŞ.....	78

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 JNC 7 Bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde KB'nın sınıflandırılması ve HT evrelemesi.....	18
Tablo 2 ESH-ESC 2007 HT kılavuzuna göre KB düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması.....	18
Tablo 3 Hipertansiyonun nedenleri ve görülme oranları.....	19
Tablo 4 Hipertansiyona neden olabilen bazı ilaç ve toksinler.....	20
Tablo 5 Sekonder HT nedenleri.....	21
Tablo 6 Ateroskleroz için klasik risk faktörleri.....	28
Tablo 7 Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı.....	28
Tablo 8 Yüksek/çok yüksek riskli hastalar.....	31
Tablo 9 Hipertansiyonu olan hastalarda yapılacak laboratuvar testleri.....	31
Tablo 10 Kardiyovasküler majör risk faktörleri.....	35
Tablo 11 Hedef organ hasarı göstergeleri.....	35
Tablo 12 Eşlik eden klinik durumlar.....	36
Tablo 13 Antihipertansif tedavi: Tercih edilen ilaçlar.....	41
Tablo 14 Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden durumlar.....	42
Tablo 15 Antihipertansif ilaç kullanımıyla ilgili zorlayıcı ve olası kontrendikasyonlar.....	42
Tablo 16 Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	53
Tablo 17 Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları.....	55
Tablo 18 SVH olan ve olmayan gruplarda klinik ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması.....	58

Tablo 19 Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların klinik ve ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo 20 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB ve kalp hızlarının karşılaştırılması.....	62
Tablo 21 Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 22 Tedavi öncesi ve sonrası Hs-crp düzeylerinin karşılaştırılması.....	63
Tablo 23 SVH olan ve olmayan gruplarda hs-crp ve SVKİ düzeylerinin karşılaştırılması.....	64
Tablo 24 SVH olan ve olmayan gruplarda E/Em değerlerinin kıyaslanması.....	64

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre HT sıklığı.....	15
Şekil 2	Türkiyede HT prevalansı	16
Şekil 3	Türkiyede kontrol altında ki HT oranları.....	16
Şekil 4	Kardiyovasküler riskin dört kategoride katmanlandırılması.....	35
Şekil 5	Antihipertansif tedaviye başlama önerileri	37
Şekil 6	Tekli tedavi ve kombinasyon tedavisi stratejilerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 7	Antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar	43
Şekil 8	Hastaların yaş dağılımı.....	53
Şekil 9	Hastalarda ki normal ve artmış SVKİ oranları.....	55
Şekil 10	Hastalarda cinsiyete göre SVKİ dağılımı.....	55
Şekil 11	SVH olan hastalarda diyastolik disfonksiyon dağılımı.....	58
Şekil 12	Hastalarda E/Em'ye göre diyastolik disfonksiyon dağılımı.....	59
Şekil 13	Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DD dağılımı.....	64
Şekil 14	SVH olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DD dağılımı.....	64

KISALTMALAR LİSTESİ

A	Atrial kontraksiyonda ki geç dolum hızı
Aa	Lateral mitral annuler bölge geç diyastolik hız
ACE	Angiotensin dönüştürücü enzim
ACEİ	Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AHA	Amerikan kalp derneği
AKS	Akut koroner sendrom
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
Am	Septal bazal bölge geç diyastolik hızı
ARB	Angiotensin reseptör blokörü
AT1	Angiotensin-1 reseptörü
AT2	Angiotensin-2reseptörü
A-V BLOK	Atrio-ventriküler blok
BY	Böbrek yetmezliği
CO	Kalp debisi
DD	Diyastolik disfonksiyon
DKB	Diyastolik kan basıncı
DM	Diabetes mellitus
E	Erken diyastolik dolum zirve hızı
Ea	Lateral mitral annuler bölge erken diyastolik hızı
EDEC	E dalgası yarılanma zamanı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
Em	Bazal septal bölge erken diyastolik hızı
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	Avrupa Hipertansiyon Derneği

ESM	Ekstraselüler matriks
EUROPA	European Trial On Reduction Of Cardiac Events With Perindopril In Stable Coronary Artery Disease
HKMP	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HOH	Hedef organ hasarı
HOPE	The Heart Outcomes Prevention Evaluation
Hs-CRP	Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HT	Hipertansiyon
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IVKZ	İzovolumetrik kasılma zamanı
IVS	İnterventriküler septum
İVGZ	İzovolumetrik gevşeme zamanı
JNC 7	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure
K	Potasyum
KAH	Koroner arter hastalığı
KB	Kan basıncı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KH	Kalp hızı
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KV	Kardiyovasküler
KY	Kalp yetmezliği
KZ	Kontraksiyon zamanı
LİFE	The Losartan Intervention For Endpoint Reduction
Mİ	Miyokard infarktüsü
Mitral A	Mitral kapak geç diyastolik dolum dalgası
Mitral E	Mitral kapak erken diyastolik dolum dalgası
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPI	Miyokard performans indeksi
MRFİT	The Multiple Risk Factor Intervention Trial
MS	Metabolik sendrom

NA	Sodyum
NE	Noradrenalin
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
Pd	Posterior duvar
PIP	Propeptidler içeren prokollajen
PWDD	Pulsed wave doku dopler
RAAS	Renin angiotensin aldosteron sistemi
Sa	Lateral mitral annuler bölge sistolik hızı
SA	Sol atriyum
SD	Standard deviasyon
SKB	Sistolik kan basıncı
Sm	Bazal septal bölge sistolik hızı
STEMI	ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
SV	Sol ventrikül
SVDSÇ	Sol ventrikül diyastol sonu çap
SVH	Sol ventrikül hipertrofisi
SVK	Sol ventrikül kitlesi
SVKİ	Sol ventrikül kitle indeksi
SVR	Sistemik vasküler direnç
SVSSÇ	Sol ventrikül sistol sonu çap
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TIMP	Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
TNF-α	Tümör nekroz faktör alfa
VKİ	Vücut kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Fatih YALÇIN'a, Doç. Dr. Ergün SEYFELİ'ye, Doç Dr Adnan Burak AKÇAY'a, Doç Dr Nihat ŞEN'e, Yard. Doç. Dr. Eyüp BÜYÜKKAYA'ya, Yard Doç Dr Mustafa KURT'a, Yard Doç Dr M. Fatih KARAKAŞ'a

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Fatih YALÇIN'a ve Doç Dr Nihat ŞEN'e

Rotasyonlarım süresince desteğini esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini paylaşan Dahiliye AD başkanı Prof. Dr. Hasan Kaya başta olmak üzere tüm Dahiliye AD öğretim üyelerine, Göğüs Hastalıkları AD başkanı Sebahat GENÇ ve diğer tüm öğretim üyelerine,

Eğitimim sürecinde birlikte yol aldığımız, büyük bir uyum içinde zevkle çalıştığımız Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görev yapan asistan arkadaşlarım başta olmak üzere tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma, en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğundan sevgili anneme ve babama, hayatıma girdiği andan itibaren hayatımı güzelleştiren sevgili eşime Pınarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mahmut GÜNGÖR

ÖZET

Giriş ve Amaç: Hipertansiyon (HT) sıklığı ve önemi giderek artan kardiyovasküler bir sağlık sorunudur. Çalışmamızda HT olan bireylerde high sensitive c-reaktif protein (Hs-CRP) düzeyleri ve tedavi sonrası Hs-CRP düzeylerindeki değişimi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 40 yeni tanı evre 1-2 HT olan hasta alındı. Hastalara kan basıncı (KB) regüle olacak şekilde 20-40 mg olmesartan verilerek tedavi öncesi ve sonrası Hs-CRP değerlerine ve konvansiyonel ekokardiyografi ve doku doppler parametrelerine bakıldı.

Bulgular: Hastaların 21' i kadın ve 19' u erkek idi. Hastaların %43' ünde sol ventrikül hipertrofisi(SVH) olduğu izlendi. SVH olanlarda tedavi öncesi Hs-CRP değerlerinin anlamlı yüksek olduğu ve tedavi sonrası SVH olan grupta anlamlı şekilde düştüğü izlendi ($p<0.05$). Yine SVH olan grupta diyastolik disfonksiyon (DD) görülme oranı anlamlı yüksek olup tedavi sonrası anlamlı düştüğü izlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Hipertansiyonu olan hastalarda özellikle SVH olanlarda Hs-CRP değerlerinin ve DD görülme oranının daha yüksek olduğu, bu hastalarda uygun tedavi ile bu değerlerin azaltılabileceği ve KB kontrolü ile hedef organ hasarında (HOH) ve belki de kardiyovasküler olaylarda azalma sağlanabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Olmesartan, Hs-CRP

ABSTRACT

Introduction and Objective: Hypertension (HT) is an important cardiovascular health problem that has increasing in frequency. In the present study, we aimed to evaluate the levels of high sensitive C - reactive protein (Hs-CRP) in HT patients as well as changes with therapy.

Methods and Materials: The study population consisted of 40 new diagnosed hypertensive patients with stage 1 to 2. All the patients underwent conventional echocardiography and tissue Doppler echocardiography. Pre treatment and post treatment, blood pressure regulation with 20-40 mg olmesartan, hs-crp levels were analyzed.

Results: Twenty one patients were female while 19 patients were male. Left ventricular hypertrophy (LVH) was observed in 43% of patients. We observed that hs-crp levels of the patients with LVH significantly increased mean while decreased after therapy ($p<0.05$) when compared those without LVH. Besides, the incidence of diastolic dysfunction (DD) was significantly higher in the group with LVH and significantly decreased after therapy ($p<0.05$).

Conclusion: We consider that the Hs-CRP levels and prevalence of DD are higher in patients with HT, especially in the group of LVH. After appropriate therapy DD and hs-crp levels significantly improved which propose us target organ damage could be decreased by intensive blood pressure control.

Keywords: Hypertension, Olmesartan, Hs-CRP

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da hedef organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanan hipertansiyon, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). 1967 den önce HT etkili bir tedavisi olmadan tanımlanmıştır ancak 1967 den beri etkili ilaç tedavileri geliştirilmiştir (2, 3). Dünya çapında HT prevalansı 1 milyar bireyi aşkın olarak tahmin edilmekte olup HT yılda 7,1 milyon kişinin ölümünden sorumlu tutulmaktadır (1). Son 10 yılda HT prevalansı yaklaşık olarak %10 artmıştır. 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasında HT'un haberdar olma, tedavi alma ve kontrol altında bulunma oranları cinsiyet ve etnik özelliklere göre gösterilmiştir. Çalışmaya katılanların yaklaşık üçte birinin durumlarından habersiz olduğu, yaklaşık 2/3 üne yaşam tarzı değişiklikleri veya ilaç alımı söylenmesine rağmen, sadece %31 inde KB kontrolünde <140/90 mmHg seviyelerine ulaşıldığı bildirilmiştir (4, 5). Son iki dekatta kontrol oranlarında zaman içinde sınırlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. 1948 yılında Framingham kasabasında yapılmaya başlanan ve çok değerli bir çalışma olan Framingham çalışmasında ortalama diyastolik kan basıncı (DKB) ve sistolik kan basıncı (SKB) arttıkça hem koroner arter hastalığı (KAH) hem de inme riskinin belirgin derecede arttığı bu nedenle KB yüksek olan hastalarda kardiyovasküler olay riskinin arttığı bildirilmiştir (6). HT, hiç kuşkusuz, tek başına bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür. HT'lu hastalarda KB normal seviyelere düşürülse dahi, bu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarının normotansif kişilerden yüksek olduğu bilinmektedir (7, 8). Bu nedenle, antihipertansif tedavinin amacı, yalnız KB'nı düşürmek değildir. HT ile birlikte bulunan risk faktörleri ile mücadele etmekte önemlidir.

Hipertansiyonun asemptomatik seyri tanıyı geciktirmekte, ayrıca etkin tedavi için sürekli medikal takibin gerekliliği KB kontrolünü güçleştirmektedir. Esansiyel HT'un kalp yetmezliğine (KY) neden olduğu bilinmektedir. Mevcut tedavi kılavuzlarına göre KB kontrolü sağlanan her üç hastadan sadece biri miyokard infarktüsü (MI), inme veya KY gibi uç organ hasarından korunabilmektedir. Hipertansif hastalarda miyokardiyal doku velositeleri zamanla etkilenmekte ve DD' a gidiş hızlanmaktadır (9). Bu nedenlerden dolayı hipertansif hastalarda DD tanısının erken konulması olası kardiyovasküler olay riskini azaltacaktır. Bu amaçla kardiyoloji pratiğinde sık kullandığımız ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi oldukça zengin ve faydalı bilgiler vermektedir. Antihipertansif tedavide özellikle son dönemde sık kullanılan ajanlardan anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) günde tek doz kullanılan ve KB'nın 24 saat düzenli olmasını sağlayan, etkin antihipertansif ajanlardır. Kandesartan, Valsartan, İrbesartan, Losartan, Eprosartan, Telmisartan ve Olmesartan kullanılabilen ARB'lerindedir. ARB'leri, SVH'nin gerilemesine, diyastolik fonksiyonların iyileşmesine, kardiyak aritmilerin azalmasına, renal fonksiyonların iyileşmesine büyük katkı sağlamaktadır. Ayrıca ARB'leri kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (10). Olmesartan, maksimum inhibitör konsantrasyonu en düşük olan ARB'lerinden olup, AT-1 reseptörüne yüksek affinite ile bağlanmaktadır. Olmesartan molekülü, etkinliği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış güçlü bir ARB'dür (11, 12).

Çalışmamızda değerlendirilecek olan bir diğer parametrede hs-CRP dir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda hs-CRP ve ateroskleroz ilişkisi vurgulanmıştır. Bizde bu çalışmada hs-CRP ile HT arasında ki ilişkiyi araştırdık. CRP ilk defa 1930 yılında Tillet ve Frances tarafından pnömokokkal pnömoni ile infekte olan hastalar da streptococcus pnömonia' nin polisakkarit C kısmıyla presipitat oluşturması ile bulunmuştur (13). Son 10 yıl içinde toplanan kanıtlar aterosklerotik sürecin tüm fazlarında inflamasyonun santral bir rol oynadığını desteklemektedir (14).

CRP düzeyini düşürücü spesifik bir tedavi geliştirilmemesine rağmen CRP düzeyini azaltmaya yönelik birçok müdahale mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, sigarayı bırakmanın CRP üzerine olumlu etkileri vardır (15, 16).

Angiotensin converting enzim inhibitörleri (ACE-İ) ve ARB leri, aspirin, niasin, statinler gibi birçok ilacın serum CRP düzeyini azaltıcı etkileri gösterilmiştir (17, 18, 19).

Çalışmamızda yeni tanı esansiyel HT hastalarında, Olmesartan tedavisi öncesi ve 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrasında ekokardiyografik doku doppler ve sistolik ve diyastolik miyokardiyal doku hızlarındaki ve HT ile hs-CRP ilişkisi ve tedavi sonrası plazma hs-CRP seviyelerindeki değişiklikleri değerlendirme amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

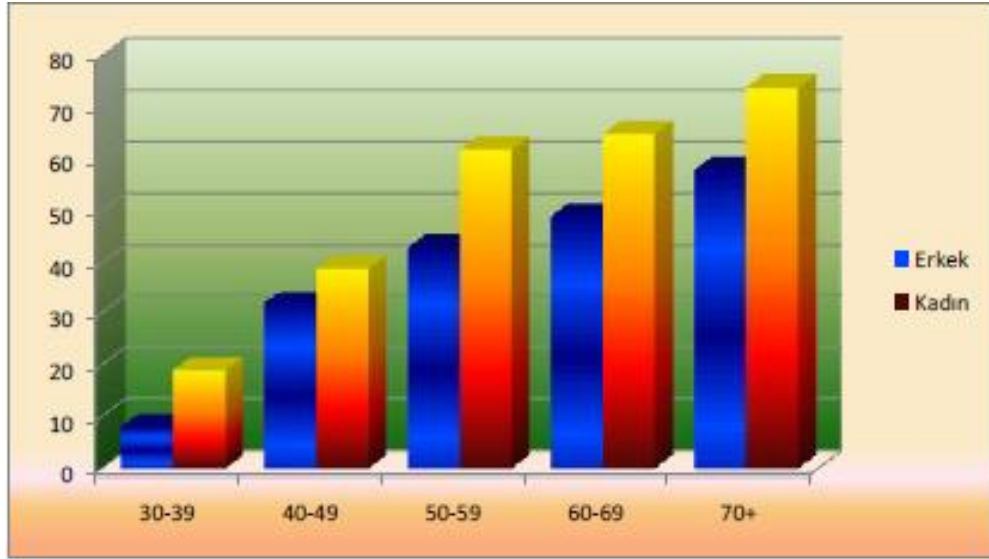
2.1.1. Tanım

Günümüzde, SKB'nın 140 mmHg veya üzerinde, DKB'nında 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması HT olarak tanımlanmaktadır. SKB'nın 120-139 mmHg veya DKB'nın 80-89 mmHg arasında olması prehipertansiyon olarak tanımlanır. Prehipertansif kişilerde ileride HT gelişme riski, daha düşük KB değerlerine sahip kişilere göre iki kez daha fazladır (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

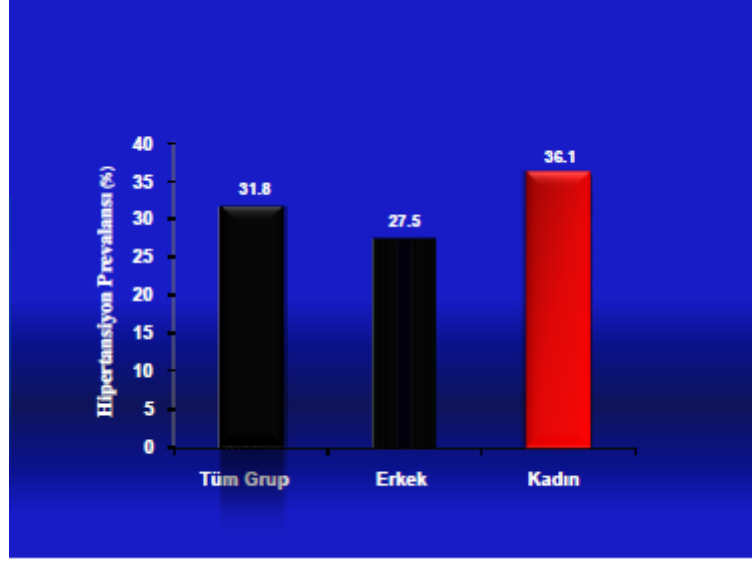
Dünya çapında HT prevalansı 1 milyar bireyi aşkın olarak tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde KB'nın dağılımı ve HT prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçlar, Türk Erişkinlerde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması ile elde edilmiştir. TEK HARF çalışmasının 2003 verilerine göre, Türkiye'de HT prevalansının %33,7 olduğu anlaşılmaktadır. Bu oran bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Güney Anadolu'da %30'un altına inerken, kuzey Anadolu'da %40'ın üzerine çıkmaktadır. 1990'da 59 yerleşim biriminde başlatılan ve iki KB ölçümünün ortalamasının alındığı bu çalışmada, 1995 ve 1998 yıllarında aynı kohort izlenmiş ve böylece halkımızda KB dağılımının zaman içerisindeki seyrine ilişkin bilgi elde edilmiştir (21, 22). Toplam 34 milyon tahmin edilen 20 yaş ve üzerindeki Türk erişkinlerinden 5 milyon erkek ve 6 milyon kadın olmak üzere 11 milyonu standart tanımlama ile hipertansif sayılmaktadır (23). Bu tanım içine tansiyonu normale inmiş olsa bile antihipertansif ilaç kullananların hepsi girdiği gibi SKB >140 ve/veya DKB>90 mmHg bulunanlar girmektedir. Bu tahmine göre, tüm erişkin erkeklerin %30'u, kadınların %35'i yüksek KB'na sahiptir.

Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre değerlendirildiğinde, HT sıklığının yaşla birlikte arttığı ve her yaş diliminde kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır (Şekil 1). TEKHARF verilerine göre ülkemizde yaş arttıkça HT sıklığı artış göstermektedir. TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem süresi içinde görülen bir başka gerçek, KB ortalamalarının giderek arttığıdır. Erkeklerde ortalama SKB 4.4 mmHg, DKB 2.7 mmHg yükselirken, kadınlarda bu artışın sırasıyla 6.4 ve 4.2 mmHg olduğu saptanmıştır.

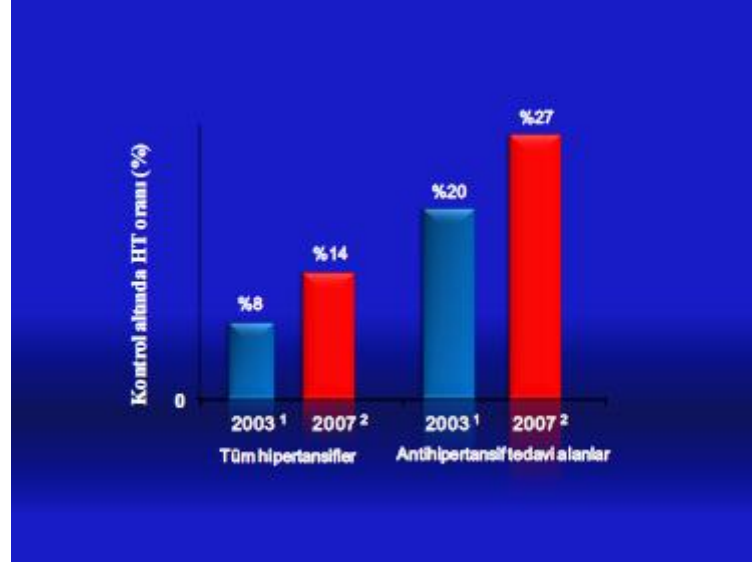


Şekil 1: Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre HT sıklığı

Türk HT prevalans çalışmasına göre ülkemizde HT prevalansı %31,8'dir. Kadınlardaki HT prevalansı %36,1 iken erkeklerdeki HT prevalansı %27,5'tir (Şekil 2). Ülkemizde tüm hipertansiflerdeki kontrol oranı 2003 yılında sadece %3, 2007 yılında sadece %14'tür. Ülkemizde tedavi alanlarda kontrol oranı 2003 yılında %20 iken 2007 yılında sadece %27'dir (Şekil 3). Yine bu çalışma verilerine göre Türkiyede KB yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, KB'nın kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (24, 25).



Şekil 2: Türkiyede HT prevalansı



Şekil 3: Türkiyede kontrol altında ki HT oranları

2.1.3. Sınıflama

Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) raporu HT'ü yeniden sınıflandırmıştır. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre SKB'nin 140 mmHg ve/veya DKB'nin 90 mmHg'nin üzerinde olması HT olarak tanımlanmaktadır (tablo 1) (26).

Tablo 1: JNC 7 Bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde KB'nın sınıflandırılması ve HT evrelemesi (26)

KB Sınıflandırması	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Prehipertansiyon	120-139	veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT	≥160	veya	≥100

Daha önceki sınıflamaya JNC 6'ya göre normal (120-129/80-84 mmHg) ve borderline (130-139/85-89 mmHg) olarak tanımlanan gruplar birleştirilerek prehipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Yeni sınıflamaya göre prehipertansiyon olarak adlandırılan grup bir hastalık kategorisi değil, HT gelişimi için yüksek riskli bireyleri tanımlamaktadır.

Çünkü bu grupta yer alan bireylerde yaşam tarzı değişikliği ile KB'nın HT düzeyine ilerlemesinin önleneceği veya geciktirileceği düşünülmektedir. Prehipertansiyon, ilaç tedavisi için bir endikasyon değildir. Ancak eşlik eden Diabetes Mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) de bulunan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile KB'nın 130/80 mmHg'nin altına düşürülebilmesi durumunda ilaç tedavisi düşünülmelidir (26). Uluslararası platformda kabul gören diğer bir kılavuz, Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ile Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) ortak olarak hazırlanmış olduğu 2007 yılında yeniledikleri kılavuzdur (tablo 2) (27).

Tablo 2: ESH-ESC 2007 HT kılavuzuna göre KB düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması (27)

Kategori	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	veya	80-84
Yüksek normal	130-139	veya	85-89
Evre 1 HT (hafif)	140-159	veya	90-99
Evre 2 HT (orta)	160-179	veya	100-109
Evre 3 HT (şiddetli)	≥180	veya	≥110
İzole sistolik HT	≥140	ve	<90

2.1.4. Etyoloji

HT etyolojisine göre esansiyel HT (primer, idiyopatik, nedeni bilinmeyen, birincil) ve sekonder HT (ikincil, nedeni bilinen) olmak üzere iki gruba ayrılır. Esansiyel HT, henüz tam açıklanamayan nedenlerle arteriyel KB'nın sürekli olarak normal kabul edilen değerlerden yüksek olmasıdır. Hipertansif hastaların %90-95'i bu gruba girer. Sekonder HT ise arter basıncı yükselmesinin bir hastalığın çeşitli bulgularından birini oluşturduğu durumlardır. Bu durumda HT, asıl hastalığın ikincil bir yanı, ek bir fenomeni olduğundan bu tür KB yükselmelerinde sekonder HT söz konusudur. Genellikle 20 yaş altı ve 50 yaş üzerinde görülen HT olgularında sekonder HT araştırılmalıdır (Tablo 3) (28, 29). Multifaktöryel olduğu bilinen HT'un endokrin, renal gibi birçok sekonder etiyolojiye ek olarak, bazı ilaç ve toksinlere bağlı da gelişebileceği bilinmektedir (Tablo 4 ve tablo 5).

Tablo 3: Hipertansiyonun nedenleri ve görülme oranları(29)

Hipertansiyonun Tipi	Görülme Oranı
Esansiyel HT	% 95
Sekonder HT	
Kronik böbrek hastalığı	% 2-4
Renovasküler hastalık	% 1
Aort koarktasyonu	% 0.1
Primer aldosteronizm	% 0.1
Cushing sendromu	% 0.1
Feokromasitoma	% 0.2
Oral kontraseptif kullanımı	% 0.6

Tablo 4: Hipertansiyona neden olabilen bazı ilaç ve toksinler (29)

Non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar
Eksojen hormonlar
Östrojen ve analogları
Kotikosteroidler
Sempatomimetik aminler
Metilksantinler
Teofilin
Kafein
Teobromin
Siklosporin
Kokain
Nikotin
Fensiklidin
Bitkisel ecstasy (ephedra içeren maddeler)

Tablo 5: Sekonder HT nedenleri (29)

Renal nedenler Renal parenkimal hastalık Akut glomerulonefrit Kronik glomerulonefrit Polikistik böbrek hastalığı Diabetik nefropati Hidronefroz Renovasküler Renal arter stenozu İntrarenal vaskülit Renin salgılayan tümörler Primer sodyum retansiyonu Liddle sendromu Gordon sendromu	Artmış kalp debisine bağlı olanlar Aort yetersizliği Arteriovenöz fistül Patent ductus arteriosus Tirotoksikoz Paget kemik hastalığı Beriberi Hiperkinetik dolaşım
Endokrin nedenler Akromegali Hipo ve hipertiriodizm Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm) Sürrenal Korteks Cushing sendromu Primer aldosteronizm Konjenital hiperplazi Medulla Feokromasitoma Sürrenal dışı kromafin tümörler Karsinoid sendrom	Aort duvarının sertleşmesine bağlı Ateroskleroz Yaşlılık
İlaçlar Eksojen hormonlar Östrojen Glukokortikoidler Mineralokortikoidler Sempatikomimetikler Tiamin içeren besinler Monamin oksidaz inhibitörleri	Aort koarktasyonu Gebelik toksemisi Nörolojik nedenler Kafa içi basıncını artıran hastalıklar Beyin tümörü Ensefalit Uyku apne sendromu Akut porfiri Guillain barre sendromu Ailevi disotonomi
	Akut Egzersiz (cerrahi dahil) Hipoglisemi, yanık, pankreatit vs.
	İntravasküler volüm artışı

2.1.4.1. Esansiyel HT etyopatogenezi

Hipertansiyonun patogenezi multifaktöriyeldir. Çeşitli anormallikler HT patogenezinin sorumludur. Her hasta için bunlardan biri veya daha fazlası bulunmaktadır.

Genetik faktörler: HT patogenezinde çok önemli rol oynamaktadır. Toplumdaki KB düzensizliğinin %30-50 sinin genetik nedenlerden olduğu öngörülmektedir. Kanıtlar öncelikle 1.derece akrabalar ve ikizlerden elde edilmiştir.

Ailesel çalışmalar, ailesinde HT öyküsü bulunan bireylerde HT un daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. 1.derece akrabalarında HT öyküsü bulunanların yüksek KB'na maruz kalma ihtimalinin 1,6 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu durum ailesel aggregasyon olarak nitelendirilmiştir. Yani HT da kısaca aile öyküsü önemli bir yer teşkil etmektedir (30).

Çevresel faktörler: Çevresel faktörler de etyopatogeneizde önemli rol oynamakla birlikte tek başına KB yükselmesine neden olmamakta, fakat genetik faktörlerle birlikte sinerjistik olarak KB' nı etkilemektedir (31, 32). Artmış tuz alımı, alkol kullanımı, obezite, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler HT gelişimine katkıda bulunabilmektedir (31). Bu etkiler özellikle HT' a yatkın bireylerde KB yükselmesine neden olmaktadır. Obezite intravasküler volüm artışı ve kardiyak outputta (CO) artışa neden olarak kan basıncını yükseltmektedir. Kilo kaybı KB' nda orta derecede düşmeye neden olmaktadır. Alkol alımı ise plazma katekolamin düzeylerini arttırarak HT' a yol açabilir. Sigara kullanımı da KB üzerine benzer etkiler göstermektedir. Aerobik egzersiz daha önceden sedanter yaşam süren hipertansiflerde KB'nı düşürmektedir (32).

Renin-anjiyotensin sistemi: Renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Azalmış perfüzyon basıncı, azalmış intravasküler volüm, artmış sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır. Renin, anjiyotensin dönüştürücü enzim ile Anjiyotensin- II'ye dönüşen Anjiyotensin-I in salınımını uyarır (31, 33). Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının major uyarıcısı olan anjiyotensin II, etkisini Angiotensin 1 (AT1) ve Angiotensin 2 (AT2) reseptörleri üzerinden gösterir. AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstrüksiyona ve vasküler düz kaslarda hipertrofiye neden olur. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstrüksiyon sonucu böbrek kan akımını azaltır. Böbrek tübüllerinden sodyum ve su geri emilimini doğrudan ve aldosteron aracılığı ile arttırır (32, 34). Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken %60'ında normal, %30'unda ise supresedir (32). Düşük reninli grupta yer alan hastalar daha fazla intravasküler volume sahiptir. Bu grupta yer alan hastalarda tanımlanmamış bir mineralokortikoid nedeni ile sodyum retansiyonu ve renin supresyonu olduğu düşünülmektedir.

Bazı çalışmalar ise bu hastalarda sürrenal korteksin anjiotensine daha duyarlı olduğunu göstermiştir (31). Nefronlarda iskemiye bağlı heterojenitenin de değişken plazma renin aktivitesine neden olabileceği, iskemik nefronların daha fazla renin salgılayarak anjiotensin II artışına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (35).

Sodyum atılım bozuklukları: Çoğu çalışmada, HT gelişiminde böbreklerden sodyum atılımında bozukluğun neden olduğu gösterilmiştir. Normal bireyler yüksek KB' na ve sodyum-hacim yüklenmesine renal sodyum atılımını arttırarak cevap verirler. Bu duruma basınç diürezisi adı verilir. Hipertansif hastalarda ise artmış sodyumun atılımında bozukluk vardır. Yapılan çalışmalarda esansiyel HT lu hastalara tuz yüklendiğinde total vücut sodyumunda artış olduğu gösterilmiştir. Bunun altında yatan neden efferent arteriollerde vazokonstrüksiyon, azalmış böbrek kan akımı ve artmış filtrasyon fraksiyonu olabilir. Peritübüler kapillerlerdeki azalmış sodyum ve su, artmış onkotik basınca ve sodyum reabsorbsiyonuna neden olarak daha fazla kan hacmi ve KB na neden olabilir (32, 36). Bazı hastalarda fonksiyon gören nefronlarda ve dolayısı ile filtrasyon yüzeyinde azalma, artmış KB' na neden olabilir (35). Normotansiflerde ve 40 yaşın altındaki hipertansiflerde tuz kısıtlamasının fazla etkili olmaması ve yaşlı hipertansiflerde tuza duyarlılığın artması, bu görüşü desteklemektedir.

İntraselüler sodyum ve kalsiyum: Esansiyel HT da hücre içi sodyum miktarı artmıştır. Bu, sodyum (NA)-Potasyum (K) transport ve diğer sodyum transport mekanizmalarındaki anormalliklerden kaynaklanıyor olabilir. İntraselüler sodyum artışı, intraselüler kalsiyum artışına neden olur. Böylece esansiyel HT için karakteristik olan vasküler düz kas hücrelerinde tonus artışı meydana gelir (32). İntraselüler kalsiyum artışı, genellikle obez hipertansiflerde görülür (37).

İnsülin direnci: HT, obezlerde ve tip 2 DM'lu hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Her iki durumda da insülin direnci mevcuttur. Hiperinsülinemi, birkaç şekilde HT'a neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum reabsorbsiyonunu ve sempatik aktiviteyi arttırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye anjiotensin II, endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (31, 38).

Sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi: Eksperimental kanıtlar ve küçük ölçekli çalışmalar ile adrenerjik nöral faktörlerin, KB'nı belirgin derecede etkilediği ve kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar'ın gelişiminde önemli rol aldığı gösterilmiştir. Özellikle erken hipertansif fazlarda adrenerjik faktörlerin daha etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca hipertansif hastalarda, sempatik aşırı aktivitenin aterojenik süreci ve insülin resistansını etkilediği bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı sempatik aktivitenin kontrol altına alınması antihipertansif tedavi için çok önemli bir noktadır (39). Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile sürrenal bezlerden Noradrenalin (NE) salınmaktadır. Bunun sonucunda kalp hızında (KH) artış, periferik vazokonstriksiyon ve KB'nda yükselme meydana gelmektedir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltmaktadır. Sempatik sinir sistemi ayrıca böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden renin salınımını uyarır. Böylece hem renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumu ile KB yükselmesine neden olur (33, 40). Obezite, insülin resistansı ve ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan semptomatik aktivitenin etkinliğinin azaltılması antihipertansif tedavide ana hedeflerden biri olmalıdır. Sempatik-humoral sistemi göz ardı eden bir antihipertansif tedavi eksik kalacaktır (39). Primer HT' u olan hastaların %20 sinde plazma renin düzeyinin yüksek olduğu ve %27-30 unda da plazma katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Plazma NE düzeyi yüksek olanlarda kolesterol düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenlerle de ACE-İ, ARB leri, Beta bloker ve Statin gibi ilaçlar kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (41, 42).

2.1.4.2. Esansiyel HT un Oluşum Mekanizması

Arteryel KB, kalp debisi (CO) ve sistemik vasküler direnç (SVR) tarafından belirlenir ve şu şekilde formüle edilebilir;

$$CO = \text{Atım hacmi} \times KH$$

$$\text{Arteryel KB} = CO \times SVR$$

Arteryel KB' nın yükselmesi, CO ve/veya SVR' in artması sonucunda meydana gelir. HT un başlangıç dönemlerinde ve hafif HT da CO, KH, sol ventrikül kontraktilesi ve periferik vasküler dirençte artma görülür.

Bu dönemde hastada hiperkinetik hemodinami söz konusudur. HT, tedavi edilmediğinde yıllar geçtikçe periferik vasküler dirençte artma ve kalp debisinde azalma ortaya çıkar, hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler (43). Özellikle, mental stres sonrası salınımı artan NE, epinefrin gibi maddelerden dolayı SVR ve KH olumsuz yönde etkilenmektedir. Katekolamin ilişkili enerji harcanması sonucunda endotel disfonksiyonuna gidişte hızlanmaktadır. Ayrıca mental stres sonrası artan kortizol hormonu insülin rezistansı artışına neden olmaktadır. Böylece bir kısır döngü oluşmaktadır (44). Yani KH ve SVR' i etkileyen tüm olaylar HT gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

2.1.5. Hipertansiyonun Komplikasyonları

HT uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. HT da primer hedef arteriyel kan damarlarıdır. Özellikle küçük arterler ve arteriyollerde gelişen dejeneratif değişiklikler birçok organı hedef organ durumuna getirmektedir. Bu organlarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından etkin bir tedavi yapılması büyük önem taşımaktadır. Tedavi edilmediği durumlarda hipertansif hastaların yaklaşık %50'si KAH veya konjestif kalp yetmezliği (KKY), %33'ü inme ve %10-15'i kadarıda böbrek yetmezliği (BY) nedeniyle kaybedilmektedir (45). İngiltere de yapılan yaklaşık 470.000 hipertansif hastanın incelendiği bir çalışmada hipertansif hastalardaki ölümlerin çoğunun inme, MI, BY ve KY nedeniyle olduğu tespit edilmiştir (46).

2.1.5.1. Serebrovasküler Komplikasyonlar

İnme, KB yüksekliği ile ilişkili olarak hipertansif hastalardaki en önemli ölüm nedenlerinden bir tanesidir. HT'a bağlı ortaya çıkan inmelerin yaklaşık % 75'i emboli veya arteriyel tromboza bağlı infarkt sonucunda, % 25'i intraparaknimal kanamaya bağlı olarak ve % 5'i ise subaraknoid kanama sonucunda meydana gelmektedir (47). Geçici iskemik ataklar geniş arterlerdeki (örneğin karotis gibi) aterotrombotik hastalıklara veya geçici serobrovasküler arter spazmlarına bağlı oluşur (47).

2.1.5.2. Büyük Damar Komplikasyonları

HT ile torasik ve abdominal aort dilatasyonu ve anevrizması arasında yakın ilişki mevcuttur. Aort anevrizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin >1,5 kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Aort anevrizmasının en ölümcül ve katastrofik komplikasyonu olan aort diseksiyonu ve aort rüptürü olgularının %70-80'inde HT tespit edilmiştir. Ayrıca HT, aort diseksiyonunun ileri yaşla birlikte en önemli risk faktörüdür (48). Aort diseksiyonu, endotelin intima ve media tabakasının birbirinden ayrılması ve media tabakası içinde kanla dolu bir kanal oluşması ile meydana gelir. En sık ascendan aortada görülür. Klinik olarak en yaygın bulgu %95 oranıyla göğüs ağrısıdır (49, 50). Hastalarda ani, şiddetli ve yırtıcı tarzda göğüs, sırt, boyun ve omuz ağrısı gelişmektedir. Proksimal diseksiyonda ağrı sternum altında başlayıp sırt, çene, boyun, dişler ve kollara yayılabilir. Tanı çoğunlukla öykü ve fizik muayene ile konmakta ve en önemli faktör diseksiyonun akla getirilmesidir. Aort diseksiyonunda klinik spektrum geniş olup tanı koymak güçtür ve rutin laboratuvar tetkikleri tanıya çok yardımcı olmamaktadır (51). Akut aort diseksiyonu tedavi edilmediğinde ilk 48 saat içerisinde %72'ye ulaşan oranda mortaliteye sahiptir. Diseksiyonun ilerlemesi, hipertansiyonun tedaviye cevap vermemesi, ağrının devamlı ve şiddetli olması, anevrizmanın yırtılma riski gibi komplikasyonların acil cerrahi girişim endikasyonu vardır. Retrospektif çalışmalarda komplike diseksiyonların cerrahi mortalitesi %50'nin üzerindedir (51, 52).

2.1.5.3. Böbrek komplikasyonları

Böbreklerde hipertansiyona bağlı olarak afferent arteriyollerde hiyalinizasyon ve skleroz oluşur. En erken semptom basınç natriürezisi ve noktüridir. Laboratuvar da ise mikroalbuminüri en erken bulgudur. Mikroalbuminüri intraglomerüler HT varlığının göstergesidir. Serum ürik asit seviyesi hastaların çoğunda yüksektir ve nefrosklerozu yansıtır (53). Yaklaşık 4500 tip-2 DM hastasının incelendiği bir çalışmada, diabetik nefropati ve prematür kardiyovasküler olaylar açısından prediktör olan mikroalbuminürinin, olmesartan tedavisi sonrası anlamlı derecede gerilediği tespit edilmiştir. Mikroalbuminüri azalması veya gecikmesi hipertansif hastalardaki kardiyovasküler olayların gelişim riskini azaltmaktadır (54, 55).

Hipertansiflerde renal fonksiyonlar progresif olarak azalır ve kaçınılmaz olarak önlemlerin alınmasına göre belirli oranda böbrek hasarı er veya geç oluşur. Hatalı önlem ve tedaviler sonucunda KBY gelişebilir (53).

2.1.5.4. Kardiyak Komplikasyonlar

HT da kalpte görülen erken değişiklikler, sistolik ve daha sık olarak diyastolik işlevde bozulma nedeniyle olmaktadır. Diyastolik işlevin bozulması, diyastolik doluşun yavaşlaması ile kendini göstermekte ve bu durum koroner kan akımını azaltmaktadır (56). HT, SVH, KKY ve KAH gibi kardiyak komplikasyonlara sebep olabilmektedir (57). HT da en sık rastlanan kardiyak patoloji SVH' dir. SVH, mitoz bölünme gücü olmayan hücrelerde artan yükü karşılayabilmek için hücre boyutlarının artışı demektir ve bu değişiklik makroskopik olarak organın boyutunda artış ile sonuçlanır. Hipertansiflerde, normotansiflere göre SVH sıklığı daha fazladır. Erişkinlerde SVH, yüksek KB gelişimiyle doğrudan bağlantılıdır (56, 57). Kardiyak iş yükü ile SVH'nin derecesi ilişkilidir. HT'a bağlı kronik basınç ve aşırı volüm yüküne cevap olarak kalp kasının hücre boyutlarında artışmeydana gelir (58). Uzun süre devam eden SVH sonucunda sistolik fonksiyonda da yani kontraktilitede de bozulma görülür. Sol ventrikülde ilerleyici olarak gelişen dilatasyon ve pompa fonksiyonunun giderek azalması sonucunda hipertansif kalp hastalığının son evresi olan KKY ortaya çıkar (59). KKY gelişen hastaların % 91'inde HT vardır. HT, KKY gelişme riskini normotansiflere göre üç kat arttırır. KKY hastalarının yaklaşık % 40'ında sol ventrikül sistolik işlevi korunur. Ancak SVH'ne bağlı diyastolik işlev bozukluğu, fibrozis ve iskemiye bağlı olarak kalbin art yükünde artma meydana gelir (59, 60). Eldeki veriler, antihipertansif tedavinin KKY'ni tam olarak önlemediğini ancak gelişmesini birkaç on yıl ertelediğini düşündürmektedir (61). Hipertansif hastalarda KAH görülme sıklığı normalden beş kat daha fazladır. Ancak bu iki hastalık arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. HT başlıca küçük arter ve arteriyolları etkiler. Ateroskleroz ise daha çok orta boy ve büyük arterleri tutmaktadır. Kolesterol düşürücü tedavinin hipertansif hastalarda da koroner olayları azaltması, koroner kalp hastalığı gelişiminde hiperkolesterolemik aterosklerozun daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir (62).

2.1.5.4.1. Hipertansiyonun Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkisi

Miyokard ve damar sisteminde önemli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan HT ateroskleroz için de bir risk faktörüdür (Tablo 6). KB kategorisi arttıkça kardiyovasküler risk de belirgin biçimde artar ve hipertansif HOH meydana gelir (Tablo 7) (63, 64). Dolayısıyla HT tedavisinde hedef KB değeri hastanın kardiyovasküler risk derecesine, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerine ve hedef organ hasarına bağlı olarak ayarlanmalıdır (tablo 6 ve tablo 7).

Tablo 6:Ateroskleroz için klasik risk faktörleri (63,64)

Sigara kullanımı
DM varlığı
Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci varlığı
Ailede erken KAH öyküsü
HT (KB : >140/90 mmHg)
Yaş (erkeklerde >45, kadınlarda >55)
Kolesterol yüksekliği (Total kolesterol : >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl)
HDL düşüklüğü (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl olması)

Tablo 7: Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı (63,64)

SVH (Sistolik ve diyastolik KY)
Büyük damarlarda sertlik artışı ve distensibilite azalması
Retinopati
Nefropati
İskemik inme
Serebral kanama
Periferik arter hastalığı

2.1.5.4.2. Hipertansiyonun Miyokard Üzerine Etkisi

Hipertansiyonda miyosit hipertrofisine ilave olarak miyokarda yeniden şekillenme meydana gelmektedir (65, 66). Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda hipertansif kalp hastalarında ekstraselüler matriksde (ESM) fibriler kollajen miktarının arttığı ve fibrosis meydana geldiği gösterilmiştir. Reaktif ve ilerleyici interstisyel ve perivasküler fibrozis, miyokard sertliğine ve diyastolik disfonksiyona neden olmaktadır. Fibriler kollajen fibroblastlar tarafından sentez edilir.

Normal erişkinde kalpteki hücre popülasyonunun üçte ikisini fibroblastlar oluşturmakta ve bu oran yaşla artış göstermektedir. Yaşlılarda diyastolik relaksasyon gecikmesinin nedeni budur. Fibroblastlar kollajen sentez eder ve bunları ESM'de depolarlar. Fibriler kollajen tip 1, propeptidler içeren prokollajen (PIP) olarak sentez edilmekte ve ESM'de depolandıktan sonra propeptidler enzimatik olarak ayrılarak kana salgılanmaktadır. SVH olan hipertansif hastalarda fibriler tip 1 kollajen sentezinin anormal şekilde arttığı, bu hastaların hem koroner sinüs kanında hemde periferik kanında yüksek PIP değerlerinin saptanması ile gösterilmiştir (67). ESM'deki kollajen miktarı, kollajen yapımı ile yıkımı arasındaki hız ve derece ile tayin edilir.

Kollajen yıkımı matriks metaloproteinazlar (MMP) ve bunların doku inhibitörleri (TIMP) tarafından kontrol edilmektedir. TIMP'ler aktif MMP'lere 1/1 oranında bağlanarak MMP'leri inhibe etmektedir. Bir çalışmada SVH gelişmiş hipertansif hastalarda TIMP değerleri yüksek, MMP-2 düzeyi ise düşük bulunmuştur. MMP-2 fibriler kollajen peptidleri ve yeni sentez edilmiş kollajen fibrillerini yıkan, parçalayan enzimdir. SVH olmayan hipertansiflerde ise MMP/TIMP dengesi normal bulunmuştur (68, 69). Bu nedenle SVH gelişmiş HT'lerde artmış kollajen sentezine ilave olarak MMP'lerde azalma ve TIMP'lerde artma meydana gelmesi nedeni ile de ESM'de yeniden şekillenme, fibrozis ve sertlikte artma oluşmaktadır. Bu durum, miyokardın relaksasyon hızında yavaşlamaya, diyastolik emmede azalmaya ve sertlikte de artmaya neden olarak diyastolik fonksiyon bozukluğu ve diyastolik kalp yetmezliğine neden olmaktadır. Fibröz doku birikiminin sürekli artmaya devam etmesi durumunda da zamanla miyosit kontraksiyonunun miyokardiyal güce dönüşmesi bozularak sistolik kalp yetersizliği gelişmektedir. Kollajen sentezi, kalbin yükleri (önyük, ardyük), RAAS, sempatik sinir sistemi ve büyüme faktörleri ile aktive edilmektedir.

RAAS'nin kronik aktivasyonu ESM'de kollajen miktarını arttırarak miyokardda sertliğe neden olmaktadır (70, 71). Çalışmalarda anjiyotensin-II ve endotelin-I'in basınç yükü varlığında miyokardda fibrozis oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Anjiyotensin-II, miyosit hipertrofisi ve fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunmakta ayrıca anjiyotensin II, MMP aktivitesini azaltarak kollajen yıkımını da azaltmaktadır.

RAAS muhtemelen bu etkileri kısmen endotelin-I üzerinden yapmaktadır (72, 73). Kronik adrenerjik stimulasyon da miyokarda yeniden şekillenmeyi etkilemektedir. Miyositlerde oluşturduğu hipertrofi yanında insan kardiyak fibroblast kültürlerinde proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı, sempatik aktivite KB'ndan bağımsız olarak ta SVH ne neden olabilmektedir.

2.1.6. Hipertansiyonda Kardiyovasküler Risk Belirlemesi

Hipertansif hastalarda dismetabolik risk faktörlerine ve subklinik organ hasarına sık rastlanır. Tüm hastalar, yalnızca HT derecesiyle ilişkili olarak değil, farklı risk faktörleri, organ hasarı ve hastalığın birlikte bulunmasından kaynaklanan toplam kardiyovasküler risk yönünden de sınıflandırılmalıdır. Tedavi stratejilerine ilişkin kararların (ilaç tedavisine başlanması, KB eşiği ve tedavi hedefi, kombinasyon tedavisinin kullanılması, statin ve antihipertansif olmayan diğer ilaç gereksinimi) hepsinin başlangıçtaki risk düzeyine bağlı olması önemlidir. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilebileceği birkaç yöntem bulunmaktadır; bunların hepsinin avantajları ve sınırlılıkları vardır. Toplam riskin düşük, orta derecede, yüksek ve çok yüksek ek risk olarak kategorize edilmesi basitlik sağlar ve bu nedenle tavsiye edilebilir. “Ek risk” terimiyle, ortalama riske eklenmiş risk kastedilmektedir. Toplam risk, genellikle 10 yıl içinde bir kardiyovasküler olay meydana gelmesine ilişkin mutlak risk olarak ifade edilir. Büyük ölçüde yaşa bağlı olması nedeniyle, genç hastalarda mutlak toplam kardiyovasküler risk, ek risk faktörleriyle birlikte yüksek KB'nın bulunması durumunda bile düşük olabilir. Ancak yeterli tedavi uygulanmazsa, bu durum yıllar sonra, kısmen geri dönüşsüz yüksek riskli duruma yol açabilir. Daha genç bireylerde tedavi kararına, görece riskin ölçülmesinin, yani riskte, toplumdaki ortalama riskle ilişkili artışın yol gösterici olması daha iyidir (74). Tablo 8 de risk grupları ve tablo 9 da uygulanması gereken tetkikler gösterilmiştir.

Tablo 8: Yüksek/çok yüksek riskli hastalar (74,75)

KB \geq 180 mmHg sistolik ve/ya da \geq 110 mmHg diyastolik
Sistolik KB >160 mmHg düşük diyastolik KB (<70 mmHg)
DM
Metabolik sendrom
 \geq 3 kardiyovasküler risk faktörü
Aşağıdaki subklinik organ hasarlarından biri ya da daha fazlası:
– Elektrokardiyografik (özellikle zorlanmayla) ya da ekokardiyografik (özellikle konsantrik) SVH
– Karotis arter duvarında kalınlaşma ya da plak
– Arteriyel sertlikte artış
– Serum kreatininde orta düzeyde artış
– Tahmini glomerüler filtrasyon hızı ya da kreatinin klirensinde azalma
– Mikroalbüminüri ya da proteinüri
Yerleşik kardiyovasküler ya da renal hastalık

Tablo 9: Hipertansiyonu olan hastalarda yapılacak laboratuvar testleri(74)

Rutin testler

Açlık plazma glukoz düzeyi
Serum total kolesterol düzeyi
Serum HDL kolesterol düzeyi
Açlık serum trigliserid düzeyleri
Serum ürik asit düzeyi
Serum kreatinin düzeyi
Serum potasyum düzeyi
Hemoglobin ve hematokrit
İdrar tahlili (dipstick ve sediment)
Elektrokardiyografi

Önerilen testler

Ekokardiyografi
Karotis (ve femoral) ultrasonografisi
hsCRP düzeyi
Mikroalbüminüri (diabetiklerde zorunlu)
Kantitatif proteinüri (dipstick ile pozitif ise)
Fundoskopi (ağır hipertansiyonda)

Genişletilmiş değerlendirme (uzmanlar için)

Komplike HT: serebral, kardiyak ve renal fonksiyon testleri

Sekonder HT için araştırmalar: renin, aldosteron, kortikosteroidler, katekolaminler, arteriografi, renal ve sürrenal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, beyin MR görüntülemesi

Framingham çalışması, kadında ve erkekte değişik KB seviyelerine ek olarak diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısı ne kadar fazla ise, gelecek 10 yıl zarfında kardiyovasküler olayların o nispette fazla olacağını göstermiştir. Bu nedenle HT'lu bir hastanın ilk değerlendirmesinde, bireysel tedavi ve prognoz tayini için hastanın kardiyovasküler risk durumunun tayininin önemi büyüktür. Tüm hipertansiyon kılavuzlarında yalnız KB düzeyine bakarak değil, onunla birlikte major kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarı ve birlikte bulunan hastalıklar dikkate alınarak bireysel bir yaklaşım tavsiye edilmektedir (4, 27).

ESC ve ESH derneklerinin 2003 yılında yayınlanmış kılavuzunda hastalarda prognozun belirlenmesi amacıyla toplam kardiyovasküler olay riskini, Framingham çalışmasının verilerinden yararlanarak düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarına ayırmıştır. Bu risk gruplarında 10 yıllık kardiyovasküler hastalık riski; sırası ile <%15, %15-20, %20-30 ve >%30 'dur. Risk grupları kardiyovasküler risk faktörlerinin sayısına, hedef organ hasarının, DM'un ve eşlik eden klinik durumların- hastalıkların varlığına göre belirlenmektedir. HT' lu hastaların yaklaşık %2 sini düşük riskli hastalar, %60'ını orta riskli hastalar ve yaklaşık olarak üçte birini de yüksek riskli (çok yüksek riskli) hastalar oluşturmaktadır (27). Kardiyovasküler major risk faktörleri, hedef organ hasarı göstergeleri ve eşlik edebilen klinik durumlar tablo 10, tablo 11 ve tablo 12 de gösterilmiştir. Ayrıca şekil 4 te KB yüksekliği ve kardiyovasküler risk kategorize edilmiştir.

CRP de HT olan hastalar için gelecekte meydana gelebilecek kardiyovasküler olayları tahmin etmede oldukça önemli bir risk faktörüdür. CRP ilk defa 1930 yılında Tillet ve Frances tarafından pnömokokkal pnömoni ile infekte olan hastalar da streptococcus pnömonia' nin polisakkarit C kısmıyla presipitat oluşturması ile bulunmuştur (13). Sonrasında bunun pnömokokkal pnömoniyeye özgü bir reaksiyon olmadığı çeşitli akut infeksiyonlar ve inflamatuvar olayların büyük bir kısmında gözlendiği saptanmıştır. CRP kalsiyum bağlayan 23 kilodalton ağırlığındaki, birbirinin aynı beş subunitin nonkovalent bağlanmasıyla oluşan pentamerik bir proteindir (76). İnsanda eser oranda bulunur ve yüz milyonlarca yıldır yüksek oranda korunmuştur (76). CRP interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve Tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) gibi çok sayıda sitokinlerin aktivasyonuna yanıt olarak hepatositlerden sentez edilir.

Sepsis ve artrit gibi aktif inflamasyon durumlarının izleminde CRP düzeyleri 20-30 mg/L düzeylerinde seyrederek. Ölçümünde kalitatif veya semi kantitatif laboratuvar teknikleri en sıklıkla lateks aglutinasyon kullanılır. 0,2 mg/L gibi daha düşük düzeylerin tespitini sağlayan yüksek duyarlı metodların geliştirilmesi KAH risk değerlendirmesinde kullanılmak için gerekli olan düşük düzeydeki inflamasyon durumunun ayırımına olanak sağlamıştır (hs-CRP). Yüksek duyarlı CRP'nin doğru ve hızlı kantitatif ölçümü lazer nefelometri, immünelofelometri veya turbidimetre ve enzim immünoassay ile yapılabilir (77). Aktif inflamasyonu olmayan sağlıklı insanlarda CRP düzeyleri genellikle 1mg/L'nin altındadır (78). CRP uzun yarı ömre sahiptir ve konsantrasyonu çoğu kişide uzun süre stabil olarak seyrederek (79). CRP serum konsantrasyonu fizyolojik olarak gebeliğin son üç ayında, yine oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi alan hastalarda da yükselir (80). Yine CRP düzeyleri kadınlarda erkeklerden yüksektir (81). Obezite yüksek CRP düzeyiyle ilişkili bulunmuştur (82). Kilo verme serum CRP düzeyini düşürür (15). Son 10 yıl içinde toplanan kanıtlar aterosklerotik sürecin tüm fazlarında inflamasyonun santral bir rol oynadığını desteklemektedir (14). Ateromatöz plak hücreleri IL-1 ile birlikte TNF-alfa salgılar ki bunlar IL-6 ve CRP üretimini artırır (83). Aterosklerotik plak tarafından CRP üretilir (84). CRP'nin ince aterom kapsülünde bulunması ve plaklarda immünohistokimyasal CRP depozitlerinin saptanması, plak kararsızlığında serum CRP ile belirlenen inflamasyonun önemli bir komponent olduğu konseptini doğrular (85). CRP'nin asemptomatik bireylerde kardiyovasküler olaylarla ilişkisi ilk kez Multiple Risk Factor Intervention (MRFİT) çalışmasından saptanmıştır. Çalışma 17 yıllık takipte sigara içicilerinde CRP düzeyi yüksek olanlarda düşük olanlara göre KAH ölüm oranının 4.3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (86). Bu bulgular daha sonra Physicians Health Study ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada 8 yıllık takipte kardiyovasküler olay geçirmemiş 543 hasta ile vasküler hastalığı olan 543 hastanın bazal CRP düzeyleri karşılaştırılmıştır. CRP düzeyi en yüksek dilimde olan erkekler diğer kardiyovasküler risklerden bağımsız olarak en düşük dilimdekilere göre 2.9 kat daha fazla artmış MI riskine sahip bulunmuştur (18).

Aynı araştırmacılar kardiyovasküler olay geçiren kadınların kontrol grubundan daha yüksek bazal CRP düzeylerinin olduğunu, başlangıçta en yüksek düzeye sahip olanların 3 yıllık takipte Mİ veya inme riskinin 7 kat arttığını saptamışlardır (87).

Birçok çalışma akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda tekrarlayan olaylarda CRP'nin rolünü incelemiştir. Bu çalışmalardan biri ST-segment elevasyonlu miyokard infarktüsünde (STEMI) başvuruda CRP yüksekliğinin iskemik olay riskini (rekürren angina, miyokard infarktüsü) 6 kat artırdığını ve daha düşük 1 yıllık olaysız sağ kalım oranı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (88). Bir diğer çalışma unstabil anjinada taburcu öncesi yüksek CRP düzeylerinin 2 haftalık takipte tekrarlayan veya yeni miyokard enfarktüs riskinde 8 kat artış ve düşük bir yıllık olaysız sağ kalım ile birlikte olduğunu göstermiştir (89). CRP düzeyini düşürücü spesifik bir tedavi geliştirilmemesine rağmen CRP düzeyini azaltmaya yönelik birçok müdahale mevcuttur. Yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, sigarayı bırakmanın CRP üzerine olumlu etkileri vardır (15, 16). ACE-İ ve ARB ler, aspirin, niasin, statinler gibi birçok ilacın serum CRP düzeyini azaltıcı etkileri gösterilmiştir (17-19).

Amerikan kalp birliği (AHA) primer korumada risk sınıflaması için CRP kullanımına yönelik önerilerini yayınlamıştır (90). Bunlar yetişkin popülasyonda CRP düzeyinin düşük (<1 mg/L), orta (1-3 mg/L), yüksek (>3 mg/L) şeklinde sınıflandırmayı önermektedir. Yüksek riskli gruba giren bireyler geleneksel risk faktörlerine göre daha yoğun tedavi edilmelidir.

Tablo 10: Kardiyovasküler major risk faktörleri (27,75)

SKB ve DKB düzeyleri
Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)
Erkek >55 yaş
Kadın >65 yaş
Sigara
Dislipidemi
Total kolesterol >190 mg/dl
LDL kolesterol >115 mg/dl
Trigliserid >150
HDL kolesterol
Erkek <40 mg/dl
Kadın <46 mg/dl
Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü
Erkek <55 yaş
Kadın <65 yaş
Abdominal obezite
Bel çevresi
Erkek >102 cm
Kadın >88 cm
Anormal glukoz tolerans testi
Açlık plazma glukozu 102-105 mg/dL

Tablo 11: Hedef organ hasarı göstergeleri (27,75)

SVH
Elektrokardiyografi:
Sokolow-Lyons >38 mm
Cornell >2440mm*ms
Ekokardiyografi:
Sol ventrikül kitle indeksi
Erkek >125 g/m ²
Kadın >110 g/m ²
Ultrasonda arteriel duvar kalınlaşması (karotis intima-media kalınlığı >0.9 mm) veya aterosklerotik plak
Karotis-femoral nabız dalga hızı >12 m/sn
Ayak bileği/brakiyal KB indeksi <0.9
Serum kreatinin düzeyinde hafif yükselme
Erkek 1.3-1.5 mg/dl
Kadın 1.2-1.4 mg/dl
Mikroalbuminüri: 30-300 mg/24 saat

Tablo 12: Eşlik eden klinik durumlar (27,75)

DM

Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak

Kalp hastalığı: miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, KKY

Böbrek yetersizliği

Diabetik nefropati

Serum kreatinini

Erkeklerde >1.5 mg/dl

Kadında >1.4 mg/dl

Proteinüri >300 mg/ 24 saat

Periferik damar hastalığı

İlerlemiş retinopati (kanama, eksüdalar, papilla ödemi)

Kan basıncı (mmHg)						
Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-9	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110	
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk	
3 veya daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	
Yerleşmiş KV veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	

Şekil 4: Kardiyovasküler riskin dört kategoride katmanlandırılması. SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diyastolik kan basıncı; KV: kardiyovasküler; HT: hipertansiyon. Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek; ölümcül veya ölümcül olmayan olaya ilişkin 10 yıllık riske atıfta bulunmaktadır. “Ek” terimi, bütün kategorilerde riskin ortalamanın üzerinde olduğuna işaret etmektedir. OH: subklinik organ hasarı; MS: metabolik sendrom(74).

2.1.7. HT Tedavisi

Hipertansif hastalarda tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler hastalığa ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde azalma sağlanmasıdır. Bu da, artan KB'nın kendisinin ve ilişkili tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini gerektirir. KB, tüm hipertansif hastalarda 140/90 mmHg'ya (sistolik/diyastolik) ve tolere edildiğinde, daha düşük değerlere düşürülmelidir. Hedef KB, diyabet hastalarında ve ilişkili klinik durumların (inme, miyokard infarktüsü, böbrek işlev bozukluğu, proteinuri) bulunduğu hastalar gibi yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalarda en az <130/80 mmHg olmalıdır (şekil 5). Kombinasyon tedavisinin uygulanmasına rağmen sistolik KB'nın <140 mmHg'ya düşürülmesi zor olabilir ve hedef <130 mmHg'ya düşürülmesi ise daha da zor olabilir. İleri yaştaki ve diyabetli hastalarda ve genel olarak kardiyovasküler hasar olan hastalarda ek zorlukla karşılaşılması beklenmelidir. Hedef KB düzeyine daha kolay erişmek için, antihipertansif tedavi, anlamlı kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlatılmalıdır (74).

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1.derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB \geq 180 veya DKB \geq 110
Başka risk faktörü yok	KB girişimi yok	KB girişimi yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzında değişiklik, sonrasında KB kontrol altında değilse ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi
3 veya daha fazla risk faktörü veya OH	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisini düşünün	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi
Diyabet	Yaşam tarzında değişiklik	Yaşam tarzında değişiklik + ilaç tedavisi			
Yerleşik KV veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi	Yaşam tarzında değişiklik + derhal ilaç tedavisi

Şekil 5: Antihipertansif tedaviye başlama önerileri (91,75)

Yaşam tarzı önlemleri, uygun olduğunda, ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda yaşama geçirilmelidir. Amaç KB'nı düşürmek, diğer risk faktörlerini kontrol etmek ve daha sonra verilecek antihipertansif ilaç dozunu düşürmektir. Yaşam tarzı önlemleri yüksek normal KB ve ek risk faktörleri olan kişilerde de, hipertansiyon gelişmesi riskini azaltmak için önerilir. KB'nı veya kardiyovasküler riski düşürdüğü yaygın olarak bilinen ve düşünülmesi gereken yaşam tarzı önlemleri şunlardır: sigarayı bırakmak, kilo vermek (ve kiloyu korumak), aşırı alkol tüketimini azaltmak, fiziksel egzersiz, tuz alımını azaltmak, meyve ve sebze tüketimini artırmak ve doymuş ve total yağ tüketimini azaltmak. Yaşam tarzı önlemleri geçiştirilmemeli, tersine uygun davranışsal destek ve uzman desteğiyle başlanmalı, dönem dönem pekiştirme yapılmalıdır. Yaşam tarzı önlemlerine uzun dönemde uyum düşük ve KB yanıtı son derece değişken olduğundan, farmakolojik olmayan tedavi almakta olan hastalar, gerektiğinde ve tam zamanında ilaç tedavisine başlanmak üzere yakından izlenmelidir (74). Antihipertansif tedavinin asıl yararları KB daki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır. Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE-İ, anjiyotensin reseptör antagonistleri ve beta-blokerler tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygundur. β -blokerler, özellikle bir tiazid diüretiği kombinasyonu ile 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. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE) çalışmasında yaşlı hipertansiflerde beta bloker olan atenolol ile ARB olan Losartan kıyaslanmış olup, Losartan molekülünün daha etkin KB düşüşü sağladığı ve diyastolik miyokardiyal fonksiyonlar üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüştür (92).

The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) ve European Trial On Reduction Of Cardiac Events With Perindopril In Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) çalışmalarında mutlak HT (SKB>160 mmhg) yerine 55 yaş üzerinde ve gelecekte kardiyovasküler hastalık riski (DM, KAH, periferik arter hastalığı, SVH vs.) olanlar çalışmaya alınmıştır. Bu üç çalışma KB düşürmekten bağımsız olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azaltan ilaçların test edilmesi nedeniyle farklılıklar göstermektedir. HOPE ve EUROPA çalışmalarına göre ACE-İ plasebodan daha etkili bulunmuştur. ALLHAT çalışmasında olduğu gibi sonraki çalışmaların birçoğunda diüretikler ile kombinasyon tedavisi tavsiye edilmiştir (93). Son zamanlarda dirençli HT sıklığının da artış göstermesi nedeniyle, kombinasyon tedavileri önem kazanmıştır. 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 13 ve Tablo 14).
4. Özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması (Tablo 15).
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 (27).

İlaçların yan etkileri tedaviye uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğundan, bu konuya devamlı dikkat edilmelidir. İlaçlar, özellikle her hastada istenmeyen etkiler yönünden eşit değildir. KB'nı düşürücü etki 24 saat sürmelidir. Bu durum, muayenehanede veya evde KB ölçümleriyle veya ambulatuvar KB izlemesiyle kontrol edilebilir.

Antihipertansif etkisini günde bir kez uygulamayla 24 saat boyunca sürdüren ilaçlar tercih edilmelidir, çünkü basit tedavi şeması uyumu olumlu etkilemektedir.

Tablo 13: Antihipertansif tedavi: Tercih edilen ilaçlar (74)

Subklinik organ hasarı	
-SVH	ACEİ, KA, ARB
-Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
-Mikroalbuminüri	ACEİ, ARB
-Böbrek işlev bozukluğu	ACEİ, ARB
Klinik olay	
-Daha önceki inme	Kan basıncını düşüren herhangi bir ilaç
-Daha önceki MI	BB, ACEİ, ARB
-Angina pectoris	BB, KA
-Kalp yetersizliği	Diüretikler, BB, ACEİ, ARB, antialdosteron ilaçlar
Atriyal fibrilasyon	
-Yineleyen	ARB, ACEİ
-Kalıcı	BB, dihidropridin dışı KA
-ESRD/proteinüri	ACEİ, ARB, kıvrım diüretikleri
-Periferik arter hastalığı	KA
Durum	
-ISH (ileri yaşta)	Diüretikler, KA
-Metabolik sendrom	ACEİ, ARB, KA
-Diyabetes mellitus	ACEİ, ARB
-Gebelik	KA, metildopa, BB
-Siyah ırk	Diüretikler, KA

ISH: izole sistolik hipertansiyon; ESRD: böbrek yetersizliği; ACEİ: angiotensin converting enzim inhibitörleri; ARB: angiotensin reseptör blokörleri; KA: kalsiyum antagonistleri; BB:beta-blokörler

Tablo 14: Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar (74)

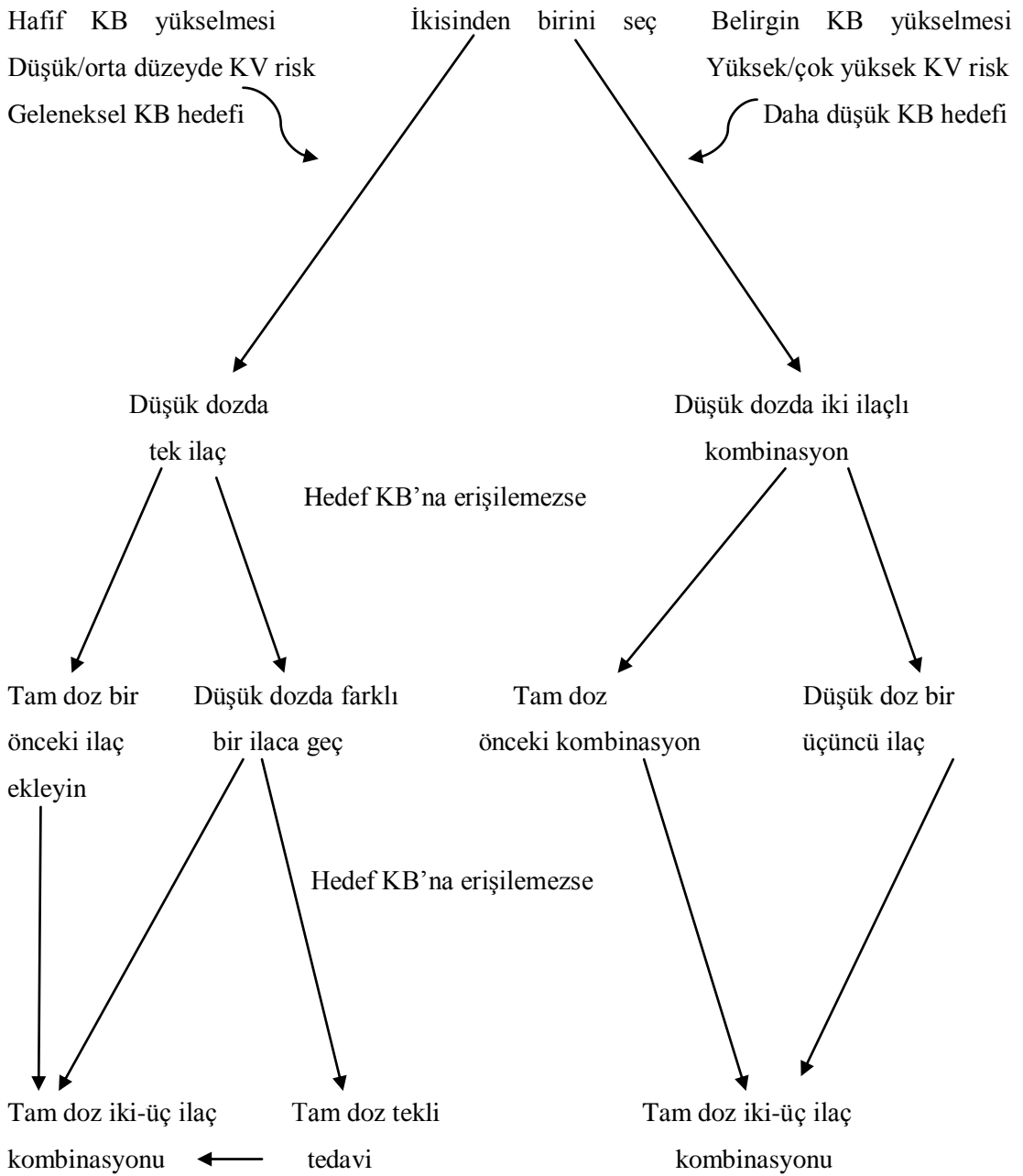
Tiazid diüretikleri	B-blokörler	kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)	kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem)
-İzole sistolik HT	-Angina pectoris	-Siyah ırkta HT	-Supraventriküler taşikardi
-Kalp yetersizliği	-MI sonrası	-İzole sistolik HT	-Angina pectoris
-Siyah ırkta	-Kalp yetersizliği	-Angina pectoris	-Karotis aterosklerozu
Hipertansiyon	-Taşiaritmiler	-SVH	
	-Glokom	-Karotis/koroner ateroskleroz	
	-Gebelik	-Gebelik	
ACE inhibitörleri	Angiotensin reseptör antagonistleri	Diüretikler	Kıvrım diüretikleri
-Kalp yetersizliği	- KY	- KY	-SDBH
-Sol ventrikül işlev bozukluğu	- MI sonrası	- MI sonrası	-KY
-MI sonrası	- Diyabetik nefropati		
-Diyabetik nefropati	-Proteinüri/mikroalbuminüri		
-Diyabete bağlı olmayan Nefropati	-SVH		
-SVH	-Atriyal fibrilasyon		
-Karotis ateroskleroz	-Metabolik sendrom		
-Proteinüri/mikroalbuminüri	-ACEİ ile indüklenen öksürük		
-Atriyal fibrilasyon			
-Metabolik sendrom			

HT: Hipertansiyon; MI: miyokard infarktüsü; SVH: sol ventrikül hipertrofisi ACEİ: angiotensin converting enzim inhibitörleri SDBY: Son dönem böbrek yetmezliği

Tablo 15: Antihipertansif ilaç kullanımıyla ilgili zorlayıcı ve olası kontrendikasyonlar (74)

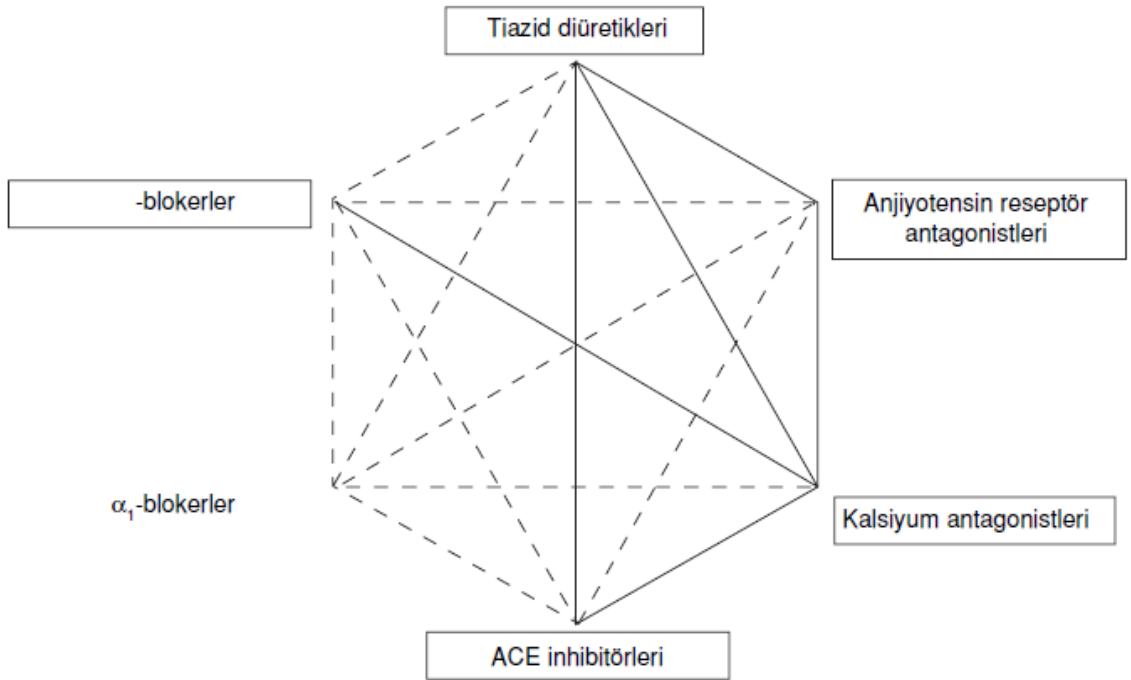
	Zorlayıcı	Olası
Tiazid diüretikleri	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik
B-blokörler	Astım A-V blok (2. Veya 3. Derece)	Periferik arter hastalığı Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Sporcular ve aktif hastalar
Kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)		Taşiaritmiler Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	A-V blok Kalp yetersizliği	
ACE inhibitörleri ve ARB leri	Gebelik İki taraflı renal arter darlığı Hiperkalemi	
Diüretikler (antialdosteron)	Böbrek yetersizliği Hiperkalemi	

Çoğu çalışmada, iki veya daha fazla sayıda ilaç kombinasyonu, KB'nı etkili şekilde düşürmek ve önceden belirlenen hedefe erişmek için en yaygın şekilde kullanılan tedavi rejimi olmuştur. Kombinasyon tedavisine diyabetlilerde, böbrek hastalarında veya yüksek riskli hastalarda ve genel olarak, daha düşük KB hedeflerinin izlendiği her durumda, daha da sık gerek duyulduğu belirlenmiştir (şekil 6) (94).



Şekil 6: Tekli tedavi ve kombinasyon tedavisi stratejilerinin karşılaştırılması (74)

Farklı sınıftan antihipertansif ilaçlar şu durumlarda kombine edilebilir: 1) Etki mekanizmaları birbirinden farklı ve birbirini tamamlayıcıysa, 2) Kombinasyonun antihipertansif etkisinin tek tek bileşenlerine göre daha yüksek olduğuna ilişkin kanıt varsa, 3) Kombinasyonun tolerabilite profili olumluysa, bileşenlerin tamamlayıcı etki mekanizmaları yan etkilerini en aza indiriyorsa. Aşağıdaki iki ilaçlı kombinasyonların etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiş ve rastgele yöntemli etkinlik çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır. Bunlar Şekil 7 de grafikte sürekli kalın bir çizgiyle işaretlenmiştir.



Şekil 7: Bazı antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar. Hipertansif toplum genelinde tercih edilen kombinasyonlar kalın çizgilerle gösterilmiştir. Şekilde, kontrollü girişim çalışmalarında yararlı olduğu kanıtlanmış ilaç sınıfları görülmektedir (74).

İki ilaçlı kombinasyonların her zaman KB'nı kontrol edemeyebildiği ve bazı hastalarda, özellikle böbrek hastalığı ve diğer karmaşık tip HT'u olanlarda üç veya dört ilaç kullanılmasının gerekebileceği unutulmamalıdır (74).

2.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, çoğu kalp hastalıklarının teşhis ve takibinde çok önemli bir rol oynar. Bunun nedeni güvenilir, non-invaziv, tekrarlanabilir, nispeten pahalı olmayan ve kalp hastalıklarını kesin tanımlayabilme yeteneğine sahip bir teknik olmasıdır (95). Ekokardiyografi, ultrasonik dalgaları kullanarak kalbin fonksiyonu ve yapısı hakkında bilgiler veren girişimsel olmayan bir yöntemdir. Vücuttan yansıyan ultrasonik dalgalar ekokardiyografi cihazında toplanır ve bilgisayar programı yardımıyla görüntü haline getirilir. Bu yansıyan dalgalardan sırasıyla büyüklüğüne göre A-mod, mesafe ve hareketine göre M-mod ve çok sayıda yansıma noktalarının birleştirilmesiyle de B-mod (iki boyutlu) görüntüleme elde edilir (96).

2.2.1. M-mod Ekokardiyografi

Ultrasonografinin kalp hastalarında ilk kullanım şeklidir. Günümüzde tek başına nadiren kullanılır. Çünkü tek bir ultrasonik dalga ile yalnız bir aks boyunca kalbin zamana göre mesafesinin kaydını yapmaktadır. Bununla birlikte M-mod teknikleri mükemmel temporal rezolüsyon sağlar ve duvar kalınlığı, boşlukların genişliği ve kapak hareketlerinin değerlendirilmesinde çok faydalıdır (95).

2.2.2. İki Boyutlu B-mod Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi genel anlamda kalbin anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi verir. Özellikle bölgesel duvar hareketlerinin, kapak yapılarının, kalsifikasyonların ve perikardiyal efüzyon varlığının değerlendirilmesinde çok yararlıdır (97). İki boyutlu ekokardiyografi sol ventrikül ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve ejeksiyon fraksiyonunun (EF) hesaplanması konusunda M-mod ekokardiyografiden belirgin olarak daha üstündür (98).

2.2.3. Doppler Ekokardiyografi

Hareket eden cisimlere gönderilen ve onlardan geri dönen ultrasonik dalgaların frekansları arasındaki farkın değerlendirilmesi sonucu doppler geliştirilmiştir. Sabit bir referans noktasına doğru yaklaşan dalgalı hareketin dalga boyu kısalır, frekansı artar.

Eğer uzaklaşmaktaysa dalga boyu uzar, frekans azalır. Buna göre hedef nesneye giden ve yansıyan dalganın frekans değişimlerini ölçerek bu nesnenin hareket hızının ve yönünün belirlenebilmesi mümkündür (97). Kan akımını temsil edebilecek en iyi yansıtıcı nesnelere eritrositler seçildiğinde, kan akımlarının frekans değişimleri de ölçülebilir. Kullanılan Doppler sisteminde transdüserden uzaklaşan kırmızı hücrelerden gelen sinyaller mavi, transdüsera yaklaşan kırmızı kan hücrelerinden gelen sinyaller kırmızı renkte kodlanmaktadır (99, 100).

2.2.4. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku Doppler ekokardiyografi son zamanlarda kullanıma giren, oldukça yeni ve popüler bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir. Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

1. Renkli Doku Doppler (RDD): İki boyutlu RDD ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdüsera doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transdüserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (101).

2. Pulsed Wave Doku Doppler (PWDD): Sample volum miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir.

Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir (101). Çalışmamızda da doku doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

2.2.5. Egzersiz Ekokardiyografi

Egzersiz ekokardiyografi, KAH tanısı, miyokard canlılığının değerlendirilmesi, miyokard infarktüsü sonrası prognoz belirlenmesi, non-kardiyak cerrahi öncesi değerlendirmede risk belirlenmesi, özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozuk ve/veya düşük basınç gradiyenti olan hastalarda aort darlığının fonksiyonel değerlendirilmesi, hipertrofik kardiyomyopatide (HKMP) egzersiz ile sol ventrikül çıkış yolundaki gradiyentin ölçülmesi, dilate kardiyomyopatide kontraktıl rezervin değerlendirilmesi, revaskülarizasyon sonrası iskemi araştırılması, efor dispnesi olan hastaların tetkiki, kalp transplantasyonunda prognozu tahmin etme gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilir. Egzersiz ekokardiyografinin avantajları arasında ise aynı anda diğer kardiyak patolojilerin ortaya konabilmesi, invaziv olmayışı, ucuzluğu, radyoaktivite içermemesi, hasta ve araştırmacı için güvenilir olması sayılabilir. Kullanılan egzersiz yöntemleri ise şunlardır: fizyolojikegzersiz (Post treadmill, supin bisiklet, upright bisiklet), farmakolojik egzersiz (dobutamin, dipiridamol, adenozin, ergonovin), pacing egzersiz (atrial, özefageal, ventriküler), handgrip. Son dönemlerde egzersiz ekokardiyografinin kullanım alanı genişlemiştir. Özellikle HT hastalarındaki kardiyovasküler olay riskini öngörmede faydalı bilgiler verebilmektedir. Çalışmamızda fizyolojik supin pozisyonunda bisiklet ergometresi yöntemi kullanılmıştır.

2.2.6. Serum Hs-CRP düzeyleri

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen son yıllarda ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. CRP'nin ince aterom kapsülünde bulunması ve plaklarda immünohistokimyasal CRP depozitlerinin saptanması, plak kararsızlığında serum CRP ile belirlenen inflamasyonun önemli bir komponent olduğu konseptini doğrulamaktadır (85). Fakat bu alanda CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Serum örneğindeki CRP'yi 0.2 mg/L kadar duyarlılıkla ölçebilen butestlere yüksek duyarlılıkları CRP ya da high sensitive testleri denilmektedir. Bu amaçla yüksek sensitiviteli CRP (high sensitivity-CRP, hs-CRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir. Bu testlere göre normal sağlıklı bir insanda CRP düzeyi <5mcg/ml olarak bildirilmektedir. Hs-CRP düzeyleri değerlendirilirken başta hastanın enfeksiyon durumu olmak üzere ilaç ve madde kullanımı ile birlikte CRP düzeylerini etkileyecek hastalıklar dikkate alınmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Alımı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Ocak 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında başvuran hastalardan yeni HT tanısı alan gönüllü 40 hasta çalışmaya alındı. Hastaların rutin fizik muayene, boy ve vücut ağırlığı ölçümü, KB ölçümü, rutin biyokimyasal testler, elektrokardiyografi tetkikleri yapıldı. Kan basıncı ölçümü hastalar dinlendikten sonra her iki koldan ve 2 kez ölçülmüş ve ölçülen kan basıncı değeri >140/90 mmHg olan hastalar alınmıştır. Hastalara dinlenme ve bisiklet ergometri ile egzersiz sırasında doku doppler ekokardiyografi yapıldı. Hastalardan dinlenimsırasında kan alınarak hs-CRP düzeylerine bakıldı. 6 aylık Olmesartan medoksomil 20-40 mg tedavisi sonrasında doku doppler ekokardiyografi parametreleri ve hs-CRP seviyeleri tekrar değerlendirildi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı olurları alınmıştır.

3.2. Dışlama kriterleri

DM olanlar, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, kanıtlanmış KAH olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, anlamlı kalp kapak hastalığı ve atrial fibrilasyon gibi ritim bozukluğu olanlar, ciddi akciğer hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalığı olanlar, kontrolsüz HT olanlar, KKY, HKMP, kollajen doku hastalıkları, feokromasitoma, renal ve adrenal bez hastalıkları, bisiklet egzersizini engelleyebilecek ortopedik problemi olan ve hs-CRP düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir hastalığı olanlar yada ilaç kullanımı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. Ekokardiyografik Değerlendirme

Ekokardiyografik incelemeler 2.5 MHz, Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Horten, Norway, GE) kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, PW Doppler, PW doku Doppler ekokardiyografik parametreler elde edilmiştir.

Ekokardiyografik değerlendirme, hastalar sol lateral pozisyonda yatırılarak, parasternal ve apikal görüntülerden gerçekleştirilmiş, teknik yetersizliğe sahip hastalar araştırmaya dahil edilmemiş ve ölçüm ve kayıtlar normal inspiryum ve ekspiryum sonu yapılmıştır. İki boyutlu B-mod görüntülerden sol atrium boyutu, bölgesel duvar hareket bozukluğu, SVH gibi parametreler değerlendirilmiştir. Elektrokardiyogram kayıtları ile birlikte sol ventrikül (SV) boyutları, interventriküler septum ve SV arka duvar ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiştir. SV volümleri Teichholz's formülü kullanılarak hesaplanmıştır (102). SV miyokard kitlesi Devereux ve arkadaşlarının (103) tanımlandığı şekilde hesaplanmış, SV miyokard kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplanmış ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği ölçümleri kullanılarak tahmin edilmiştir. Sol ventrikül kitlesi (SVK) Devereux formülüyle hesaplandı.

$$SVK = [1.05 \times (IVSK + SVDSÇ + Pd)^3 - (SVDSÇ)^3 - 13.6]$$

Sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle SVKİ hesaplandı. SVKİ normal değerleri kadınlarda $76 \pm 18 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $93 \pm 22 \text{ g/m}^2$ 'dir. Kadınlarda $>110 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $>134 \text{ g/m}^2$ olması halinde SVH olarak tanımlanmıştır (103). Sol ventrikül duvar hareketleri hasta sol semilateral pozisyonda standart sol parasternal ve apikal görüntülerle değerlendirildi. Transmitral akım hızları, diyastol boyunca uzanan mitral yaprakçıkların uçları arasında 1 ila 3 mm örneklem hacmi kullanılarak apikal pencereden kayıt edilmiştir. Transmitral akım taramalarından aşağıdaki değişkenler ölçülmüştür: erken diyastolik dolumun zirve hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dolum (A), E/A oranı, E dalgasının yavaşlama zamanı (EDEC). Doku Doppler görüntüleme, yeni ve standart ekokardiyografik görüntüleme tekniğine ek olarak kullanılır. Pulse wave doku Doppler görüntüleri, transducer frekansı 3,5-4 MHz, renkli Doppler tarama oranı 100-140 Hz, Nyquist limiti 15-20 cm/s'e kadar uygulandı. PWDD ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden bazal septal, bazal lateral mitral annular bölgede 5 mm örneklem hacmi kullanılarak elde edilmiştir.

Sistolik miyokardiyal hızlar bazal septal bölge (Sm), lateral mitral annuler bölge (Sa), erken diyastolik bazal septal bölge (Em), lateral mitral annuler bölge (Ea) ve geç diyastolik bazal septal bölge (Am), lateral mitral annuler bölge (Aa) miyokardiyal hızları, izovolumetrik kasılma zamanı (IVKZ), kasılma zamanı (KZ), izovolumetrik gevşeme zamanı (IVKZ) ve E/Em oranını içeren ölçümler yapıldı. Ayrıca IVKZ ile IVGZ toplamının, KZ'na bölünmesiyle hesaplanan ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan MPI, bazal septal bölge ve lateral mitral annuler bölgeden değerlendirilmiştir (104).

3.4. Egzersiz Ekokardiyografi

Egzersiz ekokardiyografi için fizyolojik egzersiz yöntemi olan supin pozisyonda bisiklet ergometrisi kullanıldı. Hastaların başının 30 derece yüksek ve dik olması ve hastanın konforlu olması sağlandı. Bisiklet ergometrisi sırasında ekokardiyografik parametrelerin ölçümü kayıt edilmiş egzersiz testi ile üçer dakikalık intervallere bölündü. Her üç dakikada bir hastaların egzersiz kademesi artırıldı. Elektrokardiyografi monitorizasyonu yapılarak maksimal egzersizde olguların KH' ı 100-110 atım/dk'nın üzerinde (105) iken 2 boyutlu ekokardiyografi ile duvar hareketleri değerlendirildi; Pulsed wave doppler ile transmitral akım hızları (mitral E ve mitral A); Pulsed wave doku Doppler tekniği ile de bazal septal ve lateral mitral annular bölge miyokardiyal sistolik ve diyastolik dalga hızlarını içeren ölçümler alındı. Bu yöntemin en büyük avantajı egzersiz süresince görüntüleme yeteneğidir. En büyük dezavantajı iş yükü problemidir. Bazı hastalar sırtüstü yatar pozisyonda bisiklet çevirmekte zorlanmaktadır.

3.5. Kan Basıncı Takibi

Çalışmaya evre 1-2 HT olan hastalar alındı. Hastalar yeni tanı HT hastaları idi. Hastalara 20 mg olmesartan medoksomil başlandı. İlk bir ay içerisinde hastaların evde ki kan basıncı takiplerine göre gereken hastalarda olmesartan medoksomil 40 mg tedavisine geçildi. Evde kan basıncı ölçümü yapan hastalarda sınır değerler 130-135/85 mmHg olarak kabul edildi.

Tedavinin 3. ayında hastalar tekrar değerlendirildi ve takiplerinde kan basıncı >140/90mm üstünde olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Olmesartan 20-40 mg ile kan basıncı regüle olan hastalar ile çalışmaya devam edildi.

3.6. Serum Hs-CRP düzeyi

Hastaların herbirinden biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 4200 devirde 5 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen serum örneklerinden immuno nefelometri yöntemi ile hastaların hs-CRP değerleri elde edilmiştir (in vitro diagnosticum, Beckman Coulter, Inc, Brea, CA 92821). Hs-CRP değerlerinin kit referans aralığı 0-0.8 mg/dL dir.

3.7. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences(SPSS 17.0, Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplararası karşılaştırmalarda ise independent sample t test kullanılmıştır. P değerinin <0.05 olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

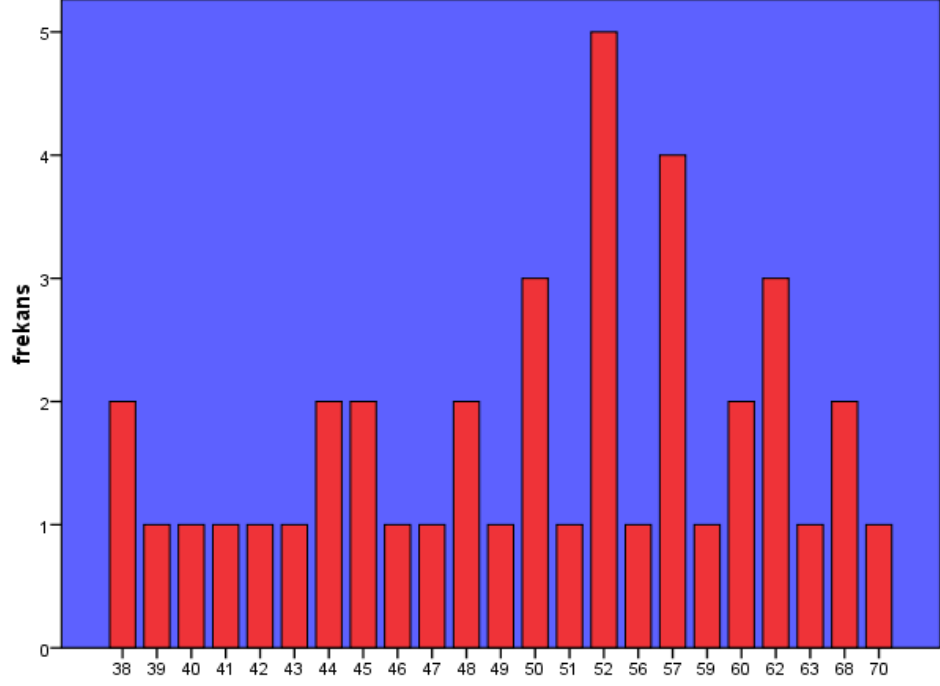
Ocak 2011 ve Ocak 2012 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğinde değerlendirilen ve çalışmaya dâhil olma kriterlerine uyan ardışık 40 yeni esansiyel HT hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 16’da belirtilmiştir.

Tablo 16: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=40
Yaş (yıl)	51.9±8.6
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	21/19 (52.5/42.5)
Vücut ağırlığı (kg)	85.3±14.3
Boy (cm)	168.4±8.6
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	30.1±4
SKB (mmHg)	149±5.5
DKB (mmHg)	80±8.8
KH (atım/dk)	77±7

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 51.9±8.6 yıl olup hastaların 21’ i (%52.5) kadın, 19’u (%42.5) ise erkek idi. Hastaların yaş dağılımları şekil 8’de verilmiştir. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30.1±4kg/m² olup, %47sinde obezite (VKİ ≥30 kg/m²) mevcuttu.

Ortalama SKB 149 ± 5.5 mmHg, ortalama DKB 80 ± 8.8 mmHg ve ortalama KH 77 ± 7 atım/dk idi. Çalışmaya alınan hastaların tümü yeni tanı evre 1-2 HT idi. Önceden ilaç veya madde kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.



Şekil 8: Hastaların yaş dağılımı

4.2. Hastaların Temel Ekokardiyografik İnceleme Sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları tablo 17’de gösterilmiştir. Hastaların ortalama sol atrium (SA) çapı 3.4 ± 0.3 cm olarak saptandı. Ortalama sol ventrikül sistol sonu (SVSSÇ) ve diyastol sonu (SVDSÇ) çapları sırasıyla 2.9 ± 0.4 cm, 4.7 ± 0.5 cm idi. Ortalama interventriküler septum (IVS) ve arka duvar (Pd) kalınlıkları ise sırasıyla 1.11 ± 0.1 ve 1 ± 0.1 cm ölçüldü. Sistolik disfonksiyonu olmadığı bilinen hastaların ortalama sol ventrikül EF % 69 ± 6 olup tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi. Hastaların dinlenme halindeki ortalama mitral E, mitral A velositeleri ve EDEC değerleri sırasıyla 0.6 ± 0.15 , 0.67 ± 0.15 ve 212 ± 52 olarak tespit edildi.

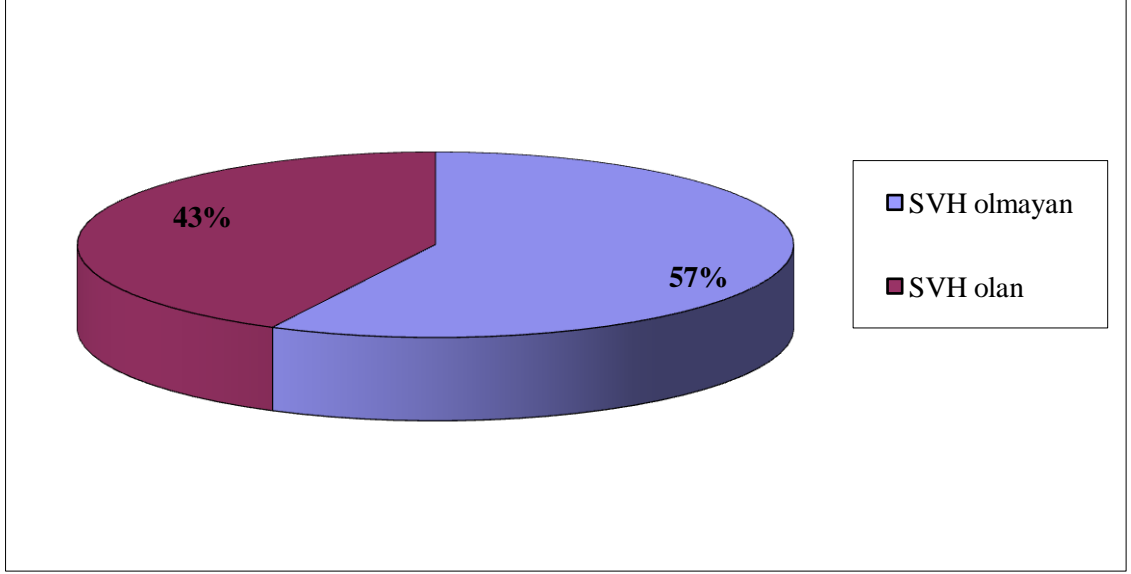
Hastaların dinlenme halindeki E/A oranı ve E/Em oranı sırasıyla 0.95 ± 0.3 ve 0.08 ± 0.02 olarak değerlendirildi. Hastaların dinlenme halindeki bazal Sm, Em, Am, Sa, Ea, Aa ve hs-crp değerleri sırasıyla 7.5 ± 1.8 , 7.2 ± 1.6 , 8.8 ± 2 , 9.1 ± 2 , 10.6 ± 2.5 , 9.6 ± 2.8 ve 0.96 ± 0.64 olarak ölçüldü.

Tablo 17: Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları

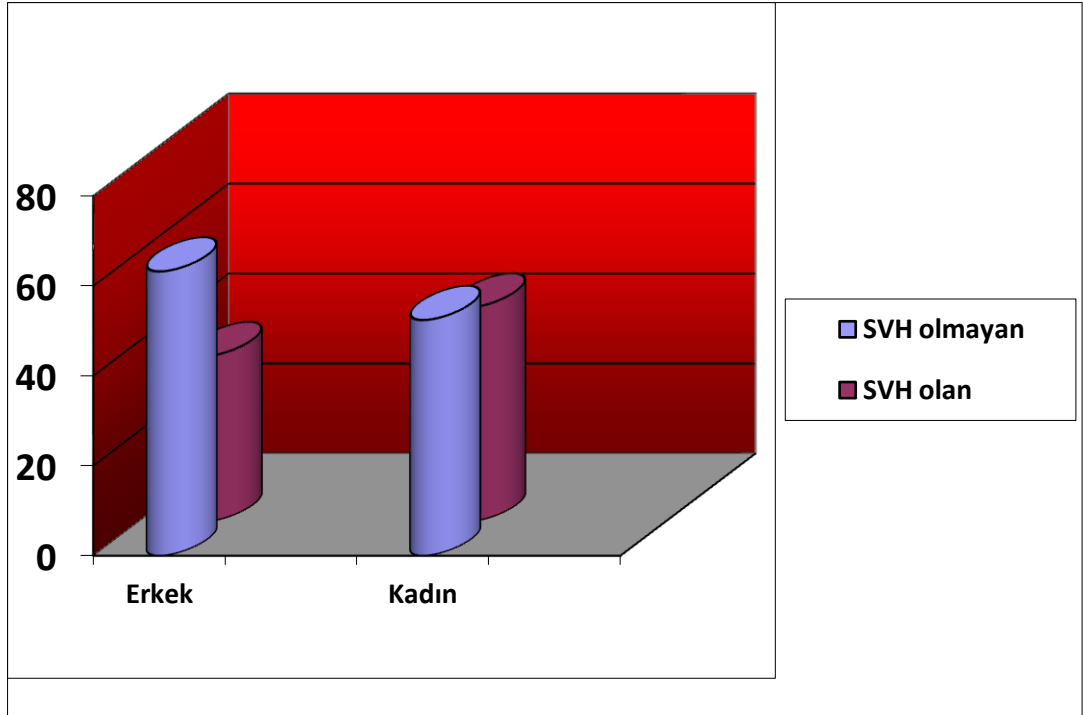
SA çapı (cm)	3.4±0.3
SVSSÇ (cm)	2.9±0.4
SVDSÇ(cm)	4.7±0.5
IVS (cm)	1.11±0.1
Pd (cm)	1.0±0.1
EF (%)	69±6
SVK (gr)	
Kadın	200±47
Erkek	235±52
SVKİ (gr/m ²)	
Kadın	110±25
Erkek	113±27
Mitral E (m/s)	0.6±0.15
Mitral A (m/s)	0.67±0.15
EDEC (ms)	212±52
E/A	0.95±0.3
E/Em	0.08±0.02
Sm	7.5±1.8
Em	7.2±1.6
Am	8.8±2
Sa	9.1±2
Ea	10.6±2.5
Aa	9.6±2.8
Hs-crp	0.96±0.64

Miyokard hipertrofinin göstergelerinden biri olan SVK ve SVKİ sırasıyla kadınlarda ortalama 200±47 gr/ m² ve 110±25 gr/m², erkeklerde ise sırasıyla 235±52 gr/m² ve 113±27 gr/m² olarak hesaplandı. Kadınların %47.6 sında SVKİ > 110 gr/m² idi. Erkeklerin %36.8 inde SVKİ > 134 gr/m² idi.

Hastaların cinsiyete göre SVH dağılımı şekil 10 da verilmiştir. Hastaların yaklaşık olarak %42.5 inde Devereaux formülüne göre SVH mevcut idi. Hastaların SVH dağılımı şekil 9 da verilmiştir.



Şekil 9: Hastalarda ki normal ve artmış SVKİ oranları



Şekil 10: Hastalarda cinsiyete göre SVKİ dağılımı

4.3. Serum Hs-crp Düzeyi Sonuçları

Hastalarda tedavi öncesi hs-crp düzeyi 0.96 ± 0.64 , tedavi sonrası 0.67 ± 0.44 olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$). Tedavi sonrası hs-crp değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kadınlarda ki ortalama serum hs-crp düzeyi 1.0 ± 0.8 , erkeklerde ki hs-crp düzeyi ise 0.9 ± 0.4 olarak ölçüldü ($p>0.05$). Tedavi öncesi kadın ve erkeklerde hs-crp düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası hastalar SVH varlığına göre değerlendirildiğinde SVH olmayan hastalarda hs-crp düzeyi tedavi sonrası 0.55 ± 0.33 iken SVH olanlarda 0.76 ± 0.43 olarak ölçüldü. SVH olan hastalarda hs-crp düzeyi tedavi sonrası tedavi öncesine göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşılık SVH olmayan hastalarda tedavi sonrası hs-crp düzeylerinde anlamlı düşüş görülmedi ($p>0.05$).

4.4. SVH olan ve olmayan gruplar arasında karşılaştırma

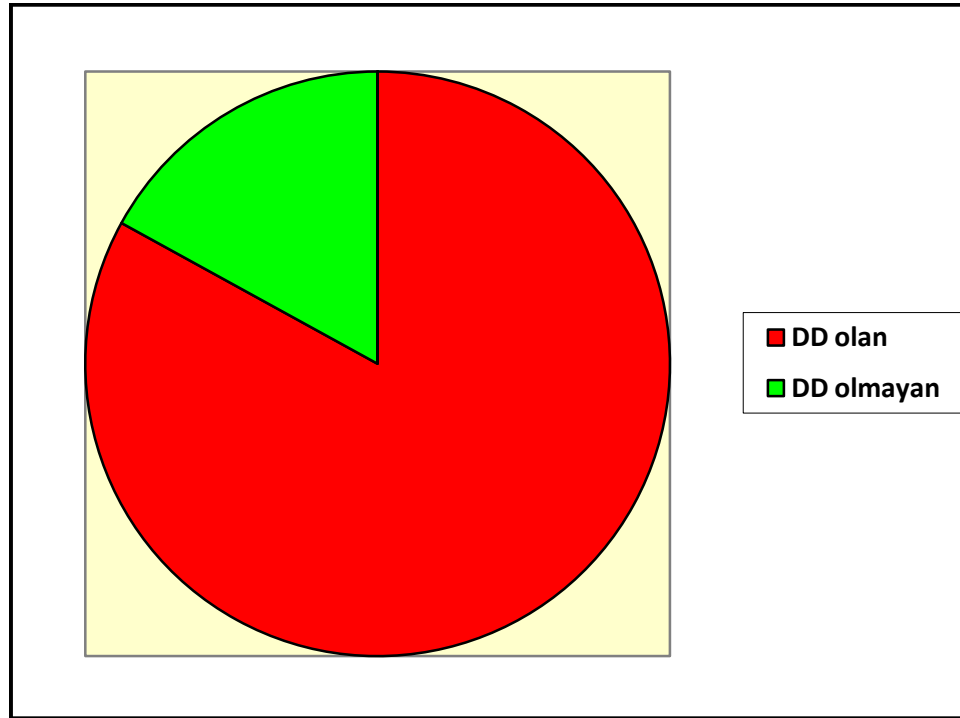
Hastalar kendi içinde SVH varlığına bakılarak iki gruba ayrıldı. Tablo 18 de SVH olan ve olmayan grupların klinik ve ekokardiyografik verileri karşılaştırılmıştır. Hastaların 17 sinde (%42,5) SVH bulunmakta idi.

Tablo 18: SVH olan ve olmayan gruplarda klinik ve ekokardiyografik verilerin karşılaştırılması

	SVH olmayan(n=23)	SVH olan (n=17)	P
Cinsiyet (K/E)	11/12	10/7	
Yaş	49.5±8	55±8.5	>0.05
Boy (cm)	170±9	168±8	>0.05
VKİ (kg/m ²)	30.1±4.5	29.8±3.3	>0.05
SKB (mmHg)	147±6	151±4	<0.05*
DKB (mmHg)	81±8.5	78±9	>0.05
Kalp hızı atım/dk)	76±8	79±7	>0.05
EF	68±6	69±5	>0.05
Hs-crp	0.7±0.3	1.3±0.8	<0.05*
Mitral E (m/s)	0.6±0.2	0.61±0.1	>0.05
Mitral A (m/s)	0.7±0.15	0.66±0.1	>0.05
EDEC (msn)	212±62	211±40	>0.05
Sm (cm/s)	7.8±2	7.1±1.4	>0.05
Em (cm/s)	7.9±1.8	6.4±0.7	<0.05*
E/Em	0.07±0.02	0.09±0.02	<0.05*
Sa (cm/s)	9.4±2	8.7±2.1	>0.05
Ea (cm/s)	11±2.5	10±2.7	>0.05
Aa (cm/s)	9.3±3	10±2.6	>0.05

SVH olan hastalarda kadın/erkek oranı 10/7, SVH olmayan hastalarda ise 11/12 idi. SVH olmayan ve olan hastaların yaş, boy ve VKİ sırasıyla 49.5±8, 55±8.5 (p>0.05), 170±9, 168±8 (p>0.05), 30.1±4.5, 29.8±3.3 (p>0.05) olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı fark yoktu. SVH olan hastalarda SKB 151±4 mmHg, SVH olmayan hastalarda ise 147±6 mmHg olarak ölçüldü ve SVH olan grupta SKB anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05). SVH olan ve olmayan hastalarda DKB, kalp hızı, EF sırasıyla 78±9 mmHg, 81±8.5 mmHg, 79±7, 76±8, 69±5, 68±6 olarak ölçüldü ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05).

SVH olan hastalarda tedavi öncesi hs-crp değeri 1.3 ± 0.8 , SVH olmayan hastalarda 0.7 ± 0.3 olarak ölçüldü ve SVH olan hastalarda anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). SVH olan ve olmayan hastalarda mitral E velositesi, mitral A velositesi, EDEC, Sm değerleri sırası ile 0.61 ± 0.1 , 0.6 ± 0.2 , 0.66 ± 0.1 , 0.7 ± 0.15 , 211 ± 40 , 212 ± 62 , 7.1 ± 1.4 , 7.8 ± 2 olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). SVH olan grupta Em değeri 6.4 ± 0.7 , SVH olmayan grupta 7.9 ± 1.8 olarak ölçüldü ve SVH olan grupta anlamlı düşük bulundu ($p<0.05$). SVH olan grupta E/Em değeri 0.09 ± 0.02 , SVH olmayan grupta 0.07 ± 0.02 olarak bulundu ve SVH olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$). Buna göre SVH olan grupta hastaların 14'ünde (%83) diyastolik disfonksiyon bulunmakta idi. (şekil 11) SVH olan ve olmayan gruplar arasında Sa, Ea, Aa değerleri sırasıyla 8.7 ± 2.1 , 9.4 ± 2 , 10 ± 2.7 , 11 ± 2.5 , 10 ± 2.6 , 9.3 ± 3 olarak ölçüldü ve iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

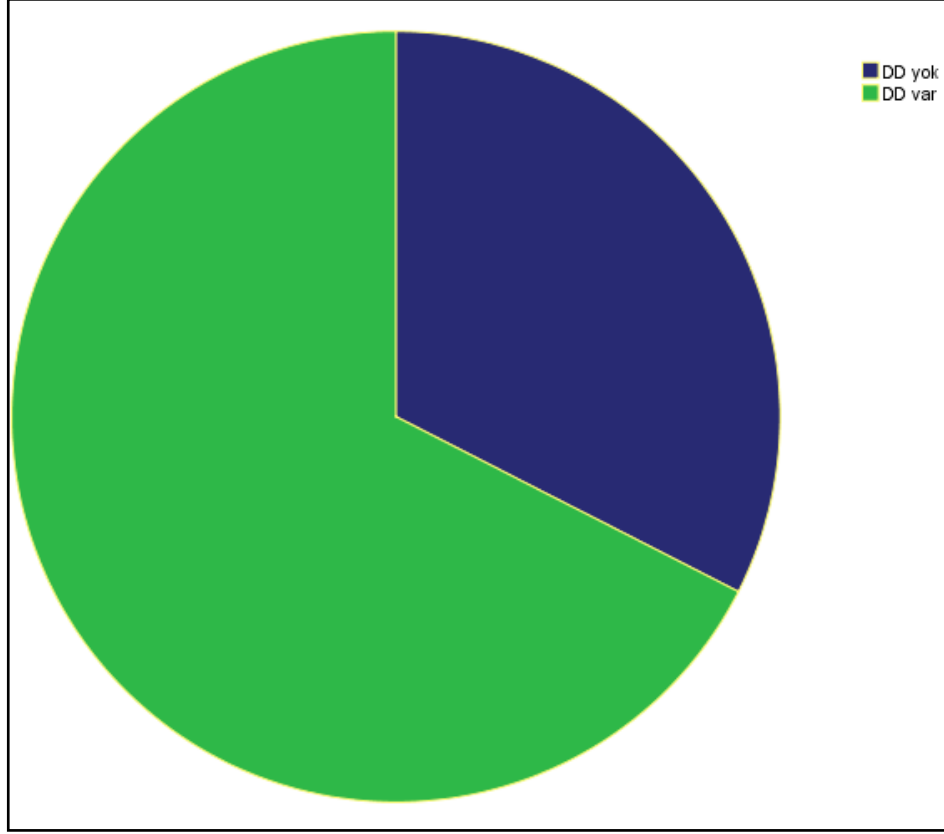


Şekil 11: SVH olan hastalarda diyastolik disfonksiyon dağılımı

4.5. Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların klinik ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

Hastalar diyastolik disfonksiyonu olup olmamasına bakılarak iki gruba ayrılmıştır. Diyastolik disfonksiyon hastaların E/Em değerine bakılarak yapılmıştır.

Bu değerin ≥ 0.08 olması diyastolik disfonksiyon olarak kabul edilmiş ve hastaların 27'sinde diyastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (şekil 12). Tablo 19 diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların klinik ve ekokardiyografik özelliklerini göstermektedir.



şekil 12: Hastalarda E/Em'ye göre diyastolik disfonksiyon dağılımı

Tablo 19: Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların klinik ve ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması

	DD olan (n=27)	DD olmayan (n=13)	P
Cinsiyet (K/E)	16/11	5/8	
Yaş (yıl)	53±8	49.3±9	>0.05
Boy (cm)	168±9	170±8	>0.05
VKİ (kg/m ²)	29.5±4	31.1±4	>0.05
SKB (mmHg)	150±6	147±4.4	>0.05
DKB (mmHg)	79±7	82±8	>0.05
Kalp hızı (atım/dk)	78±7	77±9	>0.05
Mitral E (m/s)	0.66±0.1	0.49±0.1	<0.05*
Mitral A (m/s)	0.68±0.15	0.63±0.15	>0.05
EDEC (msn)	213±57	210±43	>0.05
E/A	1±0.33	0.8±0.2	<0.05*
Sm (cm/s)	7.3±1.5	7.8±2.4	>0.05
Em (cm/s)	6.9±1.4	8±1.9	<0.05*
Am (cm/s)	8.6±2	9.2±2.3	>0.05
LVKİ (gr/m ²)	111±25	112±27	>0.05
Hs-crp (mg/dL)	1.04±0.7	0.84±0.36	>0.05

Hastalar diyastolik fonksiyonlarına göre iki gruba ayrıldığında diyastolik fonksiyonu normal olan grupta kadın/erkek oranı 5/8, DD olan grupta ise 16/11 idi. DD olan ve olmayan hastalar arasında yaş, boy, VKİ, SKB, DKB, kalp hızı sırasıyla 53±8, 49.3±9, 168±9, 170±8, 29.5±4, 31.1±4, 150±6, 147±4.4, 79±7, 82±8, 78±7, 77±9 olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı fark yoktu (p>0.05). Mitral E velositesi DD olan grupta 0.66±0.1, DD olmayan grupta 0.49±0.1 olarak ölçüldü ve DD olan grupta anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Mitral A velositesi ve EDEC her iki grupta sırasıyla 0.68±0.15, 0.63±0.15, 213±57, 210±43 olarak ölçüldü ve anlamlı fark izlenmedi (p>0.05). E/A oranı her iki grupta sırasıyla 1±0.33, 0.8±0.2 olarak ölçüldü ve DD olan grupta DD olmayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). Sm değeri sırasıyla 7.3±1.5, 7.8±2.4 olarak ölçüldü ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Em değeri sırasıyla 6.9±1.4, 8±1.9 olarak ölçüldü ve DD olan grupta DD olmayan gruba kıyasla anlamlı düşük bulundu (p<0.05). Her iki grup arasında Am, SVKİ ve hs-crp değerleri sırasıyla 8.6±2, 9.2±2.3, 111±25, 112±27, 1.04±0.7, 0.84±0.36 olarak ölçüldü ve iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

4.6. Olmesartan tedavisi sonrası klinik, doppler ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi ve serum Hs-crp düzeyindeki değişiklikler

Olmesartan tedavisi sonrası hastaların istirahatteki SKB, DKB, kalp hızı anlamlı azalmıştır. Yine hastaların tedavi sonrası istirahat halinde mitral E velositesi, E/A oranı, Em değeri anlamlı artmış, egzersiz sırasında mitral E velositesi, mitral A velositesi, E/A oranı, Sm, Em, Sa, Ea anlamlı artmıştır. Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrası klinik ve ekokardiyografik değişiklikler tablo 20, tablo 21, tablo 22, tablo 23 ve tablo 24 de özetlenmiştir.

Tablo 20: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SKB, DKB ve kalp hızlarının karşılaştırılması

	Önce	Sonra	P
SKB (mmHg)	148.7±5.5	117±11	<0.05*
DKB (mmHg)	80±8.8	75±4	<0.05*
Kalp hızı (atım/dk)	78±7	74.7±7.4	<0.05*

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) 148±5.5'den 117±11 mmHg ($p<0.05$), diyastolik kan basıncı (DKB) 80±8.8'den 75±4 mmHg ($p<0.05$), kalp hızı 78±7'den 74.7±7.4 atım/dk'ya düşmüş ve anlamlı olarak azalmıştır.

Tablo 21: Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

değişkenler	Dinlenim			Egzersiz		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
Mitral E (m/s)	0.6±0.15	0.68±0.1	<0.05*	0.75±0.2	1.0±0.2	<0.05*
Mitral A (m/s)	0.7±0.15	0.66±0.13	>0.05	0.9±0.2	0.96±0.2	<0.05*
EDEC (msn)	210±43	219±44	>0.05	190±52	180±46	<0.05*
E/A	0.95±0.3	1.07±0.2	<0.05*	0.85±0.27	1.07±0.3	<0.05*
Sm (cm/s)	7.5±1.8	7.9±1.1	>0.05	9±2.4	10.5±2	<0.05*
Em (cm/s)	7.2±1.6	8.3±0.9	<0.05*	8.8±0.9	10±3.4	<0.05*
Am (cm/s)	8.8±2	9.45±2.5	<0.05*	10±2.7	9.8±2.4	>0.05
Sa (cm/s)	9.1±2	9.7±1.4	>0.05	10.8±2.3	13±2	<0.05*
Ea (cm/s)	10.6±2.5	11±1.5	>0.05	12±3.3	13.8±2.3	<0.05*

Hastaların tedavi sonrası dinlenim mitral E velositesi, E/A oranı, Em velositesi anlamlı artmıştır (p<0.05). Hastaların tedavi sonrası egzersiz sırasında mitral E velositesi ve mitral A velositesi anlamlı artmış (p<0.05), EDEC anlamlı azalmış, E/A oranı, Sm, Em, Sa ve Ea anlamlı artmıştır (p<0.05).

Tablo 22: Tedavi öncesi ve sonrası Hs-crp düzeylerinin karşılaştırılması

	Önce	Sonra	P
Hs-CRP	0.96±0.64	0.67±0.44	<0.05*

Hastaların tedavi öncesi hs-crp değerleri 0.96±0.64 iken tedavi sonrası 0.67±0.44 olarak ölçülmüş ve tedavi sonrası anlamlı düşmüştür (p<0.05).

Tablo 23: SVH olan ve olmayan gruplarda hs-crp ve SVKİ düzeylerinin karşılaştırılması

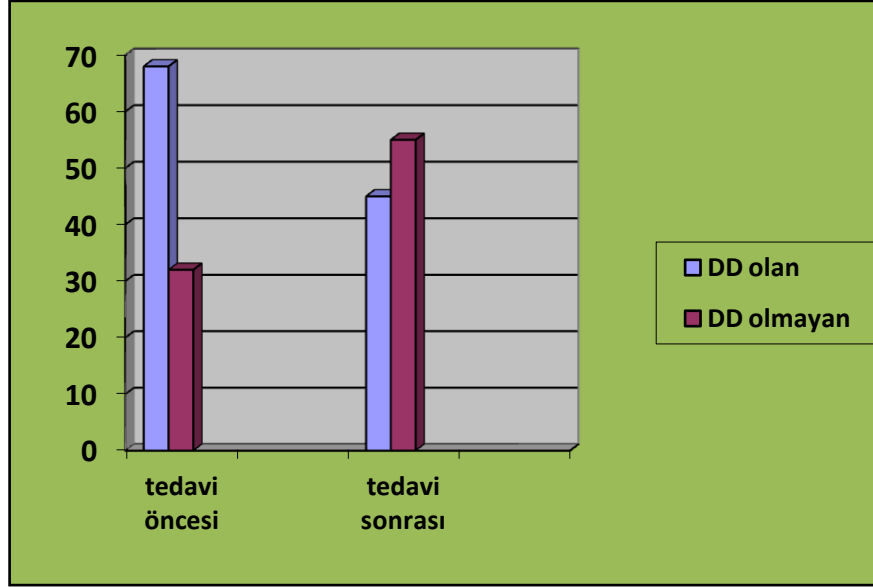
	Önce	Sonra	P
SVH(+) Hs-crp	1.3±0.8	0.76±0.43	<0.05*
SVH(-) Hs-crp	0.7±0.3	0.55±0.33	>0.05
SVH(+) SVKİ	135±16	129±17	<0.05*
SVH(-) SVKİ	94±14	92±9	>0.05

Tedavi sonrası SVH olan ve olmayan gruplara bakıldığında SVH olan grupta tedavi sonrası hs-crp değeri 0.76±0.43, SVH olmayan grupta ise 0.55±0.33 olarak ölçülmüş ve tedavi öncesi değerler ile kıyaslandığında SVH olan grupta hs-crp değerleri anlamlı düşerken, SVH olmayan grupta anlamlı düşüş izlenmemiştir. Yine SVH olan grupta SVKİ tedavi öncesi 135±16 gr/m² iken tedavi sonrası 129±17 gr/m² düşmüş ve anlamlı olarak azalmıştır (p<0.05). SVH olmayan grupta ise 94±14 gr/m² iken tedavi sonrası 92±9 gr/m² düşmüş ancak anlamlı azalma olmamıştır (p>0.05).

Tablo 24: SVH olan ve olmayan gruplarda E/Em değerlerinin kıyaslanması

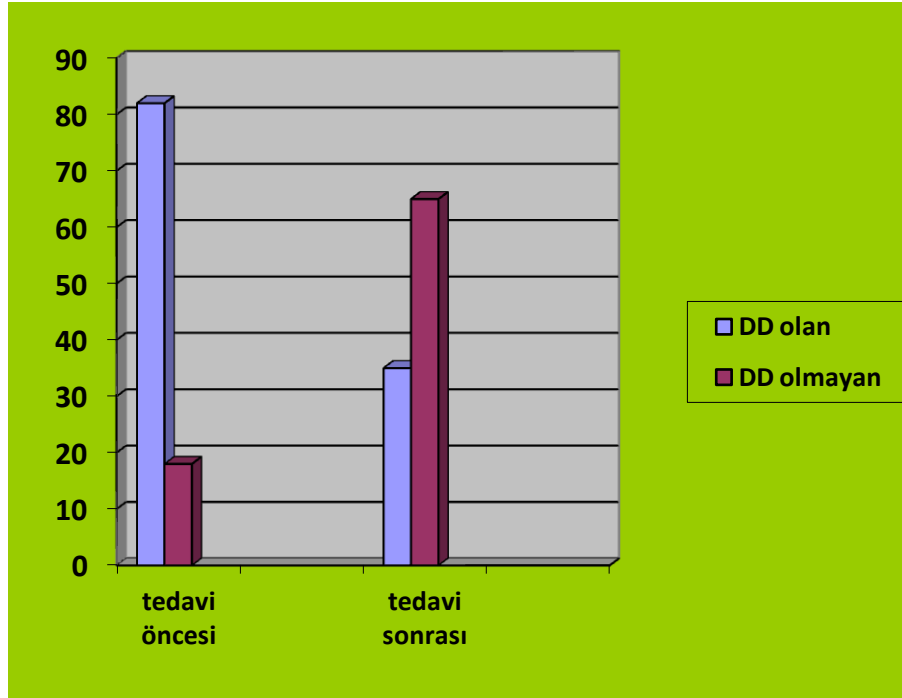
	Önce	Sonra	P
LVH (+) E/Em	0.09±0.02	0.07±0.01	<0.05*
LVH (-) E/Em	0.07±0.02	0.07±0.01	>0.05

Tedavi sonrası SVH olan grupta tedavi öncesi ve sonrası E/Em değerleri sırasıyla 0.09±0.02, 0.07±0.01 olarak ölçülmüş ve anlamlı düşüş izlenmiştir (p<0.05). SVH olmayan grupta ise sırasıyla 0.07±0.02, 0.07±0.01 olarak ölçülmüş ve anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05). Tedavi öncesi 27 olan diyastolik disfonksiyonlu hasta sayısı 18'e düşmüş ve SVH olan grupta DD olan hasta sayısı anlamlı azalmıştır (p<0.05) (şekil 13 ve şekil 14).



Şekil 13: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DD dağılımı

SVH olan hastaların tedavi öncesi 14'ünde (%83) DD varken tedavi sonrası bu sayı 6'ya (%35) düşmüştür (şekil 14).



Şekil 14: SVH olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrası DD dağılımı

5. TARTIŞMA

Esansiyel HT, toplumda oldukça sık rastlanılan ve SVK ni arttıran, KY ne kadar ilerleyen sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen bir hastalıktır. Kontrolsüz KB durumunda artan ön yükü telafi etmek için kalp kası hipertrofiye uğrar, bunun klinik yansıması olarak SVH gelişir. SVH esansiyel HT'un klinikte en sık gördüğümüz kardiyak komplikasyonudur. Hipertrofinin kantitatif bir göstergesi olan SVKİ, HT'un kalp üzerindeki uzun süreli etkisini yansıtır. SVKİ artışının kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (106). Hipertrofiye ilave olarak miyokarda yeniden şekillenme meydana gelmektedir. HT da reaktif ve ilerleyici interstisyel ve perivasküler fibrozis, miyokard sertliğine ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve daha da ilerlerse diyastolik KY'ne neden olmaktadır. Fibröz doku birikiminin sürekli artmaya devam etmesi durumunda da zamanla miyozit kontraksiyonunun miyokardiyal güce dönüşmesi bozularak sistolik KY gelişebilir (65). Hipertansif hastalarda kardiyak komplikasyonların değerlendirilmesi için en çok başvurulan yöntem ekokardiyografidir. Geleneksel ekokardiyografik yöntemler ile SVH, diyastolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik veya sistolik KY gibi komplikasyonların tanısı konulabilmektedir. Çalışmamıza alınan hastaların önemli bir kısmında SVH'nin göstergeleri olan SVK ve SVKİ'nin artmış olduğu tespit edildi. Yapılan çalışmalarda HT olan hastalarda SVK ve SVKİ'nin düşürülmesinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı tespit edilmiştir (106). Bu nedenle HT olan hastalarda tedavinin ana hedeflerinden biri SVK ve SVKİ'nin azaltılması olmalıdır.

Çalışmamızda olmesartan tedavisi sonrası yaptığımız değerlendirmede tedavi öncesinde artmış SVK ve SVKİ olan hastalarımızın önemli bir kısmında SVK ve SVKİ anlamlı azalmıştır.

Doku doppler ekokardiyografi ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni bir yöntem olup, konvansiyonel pulsed wave doppler'in modifiye şeklidir. Pulsed wave doppler miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Bu yeni teknoloji sayesinde HT'un neden olduğu, altta yatan kompleks fizyopatolojik ve histopatolojik mekanizmaların miyokardiyal doku düzeyinde etkilerini tespit etme imkanı elde ediyoruz.

Egzersiz ekokardiyografi ise klinik pratikte daha çok KAH tanısı ve miyokard canlılığının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Egzersiz ekokardiyografi için farmakolojik egzersiz (dobutamin, dipiridamol, adenozin) veya fizyolojik egzersiz (post treadmill, supin bisiklet, upright bisiklet) kullanılabilir. Sol ventrikülün egzersize ve dobutamine verdiği cevap farklıdır. Dobutamin miyokard kontraksiyonunu artırırken periferik vazodilatasyon yapmaktadır. Ancak dobutamin katekolamin düzeylerini de etkileyecektir. Bu nedenlerle, daha fizyolojik olan bisiklet ergometrinin kullanılması daha doğru olacaktır (107). Geleneksel egzersiz ekokardiyografinin miyokardiyal fonksiyonlar açısından yorumlanması sistolik duvar kalınlaşması ve endokardiyal hareketin görsel olarak subjektif değerlendirilmesi esasına dayanır ve sadece kalitatif veya yarı-kantitatif bilgi sağlar. Ayrıca, çözünürlüğünün iyi olmadığı durumlarda az miktardaki miyokard fonksiyonunun değişikliğinin saptanması sınırlıdır. Egzersiz ekokardiyografide yüksek çözünürlüğe sahip doku doppler görüntüleme yöntemi kullanılması bölgesel miyokard fonksiyon bozukluklarının kantitatif olarak saptanmasına olanak sağlamaktadır. Daha önce yapılan bir çalışmada dobutamin egzersiz ile doku doppler yöntemi kullanılarak KAH olanlarda dobutamin egzersizine segmenter sol ventriküler yanıtın kantitatif olarak değerlendirilebildiği gösterilmiştir (108). Esansiyel HT' un tek başına bölgesel miyokardiyal fonksiyonlar üzerine olan etkisini inceleyebilmemiz için, segmenter miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna sebep olabilecek KAH veya DM gibi KAH eş değeri kabul edilen ve diğer miyokardiyal hastalıklar çalışmamızın dışlama kriterleri arasındaydı.

Çalışmamızda egzersiz ekokardiyografi doku doppler görüntüleme yöntemini kullanarak, esansiyel HT lu hastalarda bölgesel miyokardiyal fonksiyonları değerlendirdiğimizde, egzersiz sırasında tüm hastalarda bazal septal ve lateral mitral anuler bölgede miyokardiyal sistolik hız (Sm ve Sa) ve erken doluş dalgasının (Em ve Ea) yükseldiği gözlenirken, geç doluş dalgasında (Am ve Aa) anlamlı değişiklik gözlenmedi. İzovolumik kontraksiyon zamanı, kontraksiyon zamanı ve izovolumik gevşeme zamanının egzersizle birlikte KH artışına bağlı olarak azaldığı gözlemlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda doku doppler görüntüleme Sm ve Sa velositelerinin direkt miyokardiyal kontraktile ile ilişkili olduğu ve kontraktile değerlendirilmesinde sol ventrikül EF dan daha etkin olduğu tespit edilmiştir (109). Çalışmamıza alınan hastalara 6 ay boyunca bir ARB olan olmesartan verilmiştir.

Angiotensin-II nin AT₁ reseptörü kardiyovasküler etkilerin, vazokonstrüksiyonun, artmış tuz retansiyonunun, sıvı volümünün, aldosteron salınımının ve sempatik aktivitenin düzenlenmesinde görevlidir (110, 111). Olmesartan molekülü de AT₁ reseptörüne yüksek bir affinite ile bağlanan etkili bir ARB dür. ARB leri, SVH nin gerilemesine, diyastolik fonksiyonların iyileşmesine, kardiyak aritmilerin azalmasına, renal fonksiyonların iyileşmesine büyük katkı sağlamaktadır. Angiotensin-II'nin spesifik olarak blokajı su ve tuz atılımını arttırıp, plazma volümünü ve selüler hipertrofiyi azaltmaktadır. Ayrıca ARB leri kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (10). Tedavi sonrasında hastalarda doku Doppler ekokardiyografide sistolik ve diyastolik miyokardiyal velositelerin olumlu yönde etkilendiği görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrası KB azalmasına ek olarak KH' nda da anlamlı düşüşün görülmesi de önemlidir. Çalışmamıza alınan hastalarda olmesartan tedavisi sonrası yapılan klinik ve ekokardiyografik değerlendirmede SKB, DKB ve kalp hızının anlamlı olarak azaldığı, dinlenme halinde mitral E değerinin anlamlı arttığı, E/A oranının anlamlı arttığı, Em değerinin yine anlamlı arttığı izlendi. Hastaların aynı zamanda tedavi sonrası stres ekokardiyografik değerlendirmesinde tedavi öncesine göre mitral E, mitral A velositelerinin anlamlı arttığı, EDEC zamanının anlamlı azaldığı, E/A oranının, Sm velositesinin ve Em velositesinin anlamlı arttığı izlendi. Bu değerlerin hepsi birlikte değerlendirildiğinde olmesartan tedavisi sonrası ekokardiyografik parametrelerde iyileşme olduğu ve hastaların özellikle diyastolik fonksiyonlarının düzeldiği izlendi.

Yapılan çalışmalara bakıldığında esansiyel HT olan hastalarda olmesartanın akım bağımlı dilatasyonu iyileştirdiğini göstermektedir ve bu etkinin dolaşımda ki azalmış CRP ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (112). Yine serum CRP düzeylerinin ilaçtan bağımsız olarak antihipertansif tedavi alan hastalarda düştüğü gösterilmiştir (113). Ayrıca kontrol grubu ve beyaz nlk HT olan hastaların bulunduğu bir çalışmada esansiyel HT olan hastalarda CRP anlamlı yüksek, NO anlamlı düşük bulunmuş ve bu durum kontrol ve beyaz önlük grubunda ki korunmuş endotel disfonksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (114,115). Bu çalışmalara bakıldığında HT olan hastalarda CRP düzeylerinin yükseldiği anlaşılıyor. Bu durumda inflamasyonun rolünü ön plana çıkartıyor. Yeni tanı tedavisiz esansiyel HT olan hastalarda VKİ yüksek olanlarda yani obezlerde CRP düzeyleri yüksek ve hedef organ hasarı daha fazla görülmektedir (116). Non-dipper HT olan hastalarda serum CRP değerleri yüksek bulunmuştur (117, 118). Yine HT süresi ile hs-CRP değerleri ve artmış karotis intima media kalınlığı arasında ilişki tespit edilmiştir (119). Ayrıca hs-crp ve erkeklerde sistolik kan basıncı arasında bağımsız ilişki bulunmuştur (120). Esansiyel HT olan ocuklarda SVH ile yüksek hs-crp değerleri anlamlı ilişkili bulunmuş ve RAAS blokörleri ve hidroklorotiazid tedavisi ile kan basıncının azaltılması ile SVH gerilemiş ve hs-crp değerleri azalmıştır (121). Bu bilgilere bakarak crp değeri yüksek olan hipertansiflerde SVH daha sık görüldüğü yada SVH olan HT de crp değerlerinin daha yüksek olduğu söylenebilir. ARB olan valsartanın pro-inflamatuar sitokinleri azaltarak aterosklerotik süreci yavaşlatabileceği, yine bir ARB olan kandesartanın inflamatuvar sitokinleri ve oksidatif stresi azaltarak anti-aterojenik etkinlik gösterebileceği belirtilmiştir (122, 123). Jupiter çalışmasında statin tedavisinin crp düzeylerini azaltarak kardiyovasküler olay insidansını bağımsız azalttığı tespit edilmiştir (124). CRP sadece bir biyomarker değil angiotensin-2 bağımlı kardiyak remodelingin mediyatrdr, yüksek angiotensin-2 altında inflamasyon ve kardiyak fibrozis CRP ile teşvik edilebilir (125). Artmış bu kardiyak fibrozis HT hastalarında diyastolik doluşu bozarak diyastolik disfonksiyona sebebiyet vermektedir. Arteriyosklerozis ve non-spesifik inflamasyon HT hastalarında yaygındır ve bu hastalarda crp değerleri yüksek bulunmuş olup arteriyosklerozisin duyarlı bir göstergesi olabilir (126). Esansiyel HT hastalarında crp, IL-6 ve kan basıncı arasında ki pozitif korelasyon HT hastalarında ki non-spesifik inflamasyon için kanıt olabilir (127).

HT de crp ve hedef organ hasarı arasında güçlü bir korelasyon bulunmaktadır. Bu da HT da atherosklerotik hastalığın gelişiminde kronik mikro inflamasyonun önemini göstermektedir (128). HT inflamasyon ile yakından bağlantılıdır. İnsanlarda ki deneysel çalışmalar CRP düzeyleri ile kan basıncı arasında ilişki olduğunu göstermektedir. Farelerde yapılan çalışmalarda CRP nin angiotensin 2'nin tip 2 reseptörünü baskılayarak HT yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ki bulgular CRP bağımlı HT için direk kanıt sağlar ve nitrik oksid yetersizliğine sebep olan angiotensin reseptörü AT2 nin baskılanmasını içine alan yeni bir mekanizma ortaya koymaktadır. Esansiyel HT bulunan ebeveynlerin çocuklarında crp değerleri yüksek bulunmuştur. Bu durum HT nin ailevi yatkınlığı ve HT nin inflamasyon ile ilişkisiyle açıklanabilir. HT olan genç erişkinlerde olmayanlara kıyasla crp yüksek bulunmuştur (129).

ARB olan valsartan pro-inflamatuvar sitokinleri azaltarak atheroskleroz gelişimini yavaşlatabilir (130). Yeni tanı esansiyel HT li hastalarda sol ventrikül geometrisinde ki değişiklikler ile artmış crp düzeyleri arasında ilişki tespit edildi (131). Orta yaşlı kadın ve erkeklerin incelendiği bir çalışmada yüksek kan basıncı ve crp arasında bağımsız ilişki bulunmuştur (132). Yine başka bir çalışmada HT gelişiminde crp düzeylerinin bağımsız risk faktörü olabileceğini göstermiştir (133). Ayrıca LIFE çalışmasında da Losartanın SVK' ni azalttığı, ek olarak E/A oranını arttırdığı, EDEC' ini azalttığı, anormal relaksasyon paternini ve restriktif doku paternini geriletmediği bulunmuştur (134). Bu bilgiler kılavuzluğunda bakıldığında HT li hastalarda CRP düzeylerinin yükseldiği, bununla kardiyovasküler olay riskini artırdığı, antihipertansif tedavi ile kan basıncının kontrol edilmesinin CRP düzeylerini azaltarak atherosklerotik süreci yavaşlattığı düşünülebilir. Çeşitli ARB leri (valsartan, kandesartan) ile yapılmış çalışmalarda bu gösterilmiştir.

Çalışmamıza alınan hastalar SVH olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. SVH olan hasta sayısı 17, olmayanlar ise 23 idi. SVH olan ve olmayan hastaların yaş, boy, VKİ açısından aralarında anlamlı fark yoktu. SKB değerleri SVH olan grupta SVH olmayan gruba kıyasla anlamlı yüksek idi. Bu da tedavi öncesi SKB değerinin yüksek olduğu hastalarda SVH gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğunu gösteriyor. Yine SVH olan grupta hs-crp değerleri SVH olmayan gruba kıyasla anlamlı yüksek idi. Bu da hedef organ hasarı gelişmiş hastalarda hs-crp değerlerinin daha yüksek olduğunu, bu hasarın gelişmesinde inflamatuvar süreçlerinde rol aldığını düşündürmektedir.

Diyastolik fonksiyonu gösteren Em ve E/Em değerlerine bakıldığında, SVH olan grupta SVH olmayan gruba kıyasla Em değeri anlamlı düşük, E/Em anlamlı yüksek idi. SVH olan hastalarda miyokardın hipertrofiye uğraması, interstisyel ve perivasküler fibrosis nedeniyle miyokardın sertliği artmakta, diyastolik gevşeme bozulmakta ve buda diyastolik doluşu bozarak SVH olan hastalarda diyastolik disfonksiyona sebep olmaktadır. Diyastolik disfonksiyonu olan hastaların sayısına baktığımızda da bu durum ortaya çıkmaktadır. Hastaların 27'sinde diyastolik disfonksiyon bulunmakta iken SVH olan hastaların 14'ünde (%83) diyastolik disfonksiyon bulunmaktadır. Kalpte hipertrofiye bağlı meydana gelen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona yol açtığı görülmektedir.

Aynı zamanda bu olay geri dönüşümlü olabilmektedir öyle ki bizim hastalarımızın önemli bir kısmında olmesartan ile tedavi sonrası diyastolik fonksiyonları düzelmiştir. 27 olan diyastolik disfonksiyonlu hasta sayısı tedavi sonrası 18'e düşmüştür ve SVH olan hasta grubunda diyastolik disfonksiyonu olan hasta sayısı anlamlı azalmıştır. Bizim çalışmamızda ortaya çıkan bu bulgu bir ARB olan losartanın kullanıldığı LIFE çalışmasında da gösterilmiştir. Bu çalışmada anormal relaksasyon paterninin ve restriktif doku paterninin gerilediği bulunmuştur (134).

Yine diyastolik disfonksiyonu anlamlı azalan SVH grubunda tedavi sonrası SVK ve SVKİ anlamlı azalmıştır. Yani kan basıncı kontrolü ile hastaların SVH gerileyebilmekte ve buna bağlı olarak ta diyastolik fonksiyonları düzelebilmektedir. Bizim hastalarımızda kan basıncı kontrolü ile SVH gerilemiş ve hastaların diyastolik parametreleri düzelmiştir. SVH olan esansiyel HT'lu hastalarda, SVH olmayan hipertansiflere göre bölgesel miyokardiyal pik sistolik doku hızları açısından farklılık olup olmadığını değerlendirdiğimizde, dinlenim sırasında SVH olan grupta olmayanlara göre bazal septal bölgede miyokardiyal sistolik fonksiyonu gösteren Sm değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Egzersiz sırasında da Sm değerinin SVH olanlarda daha düşük olduğu tespit edildi. Lateral mitral anulus bölgesinde miyokardiyal hızlar incelendiğinde dinlenim ve egzersiz sırasında SVH olanlarda SVH olmayanlara göre Sa değerleri açısından anlamlı farklılık görülmedi. Bu da bazal septal bölgenin HT'a sekonder gelişen SVH inde ilk etkilenen bölge olduğunu göstermektedir.(135).

Hs-crp değerlerine bakıldığında hastaların tedavi sonrası hs-crp değerleri anlamlı azalmıştır. Hastalar yine iki gruba ayrılarak incelendiğinde ise SVH olan grupta hs-crp değerlerinde tedavi sonrası anlamlı düşüş izlenirken, SVH olmayan grupta da crp değerleri azalmış ancak anlamlı düşüş görülmemiştir. Bu durumu hedef organ hasarı gelişmiş hastalarda hs-crp değerlerinin daha yüksek olmasına bağlayabiliriz. Her iki grupta da kan basıncı kontrolü sağlanmış fakat SVH olmayan hastalarda tedavi öncesi hs-crp değerleri daha düşük izlenmiştir. Bunun aksine SVH olanlarda hs-crp değerleri daha yüksek bulunmuş ve bu grupta kan basıncı kontrolü ile SVK ve SVKİ anlamlı azalmış ve bunun beraberinde hs-crp değerleri anlamlı azalmıştır.

Bu sonuç bize hedef organ hasarı gelişmiş hastalarda inflamatuvar hadiselerin de rol aldığını ve sıkı kan basıncı kontrolü ile bu hastalarda SVK ve SVKİ'nin gerilemesi ile birlikte inflamatuvar etkinin de azaldığını düşündürmektedir.

Kısıtlılıklar

Egzersiz ekokardiyografi için seçilen fizyolojik sempatik aktivasyon sağlayan supin bisiklet egzersizi, her ne kadar egzersiz süresince ekokardiyografik incelemeyi mümkün kılıyor olsa da operatör açısından uygulama zorluğu taşımakta ve hasta uyumunu zorlaştırmaktadır. Çalışmamızdaki kısıtlamalardan biri de pulsed wave doku dopplerinin açı bağımlı olması ve muhtemel artefaktların varlığı idi. Ayrıca kalbin boşlukta bütünsel hareketinin de bölgesel doku Doppler hızlarını etkileyip miyokardiyal fonksiyonların değerlendirmesini kısıtladığı söylenebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hipertansif hastalarda serum hs-crp düzeylerinin yüksek olduğu ve özellikle SVH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Olmesartan tedavisi sonrasında hs-crp düzeylerinin anlamlı düştüğü, özellikle SVH olanlarda olmayanlara kıyasla anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrasında serum hs-crp düzeyindeki anlamlı düşüş ile birlikte miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme olduğu görülmüştür. Sonuç olarak esansiyel HT hastalarında Olmesartan tedavisi serum hs-crp seviyelerini düşürmekle birlikte miyokardiyal doku velositelerine de olumlu yönde katkı sağlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

- 1)** World Health Organization. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002.

- 2)** Edourd J. Battegay, Gregory Y. H. Lip, George L. Bakris. Hypertension principles and practise 1th ed. 2005:3-6.

- 3)** Fishman AP, Richards DW. Circulation of the blood: Men and Ideas. 2th ed. New York: Oxford University Press, 1964; 487-541.

- 4)** Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health 1951 Mar;41(3):279-81.

- 5)** Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. Arch Intern Med 2004 Oct 25;164(19):2126-34.

- 6)** Messerli FH. This day 50 years ago. N Eng J Med 1995 Apr 13;332(15):1038-9.

- 7)** Elliott WJ, Weir DR, Black HR. Cost-effectiveness of the lower treatment goal (of JNC VI) for diabetic hypertensive patients. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 2000 May8;160(9):1277-83.

- 8)** Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999 Feb;17(2):151-83.
- 9)** Kirma C, Akcakoyun M, Esen AM. Relationship between endothelial function and coronary risk factors in patients with stable coronary artery disease. *Circulation Journal* 2007 May;71(5):698-702.
- 10)** Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000 Apr;14 Suppl 1:S73-86.
- 11)** Ferrario CM, Smith RD. Role of olmesartan in combination therapy in blood pressure control and vascular function. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 sep 7;6:701-9.
- 12)** Kawai T, Takei I, Shimada A, Hirata T, Tanaka K, Saisho Y, Irie J, Horimai C, Matsumoto H, Itoh H. Effects of Olmesartan Medoxomil, an Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist, on Plasma Concentration of B-Type Natriuretic Peptide, in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary, Observational, Open-Label Study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):237-45.
- 13)** Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of the pneumococcus. *J Exp Med* 1930 Sep 30;52(4):561-71.
- 14)** Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
- 15)** Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002 Feb 5;105(5):564-9.
- 16)** Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003 Apr 9;289(14):1799-804.
- 17)** Lauten WB, Khan QA, Rajagopalan S, et al. Usefulness of quinapril and irbesartan to improve the anti-inflammatory response of atorvastatin and aspirin in patients with coronary heart disease. *Am j Cardiol* 2003 May 1;91(9):1116-9.

18) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997 Apr 3;336(14):973-9.

19) Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type-2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002 Jul 22;162(14):1568-76.

20) L. Goldman and D Auseillo Eds, Saunders.Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, 2004;346-363.

21) Onat A, Uğur M, Çiçek G ve ark. TEKHARF 2009 taraması: Kırsal kesim ve kentlerde benzer kardiyovasküler ölüm riski. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010; 38:159-163.

22) Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark. Türk erişkinlerinde KB' nda yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1996; 24: 73-81.

23) Onat A, Sansoy V, Yıldırım B ve ark. Erişkinlerimizde KB: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1999; 27: 136-143.

24) Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. For the Turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalance, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005 Oct;23(10):1817-23.

25) Türk Hipertansiyon İnsidans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2008.

26) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003 Dec;42(6):1206-52.

27) Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun;21(6):1011-53.

- 28)** Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. *Tıpm* 2005;9:15-19.
- 29)** W.B. Saunders Company Braunwald: heart disease: a textbook cardiovascular medicine, 7th ed. 2005:445-448.
- 30)** Biron P, Mongeau JG. Familial aggregation of blood pressure and its components. *Pediatr Clin North Am*. 1978 Feb;25(1):29-33.
- 31)** Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill 2001: 1414-1430.
- 32)** Massie BM, McPhee SJ. Systemic Hypertension. In: Current Medical Diagnosis and Treatment (Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA ed). 44th edition. McGraw Hill 2005: 404-429.
- 33)** Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji*. 9.baskı. Hacettepe-TAŞ 2000: 421- 459.
- 34)** DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997 Jan;77(1):75-197.
- 35)** Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988 Oct;6(10):763-77.
- 36)** Rudd P, Osterberg LG. Hypertension: Context, Pathophysiology, and Management. *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Topol EJ ed). 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins 2002: 91-122.
- 37)** McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr* 1999 Oct;18(5 Suppl):398S-405S.

- 38)** Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997 Nov;30(5):1144-9.
- 39)** Mancia G, Di Rienzo M, Garssi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997 Aug;11 Suppl 1:S3-8.
- 40)** Myers BD, Deen WM, Brenner BM. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of the glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975 Jul;37(1):101-10.
- 41)** Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1996 Apr-May;18(3-4):305–321.
- 42)** Wirtz PH, Ehlert U, Emini L, Rüdüsüli K, Groessbauer S, Mausbach BT, von Känel R. The role of Egzersiz hormones in the relationship between resting blood pressure and coagulation activity. *J Hypertens* 2006 Dec;24(12):2409-16.
- 43)** Victor RG, Kaplan NM. Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa; Saunders Elsevier; 2007: chap 40. 26. Kaplan NM. Systemic Hypertension: Mechanism and Diagnosis. Ed: Braunwald E In: *Heart Disease*. 6th Edition. W.B. Saunders Company 2001; 941-971.
- 44)** Seematter G, Binnert C, Tappy L. Stress and metabolism. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(1):8-13.
- 45)** Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005 Jan15-21;365(9455):217-23.
- 46)** Serumaga B, Ross-Degnan D, Avery AJ, Elliott RA, Majumdar SR, Zhang F, Soumerai SB. Effect of pay for performance on the management and outcomes of hypertension in the United Kingdom: interrupted time series study. *BMJ* 2011 Jan 25;342:d108.

- 47)** Spence DJ, Zarnke KB. Stroke and Hypertension. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1th ed. Philadelphia: Saunders Co 2000; 277-286.
- 48)** Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000 May;117(5):1271-8.
- 49)** Erbel R, Alfonso F, Boileau C. Diagnosis and management of aortic dissection. *European Heart Journal* 2001 Sep;22(18):1642–81.
- 50)** Khoynezhad M.D, Konstadinos A, Plestis M.D. Managing Emergency Hypertension in Aortic Dissection and Aortic Aneurysm Surgery *Journal of Cardiac Surgery* 2006 Mar-Apr;21 Suppl 1:S3-7.
- 51)** Rehders T. Aortic dissection from etiology to therapeutic management. *Medicine Journal* 2006;34 (8): 296–301.
- 52)** Yagan N, Demirsoy E, Sönmez B. Akut Tip B Aort Disseksiyonunun Endovasküler Tedavisi: Olgu Sunumu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3: 355-357.
- 53)** Spitalewitz S, Faubert PF, Porush JG. Chronic Renal Insufficiency In Hypertension: Slowing It's Progression. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1th Ed, Philadelphia: Saunders Co 2000; 286-296.
- 54)** E. Ritz, G. C. Viberti, L. M. Ruilope, A. J. Rabelink, J. L. Izzo, Jr, S. Katayama, S. Ito, A. Mimran, J. Menne, L. C. Rump, A. Januszewicz and H. Haller. Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. *Diabetologia* 2010 Jan;53(1):49-57.
- 55)** Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, Januszewicz A, Katayama S, Menne J, Mimran A, Rabelink TJ, Ritz E, Ruilope LM, Rump LC, Viberti G; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011 Mar 10;364(10):907-17.
- 56)** Vasan R, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 2001 Nov 1; 345(18): 1291–7.

- 57)** Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins, Vinay Kumar. Temel Patoloji Basic Pathology. Nobel Tıp Kitabevleri.7. Baskı 2002:294-298.
- 58)** Gönül B, Koz M. Sodeman'ın Fizyopatoloji: Endokrinoloji. Adrenal Medulla. 2.Cilt. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara–1991:1133–1136.
- 59)** Levy D, Larson M, Vasani R. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
- 60)** Vasani RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. Arch Intern Med 1996 Sep 9;156(16):1789-96.
- 61)** Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. Br Heart J 1994 Aug;72(2 Suppl):S3-9.
- 62)** Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Am Heart J 1994 Apr;127(4 Pt 1): 906-13.
- 63)** Mancia G. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal 2007; 28(12):1462-1536.
- 64)** Nesbitt SD, Julius S, Leonard D. Is low-risk hypertension fact or fiction? cardiovascular risk profile in the TROPHY study. Am J Hypertens 2005 Jul;18(7): 980-5.
- 65)** R.Martos, J. Baugh, M. Ledwidge. Diastolic Heart Failure. Evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. Circulation 2007 Feb 20;115(7):888-95.
- 66)** Diez J, Panizo A, Gil MJ. Serum markers of collagen type -1 metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. Circulation 1996 Mar 1;93(5):1026-32.

- 67)** Querejeta R, Lopez B, Ganzalez A. Increased collagen type-1 synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004 Sep 7;110(10):1263-8.
- 68)** Ahmet SH, Clark LL, Pennigton WR. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation* 2006 May 2;113(17):2089-96.
- 69)** Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002 Aug;40(2):136-41.
- 70)** Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. fibrosis and Renin- angiotension-aldosterone system. *Circulation* 1991 Jun;83(6):1849-65.
- 71)** Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S. Angiotensin II partly mediates mechanical Eggers-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1995 Aug;77(2):258-65.
- 72)** Weber K.T. Sun Y. Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994 Jun;23(6 Pt 2):869-77.
- 73)** Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2000 Aug;47(2):274-83.
- 74)** Guidelines Committee: 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2007;28: 1462–1536.
- 75)** Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* (2007) ;28:1462–1536.
- 76)** Macintyre SS. C-reactive protein. *Methods Enzymol* 1988;163:383-399.
- 77)** Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003 Aug;49(8):1258-71.

- 78)** Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003 Jan 28;107(3):363-9.
- 79)** Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, et al. Variability and classification accuracy of serial high sensitivity C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem* 2001 Mar;47(3):444-50.
- 80)** Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999 Aug 17;100(7):713-6.
- 81)** Woloshin S, Schwartz LM. Distribution of C-reactive protein values in the United states. *N Engl J Med* 2005 Apr 14;352(15):1611-3.
- 82)** Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2131-5.
- 83)** Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 Apr 21;352(16):1685-95.
- 84)** Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently co-localizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 Sep;18(9):1386-92.
- 85)** Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death:association with different pathologies. *Circulation* 2002 Apr 30;105(17):2019-23.
- 86)** Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, et al. Relation of C-reactive protein and coronary heart disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk factor Intervention Trial. Am J Epidemiol* 1996 Sep 15;144(6):537-47.
- 87)** Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998 Aug 25;98(8):731-3.

- 88)** Tommasi S, Carluccio E, Bentivoglio M, et al. C-reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first, uncomplicated myocardial infarction. *Am J cardiol* 1999 Jun 15;83(12):1595-9.
- 89)** Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo KL, et al. Elevated levels of c-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999 Feb 23;99(7):855-60.
- 90)** Smith SC Jr, Anderson JL, Cannon RO 3rd, et al. CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: application to clinical and public healthy practice: report from the clinical practice discussion group. *Circulation* 2004 Dec 21;110(25):e550-3.
- 91)** European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003 Jun;21(6):1011-53.
- 92)** Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):1057-64.
- 93)** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
- 94)** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998 Jun 13;351(9118):1755–62.
- 95)** Gök H. Klinik kardioloji. İkinci baskı. Ekokardiyografi, bölüm 8. 2002;123-153.

- 96)** Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976 Jun;37(1):7-11.
- 97)** Isaaq K, Thomson A, Ethovenot G. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989 Jul 1;64(1):66-75.
- 98)** DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst's The Heart*. Türkçe 1. Baskı. 2002;343-460.
- 99)** Nanda NC. *Doppler Echocardiography*. 2th ed. Pennsylvania, USA: Lea and Febiger, 1993.
- 100)** Walton S, Leech G. *An Introduction to Doppler Echocardiography*. 1th ed, London: Current Medical Literature Ltd, 1994.
- 101)** Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001 Dec;14(12):1143-52.
- 102)** Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976 Jan;37(1):7-11.
- 103)** Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986 Feb 15;57(6):450-8.
- 104)** Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997 Mar;10(2):169-78.
- 105)** Yuichi N, Maureen GM, Stephanie JO, Takahiro S. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2006 May 30;113(21):2524-33.

- 106)** Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001 Mar;141(3):334–341.
- 107)** Nalbantgil S. Dobutamin Egzersiz ekokardiyografi ve dinamik sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti. *Ana Kar Der* 2001;1: 146-147.
- 108)** Katz W.E, Gulati V.K, Mahler C.M, Gorcsan J. Quantitative evaluation of the segmental left ventricular response to dobutamine Egzersiz by tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1997 Apr 15;79(8):1036-42.
- 109)** Seo JS, Kim DH, Kim WJ, Song JM, Kang DH, Song JK. Systolic velocity of mitral annular longitudinal movement measured by pulsed tissue Doppler imaging as an index of global left ventricular contractility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 May;298(5):H1608-15.
- 110)** Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001 Feb 13;103(6):904-12.
- 111)** Theodore L. Goodfriend, M.D., Mary E. Elliott, Ph.D., and Kevin J. Catt, M.D. Angiotensin Receptors and Their Antagonists. *N Engl J Med* 1996 Jun 20; 334(25):1649-54.
- 112)** Wei D, He WY, Lv QZ. Effect of nisoldipine and olmesartan on endothelium dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *CNS Neurosci Ther*. 2012 May;18(5):400-5.
- 113)** Madej A, Bołdys A, Bułdak L, Labuzek K, Basiak M, Okopień B. Short-term antihypertensive therapy lowers the C-reactive protein level. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2012 Feb 10;66(0):78-84.
- 114)** Guven A, Tolun F, Caliskan M, Ciftci O, Muderrisoglu H. C-reactive protein and nitric oxide level in patients with white coat hypertension. *Blood Press*. 2012 Oct;21(5):281-5.
- 115)** Ozdogan M, Bozcuk H, Coban E. Low-grade inflammation in white-coat hypertension. *Med Sci Monit*. 2007 Dec;13(12):CR570-3.

- 116)** Torun D, Ozelsancak R, Yiğit F, Micozkadioğlu H. Increased inflammatory markers are associated with obesity and not with target organ damage in newly diagnosed untreated essential hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(3):171-5.
- 117)** Ermis N, Yagmur J, Acikgoz N, Cansel M, Cuglan B, Pekdemir H, Ozdemir R. Serum Gamma-Glutamyl Transferase (GGT) Levels and Inflammatory Activity in Patients with Non-Dipper Hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2012;34(5):311-5.
- 118)** Tsioufis C, Syrseloudis D, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Tsiachris D, Pavlidis P, Selima M, Kallikazaros I, Stefanadis C. Disturbed circadian blood pressure rhythm and C-reactive protein in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2008 Jul;22(7):501-8.
- 119)** Amer MS, Elawam AE, Khater MS, Omar OH, Mabrouk RA, Taha HM. Association of high-sensitivity C-reactive protein with carotid artery intima-media thickness in hypertensive older adults. *J Am Soc Hypertens.* 2011 Sep-Oct;5(5):395-400.
- 120)** Zhang HF, Zhu ZY, Yao WM, Xu F, Liang NX, Gong L, Zhao GX, Yao XR, Yin ZJ, Wu ZJ, Chen FK, Sun DQ, Li XL, Cao KJ. Relationship between high-sensitive c-reactive and blood pressure. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2010 Nov;38(11):993-7.
- 121)** Assadi F. C-reactive protein and incident left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Pediatr Cardiol.* 2007 Jul-Aug;28(4):280-5.
- 122)** Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Dec;46(6):735-9.

123) Palmas W, Ma S, Psaty B, Goff DC Jr, Darwin C, Barr RG. Antihypertensive medications and C-reactive protein in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Hypertens*. 2007 Mar;20(3):233-41.

124) Mora S, Glynn RJ, Boekholdt SM, Nordestgaard BG, Kastelein JJ, Ridker PM. On-Treatment Non-High Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoprotein B, Triglycerides, and Lipid Ratios in Relation to Residual Vascular Risk After Treatment With Potent Statin Therapy: JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 24;59(17):1521-8.

125) Zhang R, Zhang YY, Huang XR, Wu Y, Chung AC, Wu EX, Szalai AJ, Wong BC, Lau CP, Lan HY. C-reactive protein promotes cardiac fibrosis and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive cardiac disease. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):953-60.

126) Deng LH, Huang R, Wu ZL, Xu DL. Value of C-reactive protein in the diagnosis of arteriosclerosis in patients with essential hypertension. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2009 Mar;29(3):521-4.

127) Oshchepkova EV, Dmitriev VA, Titiov VN, Rogoza AN, Masenko VP. The activity of nonspecific inflammation in hypertensive patients. *Ter Arkh*. 2007;79(12):18-25.

128) Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, Falqui V, Parodi A, Conti N, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. C-reactive protein and target organ damage in untreated patients with primary hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2007 Nov-Dec;1(6):407-13.

129) Lakoski SG, Herrington DM, Siscovick DM, Hulley SB. C-reactive protein concentration and incident hypertension in young adults: the CARDIA study. *Arch Intern Med*. 2006 Feb 13;166(3):345-9.

130) Manabe S, Okura T, Watanabe S, Fukuoka T, Higaki J. Effects of angiotensin II receptor blockade with valsartan on pro-inflammatory cytokines in patients with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005 Dec;46(6):735-9.

131) Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, Toutouza M, Mariolis A, Vlasseros I, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol.* 2005 Jul 15;96(2):252-6.

132) Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis.* 2004 Sep;15(6):331-6.

133) Bautista LE, López-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens.* 2001 May;19(5):857-61.

134) Wachtell K, Dahlöf B, Rokkedal J, Papademetriou V, Nieminen MS, Smith G, Gerds E, Boman K, Bella JN, Devereux RB. Change of left ventricular geometric pattern after 1 year of antihypertensive treatment: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Am Heart J.* 2002 Dec;144(6):1057-64.

135) Destegül E. Düşük gradientli hipertrofik kardiyomiyopatili hastaların Egzersiz ekokardiyografi sonrası doku Doppler parametreleri ve BNP düzeylerinin karşılaştırılması. Dr.Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, 2006.

8. ÖZGEÇMİŞ

06.08.1984 tarihinde Adana doğumluyum. İlk ve orta okulu köyümüzün kurttepe ilköğretim okulunda okudum. Lise öğrenimimi Ahmet Kurttepelî Lisesinde tamamladım. 2002 yılında Elazığ Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 6 yıl sonra Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2008 yılında Bingölün Solhan ilçesinde merkez sağlık ocağında 3 ay kadar pratisyen hekim olarak çalıştım. Ocak 2009 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında asistan doktor olarak göreve başlamış olup, halen görevime burada devam etmekteyim.

Dr. Mahmut GÜNGÖR