

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HİPERTANSİF HASTALARDA DİNLENİM VE EGZERSİZ EKOKARDİYOĞRAFI
DOKU DOPPLER PARAMETRELERİ VE PLAZMA NOREPİNEFRİN
SEVİYELERİNİN OLMESARTAN TEDAVİSİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. NURETTİN YERAL

DANIŞMAN
PROF. DR. FATİH YALÇIN

HATAY - 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktaran, her zaman bana destek olan sayın Prof. Dr. Fatih Yalçın'a, birlikte çalıştığımız dönemde bilgi ve deneyimlerini paylaşan, her türlü desteğini esirgemeyen hocalarım Doç. Dr. Ergün Seyfeli, Doç. Dr. Ferit Akgül, Yrd. Doç. Dr. Tünzale Seydaliyeva'ya, eğitimimin son döneminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, yardımlarını ve deneyimlerini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Burak Akçay ve Yrd. Doç. Dr. Nihat Şen'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Rotasyonlarım süresince desteklerini esirgemeyerek bilgi ve tecrübelerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan Prof. Dr. Hasan Kaya başta olmak üzere tüm Dahiliye Anabilim Dalı Öğretim üyelerine, Nükleer Tıp Anabilim Dalı başkanı Yrd. Doç. Dr. Hülya Yalçın'a, Kalp damar cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. İyad Fansa' ya, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Sabahat Genc'e ve diğer bölümlerimizin saygıdeğer öğretim üyelerine,

Eğitimim süresince birlikte yol aldığım, büyük bir uyum içinde ve zevkle çalıştığım Kardiyoloji Anabilim Dalında görev yapmış olan Uzman hekimler; Dr. Can Yoldaş Karakaş, Dr. Caner Topaloğlu, Dr. Süleyman Gürbüz ve Dr. Nagehan Küçükler'e,

Birlikte dayanışma içinde memnuniyetle çalıştığım Asistan hekimler; Dr. Perihan Bilen, Dr. Mahmut Güngör, Dr. Tefvik Tansu Kesici, Dr. Mehmet Öfgeli, Dr. Barış Kavvasoğlu başta olmak üzere hastanemizdeki tüm asistan ve hemşire arkadaşlarıma,

Bugüne kadar zorlu hayat yolculuğumda her zaman arkamda olan, sevgilerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime, her zaman yanımda olup, bana destek olan sevgili nişanlıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Nurettin YERAL

ÖZET

Yeral N, Hipertansif hastalarda dinlenme ve egzersiz plazma Norepinefrin ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerinin Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirilmesi, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Uzmanlık Tezi, Hatay, 2011.

Çalışmamızda Esansiyel Hipertansiyon (HT)'u olan hastalarda, 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrasında dinlenme ve egzersiz plazma Norepinefrin (NE) düzeylerinde ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerindeki de meydana gelen değişikliklerin incelenmesi amaçlandı. Ek olarak hipertansif hastalarda plazma NE düzeyleri ile konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi parametreleri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflendi. Esansiyel HT'u olan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriteri olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Dinlenme ve egzersiz halinde, hastalardan kan örneği alınarak, Agilent marka HPLC (high performance liquid chromatography) cihazı ve Agilent marka elektrokimyasal 3'lü dedektör kullanılarak plazma NE düzeyi ölçümü, yapıldı. Plazma NE düzeyleri Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirildi. Ayrıca hastalara dinlenme ve egzersiz halinde ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmeleri yapıp tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırıldı. Bununla birlikte, ekokardiyografi parametreleri ile plazma NE düzeyi arasında ilişki olup olmadığı incelendi. 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrası hastalarda dinlenme plazma NE düzeylerinin 871 ± 115 pg/ml'den 766 ± 104 pg/ml'ye ($p < 0.05$), egzersiz ortalama plazma NE düzeyinin 1110 ± 143 pg/ml'den, 951 ± 113 pg/ml'ye ($p < 0.001$) düştüğü görülmüştür. 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrası, hastalarda sol ventrikül kitlesi (SVK)'nin, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ)'nin, Sol atrium çapının ve septal miyokard performans indeksinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Pw doku Doppler ekokardiyografide bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite (Sm) ve miyokardiyal erken diyastolik velosite (Em) velositerinin ve bazal septal bölge ve lateral mitral annuler bölge kasılma zamanı (KZ)'nin anlamlı derecede arttığı gözlemlendi. E/Em oranının, bazal septal ve lateral mitral annuler bölge izovolumetrik kasılma zamanı (IVKZ) ve izovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ)'nin da anlamlı derecede azaldığı gözlemlendi. Ayrıca plazma NE düzeyleri ile vücut kitle indeksi (VKİ), SVK, SVKİ, Sm, Em ve E/Em oranının ilişkili olduğu tespit edildi. Plazma NE düzeyinin düşürülmesinin Sm ve Em velositelerini arttırdığı, E/Em oranını azalttığı görüldü. SVK ve SVKİ arttıkça plazma NE düzeylerinin arttığı tespit edildi. Plazma NE düzeyleri ile lateral mitral annuler doku velositerinin ilişkili olmadığı görüldü. Sonuç olarak, 6 aylık Olmesartan tedavisi plazma NE düzeylerini

düşürmektedir. Olmesartan tedavisi, Sol ventrikül miyokardiyal sistolik ve diyastolik doku velositelerine ve miyokardiyal kasılma-gevşeme zamanlarına olumlu yönde katkı sağlamaktadır. Ayrıca plazma NE düzeyleri ile VKİ, SVK, SVKİ, Sm ve Em velositeleri ve E/Em oranının ilişkili olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, Olmesartan tedavisi, plazma Norepinefrin düzeyi, sol ventrikül kitle indeksi, dinlenim ve egzersiz doku Doppler ekokardiyografi.

ABSTRACT

Yeral N, Alterations of plasma Norepinephrine levels and tissue Doppler parameters in patients with essential Hypertension during rest and exercise (before and after the treatment with Olmesartan), Thesis of Cardiology, Mustafa Kemal University, Faculty of Medicine, Hatay, 2011.

In our study, we aimed to investigate alterations at plasma Norepinephrine (NE) levels during rest and exercise and to evaluate tissue Doppler parameters in patients with Essential Hypertension (HT) after treatment with Olmesartan for 6 months. Additionally, we aimed to investigate the relationship among plasma NE levels, conventional echocardiography and tissue Doppler parameters in the patients with HT. The 40 patients with essential HT enrolled in the study. The patients who matched to exclusion criteria were not included in the study. In the period of rest and exercise, blood samples were taken from patients and Agilent trademark of HPLC (high performance liquid chromatography) equipment and Agilent trademark of electrochemical plasma NE levels were measured by using a triple detector. Plasma NE levels were assessed before and after Olmesartan. In addition, the differences between pretreatment and posttreatment conditions were compared, after tissue Doppler echocardiography and echocardiography were evaluated in the patients during both rest and exercise. Nevertheless, we examined whether there was a relationship between echocardiographic parameters and plasma NE levels. After 6 months from treatment with Olmesartan, plasma NE levels decreased to 766 ± 104 pg / ml from 871 ± 115 pg / ml during rest ($p < 0.05$) and the mean plasma NE level decreased to 951 ± 113 pg / ml from 1110 ± 143 pg / ml during exercise ($p < 0.001$). Left ventricular mass (LVM), left ventricular mass index (LVMI), left atrial diameter and septal myocardial performance index were significantly decreased in the patients, after six months from treatment with Olmesartan. In tissue Doppler echocardiography of Pw, contraction times (CT) of basal septal and lateral mitral annular regions and results of systolic myocardial velocity (Sm) and early diastolic myocardial velocities (Em) that were measured

at the basal septal region, were observed as significantly increased. In addition to E / Em ratio, isovolumetric contraction time (IVCT) and isovolumetric relaxation time (IVRT) of basal septal and lateral mitral annular regions also significantly decreased. Plasma NE levels were seen increased as synchronous with increasing of LVM and LVMI. In addition, plasma NE levels were found to be associated with BMI, LVM, LVMI, Sm and Em velocities and E / Em ratio. Plasma NE levels were not associated with the velocities of lateral mitral annular tissue. Consequently, 6 months treatment with olmesartan reduces the levels of plasma NE. Olmesartan treatment provides a positive contribution to systolic and diastolic myocardial tissue velocities of left ventricle and myocardial contraction-relaxation times. These findings support the argument that improvement in myocardial dynamics in patients with HT is related to circulating catecholamins under stress after Angiotensin II receptor subtype 1 blocker therapy.

Key Words: Hypertension, Olmesartan treatment, plasma levels of Norepinephrine, left ventricular mass index, rest and exercise tissue Doppler echocardiography.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
TABLolar LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. HT.....	7
2.1.1. Tanım.....	7
2.1.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.3. Sınıflama.....	9
2.1.4. Etyoloji.....	10
2.1.4.1. Esansiyel HT etyopatogenezi.....	12
2.1.4.2. Esansiyel HT'un oluşum mekanizması.....	20
2.1.5. HT'un komplikasyonları.....	20
2.1.5.1. Serebrovasküler komplikasyonlar.....	21
2.1.5.2. Vasküler komplikasyonlar.....	21
2.1.5.3. Renal komplikasyonlar.....	22
2.1.5.4. Kardiyak komplikasyonlar.....	22
2.1.5.4.1. HT'un kardiyovasküler sistem üzerine etkisi.....	23
2.1.5.4.2. HT'un miyokard üzerine etkisi.....	24
2.1.6. HT'da kardiyovasküler risk belirlemesi.....	25

2.1.7. HT tedavisi.....	30
2.2. Ekokardiyografi.....	36
2.2.1. M-mod ekokardiyografi.....	37
2.2.2. İki boyutlu B-mod ekokardiyografi.....	37
2.2.3. Doppler ekokardiyografi.....	37
2.2.4. Doku Doppler ekokardiyografi.....	38
2.2.4.1. Renkli doku Doppler ekokardiyografi.....	38
2.2.4.2. Pulsed wave doku Doppler.....	38
2.2.5. Egzersiz ekokardiyografi.....	39
2.2.6. Plazma NE düzeyleri.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hasta alımı.....	40
3.2. Dışlama kriterleri.....	40
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme.....	40
3.4. Plazma NE düzeyi.....	43
3.5. İstatistiksel analiz.....	43
4. BULGULAR.....	44
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	44
4.2. Hastaların temel ekokardiyografik inceleme sonuçları.....	45
4.3. Hastaların dinlenim ve egzersiz doku Doppler ekokardiyografi sonuçları... 47	47
4.4. Plazma NE düzeyi sonuçları.....	50
4.5. Plazma NE düzeyi ile diğer parametrelerin ilişkisi.....	50
4.6. Olmesartan tedavisi sonrası Doppler ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografideki değişiklikler	55
4.7. Olmesartan tedavisi sonrası plazma NE düzeyindeki değişiklikler.....	56

5. TARTIŞMA.....	59
5.1. Kısıtlılıklar.....	64
6. SONUÇ.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR LİSTESİ

- HT:** Hipertansiyon
DM: Diabetes mellitus
KB: Kan basıncı
SKB: Sistolik kan basıncı
DKB: Diyastolik kan basıncı
KH: Kalp hızı
KAH: Koroner arter hastalığı
MI: Miyokard infarktüsü
KY: Kalp yetersizliği
KKY: Konjestif kalp yetersizliği
SV: Sol ventrikül
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi
SVK: Sol ventrikül kitlesi
SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi
EF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
CO: Kardiyak debi
SVR: Sistemik vasküler rezistans
SA: Sol atrium
EDEC: E dalgasının yavaşlama zamanı
Sm: Bazal septal bölge sistolik velositesi
Em: Bazal septal bölge erken diyastolik velositesi
Am: Bazal septal bölge geç diyastolik velositesi
Sa: Lateral annuler bölge sistolik velositesi
Ea: Lateral annuler bölge erken diyastolik velositesi
Aa: Lateral annuler bölge geç diyastolik velositesi
KZ: Kasılma zamanı
IVKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı
IVGZ: İzovolumetrik gevşeme zamanı
HKMP: Hipertrofik kardiyomiyopati
ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü
NE: Norepinefrin

Ag-II: Anjiotensin II

CO: Kardiyak debi

SVR: Sistemik vasküler rezistans

ESM: Ekstraselüler matrix

PIP: Prokollojen

MMP: Matrix metalloproteinaz

TIMP: Matrix metalloproteinaz doku inhibitörleri

RAAS: Renin-anjiotensin-alodosteron sistemi

IVS: İnterventriküler septum

Pd: Arka duvar

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap

SVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap

MPI: Miyokard performans indeksi

VKI: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.1:** Cinsiyet ve yaşa göre ortalama SKB ve DKB (NHANES 2000 survey).
- Şekil 1.2:** 1 yıllık antihipertansif tedavi sonrası transmitral akım profilindeki değişiklikler (LIFE çalışması).
- Şekil 1.3:** ARB'lerinin maximal inhibitör konsantrasyonlarının (IC50) karşılaştırılması.
- Şekil 2.1:** Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre HT sıklığı.
- Şekil 2.2:** Türkiyede HT prevalansı.
- Şekil 2.3:** Türkiyede kontrol altındaki HT oranları.
- Şekil 2.4:** Normotansif ve Primer hipertansif deneklerde renal NE dağılımı.
- Şekil 2.5:** Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin dört kategoriye ayrılması (hafif artmış risk, orta artmış risk, yüksek artmış risk, çok yüksek artmış risk).
- Şekil 2.6:** Antihipertansif tedaviye başlama önerileri.
- Şekil 2.7:** Tekli tedavi ve kombinasyon tedavisi seçimi.
- Şekil 2.8:** Bazı antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar.
- Şekil 3.1:** Transmitral akım örneğinden mitral E, mitral A velositeleri, E/A oranı.
- Şekil 3.2:** Bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme.
- Şekil 3.3:** Lateral mitral annuler bölge Pw doku Doppler görüntüleme.
- Şekil 4.1:** Hastaların yaş dağılımı.
- Şekil 4.2:** Hastalardaki normal ve artmış SVKİ oranları.
- Şekil 4.3:** Hastalarda cinsiyete göre SVKİ dağılımı.
- Şekil 4.4:** Dinlenme sırasında bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme.
- Şekil 4.5:** Egzersiz sırasında bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme.
- Şekil 4.6:** Plazma NE düzeyi ve VKİ arasındaki ilişki.
- Şekil 4.7:** Plazma NE düzeyi ile SVK arasındaki ilişki.
- Şekil 4.8:** Plazma NE düzeyi ile SVKİ arasındaki ilişki.
- Şekil 4.9:** Egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ve egzersiz Sm arasındaki ilişki.
- Şekil 4.10:** Egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ve egzersiz E/Em oranı arasındaki ilişki.
- Şekil 4.11:** Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrasında dinlenme ile egzersiz halinde ortalama plazma NE düzeyleri.
- Şekil 4.12:** Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama plazma NE düzeyleri.

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1: JNC 7 Bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde KB'nın sınıflandırılması ve HT evrelemesi.

Tablo 2.2: ESH-ESC 2007 HT kılavuzuna göre KB düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması

Tablo 2.3: HT'un nedenleri ve görülme oranları.

Tablo 2.4: HT'a neden olabilen bazı ilaç ve toksinler.

Tablo 2.5: Sekonder HT nedenleri.

Tablo 2.6: Ateroskleroz için klasik risk faktörleri.

Tablo 2.7: HT'a bağlı hedef organ hasarı.

Tablo 2.8: HT'da yüksek/çok yüksek riskli hastalar.

Tablo 2.9: HT'u olan hastalarda yapılacak laboratuvar testleri.

Tablo 2.10: Hipertansiflerde kardiyovasküler major risk faktörleri.

Tablo 2.11: HT'da hedef organ hasarı göstergeleri.

Tablo 2.12: HT'a eşlik eden klinik durumlar.

Tablo 2.13: Antihipertansif tedavi: Tercih edilen ilaçlar.

Tablo 2.14: Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar.

Tablo 2.15: Antihipertansif ilaç kullanımıyla ilgili zorlayıcı ve olası kontrendikasyonlar.

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Tablo 4.2: Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları.

Tablo 4.3: Hastaların dinlenme ve egzersiz sırasındaki KB, KH ve Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması.

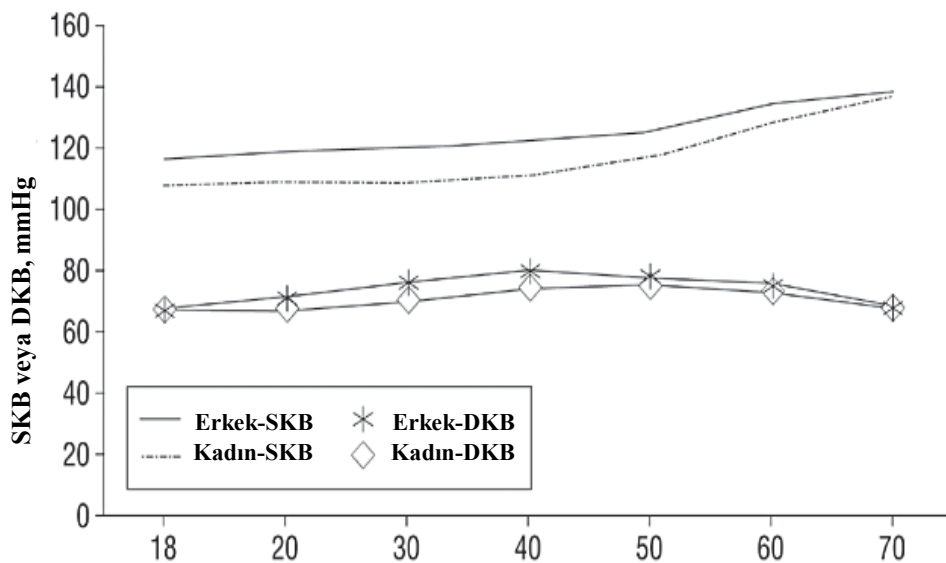
Tablo 4.4: Dinlenme ve egzersiz sırasında plazma NE düzeyleri ile diğer parametrelerin ilişkisi.

Tablo 4.5: Olmesartan tedavisi öncesi ile tedavi sonrasında dinlenme ve egzersiz KB, KH, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerindeki değişiklikler.

Tablo 4.6: Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrasında plazma NE düzeyleri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncı (KB)'nın normal kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da hedef organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanan hipertansiyon (HT), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunudur (1). HT kavram olarak tıp diline 19. - 20. yy arasında girmiştir ve tedavi öncesi dönem (patoloji ve fizyolojinin belirlendiği dönem) ile tedavi dönemi (medikal tedavinin ortaya çıkışı) olmak üzere iki tarihi döneme ayrılmıştır. 1884 yılında Bright, arteriyel HT'un renal patoloji ve sol ventrikül hipertrofisi (SVH) ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir. 1960'ın ilk yıllarında Sir George Pickering HT'u "Bright's Hastalığı" adıyla kapsamlı olarak tanımlamış ve HT'un sadece genetik veya çevresel faktörlere bağlanamayacağını, multifaktöryel özellikte olduğunu belirtmiştir. 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 NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 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 (5, 6). 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 (4).



Şekil 1.1. Cinsiyet ve yaşa göre ortalama Sistolik Kan Basıncı (SKB) ve Diastolik Kan Basıncı (DKB) : National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2000 (6).

HT, hiç kuşkusuz, tek başına bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür; fakat aynı zamanda vasküler risk faktör profili'nin önemli bir unsurudur. 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.

HT'un asemptomatik seyri tanıyı geciktirmektedir. Ayrıca etkin tedavi için sürekli medikal takibin gerekliliği KB kontrolünü güçleştirmektedir. Esansiyel HT'un sol ventrikül kitlesi (SVK)'ni artırdığı, Kalp yetmezliği (KY)'ne kadar giden sistolik ve diastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Mevcut tedavi kılavuzlarına göre KB kontrolü sağlanan her üç hastadan sadece biri Miyokard infarktüsü (MI), İnme veya KY gibi uç organ hasarından korunabilmektedir. Dolayısıyla HT'da tedavi modifikasyonu ve yoğunluğu için KB kontrolünün yanı sıra, bu tür uç organ hasarının tespitine erken evrede iken olanak sağlayan parametrelere de ihtiyaç vardır. Hipertansif hastalarda miyokardiyal doku velositeleri zamanla etkilenmektedir. Özellikle egzersizle ilişkili olarak miyokardiyal doku velositeleri olumsuz yönde etkilenmekte ve diastolik disfonksiyon'a gidiş hızlanmaktadır (9). Bu nedenlerden dolayı hipertansif hastalarda diastolik disfonksiyon'un tanısının erken konulması olası kardiyovasküler olay riskini azaltacaktır. Bu amaçla

kardiyoloji pratiğinde sık kullanmakta olduğumuz ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi oldukça zengin ve faydalı bilgiler vermektedir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol atriyum (SA) çapı, Deveraux formülü ile değerlendirilen SVK ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), Pulsed wave (Pw) Dopplerde; Mitral E ve Mitral A velositeleri, E dalgasının yavaşlama zamanı (EDEC), E/A oranı kardiyovasküler risk açısından önemlidir.

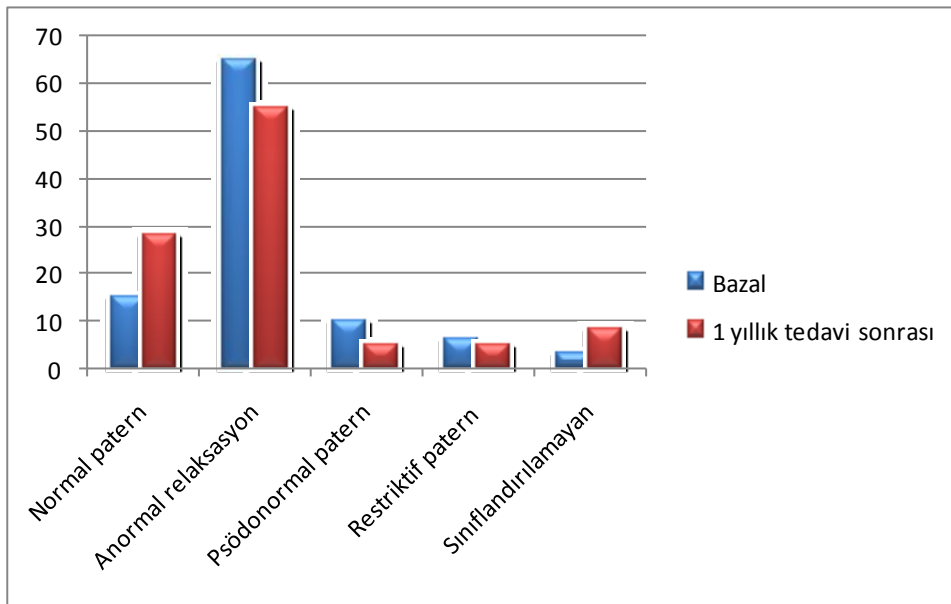
Ayrıca Pw doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme; izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ), kasılma zamanı (KZ), izovolumetrik kasılma zamanı (İVKZ), septal sistolik ve diyastolik miyokardiyal doku velositeleri (Sm: Bazal septal bölge sistolik velositesi, Em: Bazal septal bölge erken diyastolik velositesi, Am: Bazal septal bölge geç diyastolik velositesi) ile lateral mitral annuler bölge sistolik ve diyastolik miyokardiyal doku velositeleri (Sa: lateral mitral annuler bölge sistolik velositesi, Ea: lateral mitral annuler bölge erken diyastolik velositesi, Aa: lateral mitral annuler bölge geç diyastolik velositesi, kardiyovasküler olay riskini öngörmede kullanılan parametrelerden bazılarıdır (10, 11).

Pw doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir ve miyokardiyal doku velositelerini analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlamaktadır. Egzersiz ekokardiyografi ise, KAH tanısı, MI sonrası prognoz belirlenmesi, düşük basınç gradiyenti olan hastalarda aort darlığının fonksiyonel değerlendirilmesi, Hipertrofik kardiyomiyopatide (HKMP) egzersiz ile sol ventrikül (SV) çıkış yolundaki gradiyentin ölçülmesi gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilen bir yöntemdir. Egzersiz yöntemi olarak farmakolojik ajanlar kullanılabildiği gibi fizyolojik egzersiz sağlayan treadmill veya bisiklet egzersiz yöntemi de kullanılabilmektedir. KB yüksek olan hastalarda da KAH gibi kardiyovasküler olayların daha sık görüldüğü bilinmektedir.

Hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyona gidişatta ekokardiyografi ve Pw doku Doppler ekokardiyografi parametrelerdeki bozuklukların kontrol edilmesi kadar, sempatik sistemdeki aşırı aktivitenin de kontrol edilmesi önemlidir. HT'un multifaktöryel olduğu bilinmesine rağmen sempatik sinir sistemi ile ilişkisi ilk kez 1955 yılında Von Euler tarafından bildirilmiştir (8). Sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonunda norepinefrin (NE) ve Epinefrin gibi mediatörler önemlidir. Özellikle NE ve Epinefrin gibi katekolaminlerin miyokardiyal doku üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (8). HT tedavisinde sempatik aşırı aktivitenin etkisi gözardı edilmemelidir. Özellikle son dönemde artan dirençli HT sıklığı nedeniyle sempatik aşırı aktivitenin önemi daha da artmıştır. Bununla birlikte

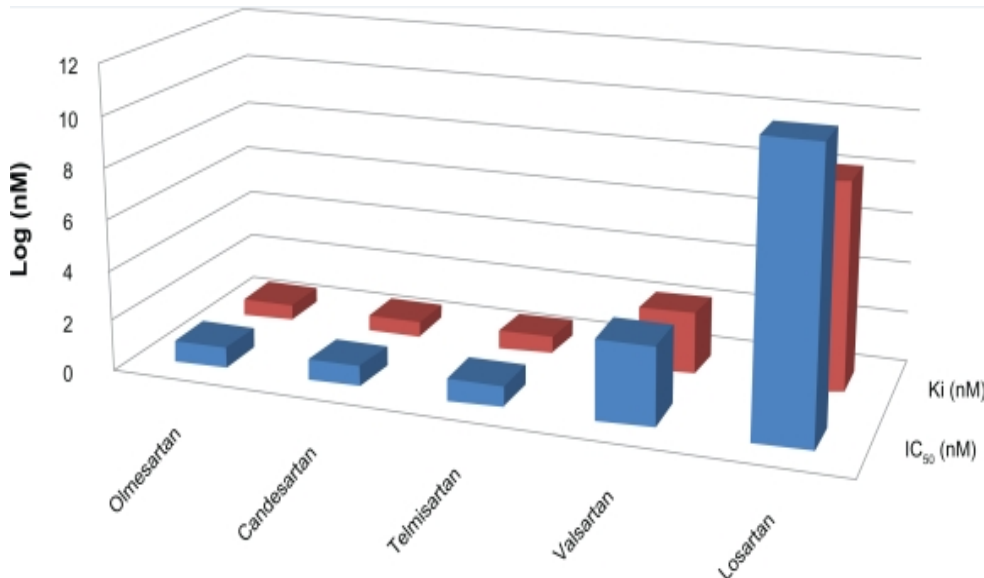
antihipertansif tedavide sık kullanılan ajanlardan anjiotensin reseptör bloker (ARB)'lerinin katekolaminerjik nörohumoral sistem ve miyokardial doku velositeleri üzerine olan etkileri net olarak bilinmemektedir. Kandesartan, Valsartan, İrbesartan, Losartan, Eprosartan, Telmisartan ve Olmesartan antihipertansif tedavide kullanılabilen etkin ARB'lerindedir. ARB'leri, SVH'nin gerilemesine, diyastolik fonksiyonların iyileşmesine, kardiyak aritmilerin azalmasına, renal fonksiyonların iyileşmesine büyük katkı sağlamaktadır. Anjiotensin (Ag)-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 (12).

ARB'ü olan Losartan'ın esansiyel HT'da 1 yıllık tedavi sonrası SV diyastolik basınçlarına etkisinin incelendiği LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction İn Hypertension) çalışmasında, SVH ve SVK azalmasının özellikle İVGZ, E/A oranı gibi diyastolik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu ve bu bağlamda Losartan tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca LIFE çalışmasında; SVK'nin, vücut kitle indeksi (VKİ), SV iç çapları, septum kalınlığı, SA çapı ve İVGZ ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir. SVK'nin 1 yıllık tedavi sonunda azaldığı grupta; E/A oranının ve EDEC'in belirgin derecede arttığı ve SA çapı, septum kalınlığı, İVGZ ve SVçaplarının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (113). Ayrıca LIFE çalışmasında, tedaviden 1 yıl sonra transmitral akım paternlerinden normalin arttığı, anormal relaksasyon paterni ve restriktif paternin azaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. 1 yıllık antihipertansif tedavi sonrası transmitral akım profilindeki değişiklikler (LIFE çalışması) (113).

Olmesartan ile Losartan molekülünün karşılaştırıldığı 941 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 8 haftalık tedavi sonrası Olmesartanın daha etkin KB düşüşü sağladığı bulunmuştur (14). 2306 hipertansif hastanın değerlendirildiği ve 8 haftalık takip yapılan OLMEBEST (Blood pressure goal achievement with Olmesartan Medoxomil-based treatment) çalışmasında Olmesartan'ın hastaların büyük çoğunluğunda hedef KB'nı sağladığı bildirilmiştir (15). 588 hastanın alındığı randomize çift kör çok merkezli bir çalışmada, 20 mg Olmesartan tedavisi ile 8 hafta sonra 24 saatlik ortalama SKB'nın 12,5 mmhg DKB'nın 8,5 mmhg azaldığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada Olmesartan tedavisinin, benzer dozlarda diğer ARB'leri ile kıyaslandığında daha etkin KB düşüşü sağladığı belirtilmiştir (13). ROADMAP (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention) çalışmasında Olmesartan'ın sadece KB'nı düşürmediği aynı zamanda mikroalbüminüriyi belirgin derecede azalttığı tespit edilmiştir (16). Ayrıca Olmesartan medoxomil tedavisinin plazma BNP seviyelerini, KB düşmesinden bağımsız olarak düşürdüğü ve KY tedavisinde önemli yer aldığı bilinmektedir. Olmesartan medoxomil, maximal inhibitör konsantrasyon'u en düşük olan ARB'lerinden olup, AT₁ reseptörüne yüksek affinite ile bağlanmaktadır. Yani Olmesartan medoxomil, etkinliği çeşitli çalışmalarla kanıtlanmış güçlü bir ARB'dür (111,112).



Şekil 1.3. ARB'lerinin maximal inhibitör konsantrasyonlarının (IC₅₀) karşılaştırılması (IC₅₀ düşük olması AT₁ reseptörlerine yüksek olan affiniteyi göstermektedir) (111).

Sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonu esansiyel HT'da önemli problemlerden biridir. Sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonunun göstergelerinden bir tanesi de plazma NE düzeyidir. Plazma NE düzeylerinin düşmesini sağlayacak antihipertansif tedavi rejimleri nemiştir. Olmesartan gibi ARB'lerinin sempatik sinir sistemi aşırı aktivasyonundaki rolü ve plazma NE düzeylerine olan etkisi, net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda yeni tanı esansiyel HT hastalarında, Olmesartan tedavisi öncesi ve 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrasında dinlenim ve egzersiz plazma NE seviyeleri ve Pw doku Doppler ekokardiyografi de sistolik ve diyastolik miyokardiyal doku hızlarındaki değişiklikleri değerlendirme amaçlanmıştır. Ayrıca plazma katekolamin düzeylerinin hangi ekokardiyografi parametreleri ile ilişkili olduğunun araştırılması hedeflenmiştir. Böyle bir çalışmaya daha önce literatürde rastlanılmamış olup, konusu itibarı ile ilk olma özelliğini taşımaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.HT

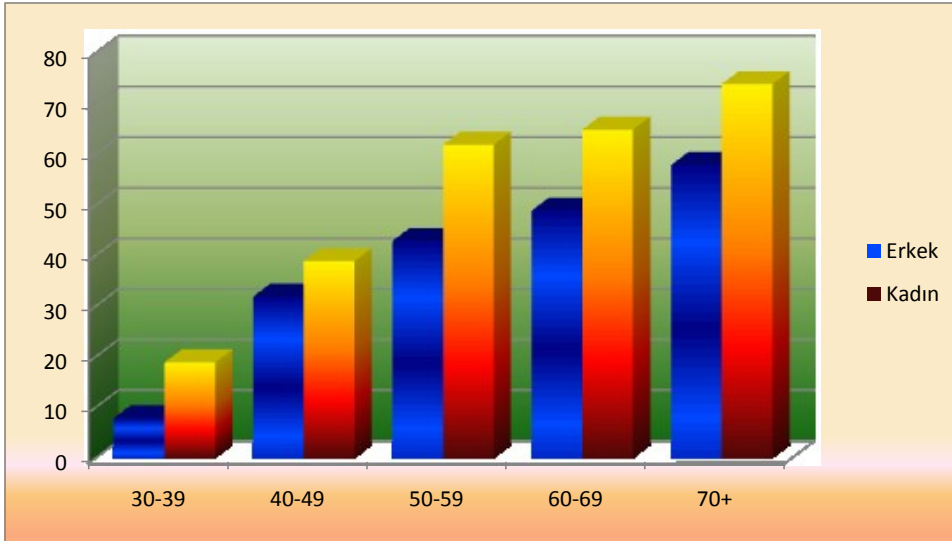
2.1.1.Tanım

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 kat daha fazladır (17).

2.1.2.Epidemiyoloji

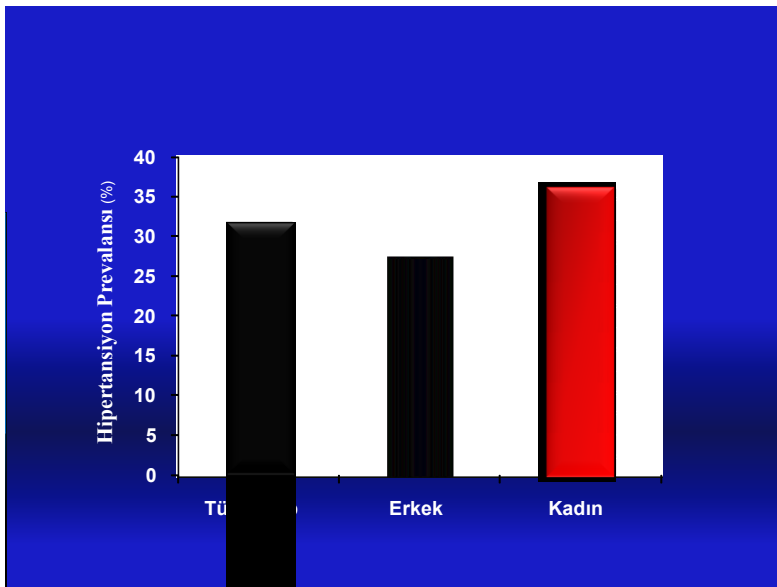
Dünya çapında HT prevalansı 1 milyar bireyi aşkın olarak tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde KB'nın dağılımı ve HT prevalansı konusunda tüm erişkinlerimiz için geçerli sayılabilecek sonuçlar, TEKHARF çalışması ile elde edilmiştir. TEKHARF çalışmasının 2003 verilerine göre, Türkiye'de HT prevalansının %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 (18), 1995 (19) ve 1998 yıllarında aynı kohort izlenmiş ve böylece halkımızda KB dağılımının zaman içerisindeki seyrine ilişkin bilgi elde edilmiştir. 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 (20). 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 2.1). 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.

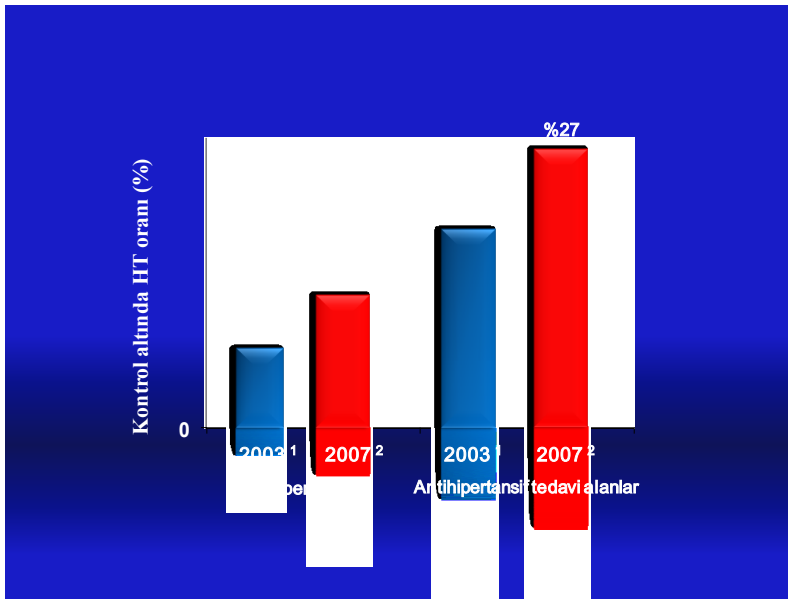


Şekil 2.1. Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre HT sıklığı

Türk HT prevalans çalışmasına göre ülkemizde HT prevalansı %31,8'dir. Kadınlardaki HT prevalansı %36,1 iken erkeklerdeki HT prevalansı %27,5'tir (Şekil 2.2). 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. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de KB yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, KB'nın kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (21,116).



Şekil 2.2. Türkiyede HT prevalansı (21).



Şekil 2.3. Türkiye'de kontrol altındaki HT oranları (21,116)

2.1.3. Sınıflama

JNC 7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) raporu HT'ü yeniden sınıflandırmıştır. 18 yaş ve üstündeki erişkinler için geçerli olan bu sınıflandırmaya göre SKB'nın 140 mmHg ve/veya DKB'nın 90 mmHg'nin üzerinde olması HT olarak tanımlanmaktadır (22).

Tablo 2.1. JNC 7 Bildirisine göre 18 ve daha ileri yaştaki erişkinlerde KB'nın sınıflandırılması ve HT evrelemesi (22)

KB	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Sınıflandırması			
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) 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 DM ve kronik böbrek yetmezliği de bulunan hastalarda yaşam tarzı değişikliği ile KB'nın 130/80 mmHg'nin altına düşürülebilmesi durumunda ilaç tedavisi düşünülmelidir (22).

Uluslararası platformda kabul gören diğer bir kılavuz, Avrupa HT Derneği (ESH) ile Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin ortak olarak hazırlamış olduğu 2007 yılında yeniledikleri kılavuzdur (23).

Tablo 2.2. ESH-ESC 2007 HT kılavuzuna göre KB düzeylerinin tanımlamaları ve sınıflandırılması (23)

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 girmektedir. 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 görülür HT olgularında sekonder HT araştırılmalıdır (Tablo 2.3). Multifaktöryel olduğu

bilinen HT'un endokrin, renal gibi birçok sekonder etiyojolojiye ek olarak, bazı ilaç ve toksinlere bağlı da gelişebileceği bilinmektedir (Tablo 2.4 ve tablo 2.5).

Tablo 2. 3. HT'un nedenleri ve görülme oranları (25)

HT'un 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 2. 4. HT'a neden olabilen bazı ilaç ve toksinler (25)

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 2. 5. Sekonder HT nedenleri (25)

Renal nedenler	Artmış kalp debisine bağlı olanlar
Renal parankimal hastalık	Aort yetersizliği
Akut glomerulonefrit	Arteriovenöz fistül
Kronik glomerulonefrit	Patent ductus arteriosus
Polikistik böbrek hastalığı	Tirotoksikoz
Diabetik nefropati	Paget kemik hastalığı

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

2.1.4.1. Esansiyel HT etyopatogenezi:

Çeşitli anormallikler HT etyopatogenezinin sorumludur. HT, multifaktöryel bir hastalıktır. Her hasta için KB için bu faktörlerden en az biri ya da birkaçı mevcuttur.

Genetik faktörler: Toplumdaki KB düzensizliği'nin %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 (26).

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 (27,28). Artmış tuz alımı, alkol kullanımı, obezite, meslek ve kalabalık yerlerde yaşam gibi çevresel faktörler HT gelişimine katkıda bulunabilmektedir (27). Bu etkiler özellikle HT'a yatkın bireylerde KB yükselmesine neden olmaktadır. Obezite intravasküler volum artışı ve kardiyak outputta artışa neden olarak KB'nı 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 (28).

Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS): Renin, böbreklerde afferent arteriollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Azalmış perfüzyon basıncı, azalmış intravasküler volum, artmış sempatik sistem aktivitesi, artmış katekolamin düzeyleri, artmış arteriolar gerilim ve hipokalemi gibi nedenlerle salınımı uyarılır. Renin, anjiotensin dönüştürücü enzim ile Ag-II'ye dönüşen Ag-I'in salınımını uyarır (27,29).

Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının major uyarıcısı olan Ag-II, etkisini AT₁ ve 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 artırır (28,30). Hipertansif hastaların yaklaşık %10'unda plazma renin aktivitesi artmış iken %60'ında normal, %30'unda ise supresedir (28). 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 (27). Nefronlarda iskemiye bağlı heterojenitenin de değişken plazma renin aktivitesine neden olabileceği, iskemik nefronların daha fazla renin salgılayarak Ag-II artışına neden olabileceği de ileri sürülmüştür (31).

Sodyum ve kalsiyum metabolizması bozuklukları: 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 (28, 32). 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. Bazı hastalarda fonksiyon gören nefronlarda ve dolayısı ile filtrasyon yüzeyinde azalma, artmış KB'na neden olabilir (31). Normotansiflerde ve 40 yaşın altındaki hipertansiflerde tuz kısıtlamasının fazla etkili olmaması ve yaşlı hipertansiflerde tuza duyarlılığın artması, bu görüşü desteklemektedir. Esansiyel HT'da hücre içi sodyum miktarı artmıştır. Bu, Na-K exchange 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 (28). İntraselüler kalsiyum artışı, genellikle obez hipertansiflerde görülür (33).

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 Ag-II, endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum düzeyini arttırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (27,34).

Sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi: Çeşitli genetik HT hayvan modellerinde sempatik aşırı aktivitenin, KB yüksekliğindeki asıl problem olduğu, öte yandan farklı deneysel yaklaşımlar yoluyla nöral kardiyovasküler kontrol mekanizmalarının değişmesiyle HT'un nörojenik biçimlerinin üretildiği gösterilmiştir (36). Nöral aşırı aktivitenin açık kanıtları Okamoto ve Aoki tarafından geliştirilen spontan HT rat modelinden elde edilmiştir. Bu bağlamda insan esansiyel HT modeli, ratlarda ortak olarak incelendiğinde, özellikle böbreğin sağladığı efferent sempatik aktivite belirgin derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca bir çeşit eksitatör uyarana nörojenik vazokonstrüktör yanıtlar aşırıdır ve bu nedenle santral sinir sistemindeki NE'in periferik vazokonstrüktöre dönüşümü arttırılmaktadır. Bu nedenle plazma da NE düzeyleri artmaktadır (36).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması ile adrenal bezlerden NE salınmaktadır. Bunun sonucunda KH'nda artış, periferik vazokonstrüksiyon ve KB'nda yükselme meydana gelmektedir. Böbreklerde afferent arteriollerde vazokonstrüksiyona neden olarak böbrek kan akımını azaltmaktadır. Sempatik sinir sistemi ayrıca böbreklerde jukstaglomerüler hücrelerden

renin salınımını uyarır. Böylece hem RAAS aracılığı ile hem de doğrudan böbrek tübüllerinden su ve sodyum tutulumu ile KB yükselmesine neden olur (29,37). Özellikle taşikardik genç hipertansiflerde semptomimetik sistem etkinliği ön plandadır. Adrenerjik hiperaktivitenin oluşumunda barorefleks mekanizmalarda duyarsızlık rol oynayabilmektedir. Ancak bununla birlikte plazma katekolamin düzeyleri ile KB arasındaki ilişki unutulmamalıdır (28).

Kaslardaki sempatik sinir aktivitesi özellikle DKB ve kardiyak debi ile yakından ilişkilidir. Kaslardaki nöral ve humoral faktörler, vazokonstrüktör yanıtı etkileyerek KB'ı direkt etkilemektedir ve özellikle NE, bu etkide rol oynayan en önemli nörotransmitterdir (38). İnsanlardaki muskuler sempatik sinir aktivitesinin en iyi göstergelerinden biri plazma NE düzeyinin ölçümüdür. Yani erken fazdaki HT tespitinde ve ciddiyetinin belirlenmesinde plazma NE düzeyi anahtar faktörlerden biridir. Obezite, insülin resistansı ve ateroskleroz gelişiminde önemli rolü olan sempatik aktivitenin etkinliğinin azaltılması antihipertansif tedavide ana hedeflerden biri olmalıdır. Sempato-humoral sistemi göz ardı eden bir antihipertansif tedavi eksik kalacaktır (39).

Normotansiflerde yapılan mental stres testi sonrası KH, KB, kardiyak indeks ve plazma NE seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (115). Mental Stres testi sonrasında ortalama plazma NE düzeyinin normotansiflerde bile 770 pg/ml olduğu görülmüştür. Mental stres fiziksel stresten biraz daha farklı bir şekilde sempatik aktivasyona neden olmaktadır, mental stres altında Epinefrin ve NE seviyeleri belirgin derecede artış göstermektedir. Katekolamin artışıyla KB ve KH belirgin derecede artış görülmektedir. Mental stres altında radyonükleit yöntemlerle edilen EF'un azaldığı ve bölgesel duvar hareket bozukluğu olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca mental stres afterload artışına bağlı olarak kontraktilite azalmasına ve EF düşmesine sebep olmaktadır. Ea velositesi ile mental stresin yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yani mental stres, özellikle HT hastalarında sistolik ve diyastolik disfonksiyona giden süreci hızlandırmaktadır (115).

Stres altında bir yaşam tarzı (A tipi kişilik) olanlarda sempatik aşırı aktivitenin daha fazla olduğu ve hayvan modellerinde sempatik aşırı aktivitesi olan ratlarda septal hipertrofinin daha çok görüldüğü tespit edilmiştir. Araştırmacılar, sempatik aşırı aktivitenin göstergelerinden olan NE'in, KB'ndan bağımsız olarak SV geometrisinde değişikliğe ve hipertrofiye sebep olduğunu göstermiştir. Julius, sempatik sinir sistemi ile SVH ilişkisinin KB'ndan bağımsız olduğunu ve kardiyak aritmi, ani ölüm, azalmış plazma volumu, artmış

vasküler hipertrofi, hematokrit, platelet değişikliği, tromboz, koroner spazm, insülin rezistansı, dislipidemi ve KAH ile ilişkili olduğunu bulmuştur (40).

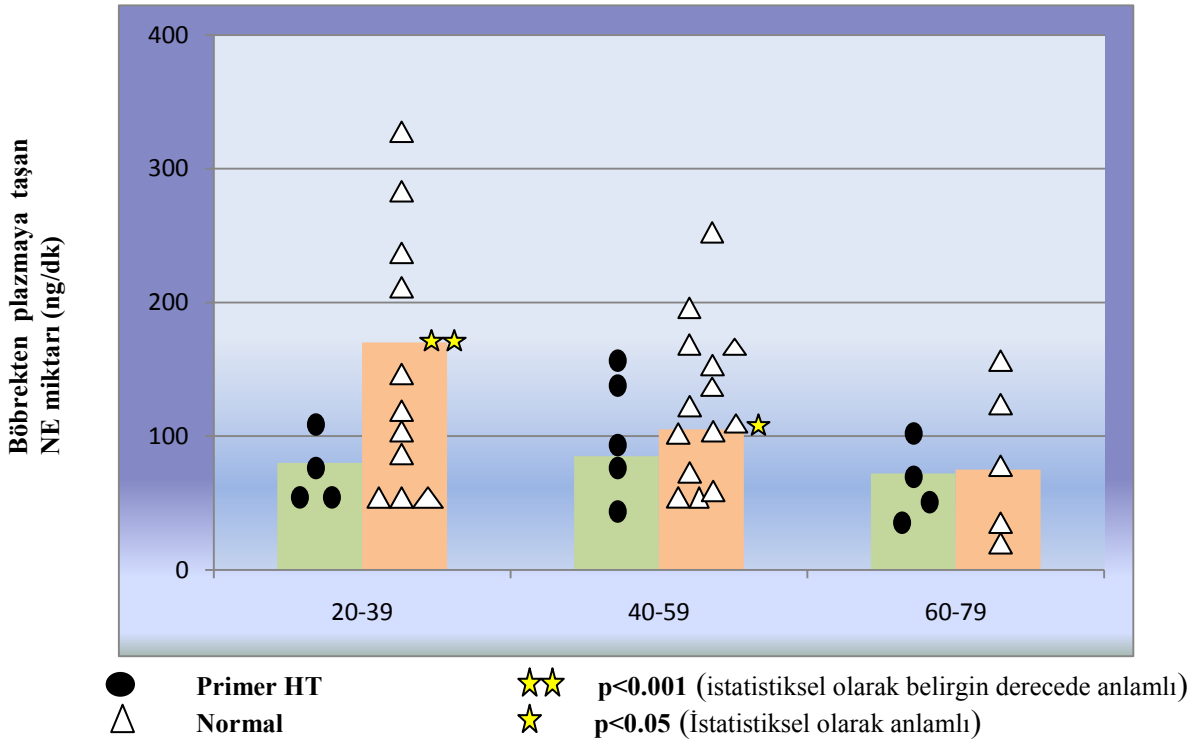
Primer HT’u olan hastaların %27-30’unda da plazma katekolamin düzeylerinin ve %20 sinde plazma renin düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (40). Plazma NE düzeyi yüksek olanlarda kolesterol düzeylerinin de yüksek olduğu görülmüştür. Plazma renin düzeyi, plazma NE düzeyi ve kolesterol düzeyi yüksekliği birlikteliğinin KAH riskini arttırdığı bilinmektedir. Sistemik HT’u olan hastalarda plazma NE ve Epinefrin düzeyleri, fibrinojen düzeyi, kortizol düzeyi ve D-dimer düzeyi yüksek bulunmuştur. Bu nedenle aslında KB’ndan bağımsız olarak, katekolamin yüksekliği olan hasta grubunda prokoagülan faktörlerde yüksektir. Bu nedenlerle de ACE (Angiotensin Converting Enzyme) inhibitörü, ARB’leri, Beta bloker ve Statin gibi ilaçlar kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (40,43).

Genç sağlıklı erkekler ile düşük, normal ve yüksek KB olanların kıyaslandığı bir çalışmada, farklı dinlenim KB olanlarda, farklı plazma Epinefrin ve NE düzeylerinin olduğu ve KB en yüksek olan grubun plazma NE düzeyinin ve KH’nın diğer gruplardan yüksek olduğu görülmüştür (41). Aynı zamanda KB yüksek olanların daha kötü bir lipoprotein profilinin olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca plazma Epinefrin ve NE düzeyleri ile HDL arasında negatif bir ilişki var iken, serum fruktozamin ile plazma NE arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar düşük mental stres altında olanların yani, düşük arteryel Epinefrin ve NE düzeyi olanların, kardiyovasküler olay riskinin daha düşük olacağı fikrini desteklemektedir (41). Nöropeptid-Y de, Epinefrin ve NE ile birlikte aynı yerden salından sempatik bir nörotransmitterdir, transgenik fare modellerinde nöropeptid-Y’nin artmış ekspresyonu sonucu adrenal bezlerde ve periferde artmış nöropeptid-Y düzeylerinin artmış KB ile korele olduğu tespit edilmiştir.

Son zamanlarda dirençli HT ve kombinasyon tedavilerinin giderek artması sempato-nöro-humoral sisteme verilen önemin artması gerektiği fikrini desteklemektedir (42). Bu nedenle antihipertansif tedavide sık kullanılan ilaçların sempatik sinir sistemi üzerine olan etkileri detaylı incelenmelidir. ACE inhibitörü olan Enalapril ile ARB olan Telmisartanın kıyaslandığı bir çalışmada iki grubun antihipertansif etkinliğinin benzer olduğu, özellikle Telmisartan grubunda nöropeptid Y düzeyinin daha düşük olduğu, ancak plazma katekolamin düzeyleri ve KH arasında iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Yani ACE inhibitörü olan Enalapril ile ARB olan Telmisartanın plazma NE düzeylerini düşürmede birbirine benzer etkileri olduğu gösterilmiştir (44). Ayrıca ValHeft (The Valsartan Heart

Failure Trial) çalışmasında subgrup analizlerde Valsartan molekülün plazma NE düzeylerini düşürdüğüne dair bulgular vardır (45).

Sempatik sinir sisteminin önemli bir nörotransmitteri olan NE'nin özellikle kan damarı, kalp, beyin ve renal doku dağılımının yüksek olduğu bilinmektedir (46) Normotansiflerle, hipertansiflerin kıyaslandığı bir çalışmada böbrekten plazmaya taşınan NE düzeyinin özellikle genç primer hipertansif hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Normotansif ve Primer hipertansif deneklerde renal NE dağılımı. Ortalama değerler (çubuklar) ve bireysel şekiller (halkalar, üçgenler) 3 yaş alt gruplarında bağlantısız gösterilmektedir. Tek ($p<0.05$) ve çift ($p<0.01$) yıldızlar önemli farklılığı göstermektedir (46).

Otonomik mekanizmalara ilgi duyanların yaptığı çalışmalarda birbirini önemli derecelerde etkileyen mekanizmaların olduğu tespit edilmiştir. Nöral kontrol edici mekanizmaların belki de nöral olmayan (hormonal, trofik, hemodinamik, metabolik ve çevresel mekanizmalar ile kontrol edilebileceği fikri ön plana çıkmıştır. Bu nedenle nöral ve nöral olmayan mekanizmalar arasındaki tüm olası etkileşimlerin tartışılması oldukça değerlidir (47). Otonomik sistemin bozukluğu, hipertansif durumun erken safhasına katkısının yanısıra, MI, kardiyak aritmi ve ani ölüm gibi iyi bilinen akut kardiyovasküler olaylar ve SVH, KKY, aterosklerotik/trombotik süreç gibi daha yavaş gelişen durumlara da önemli ölçüde

katkı sağlamaktadır. Yüksek KB düzeyleri ve sempatik aşırı aktivite, sistolik duvar hareketini, KH'nı ve miyokardiyal kontraktileti başlangıçta arttırmaktadır, böylece miyokardiyumun oksijen ihtiyacı artış göstermektedir. Aşırı küçük damar konstruksiyonu ile birlikte epikardiyal koroner damarlar bu durumdan etkilenir ve miyokardiyal iskemi tetiklenir. Bu durum ilave sempatik reflekslerin aktivasyonuna sebep olur ve böylece zararlı bir kısır döngü yaratılmış olur. Aynı zamanda aşırı sempatik aktivite direkt olarak aritmojenik etki göstererek ölümcül kardiyak aritmilere neden olabilmektedir (47,48). Sempatik aktivasyonun, kronik HT'da olduğu gibi, kalbin kompensatuar yanıtı olduğuna uzun yıllar inanılmasına rağmen gelişen deneysel kanıtlar bu fikre karşı çıkmaktadır ve kardiyak sempatik insiyatifin genel etkilerinin kalbe zarar verici olduğunu ve kardiyak dekompanseasyonu kolaylaştırdığını göstermektedir. Bu bağlamda sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, aortik bantlama ile basınç artışıyla aşırı yüklenme sonucu kardiyak hipertrofi geliştiği ve sempatektomi sonrasında SV disfonksiyonu ve buna bağlı mortalitenin anlamlı derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bu gözlemler, hipertansif hastalarda sempatik aşırı aktivitenin kardiyak disfonksiyon gelişimine ve hızlanmasına neden olduğunu göstermektedir (49).

Nörohumoral sistem, kardiyovasküler sistem hastalıklarında anahtar rolü oynamaktadır. Arteryel vazokonstriksiyon, sempatik sistem ile ilişkili venokonstriksiyon periferik vasküler rezistansı artırarak KB artışına sebep olmaktadır. Artmış sempatik trafik, periferik vasküler ve sempatik deşarj KB üzerine olumsuz etkilerde bulunmaktadır. Ayrıca sempatik aktivasyon böbrek, RAAS, kan damarlarının yapısı ve permabilitesini olumsuz etkilemektedir (50). Artmış sempatik aktivite, sadece KB'nı arttırmakla kalmayıp, aynı zamanda HT ile ilişkili komplikasyon gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Sempatik aşırı aktivite, taşikardinin oluşmasına sebep olarak ilk etkilerini ortaya çıkarmaktadır. Bazı araştırmacılar normotansif olup, KH yüksek olan hastalarda gelecekte HT riskinin yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan araştırmaların birçoğu KH artışına ek olarak bu hastalarda plazma katekolamin seviyelerinin arttığını göstermiştir. Özellikle bu hastalarda artmış plazma NE seviyelerinin olduğu bilinmektedir. Yapılan araştırmaların metaanalizinde hipertansif hastalardaki plazma NE seviyelerinin normotansif hastalara kıyasla yüksek olduğu görülmüştür (51). Buna ek olarak araştırmalar artmış sempatik aktivite ile artmış vücut yağının yakından ilişkili olduğunu göstermiştir. Sempatik aşırı aktivite metabolik sendrom patojenezinden de sorumlu tutulmaktadır. Vazokonstriksiyon bölgesel kan akımı ve glukoz alımı üzerine olumsuz etki yaparak, insülin rezistansı ve metabolik sendrom gelişimine katkı sağlamaktadır. Adrenerjik beta reseptör aktivasyonundaki anlık değişiklikler, iskelet kaslarındaki küçük kan damarları üzerine belirgin hasar oluşturmaktadır. Artmış adrenerjik

aktivite vasküler ve kardiyak hipertrofiye ek olarak, koroner damarlarda vazokonstriksiyon sonucu, koroner oksijenizasyon ihtiyacını arttırmaktadır. Ayrıca artmış sempatik aktivitesi olanlarda, artmış hematokrit düzeyi, artmış platelet aktivitesi ve endotel disfonksiyonu nedeniyle prokoagülatif etki göstermektedir (52). Özetle, artmış sempatik aktivite, KAH, kardiyak aritmiler ve KY için de ciddi bir risk faktörüdür. Sempatik aktivite özellikle KB, vasküler rezistans, kardiyak debi ve KH üzerine etki göstermektedir. Uzun yıllar önce araştırmacılar, kardiyovasküler sistemin sempatik modülasyonunun HT ve HT ilişkili hastalıklarda çok önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Adrenerjik aktivasyonun ve NE dağılımının sempatik aktivitede anahtar rol aldığı ve tedavide dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır. Bu nedenle esansiyel HT da sempatoinhibitör etkinliği olan tedavi modifikasyonlarının üzerinde durulması gerekmektedir (53).

Sempatik sinir sistemi aktivasyonu dirençli HT patogenezinde de anahtar rol oynamaktadır. İntrarenal afferent sinir stimülasyonu, Ag-II direkt santral etkileri, oksidatif stres, artmış sitokinler ve NO inhibisyonu artmış sempatik aktivasyon ile ilişkilidir. Özellikle böbrek yetmezliği olanlarda sodyum retansiyonu, total vücut volumü ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistem hiperaktivitesi beyin NE regulasyonunu etkileyerek HT'da önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda antiadrenerjik ilaç kullanımı önemlidir (54).

Son dönemlerde dirençli HT sıklığının artması ve ülkemizde istenilen KB düzeylerinin elde edilememesi nedeniyle sempatik aşırı aktivasyon üzerinde daha çok durulması gerekmektedir. Sempatik aşırı aktivitenin değerlendirilebileceği ve etkin tedavi edilebileceği gelişmelere ihtiyaç vardır. Önceden sempatik sinir sistemi aktivasyonunun değerlendirilmesinde ürün NE ve Epinefrin ölçümleri kullanılmıştır. Ancak bu yöntem kısa süreli değişimlerden sık etkilendiği için kullanımı uygun değildir. Sempatik aşırı aktiviteyi değerlendirmek için, NE dağılım oranının tespit edilmesi, önemli bir değerlendirme olup, zaman kaybı yaratması, invaziv bir yöntem olması (venöz kataterler yerleştirilmek zorunda) ve pahalı olması nedeniyle pek tercih edilmeyen bir yöntemdir. Sempatik sinir terminal ucundan salınan NE, plazma ve diğer dokulara dağılım göstermektedir. NE'in dokulardaki dağılımı incelenebilmektedir. Ancak yöntemin zorluğu uygulanabilirliğini azaltmaktadır. Sempatik aşırı aktivite değerlendirilmesinde böbreklerden plazmaya taşınan NE miktarı da önemlidir ve hipertansiflerde bu oran anlamlı derecede yüksektir (46). Ancak bu yöntemlerin uygulama zorlukları ve maliyetlerinin yüksek olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Plazma NE düzeyi ölçümü de sempatik aktiviteyi değerlendirmede bize değerli bilgiler vermektedir

Artmış sempatik aktivite artmış nöral NE salınımı ve plazma NE düzeyi ile koreledir. Bu nedenlerden dolayı plazma NE düzeyi ölçümü hipertansif hastalardaki sempatik aktivitenin değerlendirilmesinde önem taşımaktadır (55).

2.1.4.2. Esansiyel HT'un oluşum mekanizması:

Arteriyel KB, kalp debisi (CO) ve sistemik vasküler direnç (SVR) tarafından belirlenir ve şu şekilde formülize edilebilir; $CO = \text{Atım hacmi} \times KH$, $\text{Arteriyel KB} = CO \times SVR$.

Arteriyel KB'nın yükselmesi, CO ve / veya SVR'ta artma sonucunda meydana gelir. HT'un başlangıç dönemlerinde ve hafif HT'da CO, KH, SV kontraktilitesi ve periferik vasküler dirençte artma görülür. Bu dönemde hastada hiperkinetik hemodinami söz konusudur. HT, tedavi edilmediğinde yıllar geçtikçe periferik vasküler dirençte artma CO'de azalma ortaya çıkar, hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler (56). 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 (114). Yani KH ve SVR'ı etkileyen tüm olaylar HT gelişmesine zemin hazırlamaktadır.

2.1.5. HT'un komplikasyonları

HT uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlar'a 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 komplikasyonlar'ın önlenmesi açısından etkin bir tedavi yapılması büyük önem taşımaktadır. Tedavi edilmediği durumlarda hipertansif hastaların yaklaşık %50'si KAH veya KKY, %33'ü inme ve %10-15'i kadar da böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilmektedir (57). İngiltere de yapılan Yaklaşık 470.000 hipertansif hastanın incelendiği bir çalışmada hipertansif hastalardaki ölümlerin çoğunun inme, MI, böbrek yetersizliği ve KY nedeniyle olduğu tespit edilmiştir (58).

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 (59). Geçici iskemik ataklar geniş arterlerdeki (örneğin karotis gibi) aterotrombotik hastalıklara veya geçici serebrovasküler arter spazmlarına bağlı oluşabilmektedir (59).

2.1.5.2. Vasküler komplikasyonlar

Aort anevrizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin >1,5 kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Torasik ve abdominal aort dilatasyonu ve anevrizması ile HT arasında yakın bir ilişki mevcuttur. 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 (60).

Aort diseksiyonu, endotelin intima ve media tabakasının birbirinden ayrılması ve media tabakası içinde kanla dolu bir kanal oluşması ile meydana gelir. En sık asendan aortada görülür. Klinik olarak en yaygın bulgu %95 oranıyla göğüs ağrısıdır (61, 62). 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 (63). Akut aort diseksiyonu tedavi edilmediğinde ilk 48 saat içerisinde %72'ye ulaşan oranda mortaliteye sahiptir. Diseksiyonun ilerlemesi, HT'un tedaviye cevap vermemesi, ağrının devamlı ve şiddetli olması, anevrizmanın yırtılma riski gibi komplikasyonlar'ın acil cerrahi girişim endikasyonu vardır. Retrospektif çalışmalarda komplike diseksiyonların cerrahi mortalitesi %50'nin üzerindedir (63, 64).

2.1.5.3. Renal komplikasyonlar

Böbreklerde HT'a bağlı olarak afferent arteriyollerde hiyalinizasyon ve skleroz oluşur. En erken semptom basınç natriürezisi ve noktüridir. Laboratuarda ise mikroalbuminüri en erken bulgudur. Mikroalbuminüri intraglomerüler HT varlığının göstergesidir. Serum ürik asit seviyesi hastaların çoğunda yüksektir ve nefroskleroza yansır (65). 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 (16,66). Hipertansiflerde renal fonksiyonlar progresif olarak azalır ve kaçınılmaz olarak önlemlerin alınmasına göre belirli oranda böbrek hasarı er veya geç oluşur. Hatalı tedaviler sonucunda hipertansif hastalarda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir (65).

2.1.5.4. Kardiyak komplikasyonlar

Hipertansif hastalarda kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma meydana gelebilmektedir. Diyastolik işlevin bozulması, diyastolik doluşun yavaşlaması ile kendini göstermekte ve bu durum koroner kan akımını azaltmaktadır (67). HT, SVH, KKY ve KAH gibi kardiyak komplikasyonlara sebep olabilmektedir (68). 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 SVK, yüksek KB gelişimiyle doğrudan bağlantılıdır (67, 68). Kardiyak iş yükü ile SVH'nin derecesi ilişkilidir. HT'a bağlı kronik basınç ve aşırı volum yüküne cevap olarak kalp kasının hücre boyutlarında artış meydana gelir (69). Uzun süre devam eden SVH sonucunda sistolik fonksiyonda da yani kontraktilitede de bozulma görülür. SV'de ilerleyici olarak gelişen dilatasyon ve pompa fonksiyonunun giderek azalması sonucunda hipertansif kalp hastalığının son evresi olan KKY ortaya çıkar (70). KKY gelişen hastaların % 91'inde HT vardır. HT, KKY gelişme riskini normotansiflere göre üç kat artırır. KKY hastalarının yaklaşık % 40'ında SV sistolik işlevi korunur. Ancak SVH'ne bağlı diyastolik işlev bozukluğu, fibrozis ve iskemiye bağlı olarak kalbin artyükünde artma meydana gelir (70, 71). Eldeki veriler, antihipertansif tedavinin KKY'ni tam olarak önlemediğini ancak gelişmesini ertelediğini düşündürmektedir (72). 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 (73).

2.1.5.4.1. HT'un kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

Miyokard ve damar sisteminde önemli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olan HT ateroskleroz için de bir risk faktörüdür (Tablo 2.6). KB kategorisi arttıkça kardiyovasküler risk de belirgin biçimde artar ve hipertansif hedef organ hasarı meydana gelir (Tablo 2.7). Dolayısıyla HT tedavisinde hedef KB değeri hastanın kardiyovasküler risk derecesine, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerine ve hedef organ hasarına bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Tablo 2.6. Ateroskleroz için klasik risk faktörleri (74, 75)

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 2.7. HT a bağlı hedef organ hasarı (74, 75)

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. HT'un miyokardiyal doku üzerine etkisi

SVH olan hipertansif hastalarda fibriler tip 1 kollajen sentezinin anormal şekilde arttığı, bu hastaların hem koroner sinüs kanında hemde periferik kanında yüksek propeptidler içeren prokollajen (PIP) değerlerinin saptanması ile gösterilmiştir (78). Hem deneysel hem de klinik çalışmalarda hipertansif kalp hastalarında ekstraselüler matriks (ESM)'de fibriler kollajen miktarının arttığı ve fibrosis meydana geldiği gösterilmiştir HT'da, miyosit hipertrofisine ilave olarak miyokarda yeniden şekillenme meydana gelmektedir (76, 77). 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 tip 1, tip 3, tip 4 ve tip 6 kollajen sentez eder ve bunları ESM'de depolarlar. Fibriler kollajen tip 1, PIP olarak sentez edilmekte ve ESM'de depolandıktan sonra propeptidler enzimatik olarak ayrılarak kana salgılanmaktadır. 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 (79, 80). 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 (81, 82). Çalışmalarda Ag-II ve endotelin-I'in basınç yükü varlığında miyokardda fibrozis oluşumuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ag-II, miyosit hipertrofisi ve fibroblast proliferasyonuna katkıda bulunmakta ayrıca Ag-II, MMP aktivitesini azaltarak kollajen yıkımını da azaltmaktadır. RAAS, muhtemelen bu etkileri kısmen endotelin-I üzerinden yapmaktadır (83, 84). Kronik adrenerjik stimülasyon da miyokardda 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.HT'da 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 (85). Tablo 2.8 'de risk grupları ve tablo 2.9 'da yapılması önerilen tetkikler gösterilmiştir.

Tablo 2.8. Yüksek/çok yüksek riskli hastalar (85)

KB \geq 180 mmHg sistolik ve/ya da \geq 110 mmHg diyastolik

SKB >160 mmHg düşük DKB (<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 2.9. HT' u olan hastalarda yapılacak laboratuvar testleri (85)

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 Ultrasonografi
hsCRP düzeyi
Mikroalbüminüri (DM'ta zorunlu)
Kantitatif proteinüri (Dipstick (+) ise)
Fundoskopi (ciddi HT da)

Genişletilmiş değerlendirme (uzmanlar için)

Komplike HT: Serebral, kardiyak ve renal fonksiyon testleri

Sekonder HT için araştırmalar: Renin, aldesteron, 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 HT 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 (5,23).

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 (23). Kardiyovasküler major risk faktörleri, hedef organ hasarı göstergeleri ve eşlik edebilen klinik durumlar tablo 2.10, tablo 2.11 ve tablo 2.12'de gösterilmiştir. Ayrıca şekil 2.5'te KB yüksekliği ve kardiyovasküler risk kategorize edilmiştir.

Tablo 2.10. Kardiyovasküler major risk faktörleri (23)

SKB ve DKB düzeyleri

Erkek >55 yaş

Kadın >65 yaş

Sigara

Dislipidemi

Total kolesterol >250 mg/dl

LDL kolesterol >155 mg/dl

HDL kolesterol

Erkek <40 mg/dl

Kadında <48 mg/dl

Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü

Erkek <55 yaş

Kadın <65 yaş

Abdominal obezite

Karın çevresi
Erkeklerde >102 cm
Kadınlarda >88 cm
C reaktif protein >1 mg/dl

Tablo 2.11. Hedef organ hasarı göstergeleri (23)

SVH

Elektrokardiyografi:

Sokolow-Lyons >38 mm

Cornell >2440mm*ms

Ekokardiyografi:

Sol ventrikül kitle indeksi

Erkeklerde >125 g/m²

Kadınlarda >110 g/m²

Ultrasonda arteriel duvar kalınlaşması (karotis intima-media kalınlığı >0.9 mm)
veya aterosklerotik plak

Serum kreatinin düzeyinde hafif yükselme

Erkeklerde 1.3-1.5 mg/dl

Kadınlarda 1.2-1.4 mg/dl

Mikroalbüminüri: 30-300 mg/24 saat

Tablo 2.12. Eşlik eden klinik durumlar (23)

DM

Serebrovasküler hastalık

İskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak

Kalp hastalığı

Miyokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, konjestif kalp yetmezliği

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 ve Kardiyovasküler Risk: ESH-ESC Kılavuzları					
Diğer RF, OH veya hastalık	Kan Basıncı				
	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek Normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 SKB ≥180 veya DKB ≥110
Başka RF yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Hafif artmış risk	Orta artmış risk	Yüksek artmış risk
1-2 RF	Hafif artmış risk	Hafif artmış risk	Orta artmış risk	Orta artmış risk	Çok yüksek artmış risk
≥3 RF, MS, OH veya DM	Orta artmış risk	Yüksek artmış risk	Yüksek artmış risk	Yüksek artmış risk	Çok yüksek artmış risk
Yerleşmiş kardiyovaskü- ler veya böbrek hastalığı	Çok yüksek artmış risk	Çok yüksek artmış risk	Çok yüksek artmış risk	Çok yüksek artmış risk	Çok yüksek artmış risk

MS = Metabolik sendrom ; OH= Subklinik organ hasarı; RF = Risk faktörleri, DM=Diabetes mellitus

Şekil 2.5. Hipertansif hastalarda kardiyovasküler riskin dört kategoriye ayrılması (hafif artmış risk, orta artmış risk, yüksek artmış risk, çok yüksek artmış risk) (85).

2.1.7.HT Tedavisi

Esansiyel HT hastalarında 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, DM hastalarında ve ilişkili klinik durumların (inme, miyokard infarktüsü, böbrek işlev bozukluğu, proteinuri) bulunduğu hastalar gibi yüksek veya çok yüksek risk taşıyan hastalarda <130/80 mmHg olmalıdır. Kombinasyon tedavisinin uygulanmasına rağmen SKB'nın <140 mmHg'ya düşürülmesi zor olabilir ve hedef SKB'nın <130 mmHg'ya düşürülmesi ise daha da zor olabilir. İleri yaştaki ve DM'lu 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 (85).

Kan basıncı (mmHg)					
Dİğer 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 ≥180 veya DKB ≥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, MS 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 2.6. Antihipertansif tedaviye başlama önerileri (85,86)

Yaşam tarzı önlemleri, uygun olduğunda, ilaç tedavisi gerektiren hastalar da dahil olmak üzere tüm hastalarda yaşama geçirilmelidir. Tedavide 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, HT 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, 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 (85).

Antihipertansif tedavinin asıl yararları KB'ndaki düşüşün kendisinden kaynaklanmaktadır. Önemli beş antihipertansif ilaç sınıfı - tiazid diüretikleri, kalsiyum antagonistleri, ACE inhibitörleri, ARB'ler ve β -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 DM 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.

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 gösterilmiştir (113,202). HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation), ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) ve EUROPA (European Trial On Reduction Of Cardiac Events With Perindopril In Stable Coronary Artery Disease) 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 inhibitörleri plasebodan daha

etkili bulunmuştur. ALLHAT çalışmasında olduğu gibi sonraki çalışmaların birçoğunda diüretikler ile kombinasyon tedavisi tavsiye edilmiştir (87). 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 2.13 ve Tablo 2.14).
4. Özel antihipertansif ilaç sınıflarının kullanımını kısıtlayabilecek başka hastalıkların bulunması (Tablo 2.15).
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 (23).

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 2.13. Antihipertansif tedavi: Tercih edilen ilaçlar (85)

Subklinik organ hasarı	
SolVH	ACEİ, KA, ARB
Asemptomatik ateroskleroz	KA, ACEİ
Mikroalbüminüri	ACEİ, ARB
Böbrek işlev bozukluğu	ACEİ, ARB
Klinik olay	
Daha önceki inme	KB'yi 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, dihidropiridin dışı KA
ESRD/proteinüri	ACEİ, ARB, kıvrım diüretikleri
Periferik arter hastalığı	KA
Durum	
ISH (ileri yaşta)	Diüretikler, KA
Metabolik sendrom	ACEİ, ARB, KA
Diabetes mellitus	ACEİ, ARB
Gebelik	KA, metildopa, BB
Siyah ırk	Diüretikler, KA

(SolVH: sol ventrikul hipertrofisi; ISH: izole sistolik HT; ESRD: böbrek yetersizliği; ACEİ: ACE inhibitörleri; ARB: anjiyotensin reseptör antagonistleri; KA: kalsiyum antagonistleri; BB: beta-blokerler)

Tablo 2.14. Bazı antihipertansif ilaçların diğerlerine tercih edilmesine neden olan durumlar (85)

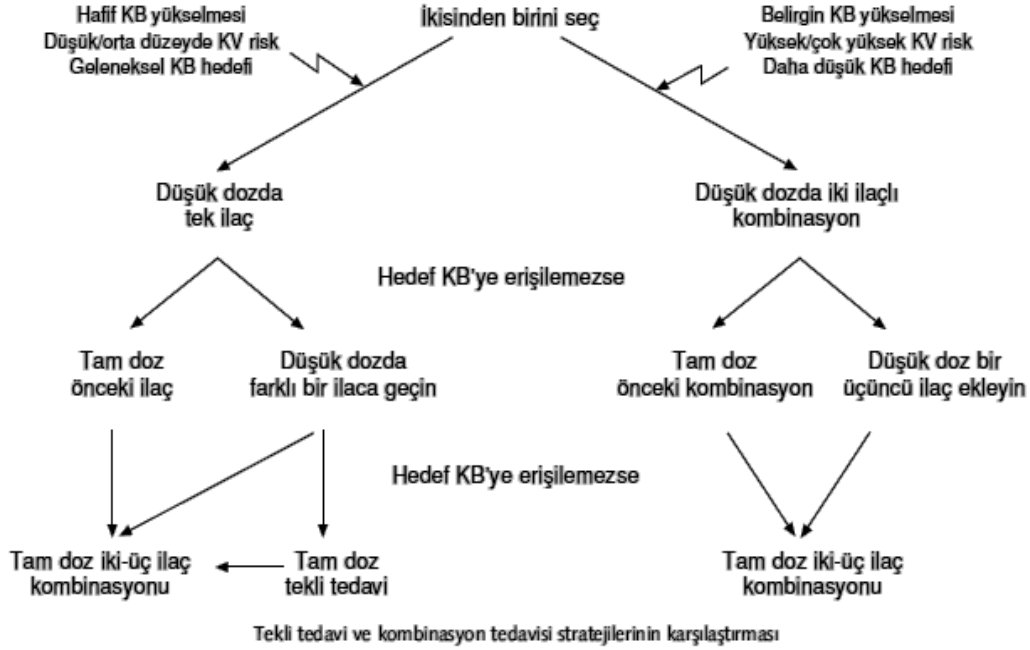
Tiazid diüretikleri	-blokerler	Kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)	Kalsiyum antagonistleri (verapamil/diltiazem)
<ul style="list-style-type: none"> • İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) • Kalp yetersizliği • Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pektoris • Miyokard infarktüsü sonrası • Kalp yetersizliği • Taşıaritmiler • Glukom • Gebelik 	<ul style="list-style-type: none"> • İzole sistolik hipertansiyon (ileri yaştakilerde) • Angina pektoris • sol V hipertrofisi • Karotis/koroner ateroskleroz • Gebelik • Siyah ırktan olanlarda hipertansiyon 	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pektoris • Karotis aterosklerozu • Supraventriküler taşikardi
ACE inhibitörleri	Anjiyotensin reseptör antagonistleri	Diüretikler (antialdosteron)	Kıvrım diüretikleri
<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği • sol V işlev bozukluğu • Miyokard infarktüsü sonrası • Diyabetik nefropati • Diyabete bağlı olmayan nefropati • sol V hipertrofi • Karotis aterosklerozu • Proteinüri/mikroalbuminüri • Atriyal fibrilasyon • Metabolik sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği • Miyokard infarktüsü sonrası • Diyabetik nefropati • Proteinüri/mikroalbuminüri • sol V hipertrofisi • Atriyal fibrilasyon • Metabolik sendrom • ACEI ile indüklenen öksürük 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp yetersizliği • Miyokard infarktüsü sonrası 	<ul style="list-style-type: none"> • Son evre böbrek hastalığı • Kalp yetersizliği

Tablo 2.15. Antihipertansif ilaç kullanımıyla ilgili zorlayıcı ve olası kontrendikasyonlar (85)

	Zorlayıcı	Olası
Tiazid diüretikleri	Gut	Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Gebelik
-blokerler	Astım A-V blok (2. veya 3. derece)	Periferik arter hastalığı Metabolik sendrom Glukoz intoleransı Sporcular ve fiziksel olarak aktif hastalar Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
Kalsiyum antagonistleri (dihidropridinler)		Taşıaritmiler Kalp yetersizliği
Kalsiyum antagonistleri (verapamil, diltiazem)	A-V blok (2. veya 3. derece) Kalp yetersizliği	
ACE inhibitörleri	Gebelik Anjiyototik ödem Hiperkalemi İki taraflı renal arter darlığı	
Anjiyotensin reseptör antagonistleri	Gebelik Hiperkalemi İki taraflı renal arter darlığı	
Diüretikler (antialdosteron)	Böbrek yetersizliği Hiperkalemi	

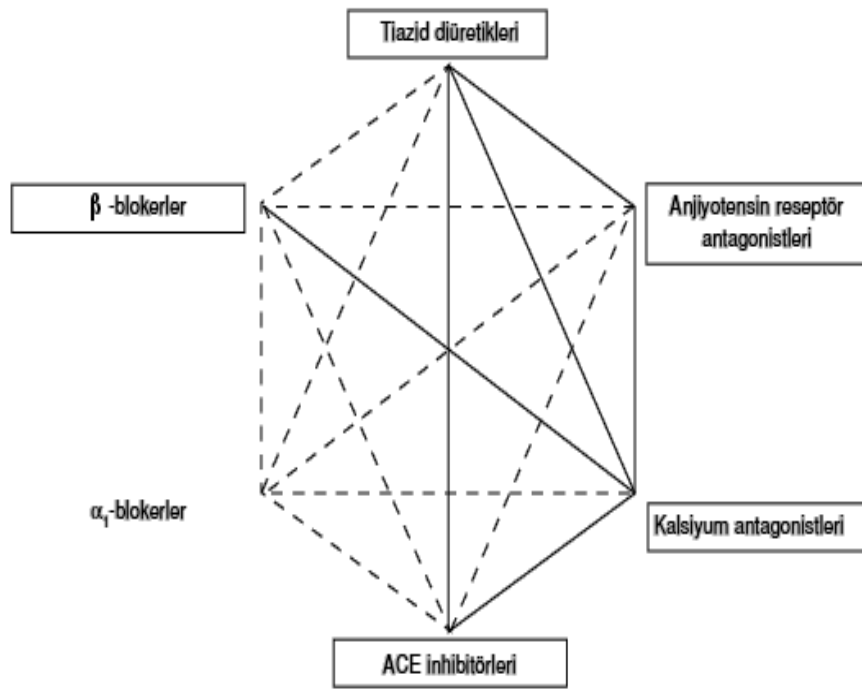
Çoğu çalışmada, iki veya daha fazla sayıda ilaç kombinasyonu, KB'nı etkili şekilde düşürmek ve önceden belirlenen hedefe erişmek için en yaygın şekilde kullanılan tedavi

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 (88).



Şekil 2.7. Tekli tedavi ve kombinasyon tedavisi seçimi (85)

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. Aşağıda iki ilaçlı kombinasyonların etkili olduğu ve iyi tolere edildiği belirlenmiş ve rastgele yöntemli etkinlik çalışmalarında olumlu sonuçlar alınmıştır. Kalın çizgilerle belirtilen kombinasyonlar daha çok önerilmektedir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Bazı antihipertansif ilaç sınıfları arasındaki olası kombinasyonlar (Hipertansif topluluk genelinde tercih edilen kombinasyonlar kalın çizgilerle gösterilmiştir. Resimde, kontrollü girişim çalışmalarında yararlı olduğu kanıtlanmış ilaç sınıfları görülmektedir (85).

İki ilaçlı kombinasyonlar'ın 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 (85). Ayrıca Semptatik aktivitenin etkinliğinin azaltılması antihipertansif tedavide ana hedeflerden biri olmalıdır. Sempato-humoral sistemi göz ardı eden bir antihipertansif tedavi eksik kalacaktır (39).

2.2. Ekokardiyografi

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 (90). 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 (89).

2.2.1. M-mod ekokardiyografi:

Kalp dokusunun ultrasonografisi olarak tanımlanabilmektedir. 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 (89).

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 (91). İki boyutlu ekokardiyografi sol ventrikül ve çevresini birçok düzlemde görüntüleyebildiğinden odacık hacimlerinin ve EF'nun hesaplanması konusunda M-mod ekokardiyografiden belirgin olarak daha üstündür (92).

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 (91). Kan akımını temsil edebilecek en iyi yansıtıcı nesnelere olarak 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 (93, 94).

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. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden 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 (95).

2. Pw doku Doppler: Sample volum miyokarda 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 volumün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir (95). Çalışmamızda da doku Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlar değerlendirilmiştir.

2.2.5. Egzersiz ekokardiyografi

Egzersiz ekokardiyografi, KAH tanısı, miyokard canlılığının değerlendirilmesi, MI sonrası prognoz belirlenmesi, non-kardiyak cerrahi öncesi değerlendirmede risk belirlenmesi, özellikle SV sistolik fonksiyonları bozuk ve/veya düşük basınç gradiyenti olan hastalarda aort darlığının fonksiyonel değerlendirilmesi, HKMP'de egzersiz ile SV çıkış yolundaki gradiyentin ölçülmesi, dilate kardiyomiyopatide 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: fizyolojik egzersiz (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 öngörmeye faydalı bilgiler verebilmektedir. Özellikle fizyolojik egzersiz yöntemlerinin kullanımı ekokardiyografi açısından daha değerlidir.

2.2.6. Plazma NE düzeyleri

KB düzenlenmesi ve HT ilişkili komplikasyonların gelişiminde sempatik aşırı aktivitenin ve katekolaminlerin önemi bilinmektedir. İnsandaki sempatik sinir sistemi aktivasyonunun en iyi göstergelerinden biri plazma NE düzeyi ölçümüdür. Serebral dokunun hipotalamus bölgesinden salınan NE, dokularda farklı bir dağılım göstermektedir. NE'in özellikle kardiyak doku, renal doku, serebral doku ve kan damarlarında belirgin dağılım gösterdiği bilinmektedir. Özellikle genç esansiyel hipertansiflerde ve A tipi kişiliğe sahip insanlarda plazma NE seviyelerinin yüksek olduğu aşıkardır. Bu nedenle esansiyel HT hastalarında ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi değerlendirmelerine ek olarak plazma NE düzeylerinin değerlendirilmesi çok önemlidir. Plazma katekolamin düzeyleri değerlendirilirken hastaların ilaç kullanımı, madde kullanımı ve katekolamin düzeylerini etkileyebilecek hastalığının olup olmadığı dikkatle değerlendirilmelidir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta alımı

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine Şubat 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında başvuran hastalardan seçilen ve yeni HT tanısı alan gönüllü 40 hastayı çalışmaya aldık. Hastaların rutin fizik muayene, boy ve vücut ağırlığı ölçümü, KB ölçümü, rutin biyokimyasal testler, elektrokardiyografi ve temel ekokardiyografi tetkiklerini yaptık. Hastalardan dinlenme ve egzersiz sırasında kan alınarak plazma NE düzeylerini inceledik. Hastalara dinlenme ve egzersiz sırasında (bisiklet ergometri) doku Doppler ekokardiyografi yaptık. 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrasında doku Doppler ekokardiyografi parametrelerini ve plazma NE seviyelerini tekrar değerlendirdik.

Tüm hastalara çalışma hakkında detaylı bilgi verilmiş olup, hastaların yazılı olurları alınmıştır.

3.2. Dışlama kriterleri

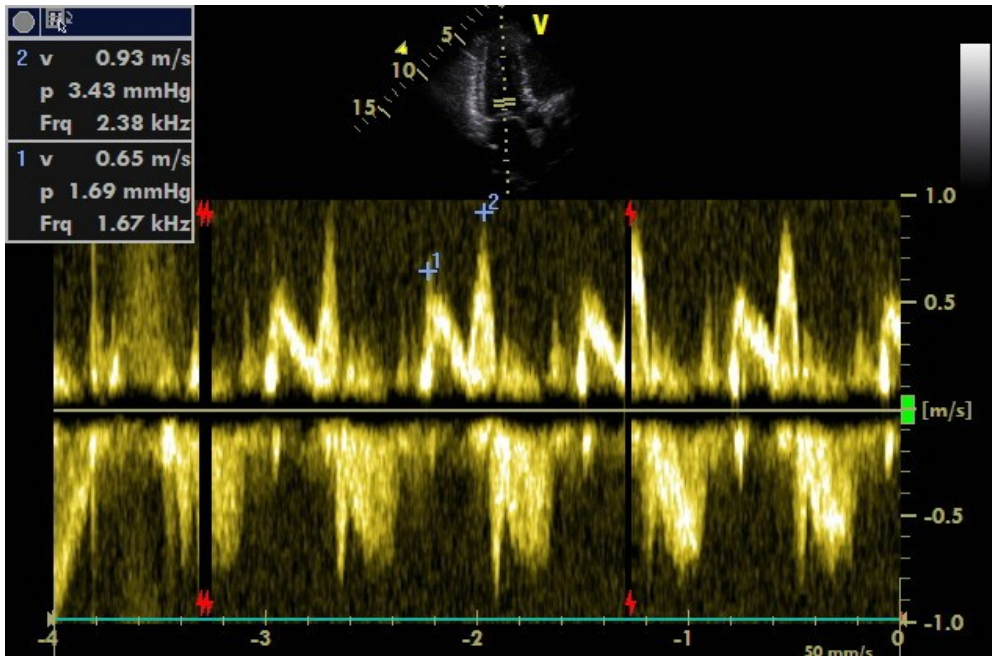
Kontrolsüz HT, Atrial fibrilasyon, KKY, HKMP, KAH, kalp kapak hastalığı, kapak hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyon varlığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, geçirilmiş kardiyovasküler cerrahi, kollajen doku hastalıkları, glikojen depo hastalıkları, feokromasitoma, renal ve adrenal bez hastalıkları, kas distrofisi, bisiklet egzersizini engelleyebilecek ortopedik problemi olan ve katekolamin düzeylerini etkileyecek ilaç veya madde kullanımı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

3.3. Ekokardiyografik değerlendirme

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. 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. 2 boyutlu B-mod görüntülerden SA boyutu,

bölgesel duvar hareket bozukluğu, SVH gibi parametreler değerlendirilmiştir. EKG kayıtları ile birlikte SV boyutları, sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ) ve sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSC), interventriküler septum (İVS) ve SV arka duvar (AD) ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle elde edilmiştir. SV volümleri Teichholz's formülü kullanılarak hesaplanmıştır (96). SVK, Devereux ve arkadaşlarının tanımlandığı şekilde hesaplanmış olup, SVK'nin vücut yüzey alanına bölünmesiyle SVKİ hesaplanmış ve Amerikan Ekokardiyografi Derneği ölçümleri kullanılarak tahmin edilmiştir. $SVK = [1.04 \times (IVS + SVDSC + Pd)^3 - (SVDSC)^3 - 13,6]$ formülü ile değerlendirilmiştir (97).

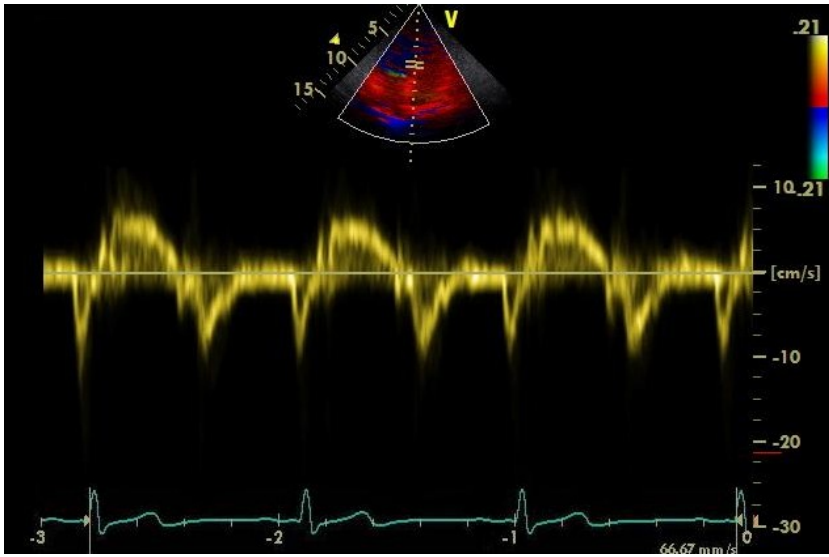
SVKİ normal değerleri kadınlarda ortalama $76 \pm 18 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $93 \pm 22 \text{ g/m}^2$ 'dir. SVKİ'nin kadınlarda $>110 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $>134 \text{ g/m}^2$ olması halinde, hastalarda SVH tanımlanmıştır (97). SV duvar hareketleri hasta sol semilateral pozisyonda standart 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 erken diyastolik dolunun zirve hızı (E), atriyal kontraksiyondaki geç dolun (A), E/A oranı ve E dalgasının yavaşlama zamanı (EDEC) değerlendirilmiştir (Şekil 3.1).



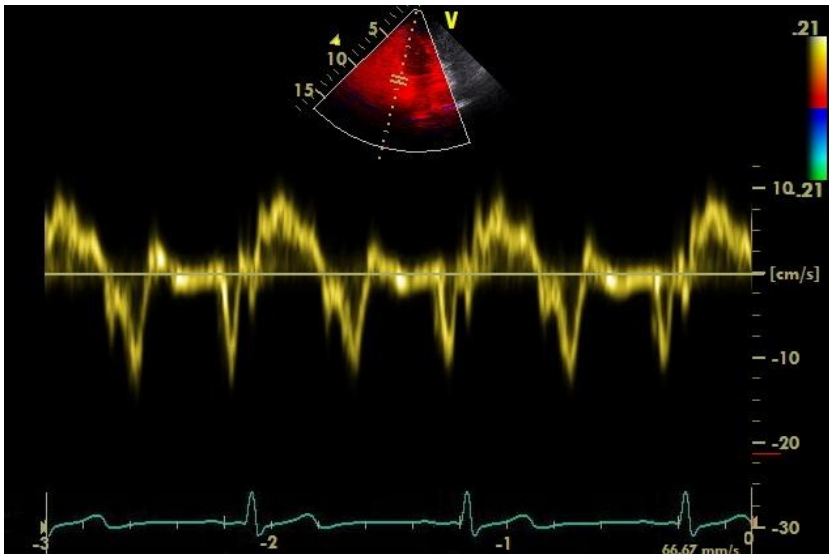
Şekil 3.1. Transmitral akım örneğinden mitral E, mitral A velositeleri, E/A oranı.

Doku Doppler görüntüleme, yeni ve standart ekokardiyografik görüntüleme tekniğine ek olarak kullanılır. Pw 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. Pw doku Doppler ölçümleri apikal 4 boşluk pencereden bazal septal bölge lateral mitral annular bölgede 5 mm örneklem hacmi kullanılarak elde edilmiştir. Pw doku Doppler ekokardiyografide; sistolik miyokardiyal hızlar (Sm, Sa), erken diyastolik (Em, Ea) ve geç diyastolik (Am, Aa) miyokardiyal hızlar ve miyokardiyal kasılma ve gevşeme zamanları (İVKZ, KZ, İVGZ) ve E/Em oranını içeren ölçümler yapılmıştır (Şekil 3.2 ve 3.3). Ayrıca İVKZ ile İVGZ toplamının, KZ'na bölünmesiyle hesaplanan ve bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerdendirilmesinde kullanılan MPI (117), bazal septal bölge ve lateral mitral annuler bölgeden değerdendirilmiştir.



Şekil 3.2. Bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme



Şekil 3.3. Lateral mitral annuler bölge Pw doku Doppler görüntüleme

Egzersiz ekokardiyografi için fizyolojik egzersiz yöntemi olan supin pozisyonda bisiklet ergometri kullanılmıştır. Elektrokardiyografi ve KB monitorizasyonu yapılarak submaksimal egzersizde olguların KH 100 atım/dk'nın üzerinde (98) iken 2 boyutlu ekokardiyografi ile duvar hareketleri değerlendirilmiştir; Pw Doppler ile transmitral akım hızları (mitral E ve mitral A), Pw doku Doppler ekokardiyografi tekniği ile de bazal septal ve lateral mitral annular bölge miyokardiyal sistolik ve diyastolik dalga hızlarıyla, İVKZ, KZ, İVGZ ve E/Em oranını içeren ölçümler yapılmıştır.

3.4. Plazma NE düzeyi

Hastaların herbirinden heparinli tüpe dinlenim ve egzersiz sırasında yaklaşık 5'er cc kan örneği alınarak 2500 devirde 10 dakika santrifüj edilmiştir. Elde edilen yaklaşık 3'er cc plazma örneğinden plazma NE düzeyleri ölçülmüştür. Plazma NE düzeyinin yetişkinlerde kit referans aralığı 120-680 pg/ml olup, plazma NE düzeyi ölçümü, Agilent marka HPLC (high performance liquid chromatography) cihazı ve Agilent marka elektrokimyasal 3'lü dedektör kullanılarak yapılmıştır. 6 aylık Olmesartan tedavisi sonrasında aynı işlemler tekrar edilerek değerlendirme yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 (Statistical Package for Social Sciences-SPSS, Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilirken, sayısal değişkenler aritmetik ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak gösterildi. Ölçümlerle elde edilen özellikler yönünden farkın önemliliği Student's t testi kullanılarak incelenmiştir. Sürekli değişkenler arasında doğrusal ilişkinin olup olmadığı Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ise independent sample t test kullanılmıştır. P değerinin $<0,05$ olması durumunda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı, <0.001 olması halinde sonuçlar belirgin derecede anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

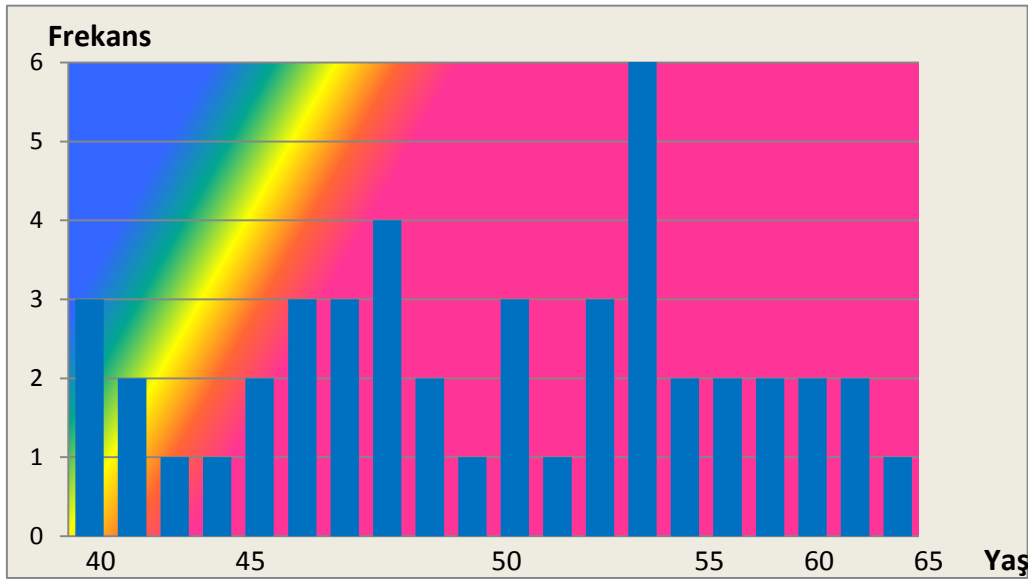
4.1 Hastaların demografik ve klinik Özellikleri

Şubat 2010 ve Ocak 2011 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 4.1’ de belirtilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=40
Yaş (yıl)	52±10
Cinsiyet (Kadın/Erkek) (%)	22/18 (55/45)
Vücut ağırlığı (kg)	88±12
Boy (cm)	164±9
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	31±5
SKB (mmHg)	148±7
DKB (mmHg)	91±6
KH (atım/dk)	78±8

Çalışmaya dahil edilen hastaların 22’si kadın (%55), 18’i erkek (%55) idi. Hastaların ortalama yaşı 52±10 olup, yaş dağılımları şekil 4.1’de verilmiştir. Hastaların ortalama VKİ 31±5 kg/m² olup, %48 inde obezite (VKİ ≥30 kg/m²) mevcuttu. Dinlenme ortalama SKB 148±7 mmHg, ortalama DKB 91±6 mmHg ve ortalama KH 78±8 atım/dk idi. Çalışmaya alınan hastaların tümü yeni tanı evre-1-2 HT idi. Önceden ilaç veya madde kullanım öyküsü olmayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

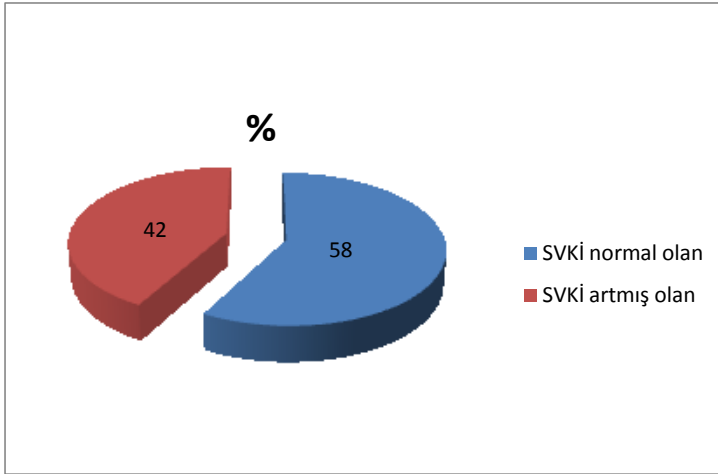


Şekil 4.1. Hastaların yaş dağılımı

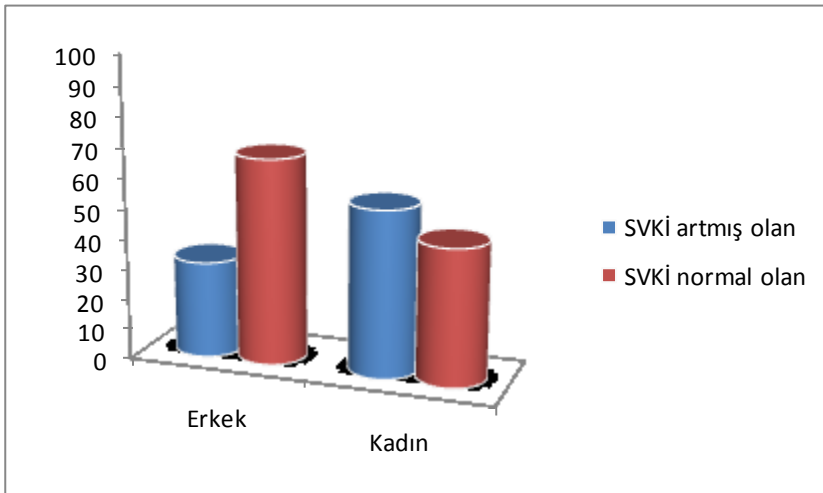
4.2. Hastaların temel ekokardiyografik inceleme sonuçları

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları tablo 4.2'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama SA çapı $3,3\pm 0,3$ cm olarak saptandı. Ortalama SVSSÇ ve ortalama SVDSÇ çapları sırasıyla $2,8\pm 0,3$ cm, $4,7\pm 0,4$ cm idi. Ortalama İVS ve AD kalınlıkları ise sırasıyla $1,08\pm 0,1$ ve $1,0\pm 0,1$ cm ölçüldü. Sistolik disfonksiyonu olmadığı bilinen hastaların, ortalama EF % 66 ± 3 ve ortalama fraksiyonel kısalma değeri (FS) % 39 ± 4 olup tüm değerler normal sınırlar içerisindeydi.

Miyokard hipertrofisinin en önemli göstergelerinden biri olan ortalama SVK ve SVKİ sırasıyla kadınlarda, 244 ± 40 gr/ m² ve 129 ± 24 gr/m², erkeklerde ise sırasıyla 254 ± 35 gr/m² ve 130 ± 23 gr/m² olarak hesaplandı. Hastaların yaklaşık olarak %42'sinde Deveraux formülüne göre SVKİ artmış idi. Kadınların %55'inde SVKİ > 110 gr/m² iken, erkeklerin %32'sinde SVKİ > 134 gr/m² idi (Şekil 4.2 ve şekil 4.3). Hastaların dinlenme halindeki Pw Dopplerde ortalama mitral E, mitral A velositeleri ve EDEC değerleri sırasıyla $0,7\pm 0,2$, $0,7\pm 0,2$ ve 210 ± 43 olarak tespit edildi. Hastaların dinlenme halindeki E/A oranı ve E/Em oranı sırasıyla $0,9\pm 0,3$ ve $0,08\pm 0,02$ olarak değerlendirildi.



Şekil 4.2. Hastalardaki normal ve artmış SVKİ oranları



Şekil 4.3. Hastalarda cinsiyete göre SVKİ dağılımı

Tablo 4.2. Hastalara ait temel ekokardiyografik inceleme sonuçları

<u>Değişkenler</u>	<u>n=40</u>
SA çapı (cm)	3,3±0,3
SVSSÇ (cm)	2,9±0,4
SVDSÇ (cm)	4,7±0,4
IVS (cm)	1,1±0,1
Pd (cm)	1,0±0,1
EF (%)	66±3

FS (%)	39±4
SVK (gr)	
Kadın	244±40
Erkek	254±35
SVKI (gr/m ²)	
Kadın	129±24
Erkek	130±23
Mitral E (m/s)	0,7±0,2
Mitral A (m/s)	0,7±0,2
EDEC (ms)	210±43
E/A	0,9±0,3
E/Em	0,08±0,02

4.3. Hastaların dinlenme ve egzersiz doku Doppler ekokardiyografi sonuçları

Esansiyel HT’u olan hastaların dinlenme ve fizyolojik egzersiz sırasındaki KB, KH ve Pw Doppler ve Pw doku Doppler ekokardiyografik parametreleri tablo 4.3’te verilmiştir. Hastaların ortalama SKB değeri dinlenme sırasında 148±13 mmHg iken, egzersiz sırasında 154±18 mmHg’ya yükselmiştir ($p<0.001$), ortalama DKB ise 88±13 mmHg’dan 92±14mmHg’ya yükselmiştir ($p<0.05$). Egzersiz ile hastaların KH, mitral E ve mitral A velositeleri anlamlı derecede artış gösterirken, EDEC anlamlı derecede azalmıştır. Egzersiz ile hastalardaki E/Em oranı anlamlı derecede artarken, E/A oranında anlamlı değişim görülmemiştir.

Tablo 4.3. Hastaların dinlenme ve egzersiz sırasındaki KB, KH ve Doppler ve doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinin karşılaştırılması

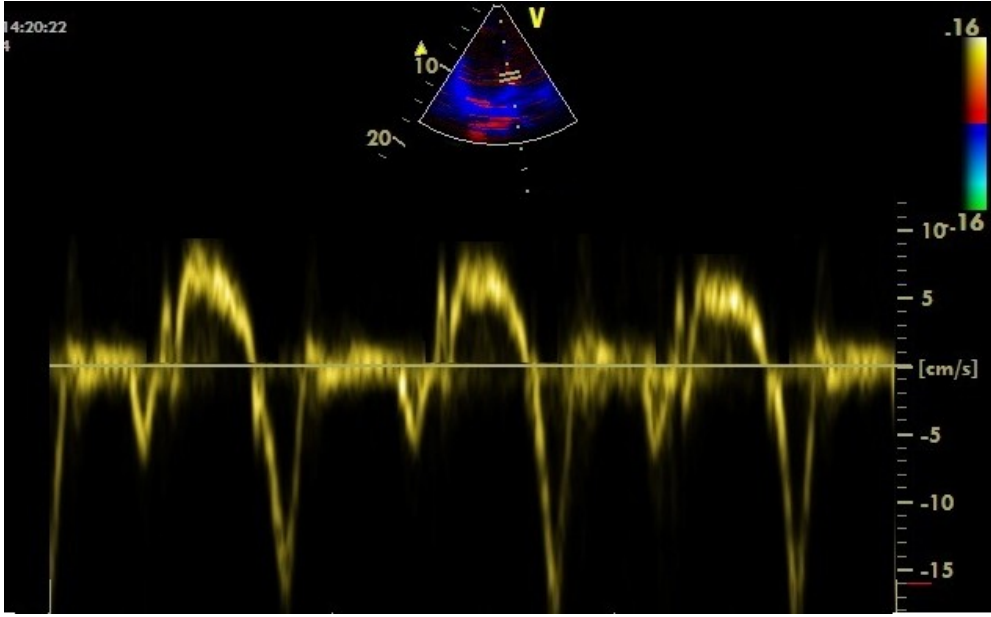
<u>Değişkenler</u>	<u>Dinlenme</u>	<u>Egzersiz</u>	<u>p değeri</u>
SKB (mmHg)	149±6	158±11	<0.001**
DKB (mmHg)	91±6	94±10	<0.05*
KH (atım/dk)	77±8	107±8	<0.001**
Mitral E (m/s)	0.7±0.2	0.8±0.2	<0.05*

Mitral A (m/s)	0.6±0.1	0.8±0.2	<0.001*
EDEC (msn)	211±43	189±53	<0.05*
E/Em	0.08±0.02	0.09±0.04	<0.05*
Sm (cm/s)	7.9±1,7	9.2±2.2	<0.001**
Em (cm/s)	7.6±1.7	10.0±3.0	<0.001**
Am (cm/s)	8.8±1.8	10.0±2.7	<0.05*
Septal İVKZ (ms)	61±13	49±10	<0.001**
Septal KZ (ms)	292±24	259±25	<0.001**
Septal İVGZ (ms)	73±18	53±12	<0.001**
Sa (cm/s)	9.3±1.9	10.9±2.3	<0.001**
Ea (cm/s)	10.4±2.8	11.9±3.2	<0.001**
Aa (cm/s)	9.6±2.4	10.6±2.9	<0.05*
Lateral İVKZ (ms)	62±16	53±14	<0.001**
Lateral KZ (ms)	293±33	267±31	<0.001**
Lateral İVGZ (ms)	60±19	53±18	<0.05*

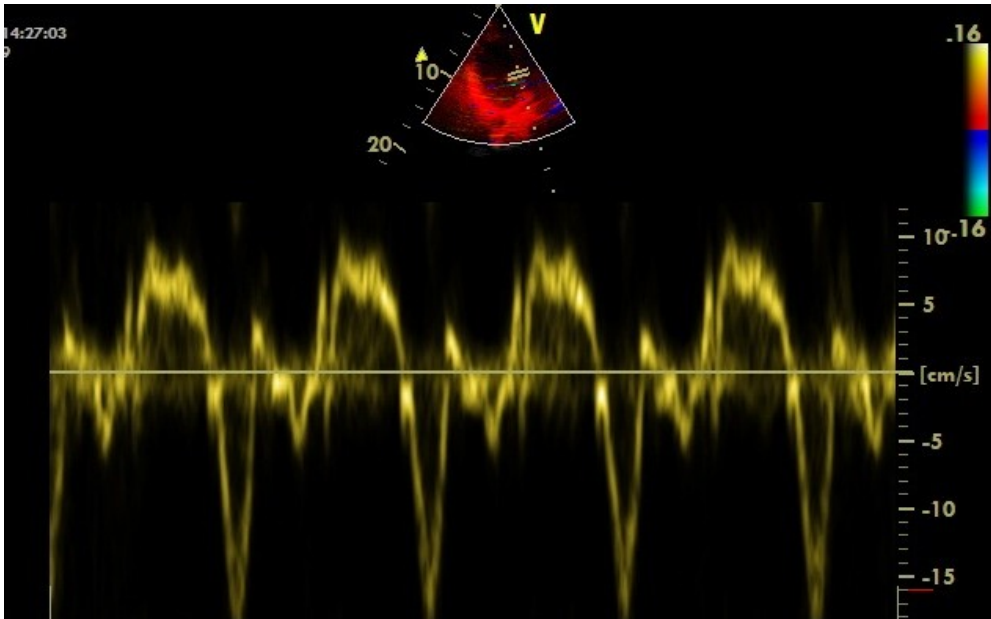
*İstatistiksel olarak anlamlı

**İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı

Hastaların dinlenim ve egzersiz sırasında Pw doku Doppler görüntülerinden elde edilen verilere göre ortalama Sm değeri 7,9±1,7 cm/s'den 9,2±2,2 cm/s'ye, Sa değeri 9,3±1,9 cm/s'den 10,9±2,3 cm/s'ye yükselmiştir (p<0.001). Em değeri 7,6±1,7 cm/s'den 10,0±3,0'a, Ea değeri 10,4±2,8 cm/s'den 11,9±3,2' cm/s'ye yükselmiştir (p<0.001). Am ve Aa değerlerinde dinlenim ve egzersiz sırasında yine anlamlı derecede artış görülmüştür (p<0.05). Septal İVKZ, 61±13 ms'den 49±10 ms'ye (p<0.001), septal KZ 292±24 ms'den 259±25 ms'ye (p<0.001), septal İVGZ 73±18 ms'den 53±12 ms'ye (p<0.001) düşmüştür. Lateral İVKZ 62±16 ms'den 53±14 ms'ye (p<0.001), lateral KZ 293±33 ms'den 267±31 ms'ye (p<0.001), lateral İVGZ 60±19 ms'den 53±18 ms'ye (p<0.05) düşmüştür.



Şekil 4.4. Dinlenme sırasında bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme



Şekil 4.5. Egzersiz sırasında bazal septal bölge Pw doku Doppler görüntüleme

4.4. Plazma NE düzeyi sonuçları

Hastalarda dinlenme halindeki ortalama plazma NE düzeyi 871 ± 115 pg/ml iken egzersiz sırasındaki ortalama plazma NE düzeyi 1110 ± 143 pg/ml olarak ölçülmüştür. Egzersiz sonrası plazma NE düzeyleri anlamlı derecede artış göstermiştir ($p < 0.001$). Dinlenme halinde kadınlardaki ortalama plazma NE düzeyi 944 ± 118 pg/ml iken, erkeklerde ortalama plazma NE düzeyi 805 ± 109 pg/ml idi. Kadınlardaki plazma NE düzeyleri hem dinlenme hem egzersiz sırasında erkeklerden anlamlı derecede yüksek idi.

4.5. Plazma NE düzeyi ile diğer parametrelerin ilişkisi

Dinlenme ve egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ve diğer parametrelerin ilişkisi tablo 4.4' te gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Dinlenme ve egzersiz sırasında plazma NE düzeyleri ile diğer parametrelerin ilişkisi

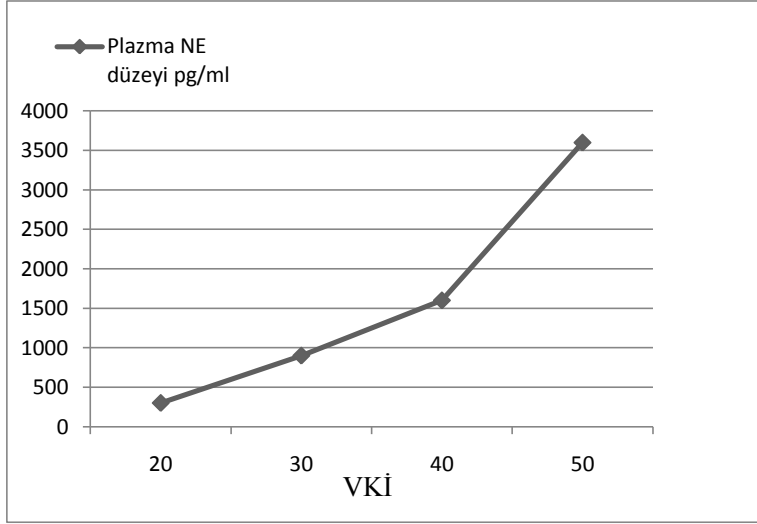
Değişkenler	Dinlenme plazma NE düzeyi		Egzersiz plazma NE düzeyi	
	r	p değeri	r	p değeri
Yas	0.176	>0.05	0.171	>0.05
VKİ	0.252	$<0.05^*$	0.234	$<0.05^*$
SKB	0.156	>0.05	0.78	>0.05
DKB	-0.178	>0.05	-0.063	>0.05
KH	0.289	$<0.05^*$	0.173	$<0.001^{**}$
EF	0.146	>0.05	0.154	>0.05
İVS	-0.078	>0.05	0.098	>0.05
SVDSÇ	0.346	$<0.05^*$	0.145	$<0.05^*$
SVSSÇ	0.124	>0.05	0.090	>0.05
SA çapı	0.181	$<0.05^*$	0.273	$<0.05^*$
SVK	0.367	$<0.05^*$	0.569	$<0.001^{**}$
SVKİ	0.446	$<0.05^*$	0.433	$<0.001^{**}$
Septal MPİ	0.197	>0.05	0.185	>0.05
E/A	0.139	>0.05	-0.095	>0.05
E/Em	0.156	>0.05	0.378	$<0.05^*$
Sm (cm/s)	-0,024	$<0.05^*$	0.315	$<0.05^*$

Em (cm/s)	-0.080	>0.05	0.339	<0.05*
Am (cm/s)	0.134	>0.05	0.108	>0.05
Septal İVKZ (ms)	0.175	>0.05	0.095	>0.05
Septal KZ (ms)	-0.213	>0.05	0.156	>0.05
Septal IVGZ (ms)	0.089	<0.05*	0.356	<0.05*
Sa	0.142	>0.05	0.087	>0.05
Ea	0.126	>0.05	0.112	>0.05
Aa	-0.112	>0.05	0.178	>0.05
Lateral İVKZ	0.034	>0.05	0.145	>0.05
Lateral KZ	0.106	>0.05	0.136	>0.05
Lateral IVGZ	-0.098	>0.05	0.099	>0.05

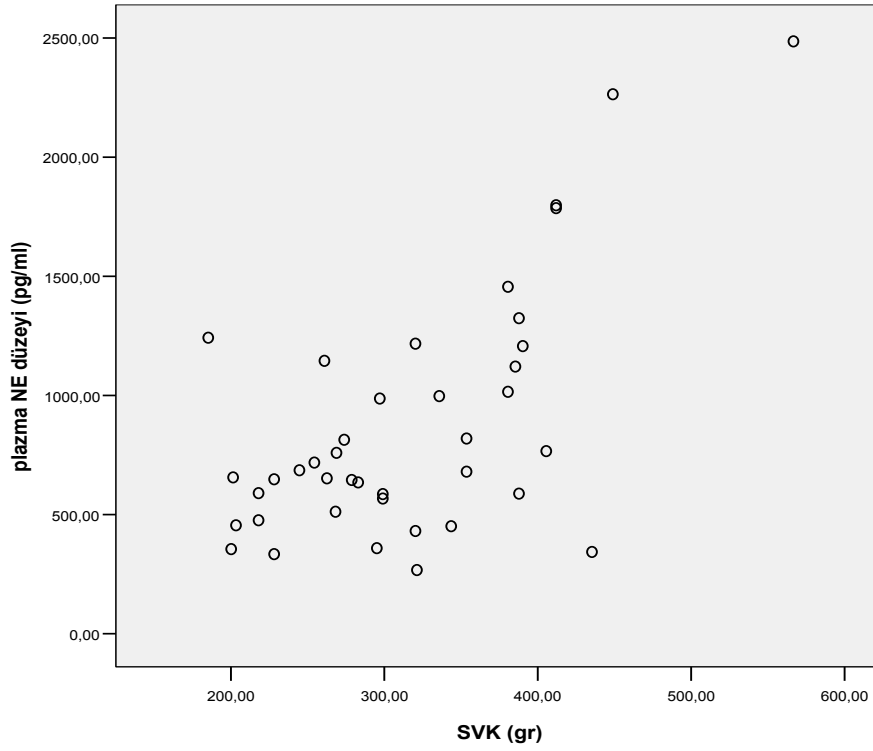
*İstatistiksel olarak anlamlı

**İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı

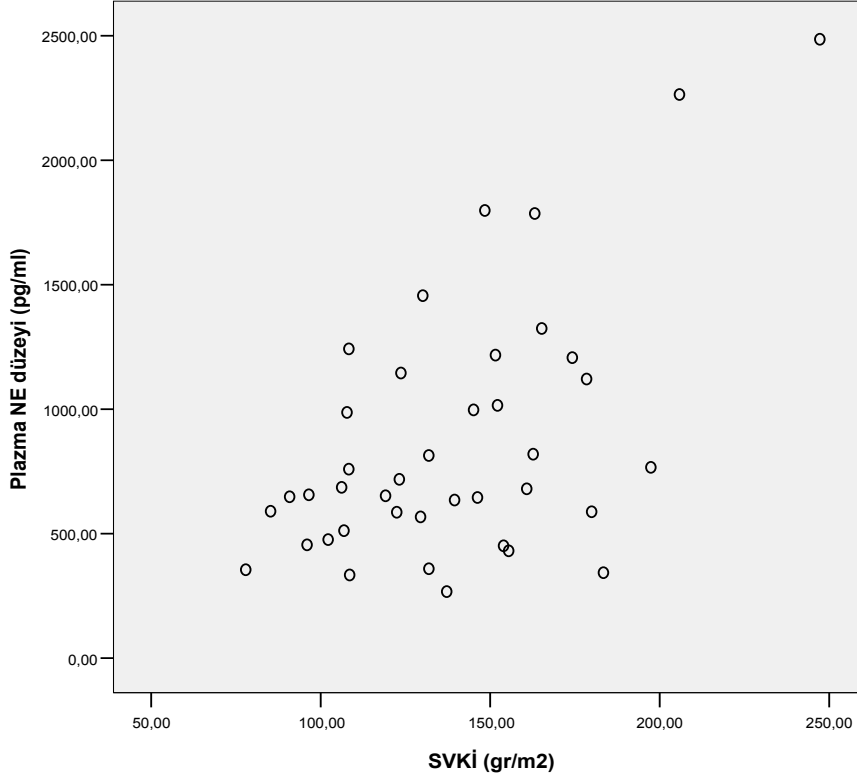
Hastaların dinlenim halinde elde edilen plazma NE düzeyi ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (şekil 4.6). Dinlenim halinde KH, SVK ve SVKİ ile plazma NE seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Yani VKİ, SVK ve SVKİ arasında anlamlı derecede bir ilişki olduğu görülmüştür (şekil 4.7 ve şekil 4.8) . Ancak dinlenim halinde plazma NE düzeyi ile SKB, DKB, EF, LA çapı, septal MPİ ve doku Doppler parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.



Şekil 4.6. Plazma NE düzeyi ve VKİ arasındaki ilişki

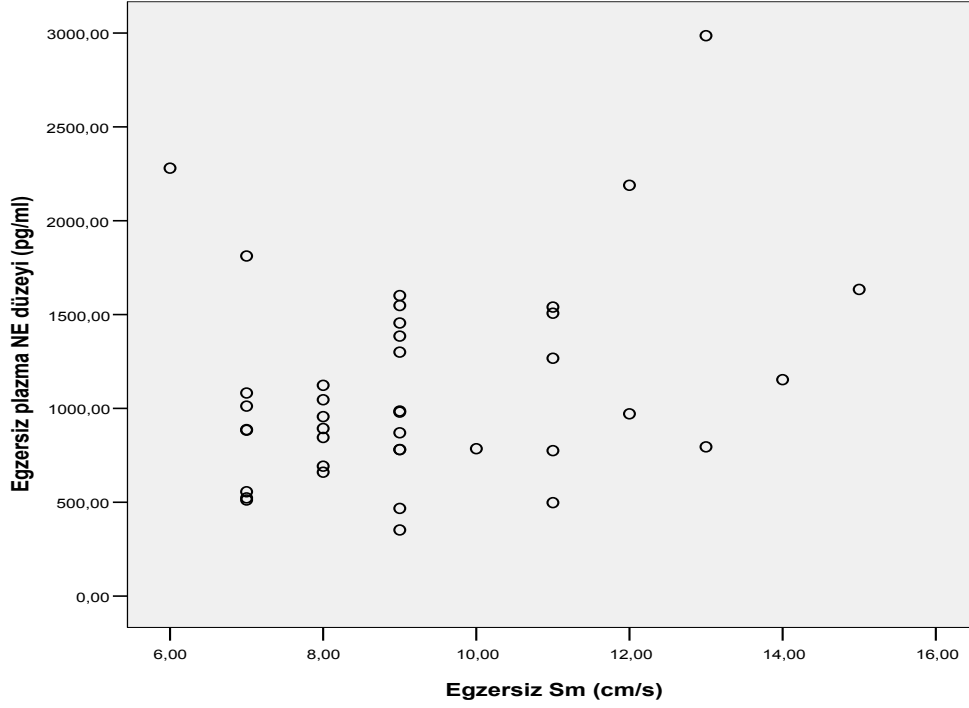


Şekil 4.7. Plazma NE düzeyi ile SVK arasındaki ilişki

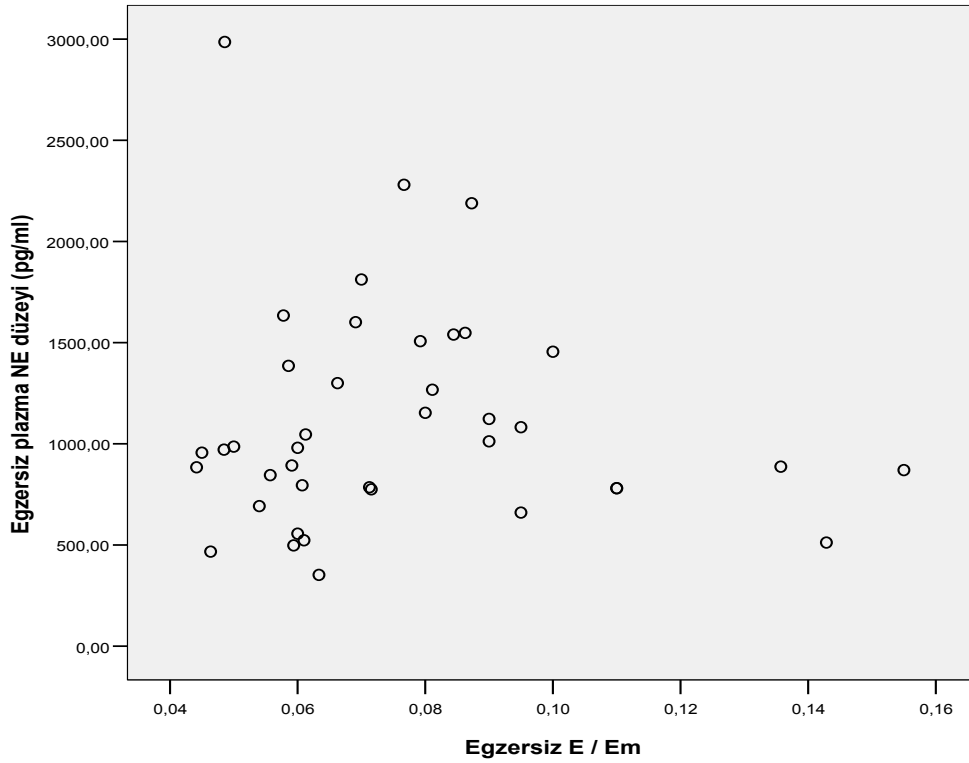


Şekil 4.8. Plazma NE düzeyi ile SVKİ arasındaki ilişki

Egzersiz sırasında ölçülen ortalama plazma NE düzeyi ile egzersiz doku Dopplerden elde edilen Sm velositesi ve E/Em arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Ancak egzersiz doku Doppler ekokardiyografide Em, Am, septal İVKZ, KZ ve İVGZ değerleri ile plazma NE düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktur. Ayrıca lateral mitral anuler bölgeden alınan Sa, Ea, Aa, lateral İVKZ, KZ, İVGZ değerleri ile plazma NE düzeyi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Dinlenim ve egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ile doku Doppler ekokardiyografik bazal septal bölge sistolik miyokardiyal hız (Sm) ve E/Em arasındaki ilişki şekil 4.9 ve şekil 4.10'da gösterilmiştir.



Şekil 4.9. Egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ve egzersiz Sm arasındaki ilişki



Şekil 4.10. Egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ve egzersiz E/Em arasındaki ilişki

4.6. Olmesartan tedavisi sonrası doppler ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografideki değişiklikler

Olmesartan tedavisi sonrası, dinlenme halinde hastaların SKB ve DKB'larına ek olarak KH'da anlamlı derecede azalmıştır. Tedavi sonrası EDEC, E/Em oranı, septal MPI, septal ve lateral IVGZ ve IVKZ anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca mitral E ve mitral A velositeleri, Sm, Em, Sa, Ea, septal ve lateral KZ tedavi sonrası anlamlı derecede artış göstermiştir. Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrasında Pw Doppler ve Pw doku Doppler ekokardiyografi ve plazma NE düzeyindeki değişiklikler tablo 4.5 te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Olmesartan tedavisi öncesi ile tedavi sonrasında dinlenme ve egzersiz KB, KH, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi parametrelerindeki değişiklikler

Değişkenler	Dinlenme			Egzersiz		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
SKB (mmHg)	149±6	139±8	<0.001**	158±11	154±7	<0.05*
DKB (mmHg)	92±6	83±7	<0.05*	94±11	91±8	<0.05*
KH (atım/dk)	77±8	75±5	<0.05*	107±8	88±9	<0.05*
Mitral E (m/s)	0,6±0,2	0,8±0,2	<0.001**	0,8±0,2	1,0±0,3	<0.001**
Mitral A (m/s)	0,6±0,1	0,8±0,2	<0.001**	0,8±0,2	0,9±0,2	<0.05*
EDEC (msn)	211±33	189±32	<0.05*	197±38	182±31	<0.05*
E/A	0,9±0,3	1,0±0,3	>0.05	1,0±0,3	1,1±0,3	>0.05
E/Em	0,08±0,02	0,06±0,01	<0.05*	0,08±0,03	0,05±0,02	<0.05*
Septal MPI	0,45±0,09	0,43±0,08	<0.05*	0,46±0,08	0,43±0,08	<0.001**
Sm (cm/s)	7,9±1,7	8,4±1,5	<0.05*	9,2±2,1	9,7±1,9	<0.05*
Em (cm/s)	7,6±1,7	8,0±1,4	<0.05*	10,1±3,0	10,4±2,7	<0.05*
Am (cm/s)	8,8±1,8	8,3±1,4	<0.05*	10,0±2,7	9,8±2,4	>0.05
Septal IVKZ (ms)	64±14	61±13	<0.05*	51±10	49±10	<0.05*
Septal KZ (ms)	292±24	297±19	<0.05*	259±25	265±24	<0.05*

Septal İVGZ (ms)	75±17	73±18	<0.05*	53±12	54±13	>0.05
Sa (cm/s)	9,1±1,9	9,5±1,7	<0.05*	9,3±1,9	9,5±1,7	<0.05*
Ea (cm/s)	10,4±2,8	11,0±2,1	<0.05*	10,4±2,8	11,0±2,1	<0.05*
Aa (cm/s)	9,6±2,4	9,0±2,2	<0.05*	9,6±2,4	9,8±2,2	>0.05
Lateral İVKZ (ms)	65±17	62±16	<0.05*	55±17	53±14	<0.05*
Lateral KZ (ms)	293±33	295±26	>0.05	255±26	267±31	<0.001**
Lateral İVGZ (ms)	64±13	60±14	<0.05*	56±12	53±11	<0.05*

**İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı

*İstatistiksel olarak anlamlı

Olmesartan tedavisi sonrası egzersiz sırasında da hastaların E/Em oranı, septal ve lateral İVGZ ve İVKZ anlamlı derecede azalmıştır. Ayrıca tedavi sonrasında hastalarda egzersiz mitral E, mitral A, Sm, Em, Sa, Ea velositleri ile septal ve lateral KZ değerleri anlamlı derecede artmıştır. Olmesartan tedavisi sonrası hastaların dinlenme ve egzersiz sırasında Pw doku Doppler görüntülerinden elde edilen verilere göre; dinlenme ortalama Sm değeri 7,9±1,7'den 8,9±1,5 cm/s'ye (p<0.05), Sa 9,1±1,9'dan 9,5±1,7'ye (p<0.05) yükselmiştir. Dinlenme ortalama Em 7,6±1,7'den 8,0±1,4'e (p<0.05), Ea 10,4±2,8'den 11,0±2,1'e (p<0.05) yükselmiştir. Dinlenme septal İVKZ 64±14 ms'den 61±13 ms'ye (p<0.05), septal İVGZ 75±17 ms'den 72±18 ms'ye (p<0.05) düşmüştür. Septal KZ 292±24 ms'den 297±19 ms'ye yükselmiştir (p<0.05). Lateral İVGZ'nin 64±13 ms'den 60±14 ms'ye (p<0.05), lateral İVKZ 65±17ms'den 62±16 ms'ye (p<0.05) düştüğü gözlemlenmiştir. Egzersiz sırasında da Pw doku Doppler parametrelerinde benzer değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir.

4.7. Olmesartan tedavisi sonrası plazma NE düzeyindeki değişiklikler

Olmesartan tedavisi sonrasında hem dinlenme hem egzersiz plazma NE düzeyleri anlamlı derecede azalmıştır (tablo 4.6 ve şekil 4.11). Dinlenme plazma NE düzeyi tedavi sonrası 871±115 pg/ml'den 766±104 pg/ml'ye düşmüştür (p<0.05). Egzersiz plazma NE düzeyinin tedavi sonrası 1110±143 pg/ml'den 951±113 pg/ml'ye düştüğü gözlemlenmiştir

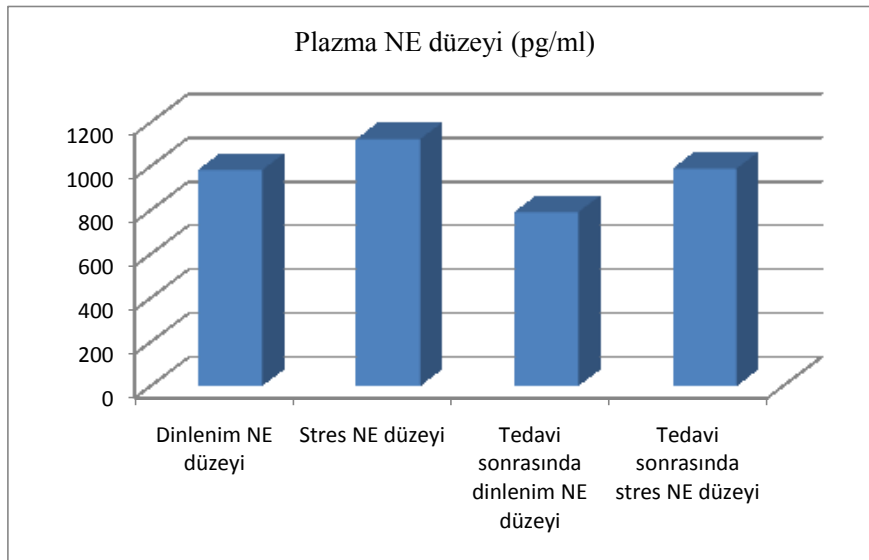
($p < 0.001$) (Tablo 4.6). Kadın cinsiyette plazma NE düzeylerinin daha yüksek olduğu ve tedavi sonrası düşme eğiliminin daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 4.12).

4.6. Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrasında plazma NE düzeyleri

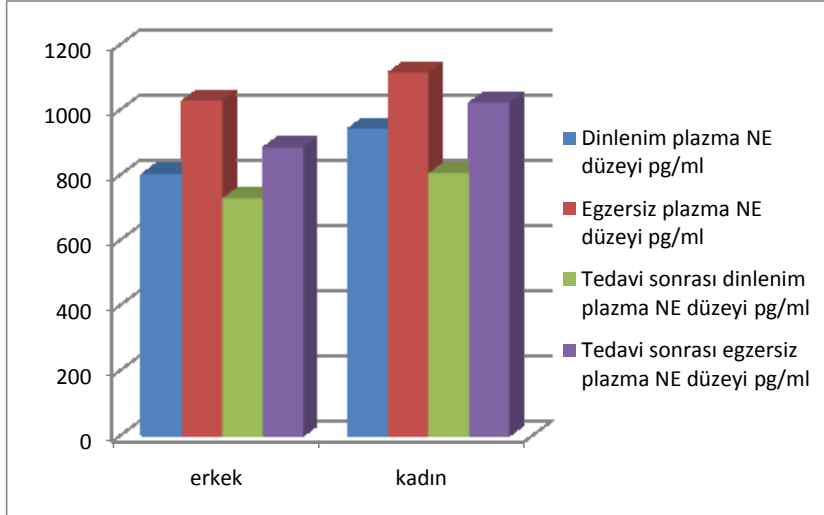
Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p değeri
Dinlenim plazma NE düzeyi (pg/ml)	871±115	766±104	<0.05*
Egzersiz plazma NE düzeyi (pg/ml)	1110±143	951±113	<0.001**

*İstatistiksel olarak anlamlı

**İstatistiksel olarak belirgin derecede anlamlı



Şekil 4.11. Olmesartan tedavisi öncesi ve sonrasında dinlenim ile egzersiz halinde ortalama plazma NE düzeyleri



Şekil 4.12. Cinsiyete göre tedavi öncesi ve sonrası ortalama plazma NE düzeyleri

Ayrıca egzersiz sırasında plazma NE düzeyi ile Pw doku Dopplerden elde edilen Sm, Em ve E/Em arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrasında da Sm ve Em velositelerinde anlamlı bir artış olurken E/Em oranının azaldığı, paralel olarak da plazma NE düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Egzersiz sırasındaki plazma NE düzeyi ile Pw doku Doppler incelemelerden elde edilen Am, Sa, Ea, Aa, septal ve lateral İVKZ, KZ, İVGZ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir.

5.TARTIŞMA

Esansiyel HT, SVK'ni arttırarak SVH'ne neden olan, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinen ve KY'ne neden olabilen bir hastalıktır. Kontrolsüz KB durumunda artan ön yükü telafi etmek için kalp kası hipertrofiye uğramaktadır, böylece bunun klinik yansıması olarak SVH gelişmektedir. SVH, esansiyel HT'un klinikte en sık gördüğümüz kardiyak komplikasyonu'dur. 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 (99). 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 gelişebilmektedir (76).

Hipertansif hastalarda kardiyak komplikasyonlar'ın (özellikle SVH) değerlendirilmesi için en çok başvurulan yöntem şüphesiz ekokardiyografidir. Geleneksel ekokardiyografik yöntemler ile SVH, diyastolik fonksiyon bozukluğu, diyastolik veya sistolik KY gibi komplikasyonlar'ın tanısı konulabilmektedir. Çalışmamızda SVH'nin en önemli göstergelerinden biri olan SVKİ'nin hastalarımızın önemli bir kısmında (%42) yüksek olduğu görülmüştür. SVK ve SVKİ'nin düşürülmesinin esansiyel HT hastalarında kardiyovasküler olay riskini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle esansiyel HT hastalarında SVK ve SVKİ'nin azaltılması tedavinin ana hedeflerinden biri olmalıdır. Çalışmamızda Olmesartan tedavisi sonrası yaptığımız değerlendirmede SVK ve SVKİ'nin tedavi sonrası anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Böylece tedavi ile esansiyel HT hastalarında SVH'nin ve ilişkili komplikasyonlar'ın önüne kısmen geçilmiş olunacaktır.

Geleneksel ekokardiyografiden farklı olarak Pw doku Doppler ekokardiyografi ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan yeni bir yöntemdir. Pw doku Doppler, miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlamaktadır. Bu yeni teknoloji sayesinde HT'un neden olduğu altta yatan kompleks fizyopatolojik ve histopatolojik mekanizmaların miyokardiyal doku düzeyinde etkilerini tespit edebilme şansı elde edilmektedir. Çalışmamızda dinlenim halinde Pw Doppler ve Pw doku Doppler ekokardiyografide elde edilen sistolik ve diyastolik miyokardiyal doku velositelerinde tedavi

sonrası anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür. Özellikle tedavi sonrasında Sm ve Em velositesinin artması, E/Em oranının azalması bu iyileşmenin göstergelerinden bazılarıdır.

Egzersiz ekokardiyografi ise klinik pratikte daha çok KAH tanısı ve miyokard canlılığının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. Egzersiz ekokardiyografi için farmakolojik egzersiz (dobutamin, dipiridamol, adenzin) veya fizyolojik egzersiz (post treadmill, supin bisiklet, upright bisiklet) kullanılabilir. SV'ün egzersize ve dobutamine verdiği cevap farklıdır. Dobutamin miyokard kontraksiyonunu artırırken periferik vazodilatasyon yapmaktadır. Ancak Dobutamin katekolamin düzeylerini dolayısıyla plazma NE düzeylerini etkileyecektir. Bu nedenlerle, farmakolojik egzersiz yerine daha fizyolojik olan bisiklet ergometrinin kullanılması daha doğru olacaktır (100).

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 (102). 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 Pw doku Doppler görüntüleme yöntemini kullanarak, esansiyel HT'lu hastalarda bölgesel miyokardiyal fonksiyonları değerlendirdiğimizde; egzersiz sonrasında mitral E, mitral A, E/Em, Sm, Em, Am, Sa, Ea ve Aa anlamlı derecede artmıştır. Egzersizle birlikte KH'ı artışına bağlı olarak septal ve lateral İVKZ, KZ, İVGZ değerleri anlamlı derecede azalmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda doku Doppler görüntülemesinde Sm ve Sa velositesinin direkt miyokardiyal kontraktilite ilişkili olduğu ve kontraktilite değerlendirilmesinde SV EF'dan daha etkin olabileceği bildirilmiştir (110). Çalışmamızda Olmesartan tedavisi sonrası egzersiz Sm velositesinin belirgin derecede arttığı ve egzersiz E/Em oranının belirgin derecede azaldığı görülmüştür. Aynı zamanda septal ve lateral İVGZ ve İVKZ'nin belirgin derecede azaldığı ve KZ'nin arttığı gözlemlenmiştir. Özetle Olmesartan tedavisi sonrası, ekokardiyografik değerlendirmelerde hem dinlenim hem

egzersiz sistolik-diyastolik miyokardiyal doku velositelerinde ve kasılma-gevşeme zamanlarında anlamlı bir iyileşme olduğu görülmüştür.

Ekokardiyografi parametrelerdeki değişikliklere ek olarak çalışmamızda plazma katekolamin düzeylerinin dinlenme, egzersiz ve Olmesartan tedavisi sonrası değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Primer HT'ü olan hastaların %27-30 unda da plazma katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (40). Eksperimental kanıtlar ve küçük ölçekli çalışmalar, katekolaminlerin, KB üzerinde belirgin derecede etkin olduğunu ve kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonlar'ın gelişiminde önemli rol aldığını göstermiştir. Özellikle erken hipertansif fazlarda sempatik adrenerjik faktörlerin daha etkin olduğu tespit edilmiştir (35). Ayrıca hipertansif hastalarda, sempatik aşırı aktivitenin aterojenik süreci ve insülin resistansını etkilediği bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı sempatik aşırı aktivitenin kontrol altına alınması antihipertansif tedavi için çok önemli bir noktadır (35). Araştırmacılar, köpek modellerinde utilize titre edilmiş NE infüzyonu sonrasında KB artışı olmasa dahi SVH'nin belirginleştiğini tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar, NE'in KB'ndan bağımsız olarak SV geometrisinde değişikliğe ve hipertrofiye sebep olduğunu ve SVH ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Julius, sempatik sinir sistemi ile SVH ilişkisinin KB'ndan bağımsız olduğunu ve kardiyak aritmi, ani ölüm, azalmış plazma volumü, artmış vasküler hipertrofi, hematokrit, platelet değişikliği, tromboz, koroner spazm, insülin rezistansı, dislipidemi ve KAH ile ilişkili olduğunu bulmuştur (40,101).

Plazma NE düzeyi gibi Ag-II de kardiyovasküler açıdan önemli bir maddedir. Ag-II, RAAS'de primer etkisi olan bir peptid olup, KB ve sıvı-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde anahtar rolü oynamaktadır. Ag-II nin AT₁ reseptörü kardiyovasküler etkilerin, vazokonstrüksiyonun, artmış tuz retansiyonunun, sıvı volumünün, aldosteron salınımının ve sempatik aktivitenin düzenlenmesinde görevlidir (107,108). ARB'leri, Ag-II'nin AT₁ reseptörünü bloke ederek SVH'nin gerilemesine, diyastolik fonksiyonların iyileşmesine, kardiyak aritmilerin azalmasına, renal fonksiyonların iyileşmesine büyük katkı sağlamaktadır. Ag-II'nin spesifik olarak blokajı su ve tuz atılımını artırıp, plazma volümünü ve selüler hipertrofiyi azaltmaktadır. Ayrıca ARB'leri kardiyovasküler ve serebrovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (12). Olmesartan molekülü AT₁ reseptörüne yüksek bir affinite ile bağlanan etkili bir ARB dır. Olmesartan gibi güçlü bir ARB olup, SVH gerilemesine neden olan antihipertansif ajanların plazma NE düzeylerine ne kadar etkili olduğu net olarak bilinmemektedir.

Ratlarda yapılan bir çalışmada, düşük konsantrasyonlarda ratlara enjekte edilen Olmesartanın direkt olarak nikotinerjik ve müskarinik kolinerjik reseptörlere etki ederek adrenal medulladan katekolamin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ca^{+2} regulasyonu ile ilişkili olan TRPM-4 (the transient receptor potential) geni; endotel hücresi, kalp hücresi, böbrek hücresi ve adrenal medullar kromaffin hücrelerinde belirgin etkili olup, kardiyovasküler sistem ile yakından ilişkilidir. TRPM-4 gen delesyonu olan rat modellerinde plazma NE ve Epinefrin seviyeleri ile artmış üriner katekolamin atılımı olduğu tespit edilmiştir. TRPM-4 gen delesyonu olan ratlarda KB ve KH'nın anlamlı derecede yüksek olduğu ve tedavinin bu ratlarda daha etkili olduğu görülmüştür (106). Olmesartan ratlarda aynı zamanda andrenomedullar kromaffin hücrelerdeki sitoplazmik kalsiyum deposundan Ca^{+2} salınımını inhibe ederek, katekolamin salınımını azalttığı gösterilmiştir. Ca^{+2} salınımının inhibe edilmesi de nörotransmitter üretiminin ve salınımının azalmasına neden olmaktadır (105). Çalışmamızda da Olmesartan'ın plazma NE düzeylerini düşürmedeki mekanizmalardan bazıları bunlar olabilir.

Von Euler, sempatik nörotransmitter olan NE ve ilişkili olarak artmış nöral tonajın esansiyel HT'da ana faktörlerden biri olduğunu ve tedavide ana hedeflerden biri olması gerektiğini belirtmiştir (40,101). NE, sempatik sinir sisteminin en önemli mediatörlerinden olduğu bilinmektedir. Von Euler 30 yıl önce primer hipertansif genç hastaların %30-40'ında artmış plazma NE düzeylerinin olduğunu tespit etmiştir. Esler, Miura ve Campese de plazma NE düzeyi ile plazma renin aktivitesinin ve Ag-II'nin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 1970 yılında Esler, primer hipertansiflerde utilize titre edilmiş NE infüzyonu sonrasında, NE dağılımının özellikle kalp, böbrek ve beyin subkortikal alanında olduğunu tespit etmiştir. Eide, primer HT da serebrospinal sıvıda (CSF) artmış NE olduğunu, Kolloch ve Miura da, plazma/CSF NE oranı artışının hipertansiflerde görüldüğünü bulmuşlardır. 1982 yılında Shkvatsabaya, Yurenev ve Davison, relaksasyon tedavisinin plazma NE düzeyi yüksek olan HT hastalarında etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Laragh, artmış plazma renin aktivitesi ile plazma NE düzeyinin artmış KB ve KAH ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Hsueh ve Hodis, artmış plazma NE düzeyinin insülin rezistansı, artmış SVK ve intimal medial hipertrofi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (101). Yüksek plazma NE düzeyi ve plazma renin aktivitesi özellikle aterosklerozlu veya diabetik hastalarda kardiyovasküler mortalite için bağımsız bir prediktördür. Bununla birlikte artmış plazma renin aktivitesinin düşürülmesi antihipertansif tedavide üzerinde yoğun durulması gereken noktalardan birisidir. Özellikle KAH ve DM olan yüksek riskli hastalarda plazma renin aktivitesinin ve plazma NE düzeylerinin düşürülmesi ana hedeflerden biri olmalıdır (109).

Çalışmamızda plazma NE düzeylerinin 6 aylık Olmesartan tedavisi ile anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Özellikle egzersiz sırasında artmış plazma NE düzeylerinin hipertansif hastalarda hem sistolik hem diyastolik miyokardial fonksiyonlara etkili olduğunu gözlemledik. Olmesartan tedavisi egzersiz sırasındaki plazma NE düzeyini, dinlenim halindekiinden daha çok düşürmüştür. Tedavi sonrasında 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, plazma NE düzeyinin düşürülmesinin vurgulanması açısından önemlidir. Çalışmamızda miyokardiyal kontraktile ile direkt ilişkili olan Sm velositesinin ve diyastolik disfonksiyon göstergelerinden Em velositesi ve E/Em oranının, plazma NE düzeyi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Esansiyel HT'u olan tüm hastalarda korelasyon analizi yapılarak plazma NE düzeyi ile ilişkili olabilecek parametreler incelendiğinde, plazma NE düzeyinin özellikle SVK ve SVKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği görülmüştür. SVKİ artmış olan esansiyel HT'lu hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre bölgesel miyokardiyal pik sistolik doku hızları açısından farklılık olup olmadığını değerlendirdiğimizde, dinlenim sırasında SVKİ artmış olan hastalarda, olmayanlara göre bazal septal bölgede miyokardiyal sistolik fonksiyonu gösteren Sm değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Egzersiz sırasında da Sm değerinin SVKİ artmış olanlarda daha anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi. Bu da bazal septal bölgenin HT'a sekonder gelişen SVH'inde ilk etkilenen bölge olduğunu göstermektedir (103). Bu nedenlerden dolayı SVK ve SVKİ'nin düşürülmesini sağlayacak antihipertansif tedavi rejimleri önemlidir. Ayrıca doku Doppler yöntemi ile tespit edilen Sm velositesi ve E/Em oranı ile plazma NE düzeyleri arasında ilişki olduğu görülmüştür.

LIFE çalışmasında da Losartan'ın SVK'ni azalttığı, ek olarak E/A oranını arttırdığı, EDEC'mı azalttığı, anormal relaksasyon paternini ve restriktif doku paternini geriletği bulunmuştur (113). Çalışmamızda Olmesartan tedavisi sonrasında Sm ve Em velositlerinin arttığı, E/Em oranının azaldığı, İVGZ ve İVKZ'nın azaldığı ve KZ'nın arttığı görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrası miyokardiyal sistolik ve diyastolik parametrelerinde anlamlı derece iyileşme olduğu gibi, plazma NE düzeylerinin de anlamlı derecede düştüğü görülmüştür. Özellikle egzersiz sırasındaki parametrelerin daha belirgin derecede iyileşmesi, artan plazma NE düzeylerinin düşürülmesi ile ilişkili olabilir. Egzersizle indüklenen miyokardiyal kontraktiletenin korunması antihipertansif tedavinin amaçlarından biri olmalıdır. Çok yakın bir tarihte egzersize bağlı kontraktile artışının hipertansiflerle

hipertansif kalp yetersizliđi olanların ayırımında kullanılabileceđi vurgulanmıřtır (104). Bu nedenle plazma NE seviyesinin dűřürűlmesi uezellikle egzersiz miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlarına olumlu katkı sađlayabilir ve hipertansif KY'ne gidiři azaltabilir.

5.1. 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. Aynı zamanda bisiklet ergometri sırasında kan örneği alınması karşılan zorluklardan bir tanesidir. Çalışmamızdaki kısıtlamalardan biri de Pw doku Dopplerinin açđ bağımlı olması ve muhtemel artefaktların varlığı idi. Ayrıca kalbin boşlukta bütűnsel hareketinin de bölgesel doku Doppler hızlarını etkileyip miyokardiyal fonksiyonların değerlendirmesini kısıtladığı söylenebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda hipertansif hastalarda dinlenme sırasında plazma NE düzeylerinin yüksek olduğu ve egzersiz sırasında da benzer oranda artış gösterdiği tespit edilmiştir. Olmesartan tedavisi sonrasında plazma NE düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü (özellikle egzersiz sırasında) görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrasında plazma NE düzeyindeki anlamlı düşüş ile birlikte miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda iyileşme olduğu görülmüştür. Tedavi sonrası, E/Em oranının azaldığı, Sm ve Em velositelerinin arttığı tespit edilmiştir. Ayrıca Sm velositesi, Em velositesi ve E/Em oranının plazma NE düzeyi ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda plazma NE düzeyleri ile VKİ, SVK ve SVKİ'nin de ilişkili olduğu ve özellikle SVKİ artıkça plazma NE düzeyinin arttığı görülmüştür. Olmesartan tedavisi sonrasında SVK ve SVKİ'nin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Sonuç olarak; esansiyel HT hastalarında Olmesartan tedavisi, plazma NE seviyelerini düşürmekle birlikte, SVK ile SVKİ'ni azaltmakta ve miyokardiyal doku velositelerine ve kasılma, gevşeme zamanlarına da olumlu yönde (Sm, Em velositelerini ve KZ'nı arttırmakta, E/Em oranını, İVGZ'nı ve İVKZ'nı azaltmakta) 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 2005.
3. Pickering G. Systemic arterial hypertension. In: Fishman AP, Richards DW, eds. Circulation of the blood: Men and Ideas. New York: Oxford University Press 1964; 487-541.
4. Messerli FH. This day 50 years ago. N Eng J Med 1995;332:1038-1039.
5. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. Am J Public Health Nations Health 1951;41(3):279-81.
6. 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;164:2126-2134.
7. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997;157:2413-2446
8. Guidelines Subcommittee of the World Health Organization: World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. J Hypertension 1999;17: 151-183
9. Kıрма C, Akcakoyun M, Esen AM. Relationship between endothelial function and coronary risk factors in patients with stable coronary artery disease. Circulation Journal 2007; 71(5):698-702
10. Liang HY, Cauduro SA, Pellikka PA. Comparison of usefulness of echocardiographic Doppler variables to left ventricular end-diastolic pressure in predicting future heart failure events. American Journal of Cardiology 2006;97(6):866-871
11. Mehta SK, Rame JE, Khera A. Left ventricular hypertrophy, subclinical atherosclerosis, and inflammation. Hypertension 2007;49(6):1385-1391
12. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. J Hum Hypertens 2000;1: 73-86.

13. Oparil S, Williams D, Chrysant SG, Marbury TC, Neutel J. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2001;3(5):283-91.
14. Vivencio Barrios, Carlos Escobar, Alberto Calderon and Michael Böhm. Blood pressure goal achievement with olmesartan medoxomil-based treatment: additional analysis of the OLMEBEST study. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5: 723-729.
15. Weir MR, Punzi HA, Flack JM, Stoakes KA, Chavanu KJ, Li W, Dubiel R. A randomized, double-blind, forced-titration study to compare olmesartan medoxomil versus losartan potassium in patients with stage 1 and 2 hypertension. *Postgrad Med.* 2011;123(1):80-7.
16. 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;53: 49-57.
17. Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, L. Goldman and D Auseillo Eds, Saunders. 2004;346-363.
18. Onat A, Şenocak M, Örnek E ve ark. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Taraması: 5. Hipertansiyon ve sigara içimi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1991; 19: 169-177.
19. Onat A, Dursunoğlu D, Sansoy V ve ark. Türk erişkinlerinde KBnda yeni eğilimler: TEKHARF çalışması 1990 ve 1995 verilerinin analizi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arş* 1996; 24: 73-81.
20. 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.
21. 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 PatentT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-1823.
22. 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;42: 1206-1252.

23. Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21: 1011-1053.
24. Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. *Tıpmad* 2005; 9: 15-19.
25. Braunwald: heart disease: a textbook cardiovascular medicine, 7th ed, W.B. Saunders Company 2005:445.
26. Biron P, Mongeau JG. Familial aggregation of blood pressure and its components. *Pediatr Clin North Am.* 1978;25(1):29-33.
27. 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.
28. 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.
29. Kayaalp SO. Antihipertansif ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji.* 9.baskı. Hacettepe-TAŞ 2000: 421- 459.
30. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77: 76-197.
31. 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;6: 763-777.
32. Rudd P, Osterberg LG. Hypertension: Context, Pathophysiology, and Management. *Textbook of Cardiovascular Medicine* (Topol EJ ed). 2nd edition. Lippincott Williams Wilkins 2002: 91-122.
33. McCarron DA, Reusser ME. Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr* 1999;18: 398-405.
34. 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;30: 1144-1149.
35. Grassi G, Mancia G. The role of the sympathetic nervous system in essential arterial hypertension and organ damage. *Ann Ital Med Int* 1995;10: 115-120.

36. Judy WJ, Watanabe AM, Murphy WR, Aprison BS, Yu PL. Sympathetic nerve activity and blood pressure in normotensive backcross rats genetically related to the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1979;1: 598-604.
37. 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;37: 101-110.
38. Emma C. Hart, Michael J. Joyner, B. Gunnar Wallin, Christopher P. Johnson, Timothy B. Curry, John H. Eisenach, Nisha Charkoudian. Age-Related Differences in the Sympathetic-Hemodynamic Balance in Men. *Hypertension* 2009;54: 127.
39. Mancia G, Di Rienzo M. Garssi G. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 3-8.
40. Julius S. *Clin Exp Hypertens* 1996;18: 305–321.
41. Arnljot Flaa, Håvard H. Mundal, Ivar Eide, Sverre Kjeldsen, Morten Rostrup. Sympathetic Activity and Cardiovascular Risk Factors in Young Men in the Low, Normal, and High Blood Pressure Ranges. *Hypertension* 2006;47: 396.
42. Ruohonen ST, Savontaus E, Rinne P, Rosmaninho-Salgado J, Cavadas C, Ruskoaho H, Koulu M, Pesonen U. Egzersiz-induced hypertension and increased sympathetic activity in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Neuroendocrinology* 2009;89(3): 351-60.
43. 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;24(12): 2409-16.
44. Lewandowski J, Abramczyk P, Dobosiewicz A, Bidiuk J, Sinski M, Gaciong Z. The effect of enalapril and telmisartan on clinical and biochemical indices of sympathetic activity in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens* 2008;30(5): 423-32.
45. Jay N. Cohn, M.D., and Gianni Tognoni, M.D. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* 2001; 345:1667-1675.
46. Esler M, Jennings G, Korner P, Willet I, Lambert G et al. Assessment of human sympathetic nervous system activity from measurements of norepinephrine turnover. *Hypertension* 1988;1: 3-20.

47. Pellizon OA, Beloscar JS, Mariani E. Adrenergic nervous system influences on the induction of ventricular tachycardia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7: 281-288.
48. Anderson KP. Sympathetic nervous system activity and ventricular tachyarrhythmias: recent advances. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8: 75-89.
49. Perlini S, Ferrero I, Palladini G, Tozzi R, Radaelli A, Busca G, Fogari R, Ferrari AU. Chronic sympathectomy improves survival and attenuates cardiac dysfunction in experimental pressure overload hypertrophy. *J Hypertension* 2003;21: 221-222.
50. M. Sinski, J. Levandowski, P. Abramczyk, K. Narkiewicz, Z. Gaciong. Why study sympathetic nervous system? *Journal of physiology and pharmacology* 2006; 57: 79-92.
51. Goldstein DS. Plasma catecholamines and essential hypertension: an analytical review. *Hypertension* 1983; 5: 86-99.
52. Julius S. Corcoran Lecture. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension. *Hypertension* 1993; 21: 886-893.
53. Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010; 23(10): 1052-60.
54. Vito M, Campese, Elaine Ku and Jeanie Park. Sympathetic Renal Innervation and Resistant Hypertension. *Int J Hypertens* 2011; 2011:6.
55. Ferrier C, Essler MD, Eisenhofer G, et al. Increased norepinephrine spillover into the jugular veins in essential hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 62-69.
56. 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.
57. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
58. 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;342:108.
59. Spence DJ, Zarnke KB. Stroke and Hypertension. Ed: Oparil S, Weber MA. In: *Hypertension*. 1th ed. Philadelphia: Saunders Co 2000; 277-286.
60. Meszaros I, Morocz J, Szilvi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. *Chest* 2000;117:1271-1278.

61. Erbel R, Alfonso F, Boileau C. Diagnosis and management of aortic dissection. *European Heart Journal* 2001; 22: 1642–1681.
62. Khoynezhad M.D, Konstadinos A, Plestis M.D. Managing Emergency Hypertension in Aortic Dissection and Aortic Aneurysm Surgery *Journal of Cardiac Surgery* 2006;21 (1): 3-7
63. Rehders T. Aortic dissection from aetiology to therapeutic management. *Medicine Journal* 2006;34 (8): 296–301.
64. Yagan N, Demirsoy E, Sönmez B. Akut Tip B Aort Disseksiyonunun Endovasküler Tedavisi: Olgu Sunumu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3: 355-357.
65. Spitalowitz S, Faubert PF, Porush JG. Chronic Renal Insufficiency In Hypertension: Slowing It's Progression. Ed: Oparil S, Weber MA. In: *Hypertension*. Ith Ed, Philadelphia: Saunders Co 2000; 286-296.
66. 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;364(10):907-17.
67. Vasan R, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine* 2001; 345 (18): 1291–1297.
68. Ramzi S. Cotran, Stanley L. Robbins, Vinay Kumar. *Temel Patoloji Basic Pathology*. Nobel Tıp Kitabevleri.7. Baskı 2002:294-298.
69. Gönül B, Koz M. *Sodeman's Fiziopatoloji: Endokrinoloji*. Adrenal Medulla. 2.Cilt. Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara–1991:1133–1136.
70. Levy D, Larson M, Vasan R. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275(20).
71. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156:1789-96.
72. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 3-9.
73. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994; 127: 906-913.
74. 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.

75. Nesbitt SD, Julius S, Leonard D. Is low-risk hypertension fact or fiction? cardiovascular risk profile in the TROPHY study. *Am J Hypertens* 2005;18: 980.

76. R.Martos, J. Baugh, M. Ledwidge. Diastolic Heart Failure. Evidence of increased myocardial collagen turnover linked to diastolic dysfunction. *Circulation* 2007;115:888.

77. Diez J, Panizo A, Gil MJ. Serum markers of collagen type -1 metabolism in spontaneously hypertensive rats: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996; 93: 1026.

78. 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; 110:1263.

79. 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;113:2089.

80. Lindsay MM, Maxwell P, Dunn FG. TIMP-1: a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002;40: 136.

81. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. fibrosis and Renin- angiotension-aldosterone system. *Circulation* 1991;83: 1849.

82. Yamazaki T, Komuro I, Kudoh S. Angiotensin II partly mediates mechanical Exercise-induced cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1995;77: 258.

83. Weber K.T. Sun Y. Guarda E. Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of hormones. *Hypertension* 1994; 23: 869.

84. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y. Roles of renin-angiotensin and endothelin systems in development of diastolic heart failure in hypertension. *Cardiovascular Research*. 2000;47: 274.

85. 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.

86. 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;21(6):1011-53.

87. 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;288(23): 2981-97.
88. 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;351:1755–1762.
89. Gök H. Klinik kardiyoloji. İkinci baskı. Ekokardiyografi, bölüm 8. 2002;123-153
90. Weyman AE, Arthur E. Principles and Practice of Echocardiography. 2th ed. USA, Lea and Febiger, 1994.
91. Isaz K, Thomson A, Ethovenot G. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64: 66-75.
92. DeMaria AN, Blanchard DG. Ekokardiyografi: In Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. Hurst' s The Heart. Türkçe 1. Baskı. 2002;343-460.
93. Nanda NC. Doppler Echocardiography. 2th ed. Pennsylvania, USA: Lea and Febiger, 1993.
94. Walton S, Leech G. An Introduction to Doppler Echocardiography. 1th ed, London: Current Medical Literature Ltd, 1994.
95. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic metod for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*, 2001;14: 1143-1152.
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;37: 7-11.
97. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57: 450-458.
98. 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;113: 2524-2533.
99. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334–341.

100. Nalbantgil S. Dobutamin Egzersiz ekokardiyografi ve dinamik sol ventrikül çıkış yolu gradiyenti. *Ana Kar Der* 2001;1: 146-147.
101. Julius S. The evidence for a pathophysiologic significance of the sympathetic overactivity in hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 1996;18 (3-4): 305-21.
102. 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;79: 1036-1042.
103. Destegül E. Düşük gradiyentli 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
104. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):410-408.
105. Hyo-Jeong Lim, Sang-Yong Kim and Dong-Yoon Lim. Inhibitory Effects of Olmesartan on Catecholamine Secretion from the Perfused Rat Adrenal Medulla. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010; 14(4): 241–248.
106. Ilka Mathar, Rudi Vennekens, Marcel Meissner, Frieder Kees, Gerry Van der Mieren, Juan E. Camacho Londoño et al. Increased catecholamine secretion contributes to hypertension in TRPM4-deficient mice. *J Clin Invest*. 2010; 120(9): 3267–3279.
107. Burnier M. Angiotensin II type 1 receptor blockers. *Circulation*. 2001;103(6):904-12.
108. 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; 334:1649-1655.
109. Verma S, Gupta M, Holmes DT, Xu L, Teoh H, Gupta S, Yusuf S, Lonn EM. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Eur Heart J*. 2011.
110. 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;298(5):1608-15.
111. Ferrario CM, Smith RD. Role of olmesartan in combination therapy in blood pressure control and vascular function. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6: 701-9.

112. 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*. 2010;48-51.
113. 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;144(6):1057-64.
114. Seematter G, Binnert C, Tappy L. Stress and metabolism. *Metab Syndr Relat Disord*. 2005;3(1):8-13.
115. Becker LC, Pepine CJ, Bonsall R, Cohen JD, Goldberg AD, Coghlan C, Stone PH, Forman S, Knatterud G, Sheps DS, Kaufmann PG. Left ventricular, peripheral vascular, and neurohumoral responses to mental stress in normal middle-aged men and women. Reference Group for the Psychophysiological Investigations of Myocardial Ischemia (PIMI) Study. *Circulation*. 1996;94(11):2768-77.
116. Türk Hipertansiyon İnsidans Çalışması. Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği, 2008.
117. 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;10: 169-78.

