

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ARTERYEL STİFNES VE EGZERSİZLE İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFNESS AND EXERCISE  
INDUCED HYPERTENSION**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif KURUMAHMUTOĞLU

TRABZON 2016

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ARTERYEL STİFNES VE EGZERSİZLE İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFNESS AND EXERCISE  
INDUCED HYPERTENSION**

Uzmanlık Tezi

Dr. Elif KURUMAHMUTOĞLU

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ

TRABZON 2016

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince iyi bir klinisyen ve akademisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan değerli öğretim üyelerimizden tez danışmanım Prof. Dr. Ömer GEDİKLİ'ye, Anabilim Dalı Başkan'ımız Prof. Dr. Merih KUTLU'ya ve kliniğimiz diğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE, Prof. Dr. Cihan ÖREM, Prof. Dr. Şahin KAPLAN, Doç. Dr. İsmet DURMUŞ, Doç. Dr. Abdulkadir KIRIŞ ve Yard. Doç.Dr. Mürsel ŞAHİN'e,

Berberliğimizin bir aile sıcaklığını aratmadığı, muhabbet ve samimiyetlerini hiç esirgemeyen tüm hekim arkadaşlarıma,

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili aileme,

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Elif KURUMAHMUTOĞLU

2016-TRABZON

## KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AGE : Arter glikasyon ürünlerini

AIx : Augmentasyon indexi

AIx@75 : 75 kalp hızına göre orantılanmış augmentasyon indexi

AP : Augmentasyon basıncı

AS : Arteriyel stifnes

BMI : Vücut kitle indeksi

DB : Diyastolik basınç

DM : Diyabetes mellitüs

DKB : Diyastolik kan basıncı

EİH : Egzersizle indüklenen hipotansiyon

EİHT : Egzersizle indüklenen hipertansiyon

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği

HDL : Yüksek dansiteli lipoprotein

HT : Hipertansiyon

JNC : Birleşik Ulusal Komite

I-CAM : İntrasellüler adezyon molekülü

KAH : Koroner arter hastalığı

KV : Kardiyovasküler

KVS : Kardiyovasküler sistem

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

LMCA : Sol ana koroner arter

LV : Sol ventrikül

LVH : Sol ventrikül hipertrofisi

MB : Ortalama basınç

MET : Metabolik eşdeğer

MMP : Matriks metalloproteinaz

Pi :Augmentasyon noktası

PP : Nabız basıncı

PWV : Nabız dalga hızı

SB : Sistolik basınç

SEVR : Subendokardiyal canlılık oranı

SKB : Sistolik kan basıncı

TGF-B : Doku büyüme faktörü B

VSMC : Vasküler düz kas hücreleri

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>3. MATERYAL VE METOD</b>	<b>28</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>30</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>37</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>41</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>42</b>

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b>	<b>ESC ve JNC' ye Göre Kan Basıncı Sınıflaması</b>
<b>Tablo 2.</b>	<b>Klinik Önemi Olan MET Değerleri</b>
<b>Tablo 3.</b>	<b>Efor Testini Sonlandırma Endikasyonları</b>
<b>Tablo 4.</b>	<b>Hastaların Temel Karakteristik Özellikleri</b>
<b>Tablo 5.</b>	<b>EİHT + ve EİHT - Gruplarının Bazal Karakteristikleri</b>
<b>Tablo 6.</b>	<b>EİHT + ve EİHT - Gruplarının Arteriyel Stifnes ve Efor Testi Verileri</b>
<b>Tablo 7.</b>	<b>Grup 1 ve Grup 2 Bazal Karakteristikleri</b>
<b>Tablo 8.</b>	<b>Grup 1 ve Grup 2 Arteriyel Stifnes ve Efor Testi Verileri</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1	Arteryel Stifnes Histopatolojik ve Hümorale Sebepleri
Şekil 2	PWV'nin Hesaplanması
Şekil 3	Arterial Tonometri (Sphygmocor) ile Periferik Nabız Dalgasının Elde Edilmesi
Şekil 4	Üç Değişik Tip Karotid Basınç Dalga Formları
Şekil 5	Karotid Nabız Dalgasında Augmentasyon Basıncının Şematik Gösterimi
Şekil 6	Normotansif Bireylerde Yaşla Birlikte Saptanan Tipik Aortik Dalga Formları
Şekil 7	Arteryel Stifnesi Etkileyen Parametreler



## ÖZET

### ARTERYEL STİFNES VE EGZERSİZLE İNDÜKLENEN HİPERTANSİYON ARASINDAKİ İLİŞKİ

**Amaç:** Bu çalışmada normotansif bireylerde bazal arteriyel stifnes (AS) parametrelerinin egzersizle indüklenen hipertansiyonun (EİHT) bir öngördürücüsü olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmamıza efor testi planlanan, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 167 hasta alındı. Efor testi öncesi aplanasyon tonometri cihazı Spymocor ile AS parametreleri ölçüldü. AS, aortik nabız dalga hızı (PWV) ve augmentasyon indeksi (AIx@75) ile değerlendirildi. Efor testi Bruce protokolüne göre yapıldı. Her evrede ve toparlanma 1., 3. ve 5. dakikada sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçüldü. EİHT, erkeklerde SKB >190 mmHg, kadınlarda SKB >170 mmHg olarak tanımlandı. Anormal toparlanma SKB yanıtı ise, toparlanma 5.dakika SKB nin pik egzersiz SKB na oranının 0.90 ve üzeri olması şeklinde tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya 48 kadın, 119 erkek (ortalama yaş 35±11.9 yıl) olmak üzere 167 hasta alındı. EİHT, 14'ü erkek (%70), 6'sı kadın (%30) olmak üzere toplam 20 hastada görüldü. Demografik veriler açısından sadece vücut kitle indeksi (BMI), EİHT grubunda anlamlı yüksekti. AS parametreleri her iki grupta benzerdi. Anormal toparlanma SKB yanıtı olan grupta PWV de artış eğilimi vardı. Ancak bu artış istatistiki anlamlılık sınırını geçmedi (p=0.052). AIx@75 ölçümünde anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Bu çalışmada gençlerde EİHT ve AS parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bunun nedeni hasta sayısının azlığı ve hastaların HT populasyonunu tam yansıtmaması olabilir. Çalışmamızda genç ve BMI düşük hastalar olduğu için bulduğumuz sonuçlar tüm yaş gruplarına genellenemez. Bu nedenle konuyla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP BETWEEN ARTERIAL STIFNESS AND EXERCISE INDUCED HYPERTENSION

**Aim:** The purpose of this study was to examine, in normotensive subjects, whether basal arterial stiffness (AS) parameters is a predictor of exercise induced hypertension (EIHT).

**Methods:** The participants of this study were normotensive adults without cardiovascular diseases, who had undergone exercise tests. AS parameters of patients were measured by Spymocor applanation tonometer device before the exercise test. AS parameters evaluated with aortic pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Alx@75). Treadmill exercise tests were done by modified Bruce protocol. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured at every stage and recovery 1., 3. ve 5. minutes. EIHT, defined as SBP >190 mmHg for men and SBP >170 mmHg for women. Recovery SBP ratio, defined as ratio of recovery SBP at 5th minute and peak exercise SBP is 0.90 or greater.

**Results:** The participants were 167 women and men (%71.3) with mean age of 35±11,9 years. EIHT, occurred in 14 men (%70) and 6 women (%30). In term of demographic data, only body mass index (BMI) was significantly increased in EIHT group. AS parameters were similar in both groups. At the group of abnormal recovery SBP response, PWV values had trend toward of increasing. But this increasing was not significant (p=0.052). Alx@75 values were not significant in both groups.

**Conclusion:** No relationship was found between EIHT and AS at young individuals. It is because of the small number of patients and patients can not be fully reflect HT population. Because of patients with low BMI and younger in our study, the results can not be generalized to all age groups. Therefore, related about this issue wide studies are needed.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) oldukça yaygın, morbidite ve mortalitesi yüksek olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. HT; sistolik kan basıncı (SKB)  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik (DKB)  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlanmaktadır (1). Genetik faktörlerin yanı sıra modern yaşam tarzı ile ortaya çıkan fiziksel aktivite azlığı, obezite ve fizyolojik gereksinimin oldukça üzerinde sodyum içeren diyet alışkanlığının giderek daha yaygın hale gelmesi ile HT dünya genelinde pandemik hale gelmiştir (1-4). HT prevalansı otuzbeş yaş ve üzeri Amerika Birleşik Devletleri (ABD) vatandaşları ve Avrupa Birliği ülkelerinde yaşayanlarda sırasıyla %29 ve %44'e, ülkemizde ise 18 yaş üzeri bireylerde %31.8'e ulaşmıştır (5-7).

HT, damar duvarında gelişen inflamatuvar sürecin sonucunda, ateroskleroz gelişimine yol açarak kalp, beyin, böbrek, göz gibi çok sayıda organın bozulmasına yol açmaktadır. Günümüzde, inmelerin %62'si, iskemik kalp hastalığının %49'u kontrolsüz HT'ye bağlanmaktadır (3). Yol açtığı aterosklerotik hedef organ hastalıklarından ötürü dünya genelinde mortalitenin birinci sıradaki nedeni olduğu bildirilen HT'nin her yıl 7.6 milyon erken ölüme yol açtığı öngörülmektedir (3,7,8). Kontrolsüz kan basıncı artışı ile ortaya çıkan vasküler hasara bağlı mortalitenin azaltılabilmesi için HT gelişimin önlenmesi, gelişmiş HT'nin en erken dönemde saptanması ve tedavisi toplum sağlığı açısından öncelikli hedeftir.

Egzersizle indüklenen hipertansiyon (EİHT) pik egzersizde SKB'nin erkeklerde 190 mmHg, kadınlarda ise 170 mmHg'dan yüksek olması olarak tanımlanmıştır (125). İnsidansı %10 civarındadır (9). Framingham kalp çalışmasında elde edilen verilere göre, egzersize abartılı kan basıncı yanıtı veren normotansif bireylerde HT gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir. EİHT, ileride gelişecek koroner arter hastalığı (KAH) ve inme ile ilişkili olduğu için klinik açıdan önemlidir. Egzersizle aşırı sempatik aktivite artışı, aortik ateroskleroz, sol ventrikül (LV) kitle artışı ve endotel disfonksiyonunun EİHT den sorumlu mekanizmalar olduğu öne sürülmüş olmakla birlikte kesin mekanizması bilinmemektedir (9,10).

Arteriyel stifnes (AS), damar duvarının sertliğini gösterir. AS'nin artması vasküler genişleme kabiliyetindeki azalmayı ifade eder. Damar duvarındaki yapısal veya fonksiyonel bozukluklar AS'nin artmasına neden olur. Aşık HT'nin yanı sıra beyaz önlük HT, maskeli HT, pre HT gibi HT ile ilişkili durumlarda da AS artmaktadır. Elastik yapının tahribatı endotel/düz kas etkileşimi ise arteriyel sistemin stifnesini dinamik olarak kontrol eder ve musküler arterlerdeki AS'nin temel mekanizmasıdır. Patolojik olarak AS oluşumunda temel değişiklik damar duvarındaki yapısal bozulmadır. Erişkinlerde santral arterlerde artmış stifnesin kardiyovasküler (KV) olaylar için bağımsız prediktör olduğu bilinmektedir (11).

AS'i değerlendiren birçok yöntem vardır. Aplanasyon tonometre cihazı ile ölçülen augmentasyon indexi (AIx) ve aortik nabız dalga hızı (PWV) AS'ın değerlendirilmesinde kullanılan altın standart parametrelerdir (12). AS artışı ile karakterize tipik hastalık HT'dur. Hipertansif hastalarda artmış AS hem prognozla hem de hedef organ hasarı ile ilişkilidir (12). Ancak EİHT hastalarında AS parametreleri olan AIx ve aortik PWV'nin arttığını gösteren yeterince çalışma yoktur. Bu konuda yapılmış bir çalışmada AS ile egzersizin erken dönemindeki kan basıncı değerikliği arasında ilişki bulunmuştur (13). Ancak bu çalışmada EİHT olan hastalar değerlendirilmemiş, sadece egzersizin erken dönemindeki kan basıncı değeriklikleri ile AS arasındaki ilişki incelenmiştir (12,13).

Bizim çalışmamızda normotansif bireylerde bazal AS parametrelerinin EİHT'nun bir öngördürücüsü olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu ilişkinin ortaya konulması ile EİHT patogenezi hakkında ek bilgiler elde edilmesi beklenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### Hipertansiyon

#### Tanım ve Epidemiyoloji

HT; kan basıncının sistolik  $\geq 140$  mmHg ve/veya diyastolik  $\geq 90$  mmHg olmasıyla tanımlanan, sık görülen bir KV hastalığıdır (14). Dünya genelinde 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporunda dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (15).

Kan basıncını, HT tanımında kullanılan değerlerin altına indirmek için ilaç tedavisinin kullanımının faydaları, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (16). Çok sayıda gözlemsel çalışma, KV morbidite ve mortalitenin hem SKB hem de DKB ile sürekli bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. KV riskle SKB ve DKB arasında, sırasıyla 115-110 mmHg ve 75-70 mmHg' ye kadar sürekli bir ilişki bulunmaktadır. İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri  $< 120/80$  mmHg'dir (17). Aradaki değerleri ise Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Birleşik Ulusal Komite (JNC) farklı yorumlamaktadır (Tablo 1). HT sınıflandırılmasında her iki kılavuzda da, SKB ya da DKB değerlerinden hangisi daha yüksek dereceye uymakta ise sınıflandırmayı o değer belirlemektedir. JNC 8,  $< 120/80$  mmHg normal olarak değerlendirirken, ESC 2013 optimal olarak değerlendirmektedir (14,18).

JNC 8, 120-139/80-89 mmHg arasını preHT olarak tanımlamaktadır. JNC 8'in preHT tanımının nedeni; hastaları ve hekimleri risk konusunda uyarmak ve hastalığın gelişimini önlemek veya geciktirmek için cesaretlendirmektir. Framingham çalışmasında elde edilen veriler, bu bireylerde HT gelişme olasılığının, kan basıncı 'normal' olanlara göre her yaşta daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu kişilere, gelecekte HT gelişim riskini azaltmak için tartışmasız bir şekilde yaşam tarzı değişikliği önerilmelidir (15,18). ESC, 120-129/80-84 mmHg aralığını normal, 130-139/85-89 mmHg aralığını yüksek normal olarak tanımlamaktadır. ESC 2007 ve 2013 HT kılavuzu; sıradan bireyler için HT kelimesinin olumsuz çağrışımlarının bireylerde huzursuzluk yaratabileceğinden ve birçok bireyin gereksiz tıbbi kontrol için başvurmasına neden olabileceğinden preHT terimi yerine yüksek normal kan basıncı ifadesini kullanmaktadır (14,15).

ESC, 140-159/90-99 mmHg aralığını 1. derece HT, JNC 8 ise evre I HT olarak tanımlamaktadır. ESC' de 160-179/100-109 mmHg 2. derece;  $\geq 180/110$  mmHg 3. derece HT olarak tanımlanırken, JNC 8,  $\geq 160/100$  mmHg kan basıncını, izlenecek yol benzer olduğundan evre II HT olarak tek bir evrede sınıflamaktadır (14,18) (Tablo 1).

**Tablo 1: ESC ve JNC' ye Göre Kan Basıncı Sınıflaması**

KAN BASINCI (mmHg)			ESC 2013 HT KILAVUZU	JNC 8 HT KILAVUZU
SİSTOLİK		DİYASTOLİK		
< 120	Ve	< 80	Optimal	Normal
120-129	ve / veya	80-84	Normal	Prehipertansiyon
130-139	ve / veya	85-89	Yüksek normal	
140-159	ve / veya	90-99	1. Derece HT	Evre 1 HT
160-179	ve / veya	100-109	2. Derece HT	Evre 2 HT
$\geq 180$	ve / veya	$\geq 110$	3. Derece HT	
$\geq 140$	Ve	$\geq 90$	İzole sistolik HT	İzole sistolik HT
ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği, JNC: Birleşik Ulusal Komite, HT: Hipertansiyon				

ABD'de yapılan National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) taraması HT yaygınlığının %28.4'e kadar çıktığını göstermektedir (10). Yaygınlık, yaş ile birlikte her iki cinsiyette artmakla birlikte, bu artış yaşlı kadınlarda yaşlı erkeklere göre daha fazladır. HT sıklığındaki artış, toplumun giderek yaşlanmasının ve şişmanlamasının sonucudur. Avrupa'da yapılan ulusal taramalarda (İngiltere, Finlandiya, Almanya, İtalya, İspanya, İsveç) HT yaygınlığı ABD ve Kanada'dan daha yüksek bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş yaygınlık Kanada ve ABD'de %28, Avrupa ülkelerinde %44' tür (10). Ülkemizde yapılan Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Patent) sonuçlarına göre, Türkiye'de HT prevalansı %31.8 dir (19). Prevalans kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5 dir. Ortalama SKB 18-29 yaş grubu hariç, kadınlarda tüm yaş gruplarında erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur (19). Ülkemizde HT prevalansı ile ilgili ilk yapılan çalışma olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında HT prevalansının %33.7 olduğu tespit edilmiştir (20). Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) çalışmasının ülkemiz kolunun 3. yıl verileri HT prevalansını çok

daha yüksek tespit etmekte olup (%49.2), oranlar yine kadınlarda (%50.6) erkeklerden (%46.9) yüksektir (19,20). Bu bulgular HT insidansının yüksek olduğunu göstermektedir.

HT'de karamsarlığa kapılmamızda asıl neden ise HT'nin kontrolünün yetersiz oluşudur. ABD'de HT farkındalık oranı %79 iken, tedavi görenlerin oranı %61'i, kontrol oranları ise %45'i geçmemektedir (21). Kontrol oranları, HT'den en yaygın etkilenen grup olan yaşlılarda anlamlı olarak düşüktür. Yaş aralığı 70-79 olan kadınların sadece %29'u kontrol altındadır (21). Ülkemizde durum daha vahimdir. PatenT sonuçlarına göre HT olanların sadece %40.7'si (erkeklerde %27.9, kadınlarda %47.9) HT'nin farkındadır (20). İlaç tedavisi alma oranı %31.1'e (erkeklerde %20.7, kadınlarda %37), kan basıncı kontrol oranı ise %8.1'e (erkeklerde %8, kadınlarda %8.2) kadar düşmektedir (20). Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (METSAR) çalışmasında da kan basıncı kontrol oranının %8'lere kadar düştüğü görülmektedir (20). PURE çalışmasının Türkiye ayağı verileri ise daha iç açıcı görünmektedir; çalışmada farkındalık %63.3, tedavi görme %43.6, ilaçla kontrol oranı %34.0 bulunmuştur (19,20). Bu çalışmalara göre HT farkındalık ve tedavi oranı düşüktür.

## **Sınıflama**

HT gelişimi çok nedenli bir süreçtir. HT başlıca; kan basıncı yüksekliğini açıklayacak altta yatan bir sebep bulunamayan Esansiyel (primer) ve tespit edilen bir hastalığa bağlı kan basıncının yükselmesi olarak tanımlanabilen ikincil (sekonder) HT olmak üzere iki gruba ayrılır. Birincil HT erişkinde daha çok görülürken ikincil HT daha çok çocuklukta ve genç yaşlarda görülmektedir. Erişkinlerde birincil HT %92-95, ikincil HT ise %5-8 oranda görülmektedir. Birçok hastalık kan basıncı yüksekliğine sebep olabilese de çalışmalar en sık ikincil HT sebebi olarak kronik parankimal böbrek hastalıklarını işaret etmektedir. Bu istatistikler dolayısı ile herkeste ikincil HT'ye yönelik araştırma yapmaya gerek yoktur.

Hastanede ölçülen kan basıncı ölçümleri strese bağlı olarak evde ölçen kan basınçlarına göre daha yüksek olabilir. Ev ölçümlerinin normal olup sadece ofis ölçümlerinin yüksek olduğu duruma ise beyaz önlük HT denir. Tedavi edilmesi gerekmemektedir. Tanı öncesi hastalara mutlaka ev ölçümleri yapılmalıdır. Başka bir seçenek de günümüzde erişimi kolaylaşan ve kullanımı yaygınlaşan 24 saat kan basıncını

gözlemeye yardımcı olan ambulatuvar kan basıncı ölçümüdür. Son kılavuz güncellemelerinde beyaz önlük HT'sinin tam tersi ilginç bir durumdan; ev ölçümleri yüksek olup ofis ölçümleri normal olan maskeli HT'den bahsedilmiştir. Maskeli HT de yine ev ölçümleri ve ambulatuvar kan basıncı ölçümünün önemini artırmıştır.

Normalde sağlıklı insanlarda olduğu gibi bazı hipertansif bireylerde de kan basıncı gündüz seyrine göre geceleri daha düşük düzeydedir. Ambulatuvar kan basıncı ölçümlerinin yaygınlaşması sonrası toplam gün ortalaması, gündüz ortalaması, gece ortalamasının ayrı ayrı değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Beklediği gibi, kan basıncının geceleri daha düşük düzeyde olması dipper HT, geceleri düşmemesi ise non-dipper HT olarak tanımlanmıştır. Non-dipper HT olan hastalar ile ilgili birçok çalışma yapılmış, bu hastalarda komplikasyonların daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (22).

## **Hipertansiyonun Klinik Önemi**

Kontrolsüz HT dünyadaki mortalitenin en önemli nedenidir (23). HT şiddeti ve süresi ile KV hastalık ve inme arasında doğrusal orantılı artan bir ilişki vardır (23). Framingham Kalp Çalışması, yüksek kan basıncının inme, kalp yetmezliği, kalp krizi ve böbrek yetmezliği için önde gelen risk faktörü olduğunu göstermiştir (24,25). Bir milyondan fazla insanı kapsayan çalışmalarda, iskemik kalp hastalığı ve inmeden kaynaklanan ölümlerin kan basıncının 115/75 mmHg üzerine çıkması ile beraber arttığı ve kan basıncındaki her 20 mmHg artışla KV mortalitenin iki katına çıktığı gözlenmiştir (26). Toplumun genelinde DKB'nin 2 mmHg düşürülmesinin inme gelişimini % 15, iskemik kalp hastalığı gelişimini %6 azaltabileceği, ortalama kan basıncının 2 mmHg düşürülmesinin ise inmeye bağlı mortaliteyi %6, iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi %4 ve toplam mortaliteyi de %3 azaltabileceği öne sürülmüştür (27). HT kronik böbrek yetmezliğine de yol açan önemli bir risk faktörüdür. Son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında ABD'de %27'lik, ülkemizde ise %26.6'lık oranla HT ikinci sırada yer almaktadır (28,29).

## **Egzersizle Kan Basıncı İlişkisi**

### **Dinamik Egzersize Normal Kan Basıncı Yanıtı**



Egzersiz sırasında vücut etkili bir koordinasyon sağlamalıdır. Bir yandan iskelet kaslarının artan metabolik ihtiyaçlarını karşılarken, diğer yandan kalp ve beyin gibi hayati organlara kan akışını devam ettirmelidir. Egzersiz başlangıcında sempatik aktivite kalp hızını ve kardiyak debiyi artırmak için vagal tonusa baskındır. Kan akışını düşük öncelikli visseral alanlardan iskelet kasına yönlendirir. Kalp debisi artışı sonucunda ortalama kan basıncında yaklaşık %40 lık bir artış olur (30). İş yükü arttıkça SKB’de progresif artış meydana gelir. En yüksek SKB maksimal işyükü sırasında elde edilmelidir. DKB da ise küçük değişiklikler meydana gelir.

Toparlanma döneminin ardından sempatik aktivitede azalma ile periferik rezistans ve kalp hızını azaltacak şekilde vagal tonusta artış meydana gelir. Bunun sonucu olarak kalp debisi ve sistolik basınçta istirahatteki düzeylere ulaşacak şekilde hızlı bir düşüş meydana gelir (31,32). SKB toparlanma döneminde genellikle hızla normal seviyelere düşer, ancak bazen egzersiz sonrası birkaç saat süreyle normalin altında kalabilir. Bazı bireylerde periferal havuz nedeniyle SKB’de ani düşüş yaşanabilir. Bu nedenle test sona erdiğinde hastalar band üzerinde ayakta bırakılmamalıdır. Kan basıncının doğru ölçüm ve yorumlanması HT tanı ve yönetimi için gereklidir.

Metodolojik hususlar; doğru manşon seçimi, uygun hasta pozisyonu, uygun ölçüm aleti ve personel eğitimini kapsar. Brakial kan basıncı ölçümü santral kan basıncını temsil eder ve doğruluğu kanıtlanmış bir yöntemdir (32-34). Diğer ölçüm şekilleri ulaşılabilir değildir ya da teknik zorluklar nedeniyle rutin klinik kullanımı zordur. Aynı zamanda otomatik ölçüm cihazlarının manuel cihazlar kadar güvenilir olmadığı da vurgulanmalıdır. Mevcut cihazlar manuel cihazlarla korele olmasına rağmen, bu cihazların özellikle egzersiz sırasında hipotansiyon tespit özelliği konusunda yeterli değerlendirme yapılmamıştır (35). Bu nedenle egzersiz testi kılavuzları egzersiz sırasında ve sonrasında manuel ölçüm yöntemlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir.

## **Egzersizle İndüklenen Hipotansiyon**

### **Tanım ve Epidemiyoloji**

Egzersiz indüklenen hipotansiyon (EİH) için çeşitli tanımlamalar mevcuttur. EİH sıklıkla SKB’de dinlenme sırasındaki değer altına düşüş veya egzersiz sırasında takip

eden kan basıncı değerlerinde 20 mmHg veya üzeri düşüş olarak tanımlanır (43). Optimal tanım hala tartışmalıdır (36).

Yıllar boyunca yapılan çok sayıda çalışma da efor testi sırasında anjina başlangıcına eşlik eden hipotansiyon ve multidamar KAH arasında güvenilir bir ilişki olduğunu göstermektedir (37-38). Bununla birlikte güncel kılavuzlara göre EİH ciddi KAH'ı göstermede geçerliliği kısıtlıdır. Bu nedenle EİH yapan diğer nedenlerin mutlaka dışlanması gerekir (36). EİH'nin ciddi KAH'ı göstermesi için mutlaka ST depresyonu ve/veya anjina gibi iskemi kanıtı olmalıdır. Ayrıca EİH tespit edilirken obstruktif kapak hastalığı ve/veya LV disfonksiyon belirtisi olmamalı, kişiler antihipertansif ve beta bloker etkisi altında olmamalı ve dinlenme esnasında ortostatik hipotansiyon göstermemeli, SKB ölçümü güvenilir olmalıdır.

Test sonrası SKB düşüşü aşırı periferik venöz göllenmeye bağlı olabileceği için hemen EİH olarak yorumlanmamalı. Genel populasyonda EİH prevalansı yaklaşık %5-8 arasındadır (43). Artmış EİH olasılığı, artmış KAH ciddiyeti ile ilişkilidir (43). Bilinen KAH olan populasyonda %8-10 arasında artmış bir oran rapor edilmiş (43)

EİH prevalansındaki geniş varyasyon farklı tanımlamalar, metodolojiler ve populasyon seçimine bağlıdır. EİH, bilinen KAH olan orta yaş erkek grubunda yüksek pozitif prediktif değere sahiptir. Bu populasyonda LMCA ve 3 damar hastalığının ortalama prevalansı %50 (aralık %20-100 ), ortalama pozitif prediktif değeri %70'dir (39).

Yapılan az sayıda çalışmaya göre kadınlar erkeklere göre daha sık EİH bulunmuştur (43). Ancak ciddi KAH görülme oranı hipotansif ve normotansif grupta benzerdir. Morrow ve ark (40) yaptığı çalışmada EİH görülen kadınların %75'inde normal koroner arterler saptanmıştır. Bu da EİH'nin kadınlarda KAH ve LV disfonksiyonla ilişkili olmayabileceğini göstermektedir.

## **Patofizyoloji**

EİH patofizyolojisi için birkaç mekanizma öne sürülmüş olup bunlar; aort kapak obstruksiyonu, çıkış yolu obstruksiyonu, bozulmuş LV fonksiyonu, ciddi miyokardiyal iskemi gibi kardiyak debi düşüne neden olacak mekanizmalar ve/veya abartılı periferik

vazodilatasyondur. EİH'a iskemi kaynaklı ciddi mitral yetersizlik neden olabilir. Bu ayrıca egzersiz sırasındaki kardiyak debi düşüşüne de katkı sağlar (38,41).

Bazı çalışmalar egzersizde normotansif ve hipotansif kan basıncı yanıtı olan hastalarda benzer KAH oranları olduğunu göstermiştir (42). Böylece diğer mekanizmalar ön plana çıkmaya başlamıştır. Lele ve ark. pik SKB dinlenme kan basıncından düşük olan ve anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH olan 10 hastayı inceledi (42). Kanıtlanmış KAH olan yaş ve cinsiyetleri benzer, egzersize normal kan basıncı yanıtı olan 10 hasta da kontrol grubuna alındı. Bu hastalara ayrıca yarı dik bisiklet egzersiz sırasında önkol pletismografisi ve radyonüklid ventrikülografi uygulandı. EİH hastalarında önkol vasküler rezistansı anlamlı olarak düşerken, normal kan basıncı yanıtı olanlarda artış gözlemlendi. Kardiyak debi EİH grubunda 2 kat, kontrol grubunda 1,5 kat arttı. EİH grubunda 1 hastaya egzersiz sırasında invaziv hemodinamik ölçüm yapıldı. SKB düştü (136/80 den 50/40 mmHg ya düştü), kardiyak debi 3 katına çıktı, sistemik vasküler rezistans düştü. Bu küçük çalışma EİH mekanizmasında anormal vazodilatasyonun kardiyak debi düşüşünden daha baskın bir mekanizma olduğunu destekliyor. Ancak konuyla ilgili daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır. EİH genellikle kardiyak olaylar için artmış riski gösterir.

## **Egzersizle İndüklenen Hipertansiyon**

### **Tanım ve Epidemiyoloji**

Genel olarak kabul görmüş normal bir egzersiz kan basıncı değeri yoktur. EİHT için anlamlı eşik değer tanımının tutarsız ve isteğe bağlı olarak yapılmış olması şaşırtıcı değildir. Bu durum normotansif populasyonda EİHT prevalansını tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır (44).

Bazı çalışmalar EİHT için SKB değerini erkeklerde 210 mmHg ve üzeri, kadınlarda 190 mmHg, bazıları ise erkeklerde 190 mmHg, kadınlarda 170 mmHg ve üzeri olarak tanımlamaktadır (49,124,125). Bazı çalışmalar ise EİHT tanımı için abartılı SKB yanıtı olarak çalışma populasyonunun 90-95 porsentil aralığında olanları kabul etmiştir (44,45). Diğer bir çalışmada ise efor ile bazal SKB'ye göre 70 mmHg ve üzeri artış meydana gelmesi EİHT olarak tanımlanmıştır. Farklı tanımlamalara rağmen çoğu kohort abartılı kan basıncı yanıtı prevalansını %10 olarak göstermektedir (46).

## **Patofizyoloji**

Öne sürülen patofizyolojik faktörler; egzersiz sırasında aşırı sempatik deşarj, aortik distensibilite (özellikle yaşlanma ve ateroskleroza bağlı), artmış LV kitlesi ve endotel disfonksiyonudur (47,48). Chang ve ark (49) tarafından yapılan bir çalışmada egzersiz testinde anormal kan basıncı yanıtı olan hastalarda endotel disfonksiyonunu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada EİHT kadında 190 mmHg ve üzeri, erkekte 210 mmHg ve üzeri olarak tanımlanmıştır. Endotel disfonksiyonu yüksek çözünürlüklü ultrasonografi kullanılarak brakial arterde değerlendirildi. Çalışmaya 25 EİHT, 25 kontrol grubu hastası alındı. Endotel bağımlı vazodilatasyon EİHT grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (%7,8-%2,8). Bu bulgular endotel işlev bozukluğunun EİHT patogenezinde katkı sağladığını göstermektedir.

## **Prognoz**

HT, KV mortalite ve morbidite için önemli bir risk faktörüdür ve uç organ hasarından önce tespit edilmesi kritik önem taşımaktadır. Egzersize abartılı kan basıncı yanıtının tanısallık ve prognostik önemi belirsiz olmasına rağmen, dinlenme sırasındaki HT için risk altındaki hasta grubunun tespitinde rol oynayabilir. Bazı otörler preHT hasta tespitinde egzersiz kan basıncı değerleri ölçümünün 24 saatlik TA holterden daha etkili ve uygun bir teknik olduğunu ileri sürmektedir (50). Mevcut yayınlar abartılı kan basıncı yanıtının gelecekte HT oluşumunu tahminde %16-46 sensitivite ve %87-95 spesifiteye sahip olduğunu göstermektedir (50). Framingham kalp çalışmasında elde edilen verilere göre de, egzersize abartılı kan basıncı yanıtı veren normotansif bireylerde HT gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir. EİHT, ileride gelişecek KAH ve inme ile ilişkili olduğu için klinik açıdan önemlidir (9,10).

Şüpheli ya da bilinen KAH olan popülasyonlarda pik egzersizde nispeten düşük SKB olması ciddi KAH ve kötü KV sonuçlarla bağımsız olarak ilişkilidir. Bunun aksine çok yüksek SKB yanıtı KAH riskini destekleyen veriler çok daha zayıftır. Daha fazla veri elde edilinceye kadar mevcut veriler egzersizde düşük SKB yanıtının abartılı SKB yanıtına göre daha kaygı verici olduğunu desteklemektedir (43).

## **Toparlanma Fazında Anormal Sistolik Kan Basıncı Yanıtı**

### **Tanım ve Fizyoloji**

Egzersiz sonrası parasempatik sistem baskınlaşmaya ve kalp hızı düşmeye başladığında SKB keskin bir şekilde düşmeye başlar. Toparlanma fazındaki SKB anormal yanıtı efor testi sonrasında belli bir süredeki SKB'nin pik egzersiz anındaki SKB'ye oranı olarak hesaplanır. Bu oran KAH teşhisinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (52). Genellikle toparlanmanın 3.dakikasındaki SKB'nin pik SKB'ye oranı 0.90 ve üzeri olması anormal kan basıncı yanıtı olarak tanımlanmıştır (51-53).

Kalp hastalığı olanlarda bozulmuş kardiyak debi nedeniyle egzersize anormal LV fonksiyon yanıtı olur. Egzersiz sonlandırılmasıyla myokardiyal oksijen talebinin azalmasına bağlı olarak LV fonksiyonu hızla artar ve bu durum kardiyak debide artışla sonuçlanır. Kan basıncı kardiyak debi ve sistemik vasküler rezistans çarpımı ile tanımlanır. Bu nedenle debideki artış toparlanma fazında SKB artışına ya da yetersiz düşüşüne neden olabilir (54,55).Bozulmuş LV fonksiyonu az kanlanan iskelet kasında katekolamin stimule edici metabolit üretimine bu da sempatik yanıt oluşturarak azalmış vagal yanıt ve persistan vazokonstriksiyona neden olur (56).

SKB'de azalmış düşüş, subklinik aterosklerotik değişiklikler ve vasküler düz kas hipertrofisine neden olabilir (40). Son çalışmalar egzersiz eğitiminin KAH olan bireylerde NO salınımı artırıp endotel vazodilatasyonu artırarak toparlanma fazında SKB'nin hızlı toparlanmasını sağladığını göstermektedir (57).

### **Prognoz**

Egzersiz sonrası anormal kan basıncı yanıtının, bozulmuş lipid profili, HT, kombine iskemik kalp ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu ortaya konmuştur (58). Bazı çalışmalar toparlanma SKB'nin KAH teşhis ve prognozunda egzersizle gelişen anjina ve ST depresyonundan daha sensitif olduğunu göstermiştir (58-60).

Egzersizde anormal kan basıncı yanıtının diagnostik ve prognostik önemi pek çok çalışmada gösterilmiştir (43). Yeni tanı tekniklerine rağmen egzersiz testi kan basıncı

yanıtı, olumsuz KV olay risk tahmininde yararlı olabilir. Ancak tanımlamalar, metodoloji, test protokolündeki ve populasyon seçimindeki farklılıklar literatürü yorumlamada zorluklara neden olmaktadır (43).

## **Arteriyel Stifnes**

### **Tanım**

Büyük arterler kan akışı için sadece basit birer kanallar değildir. Aynı zamanda bu büyük arterler kalpten atılan pulsatil kan akımı için bir tampon olarak hareket ederler. Bu rol arter duvarlarının elastik doğası vasıtasıyla yerine getirilir. KV sistemdeki bu büyük damarların fonksiyonları AS, distensibilite (esneyebilirlik) ve kompliyans (genişleyebilirlik) ile değerlendirilebilir. AS, damar duvarındaki sertlik ya da genişleme kabiliyetindeki azalma olarak tanımlanır. Karışıklığı önlemek için AS her üç ögeyi de kapsayan genel bir terim olarak kullanılmaktadır (61).

### **Arteriyel Stifnesin Mekanizmaları**

AS damar yapısını oluşturan hücresel ve yapısal elemanların neden olduğu stabil ve dinamik değişiklikler sonucu meydana gelmektedir. Arter duvarındaki elastik yapının tahribatı, ortalama arteriyel basınçta artış, endotel - düz kas etkileşim mekanizmasının bozulması AS'yi etkileyen üç farklı mekanizma olarak karşımıza çıkar. Yaşlanmaya bağlı AS'deki temel mekanizma arter pulsatilitesinin ve siklusların kümülatif etkisine maruz kalan elastik yapının tahribatıdır. İkinci bir mekanizma olarak endotel ve düz kas etkileşimi dinamik olarak arteriyel sistemin stifnesini kontrol eder. Bu mekanizma muskuler arterlerdeki AS'nin temel mekanizmasıdır. Ortalama arteriyel basınç ise pasif olarak bütün arteriyel sistemi etkileyerek AS'yi arttırmaktadır. Arteriyel yapıda bulunan elastin ve kollajen arteriyel stabilite, esneklik ve kompliansta önemli rol oynamaktadır. AS'si artmış damarların intima tabakalarının histolojik incelenmesinde dizilimi bozulmuş endotel hücreleri, artmış kollajen, bozulmuş ve parçalanmış elastin, makrofaj ve mononükleer hücre infiltrasyonu, matriks metalloproteinazlar, intraselüler adezyon molekülleri ve sitokin artışı olduğu görülmüştür (62). Yapısal değişikliklere ek olarak AS belirgin olarak endotelial hücre sinyallerinden ve vasküler düz kas hücrelerinin tonusundan etkilenir. Düz kas hücre tonusu hücre geriliminden, kalsiyum sinyalindeki

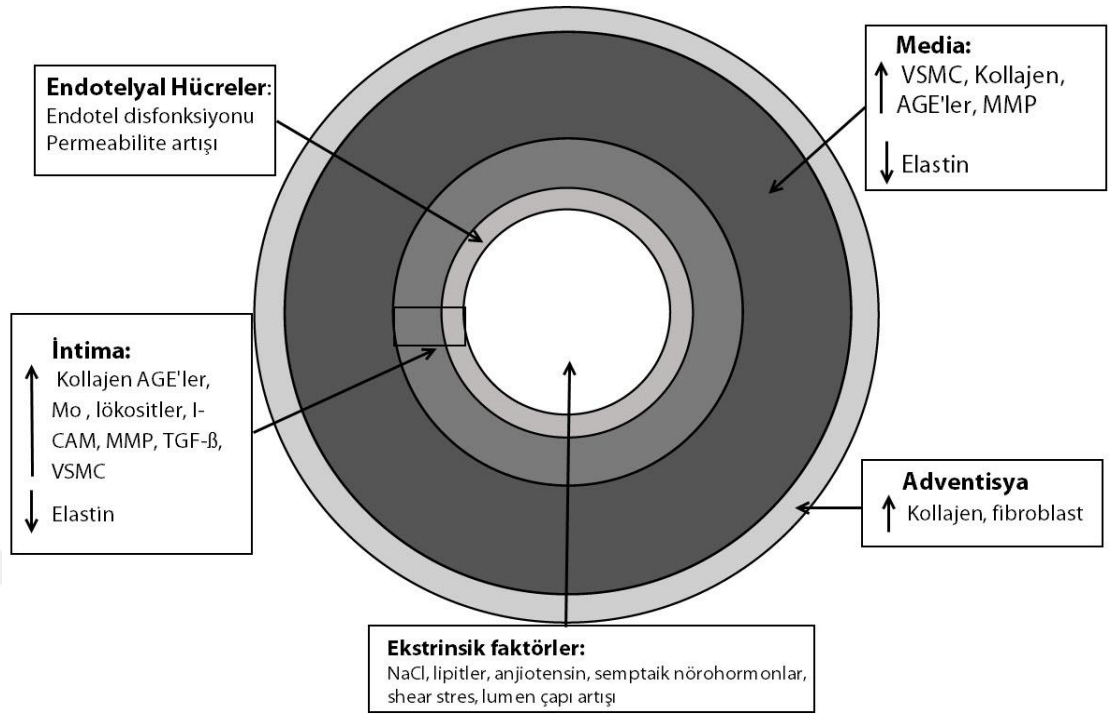
değişimlerden, anjiyotensin II, endotelin, oksidan stres (63-65) ve nitrik oksit gibi parakrin mediatörlerden etkilenir. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline bozulmuş vazodilatasyon cevabı vardır. Bu bozulmuş cevap nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktörler, konstriktör hormonlar ve oksijenazlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır (66). Nitrik oksit yapımının azalması ile nitrik oksit sentaz inhibitörünün yapımındaki artış AS ile ilişkilidir (67).

Damar duvarının yapısal ve hücresele elementleri arasındaki dinamik ve karmaşık bir etkileşim sonucu vasküler stifnes gelişmektedir. Bu vasküler değişiklikler hemodinamik kuvvetler tarafından etkilendiği gibi hormonlar, tuz regülasyonu ve lipidler gibi "ekstrinsik faktörler" tarafından da etkilenmektedir (68). Şekil 1'de AS gelişimine etki eden damar duvarındaki yapısal ve hücresele elementlerin birbirleriyle ve ekstrinsik faktörlerle etkileşimi gösterilmektedir.

### **Arteriyel Stifnesin Temel Prensibleri**

KV hastalıklar morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Bu nedenle, KV hastalıkların geri döndürülebilir safhada tanınması için daha erken dönemde ve etkilenmenin patofizyolojisini açıklayabilecek daha detaylı bilgi gerekir. Bu noktada basit, non-invaziv, güvenilir, kolay kullanılabilen, arteriyel nabız dalgası şeklinin analizi gündeme gelmiştir. Bu analiz için geliştirilen "Sphygmocardiography" cihazı ile kan basıncı dalga şeklinin yorumlanarak LV ve arteriyel sistemin dinamik etkileşimi incelenebilmektedir.

Geleneksel brakiyel arter kan basıncı ölçümlerinde elde edilen benzer SKB ve DKB değerlerinde çok farklı nabız dalgası şekilleri görülebilmektedir. Nabız dalgasının şeklini, kalp ve arteriyel sistem arasındaki etkileşim ile arterlerin elastik ve geometrik özellikleri belirler (69,70). AS ile ilgili çalışmalar yeni olmayıp 1800'li yıllara kadar gitmektedir. Yapılan bu çalışmalarda büyük arterlerin mekanik davranışlarının kompleks olduğu görülmüştür. Aslında arteriyel damarlarda belirgin bir eşyönsüzlük ve çok güçlü adaptif mekanizma bulunmaktadır ve arteriyel damarlar düz olmayan bir viskoelastik özellik göstermektedir (69). Ayrıca arteriyel segmentlerin vizkoelastik özellikleri farklıdır ve bir segmentteki arteriyel viskoelastik özellikler tüm arteriyel yapıya genellenemez.



**Şekil 1:** Arteryel Stifnes Histopatolojik ve Hümorale Sebepleri

AGE= glikasyon ürünlerini, Mo=makrofaj, I-CAM= intrasellüler adezyon molekülü, MMP= matris metalloproteinaz, TGF-  $\beta$  = Doku büyüme faktörü  $\beta$  , VSMC= Vasküler düz kas hücreleri (Kaynak 68'den uyarlanmıştır).

Normal bir arteryel sistemde, LV ejeksiyonu ile birlikte tüm sistem boyunca ileri yönlü yayılan sistolik nabız dalgası oluşur. İleri yönlü bu dalga periferden yansiyarak (reflected wave) diyastolde geri dönerek sekonder dalgalanmalar oluşturur. Bu sayede diyastol esnasında da santral (aort kökü) basınç belirli bir seviyede tutulmuş ve koroner perfüzyon desteklenmiş olur. AS arttığı zaman arteryel sistem boyunca yayılan PWV artar (71). Böylece küçük ve büyük arteryel yapılar erken sistolde arteryel sistemde ilerleyen dalganın üzerine eklenecek şekilde erken yansıyan dalganın oluşumuna katkı sağlarlar. Yansıyan dalganın kalbe ulaşması zamanla diyastolden sistole kayar, bu dalgalar ileri yönlü dalgalarla üst üste biner ve sistolik basınç artar. Öte yandan diastolik dalgalanmaların azalmasına neden olurlar ve kan basıncında diastolde keskin bir düşüş olur. Arteryel yapıların elastik özelliği proksimalden distale gidildikçe azalmaktadır. Arteryel yapıdaki bu heterojenitenin fizyolojik ve fizyopatolojik önemli sonuçları vardır.



Santral ve periferik arterlerdeki basınç amplifikasyonu nedeniyle özellikle gençlerde brakial basıncı, santral aortik ya da karotid basıncın eşdeğeri olarak kullanmak doğru değildir. Bu farklılık arteriyel sistem boyunca değişen moleküler, hücresel ya da histolojik özelliklere bağlıdır (72,73). Örneğin asendan aortada PWV 4–5 m/s iken, abdominal aortada 5–6 m/s, iliak ve femoral arterlerde ise 8–9 m/s olabilmektedir (73,74).

Sonuç itibarıyla, AS artışı, aort kökündeki basıncın (santral aort basıncı) geç sistolde artışına (afterload), diyastolde azalmasına ve ortalama arteriyel basıncın artmasına sebep olur.

### **Ölçüm Metodları ve Parametreleri**

AS analizi klinik olarak birbirini tamamlayan iki farklı yöntemi içerir.

#### a) AS saptanması

1. Regional (bölgesel) stifnes
2. Lokal stifnes
3. Sistemik stifnes

#### b) Nabız dalgası analizi

Sistemik AS sadece dolaşım modellerinden tahmin edilebilirken, bunun tersine bölgesel ve lokal AS arteriyel sistem boyunca farklı yerlerde direkt ve non-invaziv olarak ölçülebilir. Dalga refleksiyonu analizi ise periferik bir arterden (genellikle radial arter) non-invaziv nabız dalgası kaydı yapılmasını ve bu dalgadan santral nabız dalgasının elde edilerek çeşitli analizler yapılmasını içerir. Bu analizlerde nabız dalgasının farklı özelliklerini (basınç, distansiyon, doppler vb.) ölçen çok sayıda noninvaziv cihaz kullanılmaktadır (71,75).

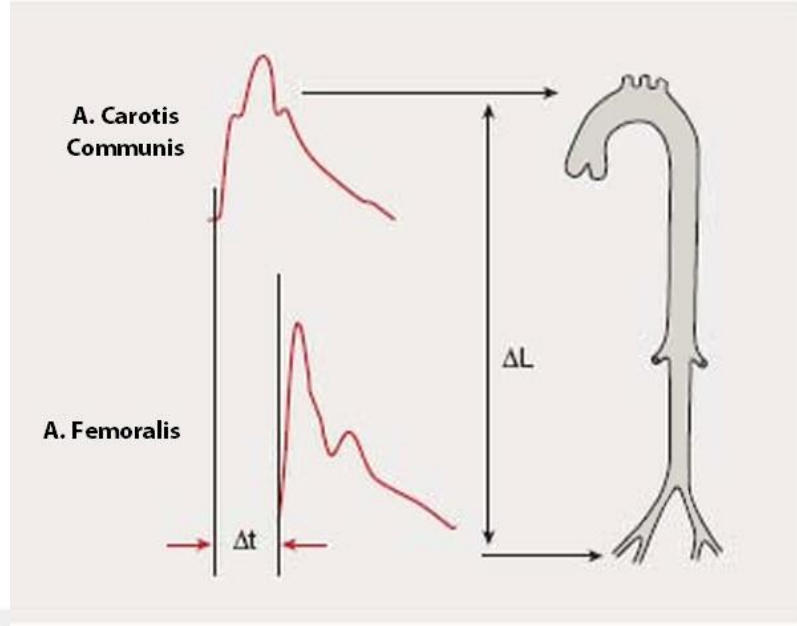
### **Arteriyel Stifnesin Bölgesel Değerlendirilmesi**

Bölgesel AS değerlendirilmesinde en sık aorta kullanılır ve kullanılan metod PWV ölçümüdür. Aortik PWV ölçümlerinin çok çeşitli populasyonlarda KV olaylar için bağımsız öngörücü olduğu gösterilmiştir (76).

### **Pulse Wave Velosite Ölçülmesi**

PWV ölçümü AS'nin değerlendirilmesinde kullanılan en basit, güvenilir, tekrarlanabilir noninvaziv ve altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir (77). Klinik açıdan en uygun ölçüm aortik ve aortik-iliak yol boyunca yapılan ölçümdür. Çünkü aort ve onun ilk dalları AS'nin patofizyolojik etkilerinin çoğundan sorumludur. Karotis-femoral PWV'nin ölçümü direkt bir ölçüm metodu olup, epidemiyolojik çalışmalarda KV olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (77). Bunun tersine, brakial veya femoro-tibial PWV gibi aortik yol dışındaki PWV ölçümlerinin prediktif değeri kısıtlıdır (78). Ölçüm için genellikle sağ kommon karotid arter ve sağ femoral arter kullanılır. Ek olarak sağlıklı bireylerde sağ veya sol karotid arter kullanımının PWV değerlerini etkilediği ve sağ taraf ölçümlerinin sol taraf ölçümlerine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79). Nürnberg ve ark. yapmış olduğu çalışmada supin veya oturma pozisyonunda PWV ölçüm değerlerinin benzer olduğunu göstermişlerdir (75). Ölçümler için doppler, basınç ya da farklı dalgalar kullanılabilir (80,81). Şekil 2'de kayıt alınan noktalar arasındaki mesafenin ölçülüp ( $\Delta L$ ), bu noktalardan transkutan elde edilen iki nabız dalgasının ayakları arasındaki zaman farkına bölünmesi ( $\Delta t$  veya transit zamanı) ile PWV'nin hesaplanması gösterilmiştir.

Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır. Yüzeysel mesafe ölçümünün oldukça dikkatli yapılması gerekmektedir. Ölçümdeki küçük hatalar PWV ölçümünde büyük değişikliklere yol açar. Mesafenin kısa ölçülmesi geçiş zamanının kısa olarak değerlendirilmesine yol açar. Femoral arter kayıtlarının metabolik sendrom, obezite, diabetik ve periferik arter hastalığı olanlarda doğru olarak ölçümü zordur. Abdominal obezitesi olan erkeklerde ve özellikle kalça yapısı büyük olan kadınlarda karotis-femoral arasındaki mesafenin doğru olarak ölçümünde zorluklar oluşmaktadır (82).



**Şekil 2:** PWV' nin hesaplanması.  $\Delta L(m)$ ,  $\Delta t (sn)$  (Kaynak 69'dan uyarlanmıştır)

$$PWV = \Delta L(\text{metre}) / \Delta t(\text{saniye}) \text{ olarak hesaplanır.}$$

### Refleksiyon Dalgalarının Noninvaziv Değerlendirilmesi

Arteriyel dalga ventrikül kontraksiyonuna bağlı gelişen ileriye doğru dalga ve refleksiyon (yansıyan) dalgasından oluşmaktadır. Dalgalar çoğunlukla periferde ve dallanma noktalarından geriye yansır. PWV'si küçük olan elastik damarlarda yansıyan dalgalar diyastol sırasında aort köküne daha geç varırlar. PWV'nin yüksek olduğu yani stifnesin artmış olduğu durumlarda yansıyan dalga diyastolde daha erken aort köküne ulaşır. İleriye doğru olan dalganın üzerine eklenerek sistolik basınç dalgasının amplitüdünde artmaya neden olur. Bu fenomen AIx kullanılarak hesaplanabilir (83). AIx, yüksek PWV dışında refleksiyon noktalarındaki değişikliklerden de etkilenir. Klinik araştırmalar yalnızca DKB'nin değil aynı zamanda yaş ve PWV'nin AIx'in ana belirleyicilerinden olduğunu göstermişlerdir (84). Geniş santral arterler LV ve arter damarlarına binen yükü daha doğru olarak yansıtır. Aort basınç dalgaları radyal arter dalgalarından ya da ana karotis arter dalgalarından analiz edilebilir (85-87). Her iki arterdeki dalgalar noninvaziv olarak kurşun kalem boyutundaki proplarla elde edilir. Bugün için en çok kullanılan yöntem arteriyel tonometridir. Karotid arterin tersine radyal arter kemik doku tarafından desteklendiği için optimal kayıt kolayca elde edilmektedir.

## **Santral ve Periferik Basınçlar**

Periferik sistolik ve nabız basınç ölçümleri genellikle brakiyel arterden yapılmaktadır. Periferik arterlerin refleksiyon noktaları santral arterlerden daha yakındır ve refleksiyon dalgaları periferik arterlerde santrale göre daha hızlı ilerler. Bu sebeple basınç dalgasının amplitüdü periferik arterlerde santral arterlere göre daha büyüktür. Genç hastalarda brakiyel arterden yapılan sistolik ve nabız basıncı ölçümleri, santral basınçlardan daha yüksek olmaktadır (88).

## **Santral Nabız Basıncı, Augmentation İndeksi ve Arterial Stifnes**

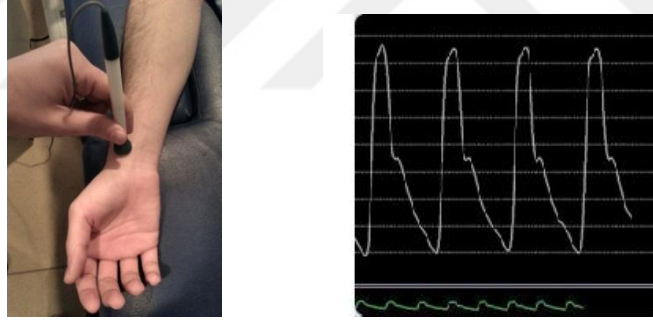
Yaş, diabet, HT ve hiperkolesterolemi ile birlikte santral sistolik ve nabız basıncı ve dolayısıyla Aİx artmaktadır. Bu artışlar sol ventrikül hipertrofisi (LVH), mikroalbuminüri ve endotel disfonksiyonu gibi uç organ hasarına sebep olabilmektedir. Klinik sonuçlarla ilişkili olması nedeniyle santral basınçlar ve Aİx, AS'nin bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir (89). Ayrıca patofizyolojik durumlar ve ilaçlar PWV'yi değiştirmeden santral basınçları ve Aİx'i değiştirebilir (86). Bunlara ek olarak Aİx, PWV'ye göre kalp hızına daha duyarlıdır (90,91). 50 yaşından önce yaşlanmanın Aİx üzerine etkisi fazla iken, 50 yaşından sonra ise yaşlanmanın aortik PWV üzerine etkisi daha fazladır (92).

## **Sphygmocor Cihazı İle Arterial Stifnesin Değerlendirilmesi**

Periferik nabız dalgası, cilt üzerine uygulanan ve altta kalan arteriyel segmentin volüm veya kuvvetindeki dinamik değişimlere cevap verebilecek uygun bir transdüserle non-invaziv olarak saptanır. SphygmoCor (ArtCor, Sydney, Australia) sisteminde iki farklı alandaki (proksimal ve distal) nabız dalgaları yüksek hassasiyetli tek bir aplanasyon tonometresi ile kısa süre içinde ayrı ayrı ölçümü yapılır ve eş zamanlı EKG kaydındaki R dalgasıyla ilişkisine göre transit zamanı belirlenir (EKG ve proksimal nabız arasındaki zaman EKG ve distal nabız arasındaki nabızdan çıkarılır). Ölçümler kısa bir zaman aralığı içinde yapıldığından, kalp hızı veya izovolemik periyot gibi değişkenler ölçülen transit

zamanına hiçbir etki yapmaz. İki alan arasındaki mesafe yüzeysel olarak saptanır ve ölçüm öncesi kan basıncı değeri ile birlikte cihaza girilir. Transit zamanı ve PWV cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır (93). Şekil 2’de Sphygmocor cihazı ile elde edilen verilerle örnek bir aortik PWV ölçümü ve hesaplanması gösterilmiştir.

Tonometri cihazı ile ölçülen PWV değerleri için sternal çentik ile umblikustan kasık bölgesine uzanan mesafeden, karotis nabız yeri ile sternal çentik arasındaki mesafenin farkının alınması gerekmektedir. Prob karotis ve femoral dalga formlarını kaydeder ve EKG’deki QRS kompleksinin tepesinden nabız dalgasının başlangıcı veya ayağına kadar geçen süreler hesaplanır. Genelde karotis ve femoral bölgeden 10 saniye izlem sonrasında veriler yakalanmalıdır. Bu süreçte geçen ortalama süre cihaz tarafından hesaplanır. Uzaklığın zamana bölünmesiyle nabız dalga velositesi elde edilir ve birimi m/s olmaktadır. Şekil 3’te prob ile cilde bası yapılarak arter, kemik gibi sert bir yapı ile tonometri arasına hafifçe sıkıştırılır ve invaziv nabız kaydına benzer nabız dalgalarının elde edilmesi gösterilmektedir. Ölçümler arteriyel yapının fizyolojik özelliklerine bağlı olup duvar kalınlığı, damar çapı ve elastisitesi, dallanma miktarından etkilenir. (94)

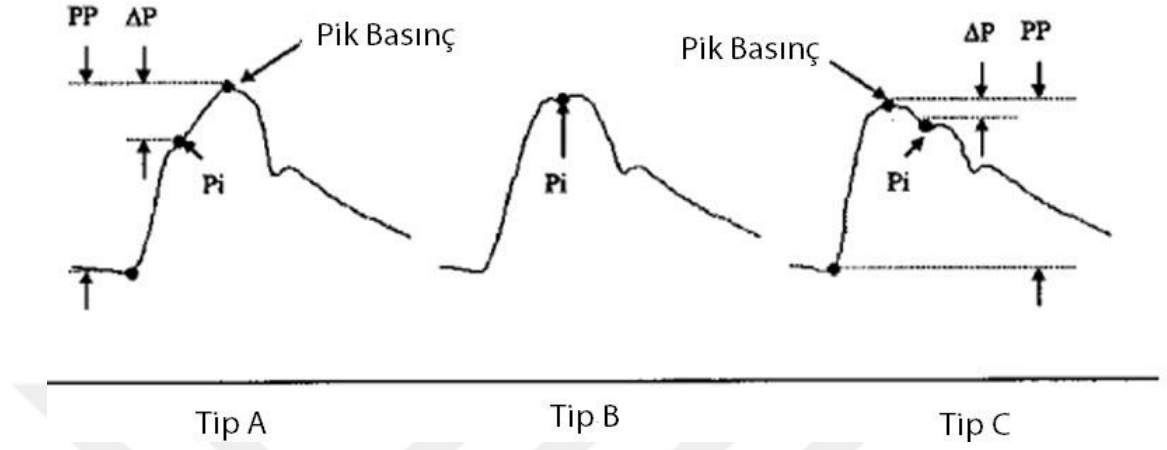


**Şekil 3:** Arterial tonometri (Sphygmocor) ile periferik nabız dalgasının elde edilmesi.

### **Basınç Dalga Formları**

Genel olarak aort dalga formları A, B ve C olarak kategorize edilir. Bu üç basınç dalgası tipi de augmentasyon noktası ( $P_i$ ) olarak tanımlanan sistolün başlangıcından sonra pozitif dalganın negatif yöne geçişinin matematiksel hesaplanmasına elde edilen nokta ile başlar. Augmentasyon değeri  $P_i$ 'nin pik basıncından önce veya sonra gelişine bağlı olarak pozitif veya negatif olarak ölçülebilir. Tip A dalgasında augmentasyon noktasında erken sistolik bir omuz, geç sistolik pik basınç ve pozitif augmentasyon basıncı (AP) vardır. Tip B dalgasında AP pik basınca eşit olduğu için sıfırdır. Tip C dalgasında yansıtılan dalga

diyastolde dönüş yaparak augmentasyon noktasında geç sistolik omuz oluşturur ve  $A_{Ix}$  negatiftir. Basınç dalga formları şekil 5’te gösterilmiştir (95).



**Şekil 4:** Üç değişik tip karotid basınç dalga formları (Kaynak 95’den uyarlanmıştır)

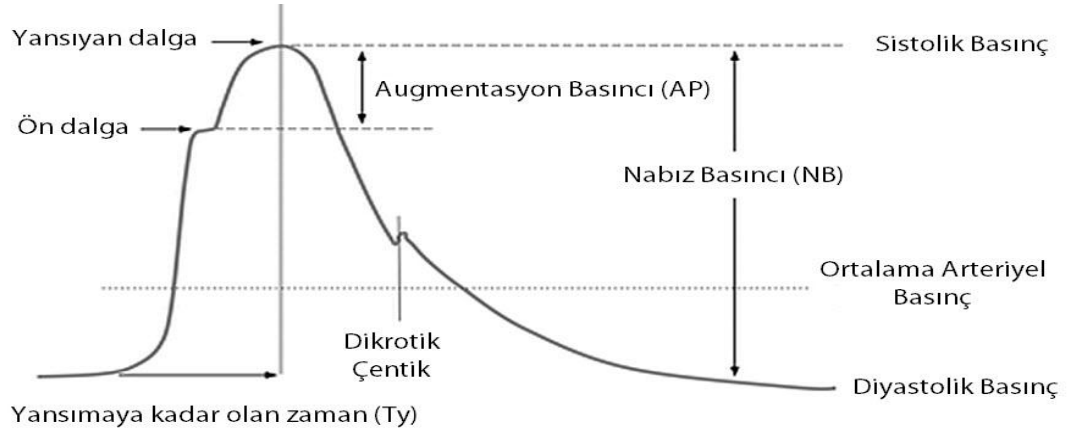
(Pi: Augmentasyon noktası, PP: nabız basıncı,  $\Delta P$ : Augmentasyon basıncı)

### Santral Dalganın Analizi

Santral nabız kaydında, sistol esnasında pik akım ile pik basınç çoğunlukla eş zamanlı olmaz ve pik basınç daha geç ortaya çıkar. Bu durumlarda nabız dalgasının çıkan kolunda ön dalga yansıyan dalga ile karşılaşır ve pik akımla eş zamanlı bir omuzlanma olur ve sonra basınç artışı devam ederek pik sistole ulaşır. Bu iki basınç noktası arasına AP denilmektedir. Şekil 5 de santral aortik basınç şematik olarak gösterilmiştir (96).

AP’nin kantifikasyonu  $A_{Ix}$  ile yapılır.  $A_{Ix}$ , üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (69,97,98). Wilkinson ve ark.  $A_{Ix}$ ’nin kalp hızından etkilenebildiği ve 75/dk hız göre normalize edilmiş ( $A_{Ix}@75$ ) olarak kullanımını önermişlerdir (99).

Subendokardiyal viabilite oranı (SEVR), sistol ve diyastolde santral nabız eğrisinin altında kalan alanın oranıdır (108) ve normal durumda yüksektir %130-200 arasındadır. Bu oranın %100’ün (veya 1) altında olması subendokardiyal perfüzyonun yetersiz olduğunu gösterir.



**Şekil 5:** Karotid nabız dalgasında augmentasyon basıncının şematik gösterimi (Kaynak 96'ten uyarlanmıştır)

Sistolik alan, kalbin çalışmasını ve oksijen tüketimini gösterir ve gerilim zaman indeksi (tension time index, TTI) olarak adlandırılır. Diyastolik alan ise koroner perfüzyonun süresini ve basıncını gösterdiğinden de enerji desteği hakkında bilgi verir. (69).

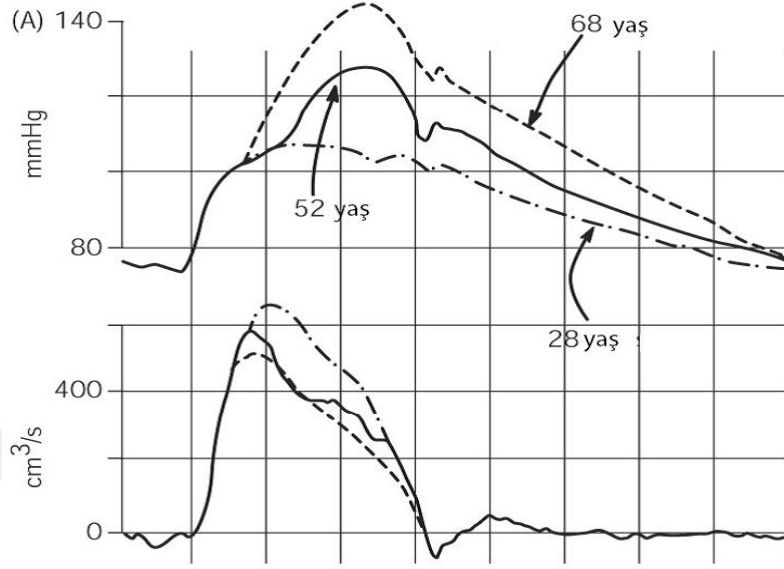
### Arteriyel Stifnesi Etkileyen Parametreler

AS'yi etkileyen parametreler; demografik, klinik ve yaşam tarzı özellikleri olmak üzere üçe ayrılır (100). Demografik faktörler içerisinde en önemlisi olan yaş (özellikle 55 yaş sonrası), KV risk faktörlerinden ve kan basıncından bağımsız olarak geniş elastik arterlerin stifnesini belirleyen temel unsurdur. Yaş ilerledikçe arteriyel duvarda elastik komponentlerin remodellingi ve dejenerasyonu artmaktadır. Bu durumun sonucu olarak SKB artmakta fakat DKB aynı kalmakta veya azalmaktadır. Şekil 6 da yaş ile birlikte artan SKB aortik dalga formları ile gösterilmiştir (101).

Yaş ile birlikte kadınlarda aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük stifnes artışı olmaktadır. Bunun cinsiyet hormonlarının etkisiyle olduğu düşünülmektedir (102,103).

HT, diyabet, hiperlipidemi ve metabolik sendrom gibi birçok KV risk faktörü ve KV hastalıklar dışında vasküler endotelial disfonksiyona sebep olan bazı sistemik hastalıklar

AS'ye etki eden klinik faktörlerdir. Şekil 7'de AS'ye etki eden faktörler altı başlık altında verilmiştir (103).



**Şekil 6:** Normotansif bireylerde yaşla birlikte saptanan tipik aortik dalga formları (Kaynak 101'dan uyarlanmıştır)

### Arteriyel Stifnesin Klinik Anlamı ve Önemi

Framingham risk skorlamasına göre esansiyel HT'si olan hastalarda artmış AS'nin, aterosklerotik hastalığın yaygınlığı ve KV hastalık riski ile korele olduğu tespit edilmiştir (104). Ayrıca bu çalışmada PWV ölçülerek saptanmış yüksek AS değerlerinin ilk KV olay riski ile ilişkisi olduğunu ve aortik PWV'nin standart risk faktörlerine eklenmesiyle risk tahminin gücünü arttığı ve stifnesin toplumda KV hastalıklar için önemli bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (104).

AS artışı santral kan basıncı değerlerinde değişiklikler yapar. Artan dalga refleksiyonunun sonucu olarak SKB (afterload) artar. Bu durum hem direkt olarak kalp yetmezliğine zemin hazırlar hem de LVH'a yol açar, LVH ise kalp yetmezliği, KAH ve inme için risk faktörüdür (105). Diğer yandan, artmış stifnes diyastolik basıncı ve diyastol süresini azaltıp koroner perfüzyonun bozulmasına yol açarak akut koroner sendromlara sebep olabilir. Yaşlı ve sağlıklı insanlarda aortik stifnes KAH, inme ve total mortalitenin



prediktördür. Özellikle >70 yaş insanlarda, aortik elastikiyetin total mortalitenin bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (106).



**Şekil 7:** Arteriyel stifnesi etikleyen parametreler (Kaynak 103'ten uyarlanmıştır).

Asemptomatik hastalarda KV risk değerlendirilmesinde rutin kullanımı önerilmemektedir. AS artışının; renal hastalık, inme, miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği gibi vasküler hastalıklarda hedef organ hasarı ile ilişkili olduğu ve klinik sonuçları etkilediği gösterilmiştir (107).

## Efor Testi

Efor testi, miyokard iskemisini araştıran, KV fonksiyon ve fiziksel kapasitesini değerlendiren çok yararlı bir klinik tanı metodudur. Test, akut olarak gerçekleştirilen

sınırları çizilmiş bir efor sırasında tüm vücudun özellikle de kalbin efora karşı oluşturduğu cevabı gösterir. Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmedeki önemli katkısı nedeniyle egzersiz testi KV tıptaki yerini korumaya devam etmektedir. Klinik alanda egzersiz testi ön planda tanı ve prognoz değerlendirmesi amacıyla yapılır. Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, prognozunun ve hastalığın seyrinin bir göstergesi olup koroner kalp hastalığının takibinde çok önemlidir (109).

KAH'a bağlı olması muhtemel göğüs ağrısı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde standart egzersiz testi hala ilk basamak olma özelliğini sürdürmektedir (110). Bu test sırasında egzersiz testi uygulanan adayın EKG ve kan basıncının sürekli izlenmesiyle kan basıncında ve elektrokardiogramında P, QRS ve ST-T değişiklikleriyle birlikte ritm ve ileti bozuklukları da gözlenmiş olur (111, 112).

American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ve American Collage of Sports Medicine gibi organizasyonların 20 yılı aşan çalışmaları tarayıp hazırladıkları klavuzlar ile efor testi protokolü konusunda bütünlük sağlanmıştır. Güvenlik önlemleri, gerekli donanım, hasta hazırlığı, test tipi ve protokolü seçimi, testi sonlandırma nedenleri ve test sonrası izlem egzersiz testi öncesi belirlenmesi gereken konulardır (113,114,115).

Çeşitli egzersiz testlerinden ikisi önem taşımaktadır. Bisiklet ergometri ve treadmill testi. Bisiklet ergometri testinin avantajı göğüs ve kolların stabil oluşu nedeni ile daha net kayıt alınabilmesi, daha az yer kaplaması, sessiz oluşu, nükleer kardiyolojik tetkikler, stres ekokardiyografi ve kateterizasyon sırasında uygulanabilir oluşudur. Dezavantajları testin kontrolünün aletten çok hastada olması ve izometrik egzersiz payının yüksek oluşudur (116).

Treadmill testi bugün en çok tercih edilen, en fizyolojik egzersiz testidir. Hastaya maksimum oksijen kullandırır. Bisiklet ergometresiyle treadmilli karşılaştıran bir çok çalışma maksimum kalp hızı değerlerinin kabaca aynı olduğu ancak treadmillde maksimum oksijen alımının %6-25 fazla olduğu gösterilmiştir (117,118,119). Performansı dışarıdan yönlendirmek mümkündür. İş miktarı tahmini olarak ölçülür. Çünkü yapılan iş hastanın verimli yürütmesine, kilosuna, yürüme ve koşma arasındaki enerji harcama değişikliğine bağlıdır.

Treadmill testinde en yaygın kullanılan Bruce protokolüdür (116). Çok basamaklı bir protokoldür ve her bir kademe iş yükü artırılan üçer dakikalık dönemlerden oluşur. Dezavantajı her kademedede büyük iş yükü artışları meydana getirmesi ve kalbin kullandığı maksimum oksijen hesabını daha az güvenilir kılmamasıdır. Bazı hastalar fazla yük artışını tolere edemeyebilir, ağele ağruları nedeni ile test erken sonlandırılabilir (120).

### **Efor Testine Hastanın Hazırlanması**

Bazı KV ilaçlar test öncesi kesilmelidir. Beta-bloker, nitrat, kalsiyum kanal blokeri, digoksin vb. Digoksin 2 hafta öncesinden, nitrat ve beta blokerler 2-4 gün öncesinden kesilmelidirler. Bu ilaçlar egzersizin hemodinamik cevabını ve iskemik değişiklikler için EKG'nin sensitivitesini azaltırlar. Beta-blokerler birkaç gün içinde doz kademeli olarak azaltılarak kesilirse oluşabilecek refleks taşikardi önlenmiş olur. Test fonksiyonel kapasite tayini için yapılıyor ve ilaçları kullanması zaruri ise ilaçlarına devam edilebilir. Hasta işlemin yapılacağı gün işlemde üç saat önce sigara, alkol ve kafeinli içecekleri almamalı, yemek yememelidir. Aynı gün ağır egzersizden kaçınmalı, dar elbiseler giymemelidir. Hastanın egzersiz toleransı değerlendirilmeli. Hastanın hiç egzersiz yaparken baş dönmesi veya bayılması, aile öyküsünde egzersiz sırasında ani ölüm olup olmadığı sorgulanmalı, çıkış yolu obstruksiyonunu değerlendirmek için kısa bir fizik muayene yapılmalıdır.

### **Efor Kapasitesi**

Elde edilen maksimum kalp hızı, yaşın ilerlemesiyle giderek sınırlanır. Bu açıdan kadınlarla erkekler ya da kullanılan egzersiz testinin tipleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Maksimum kalp hızı obezlerde ve sedanter hayat sürdürenlerde daha düşüktür. Öngörülen maksimum kalp hızına populasyondaki çeşitli farklılıklar, zayıf motivasyon, kullanılan ilaçlar veya kalp ve periferik damar hastalıkları, akciğer, endokrin ya da iskelet sistemi hastalıkları nedeniyle çoğu zaman ulaşamaz. Bu nedenle efor testinde hedef kalp hızı için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (121).

Hedef kalp hızı (vuru/dakika) = 220-yaş (yıl) formülü ile hesaplanır. Doğal fiziksel yapı, aktivite durumu, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen maksimum oksijen alımı egzersiz kapasitesi ve KV fonksiyonları yansıtan çok iyi bir parametredir.

Bununla birlikte hastaları pratikte değerlendirmek ve objektif kriterlere göre değerlendirmek için daha uygun bir parametre geliştirilmiştir ve metabolik eşdeğer kavramı pratiğe girmiştir (115). MET: Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. 1 MET= 3,5 MI/kg/dk oksijen alımıdır. Buna dayanılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler belirlenmiştir (115).

Klinik önemi olan MET değerleri tablo 2’de özetlenmiştir

**Tablo 2: Klinik önemi olan MET değerleri**

1 MET istirahat
2 MET 2 mil/saat (3,2 km/saat) yürüme düzeyi
4 MET 4 mil/saat (6,4 km/saat) yürüme düzeyi
<5 MET Kötü prognoz; MI sonrası üst düzey aktivite sınırı
10 MET Tıbbi tedavi ile prognoz bypass tedavisi kadar iyi
13 MET Mükemmel prognoz
18 MET Kaliteli atletler
20 MET Dünya klasındaki atletler

MET: metabolik eşdeğer, MI: Myokard infaktüsü (Kaynak 115’ten alınmıştır)

Bazı durumlarda hastalar testi tamamlayamazlar ya da hedef kalp hızlarına ulaşamazlar bile efor testini erken sonlandırmak gerekebilir (115).

Tablo 3'te efor testinin erken sonlandırma endikasyonları özetlenmiştir.

**Tablo 3: Efor testini sonlandırma endikasyonları**

<b>Kesin endikasyonlar</b>
• SKB >10 mmHg' dan daha fazla düşme
• Ciddi yeni anjina ortaya çıkması
• Kötü perfüzyon göstergeleri (Siyanoz ve solukluk)
• Ataksi, senkop gibi nörolojik semptomlar
• Devamlı VT gelişmesi
• 1mm ST yükselmesi (Q dalgası olmayan derivasyonlar )
• Hastanın kendi isteği ile
<b>Göreceli Endikasyonlar</b>
• Aşırı ST çökmesi ( >3-4 mm )
• Artan göğüs sıkıntısı
• Yorgunluk, nefes darlığı ve bacaklarda kramp
• Supraventriküler aritmiler
• Yeni dal bloğu ( VT den ayırt edilemeyen )
• Hipertansif cevap ( 240/120 mmHg ve üzeri )

SKB: Sistolik kan basıncı, VT: Ventriküler taşikardi (Kaynak 115'ten alınmıştır)

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 2013-2015 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran hastalar alındı. Çalışma için etik kurul komitesinden etik kurul onayı ve hastalardan aydınlatılmış onam formu onayı alındı. Bu hastalar poliklinikte yapılan değerlendirme sonrasında efor testi yapılmasına karar verilen ve aşağıda belirtilen dışlama kriterlerini taşımayan hastalardı.

#### Dışlama kriterleri

- 1- Daha önceden tanı/tedavi almış HT öyküsü
- 2-Daha önceden tanı/tedavi almış KV hastalık (iskemik kalp hastalığı/stroke)
- 3-Pozitif egzersiz testi (myokardiyal iskemi ya da önemli aritmi)
- 4-Yetersiz egzersiz testi
- 5-Akut veya kronik böbrek yetersizliği
- 6- Ciddi kapak disfonksiyonu (darlık veya yetmezlik)
- 7- Kalp yetmezliği (ejeksiyon fraksiyonu <% 55)
- 8-Dal bloğu, pace ritmi, preeksitasyon sendromları, atriyal fibrilasyon
- 9-İstirahat EKG de iskemi varlığı
- 10-Diğer önemli sistemik ya da ortopedik hastalıklar

Çalışmaya uygunluk taşıyan hastaların stifnes verilerinin efordan etkilenmemesi için efor testi öncesinde aplanasyon tonometre cihazı ile AS verileri alındı. AS verileri alınan hastalar efor testine başlamadan önce ayaktayken kan basıncı ölçümleri yapıldı. Elde edilen sistolik değer bazal SKB, diyastolik değer bazal DKB olarak not edildi.

Treadmill testi bugün en çok tercih edilen, en fizyolojik egzersiz testidir. Treadmill testinde en yaygın kullanılan Bruce protokolüdür (116). Biz de çalışmamızda hastalara bu efor testini uyguladık. Efor testine başlayan hastaların her evrede kan basınçları ölçüldü. Maksimum efor anındaki elde edilen sistolik değer pik SKB, diyastolik değer pik DKB olarak not edildi. Maksimum efor anındaki nabız değeri pik nabız olarak kayıt altına alındı.

Efor testini tamamlayan hastalar 5 dakika oturur pozisyonda dinlendirilirken 1. , 3. ve 5. dakikalarda kan basıncı ölçümleri tekrarlandı. 5. dakikadaki ölçülen SKB ve DKB değerleri kaydedildi.

Anormal SKB değişimi KAH teşhisinde yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. 3. veya 5. dakika toparlanma SKB'nin pik SKB'ye oranı 0.90 ve üzeri olması anormal kan basıncı yanıtı olarak tanımlanmıştır (51-53). Biz çalışmamızda bu oranı hesaplarken tanısal değerinin daha yüksek olması için toparlanma 3.dk SKB yerine 5. dk SKB'yi kullandık.

Efor testi sırasında elde edilen kan basıncı ölçümlerinde erkeklerde 190 mmhg kadınlarda 170 mmhg üzeri olan hastalar EİHT grubu (EİHT +) olarak kabul edildi. Kan basıncı ölçümleri bu sınırların altında kalan hastalar ise EİHT (-) grubunu oluşturdu. Ardından her iki grup arasında bazal karakteristikleri açısından fark olup olmadığına ve bazal AS parametrelerinin EİHT ile ilişkisi değerlendirildi.

Anormal SKB yanıtına göre de hastalar iki gruba ayrıldı. Anormal SKB değişimi oranı 0.9 üstünde olanlar hastalar anormal kan basıncı yanıtı grubu (Grup 1) 0.9 altında olanlar ise normal kan basıncı yanıtı grubuna (Grup 2) alındı. Bu iki grup arasında da bazal karakteristikleri açısından fark olup olmadığına bakılarak, bu bireylerde bazal AS parametreleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

## **İstatiksel Analiz**

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama,  $\pm$  standart sapma olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student – t testi ve değişkenlerin homojen dağılmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi  $<0.05$  olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS 13.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza 2013-2015 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran ve dışlama kriterlerine sahip olmayan 167 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 167 hastanın 48'i kadın (%28.7), 119'u erkekti (%71.3). Hastaların %1.8'inde diyabetes mellitus mevcuttu. 65 kişi sigara kullanmakta (%38.9) , alkol kullanan 5 hasta bulunmaktaydı (Tablo 4). Hastaların ortalama bazal SKB  $112.65 \pm 11.9$  mmHg, bazal DKB ise  $71.2 \pm 10.1$  mmHg idi. Ortalama yaş  $35.3 \pm 11.9$ , ortalama MET  $13.1 \pm 2.1$ , ortalama BMI  $25.9 \pm 4.4$  idi. Çalışmaya alınan hastaların ortalama pik SKB'si  $152.3 \pm 23.3$  mmHg iken pik DKB'si  $78.9 \pm 16.5$  mmHg idi (Tablo 4).

Efor testi sırasında elde edilen tansiyon arteryal (TA) ölçümlerinde erkeklerde 190 mmHg kadınlarda 170 mmHg üzeri olan hastalar EİHT grubu (EİHT +), SKB ölçümleri bu sınırların altında olan hastalar ise EİHT (-) grubu olarak tanımlandı. EİHT (+) grubunda 20, EİHT (-) 147 hasta bulunmaktaydı.

Gruplar arasında yaş, MET, bazal SKB, bazal DKB, BMI, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Hemogloblin (HGB), değerleri gibi bazal karakteristikleri açısından karşılaştırıldığında sadece BMI EİHT (+) grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.0001$ ) (Tablo 5).

EİHT (+) ve EİHT (-) grupları aortik sistolik basınç (SB) , aortik diyastolik basınç (DB), aortik ortalama basınç (OB), aortik nabız basıncı (NB), operatör indeksi, Alx@75, PWV gibi AS verileri açısından karşılaştırıldığında ise her iki grup verileri birbirine benzerdi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6). Beklendiği gibi efor esnasındaki pik SKB ( $p < 0.0001$ ), pik DKB ( $p < 0.0001$ ) EİHT (+) grubunda anlamlı olarak yüksekti. Yine beklendiği gibi bazal SKB ile pik SKB farkı alınarak elde edilen SKB farkıyla ( $p < 0.0001$ ), bazal DKB ile pik DKB farkı alınarak elde edilen DKB farkı da EİHT (+) grubunda anlamlı olarak yüksekti ( $p < 0.005$ ) (Tablo 6).



**Tablo 4: Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri**

Cinsiyet (Erkek) (%)	71.3
Diyabet (%)	1.8
Sigara (%)	38.9
Alkol (%)	3
Yaş	35.3 ±11.9
MET	13.1 ±2.1
Bazal SKB	112.6 ±14.1
Bazal DKB	71.2 ±10.1
BMI	25.9 ±4.4
Pik SKB	152.3 ±23.3
Pik DKB	78.9 ±16.5
Pik Nabız	170 ±17.9

BMI: Vücut kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, MET: Metabolik eşdeğer, Ort: Ortalama, SKB: Sistolik kan basıncı

Çalışmamızdaki hastalar efor sonrası anormal SKB yanıtına göre de iki gruba ayrıldı. Anormal SKB değişimi oranı 0.9 üstünde olanlar hastalar anormal kan basıncı yanıtı grubuna (Grup 1) 0.9 altında olanlar ise normal kan basıncı yanıtı grubuna (Grup 2) alındı. Grup 1 de 64, grup 2 de ise 103 hasta mevcuttu.

Grup 1 ile grup 2 yaş, MET, bazal SKB, bazal DKB, BMI, HDL, LDL, HGB, bazal nabız değerleri gibi bazal karakteristikleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı (Tablo 7).

Grup 1 ile grup 2 AS verileri açısından karşılaştırıldıklarında aortik SB, aortik MB, aortik DB, Ap, Alx@75, PWV, operatör indeksinde istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. ( $p>0.05$ ). Toparlanma 5 DKB’de her iki grup arasında fark bulunmamıştır. ( $p>0.05$ ) (Tablo 8). Her iki grup arasında AS verilerinden aortik SB, aortik DB, aortik MB ile efor testi sırasında elde edilen pik SKB, pik DKB, toparlanma 5 SKB ve pik nabız ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

**Tablo 5: EİHT + ve EİHT - Gruplarının Bazal Karakteristikleri**

Değişken	EİHT + (n=20)	EİHT - (n=147)	P
Yaş	36.4±13.6	35.2±11.7	0.68
MET	13.3±2.0	13.1±2.2	0.70
SKB	123.1±13.4	117.3±12.9	0.06
DKB	76.8±10.4	75.2±10.9	0.55
BMI	28.3±5.1	25.5±4.3	0.009
LDL	118.5±38.4	109.1±38.5	0.32
HDL	41.9±12.3	45.1±10.2	0.22
Total Kolesterol	192.8±46.5	179.7±45.1	0.24
Trigliserit	182.8±140	143.5±101	0.13
Glukoz	98.4±29.2	93.5±16.8	0.28
Kreatin	0.77±0.15	0.74±0.16	0.57
Hgb	14.3±1.5	14.4±1.5	0.76
Lökosit	7.837±1.633	7.451±1.994	0.43
Trombosit x10 <sup>3</sup>	258±73	248±55	0.48
Nabız	82.5±17.3	89.4±14.0	0.048
Cinsiyet (erkek) (%)	70	70.4	0.57
Sigara (%)	45	37	0.34
DM (%)	5	2	0.39

BMI: Vücut kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, DM: Diyabetes mellitus, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; MET: Metabolik eşdeğer, SKB: Sistolik kan basıncı

**Tablo 6: EİHT + ve EİHT - Gruplarının Arteryal Stifnes ve Efor Testi Verileri**

Değişken	EİHT + (n=20)	EİHT - (n=147)	P
Fark pik – bazal SKB	72.5±20	28.4±16.6	0.0001
Fark pik – bazal DKB	15.4±20.6	2.3±18.9	0.005
Pik SKB	196.9±16.1	146.3±16.6	0.0001
Pik DKB	92.2±16.8	77.1±15.6	0.0001
Pik nabız	168±20	170.4±17.6	0.58
Aortik SB	102.1±10.9	99.5±12.9	0.41
Aortik DB	73.2±10.1	72.3±10.3	0.72
Aortik MB	86.4±9.7	84.8±12	0.57
Aortik NB	28.7±8.3	27.4±6.3	0.42
Ap	5.4±4.7	3.7±4.5	0.13
Alx@75	12.4±13.9	11.9±13.4	0.89
PWV	8.9±1.4	8.5±1.46	0.24
Operatör indeks	90±7	90.6±6.24	0.94

Ap: Augmentasyon basıncı, Alx@75: 75/dk hız göre normalize edilmiş augmentasyon indeksi, DB: Diyastolik basınç, DKB: Diyastolik kan basıncı, MB: Ortalama basınç, NB: Nabız basıncı, PWV: Nabız dalga hızı, SB: Sistolik basınç, SKB: Sistolik kan basıncı,

**Tablo 7: Grup 1 ve Grup 2 Bazal Karakteristikleri**

Değişken	Grup 1 (n=64)	Grup 2 (n=103)	P
Yaş	35.5±10	35.2±13	0.85
MET	13.1±2	13±2.2	0.75
SKB	118.9±12.3	117.4±13.5	0.47
DKB	76.2±11.8	74.9±10.1	0.43
BMI	25.9±4.2	25.9±4.6	0.99
LDL	115.2±41.2	107.3±36.6	0.24
HDL	45.8±8.9	44±11.4	0.32
Total Kolesterol	186±49	178±42	0.33
Trigliserit	147±121	149±98	0.89
Glukoz	96.2±19.3	92.7±18.5	0.26
Kreatin	0.75±0.1	0.75±0.1	0.87
Hgb	14.3±1.5	14.5±1.4	0.28
Lökosit	7525±1849	7479±2028	0.88
Trombosit x10 <sup>3</sup>	252±59	248±56	0.67
Nabız	90.6±12.9	87.3±15.4	0.15
Cinsiyet (erkek) (%)	69	70	0.5
Sigara (%)	36	39	0.38
DM (%)	3	1.9	0.5

BMI: Vücut kitle indeksi, DKB: Diyastolik kan basıncı, DM: Diyabetes mellitüs, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein; HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein; MET: Metabolik eşdeğer, SKB: Sistolik kan basıncı

**Tablo 8: Grup 1 ve Grup2 Arteryal Stifnes ve Efor Testi Verileri**

Değişken	Grup 1 (n=64)	Grup 2 (n=103)	P
Pik SKB	136.8±14.5	162±22.6	0.0001
Pik DKB	74.4±14.7	81.7±17	0.005
Toparlanma 5 SKB	135.6±15.2	123.7±13.5	0.0001
Toparlanma 5 DKB	74.3±10.7	71.9±9.9	0.15
Toparlanma SKB Oranı	0.99±0.08	0.77±0.08	0.0001
Pik nabız	174±14	167±19	0.016
Aortik SB	102.4±12.6	98.3±12.6	0.044
Aortik DB	75.4±10.2	70±9.8	0.004
Aortik MB	88.3±11.3	82.9±11.6	0.004
Aortik NB	27.9±5.2	27.5±7.2	0.99
Ap	3.19±3.9	4.4±4.8	0.1
Alx@75	11.4±12.6	12.3±14	0.66
PWV	8.8±1.4	8.3±	0.052
Operatör indeks	90.4±6.3	90.1±6	0.7

Ap: Augmentasyon basıncı, Alx@75: 75/dk hız göre normalize edilmiş augmentasyon indeksi, DB: Diyastolik basınç, DKB: Diyastolik kan basıncı, MB: Ortalama basınç, NB: Nabız basıncı, PWV: Nabız dalga hızı, SB: Sistolik basınç, SKB: Sistolik kan basıncı

## 5. TARTIŞMA

HT oldukça yaygın, morbidite ve mortalitesi yüksek olan önemli halk sağlığı sorunudur. HT, SKB  $\geq 140$  mmHg ve/veya DKB  $\geq 90$  mmHg olarak tanımlanmaktadır. Genetik faktörlerin yanı sıra modern yaşam tarzı ile ortaya çıkan fiziksel aktivite azlığı, obezite ve fizyolojik gereksinimin oldukça üzerinde sodyum içeren diyet alışkanlığının giderek daha yaygın hale gelmesi ile HT dünya genelinde pandemik hale gelmiştir (1-4).

Kan basıncını HT tanımında kullanılan değerlerin altına indirmek için ilaç tedavisinin kullanımının faydaları, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (16). Çok sayıda gözlemsel çalışma, KV morbidite ve mortalitenin hem SKB hem de DKB ile sürekli bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. KV riskle SKB ve DKB arasında, sırasıyla 115-110 mmHg ve 75-70 mmHg' ye kadar sürekli bir ilişki bulunmaktadır. İdeal olarak kabul edilen kan basıncı değeri  $< 120/80$  mmHg'dir (17). Yol açtığı aterosklerotik hedef organ hastalıklarından ötürü dünya genelinde mortalitenin birinci sıradaki nedeni olduğu bildirilen HT'nin her yıl 7,6 milyon erken ölüme yol açtığı öngörülmektedir (3,7,8). Bu yüzden kontrolsüz kan basıncı artışı ile ortaya çıkan vasküler hasara bağlı mortalitenin azaltılabilmesi için HT gelişiminin önlenmesi, gelişmiş HT'nin en erken dönemde saptanması ve tedavisi toplum sağlığı açısından öncelikli hedeftir.

HT'nin çeşitli tipleri vardır. Beyaz önlük HT, maskeli HT, dirençli HT, EİHT gibi. HT dünyadaki mortalitenin en önemli nedenidir (23). HT şiddeti ve süresi ile KV hastalık ve inme arasında doğrusal orantılı artan bir ilişki vardır. Bu yüzden HT'nin patogenezi, klinik önemi ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır.

EİHT maksimum egzersiz anında SKB'nın erkeklerde 190 mmHg'dan, kadınlarda ise 170 mmHg'dan yüksek olması olarak tanımlanmıştır. Framingham kalp çalışmasında elde edilen verilere göre, egzersize abartılı kan basıncı yanıtı veren normotansif bireylerde HT gelişme sıklığının arttığı gösterilmiştir. EİHT insidansı %10 civarındadır. Bizim çalışmamızda da 167 hastanın 20 sinde (%11.9) EİHT tespit edildi. Bu insidans EİHT'nin literatürde bildirilen insidansı ile uyumlu idi.

AS, damar duvarının sertliğini gösterir. AS'nin artması vasküler genişleme kabiliyetindeki azalmayı ifade eder. Erişkinlerde santral arterlerde artmış stifnesin KV olaylar için bağımsız prediktör olduğu bilinmektedir (11). AS'yi değerlendiren birçok yöntem vardır. Aplanasyon tonometre cihazı ile ölçülen AIx ve aortik PWV AS'nin değerlendirilmesinde kullanılan altın standart parametrelerdir. AIx, üç farklı şekilde hesaplanabilir ve yüzde değer olarak ifade edilir (69,97,98). Wilkinson ve ark. AIx'nin kalp hızından etkilenebildiğini göstermişler ve AIx@75 olarak kullanımını önermişlerdir (99). AS artışı ile karakterize tipik hastalık HT'dir. Hipertansif hastalarda artmış AS hem prognozla hem de hedef organ hasarı ile ilişkilidir. Bizde çalışmamızda sphygmocor cihazı ile AIx ve aortik PWV ile AS'yi ölçtük.

EİHT hastalarında AS parametreleri olan AIx ve aortik PWV'nin arttığını gösteren yeterince çalışma yoktur. Bu konuda yapılmış bir çalışmada AS ile egzersizin erken dönemindeki kan basıncı değişikliği arasında ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmada EİHT olan hastalar değerlendirilmemiş, sadece egzersizin erken dönemindeki kan basıncı değişiklikleri ile AS arasındaki ilişki incelenmiştir (12,13).

Bu yüzden biz de çalışmamızda EİHT hastalarıyla AS parametreleri arasındaki ilişkiyi ve anormal SKB değişimi oranının AS parametreleri ile ilişkisini inceledik.

Öncelikle hastalarımızı EİHT gelişimine göre grupladığımızda ve her iki grubu bazal karakteristikleri açısından değerlendirdiğimizde yalnızca BMI, EİHT + grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. HT sıklığındaki artışın, toplumun giderek yaşlanmasının ve şişmanlamasının sonucu olduğu daha önceden belirtilmişti (10). Obesite ile HT arasındaki ilişki göz önüne alındığında BMI artışının, EİHT gelişimine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Ortalama kan basıncı = Kardiyak debi x Periferik vasküler direnç formülüyle hesaplanmakta ve kardiyak debi de atım hacmi ile kalp hızının çarpımından oluşmaktadır (122). Bu formülden yola çıkıldığında EİHT (+) ile EİHT (-) grupları arasında bazal SKB ve DKB arasında fark yok iken bazal nabız değerinin EİHT (-) grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde yüksek oluşu bu farkın rastlantısal olabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca bu farkın istatistiksel anlamlılık derecesi zayıftır (p:0.048).

EİHT (+) ile EİHT (-) grupları arasında AS verileri birbirine benzer bulunmuştur. Sung j. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada egzersizle anormal kan basıncı değişimi

olan hastalarda AS'nin PWV parametresi yüksek bulunmuştur. Ancak bizim çalışmamızda yaş ortalaması  $35,3 \pm 11,9$  iken, o çalışmada yaş ortalaması  $52 \pm 5$  idi. Bizim AS ile EİHT arasında ilişki bulamamamızın sebebi çalışma grubumuzun daha genç hastalardan oluşması olabilir.

EİHT (+) grubunda egzersiz sırasında erkeklerde 190 mmHg, kadınlarda 170 mmHg üzerinde kan basıncı ölçümüne sahip hastalar bulunduğu için her iki grup arasında pik SKB ölçümlerinde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Pik DKB da bu verilerle korele olacak şekilde EİHT (+) grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturacak şekilde yüksek hesaplanmıştır.

Her iki grup arasında bazal SKB ve bazal DKB benzer olmasına karşın EİHT (+) grubunda pik SKB ve pik DKB yüksek olduğu için pik SKB'den bazal SKB çıkartılarak hesaplanan SKB değişimi ile pik DKB'den bazal DKB çıkartılarak hesaplanan DKB değişimi EİHT (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturacak şekilde daha yüksek hesaplanmıştır.

Toparlanma SKB oranına göre gruplandırma yapıldığında ortaya çıkan grup 1 ile grup 2 bazal karakteristiklerine göre incelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Egzersiz sonrası parasempatik sistem baskınlasmaya ve kalp hızı düşmeye başladığında SKB keskin bir şekilde düşmeye başlar. Arteriyal kompliyansı azalmış, LV fonksiyonu bozulmuş hastalarda nörohumoral faktörler ve sempatik sistemin etkisiyle bu düşüş kademeli bir şekilde oluşmaktadır. Bu yüzden grup 1 de toparlanma 5 SKB istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde grup 2 SKB'den yüksek bulunmuştur. Gruplar oluşturulurken grup 1'e toparlanma SKB oranı 0.9 üstünde, grup 2'ye de 0.9 altında olan hastalar alındığı için gruplar arasında toparlanma SKB oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.

Her iki gruptaki bazal SKB ve bazal DKB benzer olmasına karşın, AS verilerinden aortik SB, DB, MB verilerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. AS değerlendirilirken bakılan iki ana parametreden  $Alx@75$  ölçümleri her iki grupta benzerdir. Yalnız grup 1 hastalarında PWV değeri grup 2 hastalarından daha yüksek hesaplanmıştır. Bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı olma eğilimindedir ( $p = 0.052$ ). Santral aortik basınçların yüksek olması, PWV arasındaki sınırlı fark bu hasta grubunda



artmış AS'nin hastalığın patogenezinin sorumluluğunu göstermektedir. Ancak bu durum net olarak ortaya konamamıştır. Çalışma grubunun yaş ortalamasının düşük olması bunun nedeni olabilir. Bu konuda değişik yaş gruplarını içeren büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

HT hastalarında AS'nin arttığı daha önceden bilinmektedir. EİHT gelişmesi, hastalarda ileride HT gelişebileceğinin önemli bir prediktörüdür. Ne varki şimdiye kadar EİHT ile AS arasındaki ilişki incelenmemiştir. Ayrıca toparlanma SKB oranının da 0.9 üzerinde olması bozulmuş lipid profili, HT, kombine iskemik kalp ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkisi olduğu ortaya konmuştur. Bizde çalışmamızda anormal toparlanma SKB yanıtı olan hastalar ile EİHT hastalarının AS verileri ile ilişkisini inceledik. EİHT ve anormal toparlanma SKB oranı olan hastalar ile AS verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlılık oluşturan bir ilişki saptanmadı. Yalnızca grup 1 hastalarında PWV değeri istatistiksel olarak anlamlı olma eğilimindeydi ( $p=0.052$ ).

## 6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada normotansif bireylerde bazal AS parametrelerinin EİHT'nin bir öngördürücüsü olup olmadığının tespit edilmesi ve anormal toparlanma SKB yanıtıyla AS parametreleri arasında ilişkinin incelenmesi amaçlanmaktaydı. Bu ilişkinin ortaya konulması ile EİHT ve anormal toparlanma SKB değişiminin patogenezi hakkında ek bilgiler elde edilmesi beklenmekteydi. Çalışmamızda gençlerde AS ile EİHT gelişimi açısından ilişki bulunamadı. Bunun nedeni bizim hasta sayımızın azlığı ve hastalarımızın HT hasta popülasyonunu tam olarak yansıtamaması olabilir. Çünkü HT hastaları genellikle yaşlı ve yüksek BMI'ye sahip iken bizim çalışma popülasyonumuz genç ve BMI'si düşük hastalardan oluşmaktaydı. Bu nedenle bulduğumuz sonuç bütün yaş gruplarına uyarlanamaz.

Bu yüzden EİHT ve anormal toparlanma SKB oranıyla AS parametrelerinin ilişkisinin açıklanabilmesi için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Turner ST, Boerwinkle E. Genetics of hypertension, target-organ complications, and response to therapy. *Circulation* 2000;102(4):40-5.
2. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1997; 336(16):1117- 1124.
3. Whitworth JA. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
5. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension and the kidney. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 th ed. Philadelphia: Saunders Co;2008.p.1465-527.
6. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European Countries, Canada and the United States. *JAMA* 2003;289:2363-9.
7. Lawes, C. M., Vander Hoorn S. and Rodgers. A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet* 2008;371:1513–1518.
8. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757.
9. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008; 51(2):135-60

10. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation*. 1999 13;99(14):1831-6.
11. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001, 37: 1236-1241.
12. Sung J, Choi SH, Choi YH, Kim DK, Park WH. The relationship between arterial stiffness and increase in blood pressure during exercise in normotensive persons. *J Hypertens*. 2012, 30(3):587-91.
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006; 27(21):2588-605.
14. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 31: 1281-357, 2013.
15. Giuseppe Mancia, Co-Chairperson, Guy De Backer, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 28: 1462-536, 2007.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560, 2003.
17. Fuster V, Kelly BB. Promoting Cardiovascular Health in the Developing World: A Critical Challenge to Achieve Global Health. National Academies Press (US), 2010.
18. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 1-3, 2010.

19. Altun B, Arıcı M, Nergizoğlu G, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 23: 1817- 23, 2005.
20. Çağlar N. Prevalence awareness and control of hypertension in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 5: 1-4, 2012.
21. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke Statistics - 2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 119: 480-6, 2009.
22. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiology international*. 2013 Apr;30 (3).
23. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367:1747–1757.
24. Blumenfeld JD, Laragh JH. Hypertension and the kidney. In: Brenner BM (Ed). *Brenner & Rector's The Kidney*. 8 th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2008.p.1465-527.
25. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PWF. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-98.
26. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360:1903–1913.
27. Mohan S, Campbell NRC. Salt and high blood pressure. *Clinical Science* 2009; 117:1–11.
28. Geronimus AT, Bound J, Waidmann TA, Hillemeier MM, Burns PB. Excess mortality among blacks and whites in the United States. *N Engl J Med* 1996; 335:1552-8.

29. Türk Nefroloji Derneği. Hemodiyaliz. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N (Editörler). Türkiye’de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon Registry 2008. İstanbul: Türk Nefroloji Derneği Yayınları; 2009. s.5-8.
30. Myers JN. The physiology behind exercise testing. *Prim Care* 21: 415-437, 1994.
31. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, et al. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 34: 754-759, 1999.
32. Safar ME, Smulyan H. The blood pressure measurement revisited. *Am Heart J* 152:417-419, 2006.
33. O'Rourke MF, Seward JB. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov. *Mayo Clin Proc* 81: 1057-1068, 2006.
34. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113:1213-1225, 2006.
35. Garcia-Gregory JA, Jackson AS, Studeville J, et al. Comparison of exercise blood pressure measured by technician and an automated system. *Clin Cardiol* 7: 315-321, 1984.
36. Gleim GW, Stachenfeld NS, Coplan NL, et al. Gender differences in the systolic blood pressure response to exercise. *Am Heart J* 121:524-530, 1991.
37. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exerciseinduced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation* 78: 1380-1387, 1988.
38. Weiner DA, McCabe CH, Cutler SS, et al. Decrease in systolic blood pressure during exercise testing: reproducibility, response to coronary bypass surgery and prognostic significance. *Am J Cardiol* 49: 1627-1631, 1982.
39. Sanmarco ME, Pontius S, Selvester RH: Abnormal blood pressure response and marked ischemic STsegment depression as predictors of severe coronary artery disease. *Circulation* 61:572-578, 1980.

40. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, et al. Prediction of cardiovascular death in men undergoing noninvasive evaluation for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 118:689-695, 1993.
41. Lozner EC, RE, Anderson DC, et al. An abnormal blood pressure response to exercise is highly useful in identifying patients with left main and three vessel coronary obstructions. *Clin Res* 27, 1979.
42. Levites R, Baker T, Anderson GJ. The significance of hypotension developing during treadmill exercise testing. *Am Heart J* 95: 747-753, 1978.
43. The Blood Pressure Response to Dynamic Exercise Testing: A Systematic Review Vy-Van Le, Teferi Mitiku, Gannon Sungar, Jonathan Myers and Victor Froelicher. *Prog Cardiovasc Dis.* 2008; 51: 135-60.
44. Daida H, Allison TG, Squires RW, et al. Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clin Proc* 71: 445-452, 1996.
45. Gottdiener JS, Brown J, Zoltick J, et al. Left ventricular hypertrophy in men with normal blood pressure: relation to exaggerated blood pressure response to exercise. *Ann Intern Med* 112:161-166,1990.
46. Jackson AS, Squires WG, Grimes G, et al. Prediction of future resting hypertension from exercise blood pressure. *J Cardiac Rehab* 3: 263-268, 1983.
47. Blake GA, Levin SR, Koyal SN. Exercise-induced hypertension in normotensive patients with NIDDM. *Diabetes Care* 13: 799-801, 1990.
48. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 71: 202-210, 1985.
49. Chang HJ, Chung J, Choi SY, et al. Endothelial dysfunction in patients with exaggerated blood pressure response during treadmill test. *Clin Cardiol* 27: 421-425, 2004.
50. Benbassat J, Fromm P. Blood pressure response to exercise as a predictor of hypertension. *Arch Intern Med* 146:2053-2055, 1986.

51. Tsuda M, Hatano K, Hayashi H, et al. Diagnostic value of postexercise systolic blood pressure response for detecting coronary artery disease in patients with or without hypertension. *Am Heart J* 125:718-725, 1993.
52. Abe K, Tsuda M, Hayashi H, et al. Diagnostic usefulness of postexercise systolic blood pressure response for detection of coronary artery disease in patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 76: 892-895, 1995.
53. Yamada K, Hirai M, Abe K, et al. Diagnostic usefulness of postexercise systolic blood pressure response for detection of coronary artery disease in patients with echocardiographic left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 20: 705-711, 2004.
54. Miyahara T, Yokota M, Iwase M, et al. Mechanism of abnormal postexercise systolic blood pressure response and its diagnostic value in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 120: 40-49, 1990.
55. Rozanski A, Elkayam U, Berman DS, et al. Improvement of resting myocardial asynergy with cessation of upright bicycle exercise. *Circulation* 67: 529-535, 1983.
56. Kitaoka H, Takata J, Furuno T, et al. Delayed recovery of postexercise blood pressure in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 79: 1701-1704, 1997.
57. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 342:454-460, 2000.
58. Amon KW, Richards KL, Crawford MH. Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 70: 951-956, 1984.
59. Acanfora D, De Caprio L, Cuomo S, et al. Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 77: 1306-1310, 1988.
60. Ellis K, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Is systolic blood pressure recovery after exercise a predictor of mortality? *Am Heart J* 147: 287-292, 2004.
61. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM*. 2002; 95: 67- 74.



62. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003; 107:490–497.
63. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*. 1986; 8: 553–559.
64. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 332: 411– 415.
65. Gurtner GH, Burke-Wolin T. Interactions of oxidant stress and vascular reactivity. *Am J Physiol*. 1991; 260: L207–L211.
66. D'Alessio P. Aging and the endothelium. *Exp Gerontol*. 2004; 39: 165–171.
67. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999; 99: 1141–1146.
68. Susan J. Zieman, Vojtech Melenovsky, David A. Kass: Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 932-943.
69. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
70. Millis CJ, Gabe IT, Gault JH, et al. Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. *Cardiovascular Research*, 4: 405-417,1970.
71. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal*, 27: 2588–2605, 2006.
72. Struijker Boudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.
73. Fischer GM, Llaurodo JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 966; 19:394–399.

74. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594–600.
75. Nürnberger J, Michalski R, Türk TR, Opazo Saez A, Witzke O, Kribben A. Can arterial stiffness parameters be measured in the sitting position? *Hypertens Res.* 2011; 34(2):202
76. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 2001, 37: 1236-1241.
77. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979; 01: 710–717.
78. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension.* 45: 592–596,2005.
79. Dzeko M, Peters CD, Kjaergaard KD, Jensen JD, Jespersen B. Aortic pulse wave velocity results depend on which carotid artery is used for the measurements. *Journal of Hypertension.* 31(1): 117–122.
80. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485–490.
81. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000; 35: 637–642.
82. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445–452.
83. London G, Guerin A, Pannier B, et al. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. *Hypertension* 1992; 2: 10–19.

84. Lemogoum D, Flores G, Van den Abelew, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511–517.
85. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27: 168–175.
86. Chen C-H, Nevo E, Fetics B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95: 1827–1836.
87. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38: 932–937.
88. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects *Hypertension* 2001; 38: 1461–1466.
89. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens*. 2004; 22: 1633–1634.
90. Wilkinson IB, Mohamad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 24–30.
91. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension*. 2001; 38: 949–952.
92. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 1753–1760.
93. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. 1989; 80: 1652-1659.
94. Stephanie S. DeLoach and Raymond R. Townsend: Vascular Stiffness: Its Measurement and Significance for Epidemiologic and Outcome Studies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008, 3: 184–192.

95. Yu-Lu L, Helena T, Dimitra K, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clinical Science* (1998) 95, 669-679.
96. Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3515–19.
97. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998.
98. O'Rourke MF, Kelly RP, Avolio AP. The arterial pulse. Lea & Febiger, London, 1992.
99. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of Physiology*. 525:263–270,2000.
100. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. Arnold, London, 4 th ed, 1998 170–222, 284–315, 347–95, 450–476.
101. Narumol C, Ralph A, Craig H. et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010, 28, 166-172.
102. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33: 1111–7.
103. Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, et al. Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23:1211–6.
104. Gary F. Mitchell, Shih-Jen Hwang, Ramachandran S. Vasan, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121: 505-511.
105. Gadrin JM, McClellandR, Kitzman D, et al. M-mode echocardiographic predictors of six- to seven-year incidence of coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (the Cardiovascular Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87: 1051-1057.

106. Meaume S, Benetos A, Henry OF, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21: 2046–50.
107. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London G. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45: 592–596.
108. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI, Towers B, Paglia D, et al. Experimental subendocardial ischaemia in dogs with normal coronary arteries. *Circulation Research*, 30: 67-81,1972.
109. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress* (4th ed). Oxford University Press, Toronto 1986, 252-357.
110. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 965–974.
111. Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1726–1735.
112. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment exercise-induced ST segment depression: improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1991; 83: 866–874.
113. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac Rehabilitation Programs. *Circulation*. 2005 111:369–376.
114. Gary J, Philip A, Comoss P, et al. American Collage of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Exercise Prescription. *Circulation* 2000;102:1069–1076.
115. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A statements for health professionals from the American Heart Association. *Revised Circulation* 1995: 91; 580–632

116. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assesment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*.1973; 85: 546.
117. Phillips W, Kiratli J, Sarkarati M, et al. The effect of spinal cord injury on the heart and cardiovascular fitness. *Curr Probl Cardiol* 1998; 23: 641-720.
118. Myers J, Froelicher VF. Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. *Circulation* 1990; 82: 1839-1846.
119. Hambrecht RP, Schuler GC, Muth T, et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992; 70(2):141-146
120. Fletcher GF, Froelicher UF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML: Exercise standards: A statement for heart Professional from the American Heart Association. *Circulation* 1990; 82: 2286-2322.
121. Coper KH, Purdy J, White S, Pollock M, and Linnerud AC. Age-fitness adjusted maximal heart rates. *Med Sci Sports* 1977; 10: 78–86.
122. Lever AF, Swales JD. Investigating the hypertensive patient: an overview. In: Swales JD, ed. *Textbook of hypertension*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994:1026–30.
123. HW3 Kohl, Nichaman MZ, Frankowski RF, Blair SN. Maximal exercise hemodynamics and risk of mortality in apparently healthy men and women. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 601–9.
124. Lewis GD, Gona P, Larson MG, Plehn JF, Benjamin EJ, O'Donnell CJ, et al. Exercise Blood pressure and the risk of incident cardiovascular disease (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2008;101:1614–20.
125. Allison TG, Cordeiro MA, Miller TD, Daida H, Squires RW, Gau GT. Prognostic significance of exercise-induced systemic hypertension in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1999; 83: 371–5.