



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**YENİ TANI HİPERTANSİYONDA TEDAVİ İLE APELİN DÜZEYİ DEĞİŞİMİ VE
SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadettin Selçuk BAYSAL

Ankara-2014



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**YENİ TANI HİPERTANSİYONDA TEDAVİ İLE APELİN DÜZEYİ DEĞİŞİMİ VE
SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadettin Selçuk BAYSAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bahar PİRAT

Ankara-2014

*Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimime olanak sağlayan, Başkent Üniversitesi'ne ve Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal**'a,*

*Tıbbi etik ve hastaya yaklaşım konusunda bana örnek olan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu**'na,*

*Asistanlık eğitimime değerli katkıları olan ve elektrofizyoloji alanında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın **Prof. Dr. Bülent Özın**'e,*

*Tezimin oluşturma aşamasında değerli fikir ve tecrübelerinden yararlandığım, danışma hocam Sayın **Prof. Dr. Aylın Yıldırım**'a,*

*Ekokardiyografi konusunda deneyimlerinden faydalandığım, yaptığımız çalışmalarda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini cömertçe sunan, hastaya yaklaşım ve tıbbi etik konusunda örnek aldığım sevgili hocam, Sayın **Prof. Dr. Melek Zekiye Uluçam**'a,*

*Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, ekokardiyografi konusundaki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım Sayın **Doç. Dr. Bahar Pirat**'a,*

*Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kişiliğiyle bana örnek olan, çalışmalarında benden desteğini esirgemeyen Sayın **Doç. Dr. Alp Aydınalp**'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca emek ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın **Doç. Dr. L. Elif Sade, Doç. Dr. İlyas Atar, Doç. Dr. Serpil Eroğlu ve Yrd. Doç. Dr. Egemen Tayfun**'a,*

*Tezimin özellikle hasta alımı aşamasında büyük destekleri olan, eğitimim boyunca rahatlıkla bilgi ve deneyimlerine başvurduğum ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ağabeylerim **Yrd. Doç. Dr. Kaan Okyay ve Uzm. Dr. Uğur Abbas Bal**'a,*

*Çalışmamın istatistiksel analizinde yardımları bulunan **Doç. Dr. Ersin Öğüş ve Doç. Dr. Derya Öztuna**'ya,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **tüm asistan arkadaşlarıma,***

Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversite Hastanelerinin Kardiyoloji bölümlerinde çalışmakta olan tüm hocalarıma, meslektaşlarıma,

Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin koroner yoğun bakım, kateter laboratuvarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personellerine,

*Beni yetiştiren ve her zaman kendilerinden daha fazla düşünen, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım **annem, babam ve kardeşime,***

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sadettin Selçuk Baysal

Ankara 2014

ÖZET

Yeni Tanı Hipertansiyonda Tedavi ile Apelin Düzeyi Değişimi ve Sol Ventrikül Diyastolik İşlevi ile İlişkisi

Apelin kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri saptanmış olan yeni bir endojen peptiddir. Bu çalışmada hipertansiyon tanısı konan ve yeni ilaç tedavisi başlanan hastalarda apelin düzeyindeki değişimin saptanması ve tedavi sonrası apelin düzeyi ile diyastolik işlev parametrelerindeki iyileşme arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre evre 1 ve 2 hipertansiyon tanısı konulmuş 90 hasta (50 erkek, 40 kadın) çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, ciddi kapak hastalığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 45' in altında olan, vücut kitle indeksi 30 kg/m^2 nin üstünde olan ve kreatinin düzeyi $1,6 \text{ mg/dl}$ ' den yüksek olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yarısına 80 mg telmisartan, diğer yarısına da 10 mg amlodipin tedavisi rastgele olarak verildi. Tedavi öncesi apelin düzeyi için kan alınıp, transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Rutin ekokardiyografik ölçümlerin yanında doku doppler ekokardiyografileri yapıldı. Doku doppler ekokardiyografi ile anüler septal ve lateral e' dalgaları kaydedilip, analizlerde ikisinin ortalaması kullanıldı. Ayrıca M-mod ekokardiyografi ile mitral propagasyon hızları (Vp) ölçüldü. Bir aylık tedavi sonrası plazma apelin düzeyi ölçümü ve ekokardiyografi tekrarlandı.

Onüç hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Yaş ortalaması 48 ± 10 olan 77 hastanın verileri analiz edildi. Her iki grup yaş, cinsiyet dağılımı, bazal kan basıncı ölçümleri, bazal apelin düzeyleri ve bazal ekokardiyografik ölçümleri açısından birbirine benzerdi ($p > 0,05$). 1 aylık tedavi sonrasında hem amlodipin hem de telmisartan grubu beraber değerlendirildiğinde apelin düzeylerinde anlamlı artış izlendi (sırasıyla $0,32 \pm 0,02$ 'e karşın $0,38 \pm 0,02 \text{ ng/dl}$ ve $0,27 \pm 0,02$ 'e karşın $0,34 \pm 0,02 \text{ ng/dl}$; $p < 0,001$). Bu artış miktarı her iki grupta birbirine benzerdi ($p = 0,671$). Yine hem amlodipin hem de telmisartan grubu beraber değerlendirildiğinde sistolik kan basıncında (sırasıyla 154 ± 11 'e karşın $123 \pm 10 \text{ mmHg}$ ve 155 ± 7 'e karşın $122 \pm 9 \text{ mmHg}$) ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla 96 ± 9 'a karşın $76 \pm 8 \text{ mmHg}$ ve 92 ± 6 'ya karşın $74 \pm 9 \text{ mmHg}$) anlamlı azalma izlendi ($p < 0,001$). Bu azalma miktarı her iki grupta birbirine benzerdi ($p = 0,628$). Her iki grupta diyastolik işlevin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametrelerde gelişme izlendi ($p < 0,05$). Spearman korelasyon testlerinde, apelin düzeyindeki artış ile ekokardiyografik diyastolik işlev parametrelerindeki gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmanın sonucunda, yeni tanı hipertansiyon hastalarında 1 aylık antihipertansif tedavi altında etkin kan basıncı kontrolü ile apelin düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Apelin düzeyindeki artış ile diyastolik işlevdeki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar sözcükler: apelin, hipertansiyon, diyastolik işlev

ABSTRACT

Change in Apelin Level in Response to Treatment and Relation with Diastolic Function in Patients with Newly Diagnosed Hypertension

Apelin is a novel endogenous peptide which has different functions in cardiovascular system. In this study we aimed to investigate the change in apelin levels in patients with newly diagnosed hypertension after one month of drug therapy and identify the relation between apelin level and improvement in left ventricular diastolic function.

Ninety patients (50 men, 40 women) were enrolled who were diagnosed as stage 1 and 2 hypertension based on European Society of Cardiology guidelines. Patients who had coronary artery disease, diabetes mellitus, severe valvular disease, body mass index above 30 kg/ m², left ventricle ejection fraction below 45 % and creatinine level above 1.6 mg/dl were excluded. Patients were randomized to treatment groups of 80 mg telmisartan and 10 mg amlodipine. At baseline, blood samples for apelin level were obtained and transthoracic echocardiography was performed. In addition to routine echocardiographic measurements, lateral and septal annular e' wave velocities were measured using tissue Doppler method. Transmitral flow propagation velocity (Vp) was measured by M-mode echocardiography. After 1 month of treatment, ambulatory blood pressure monitoring was performed and plasma apelin level measurement and echocardiography were repeated.

Thirteen patients were excluded due to incomplete follow-up. Data from 77 patients with a mean age of 48 ± 10 were analyzed. Mean age, gender, baseline blood pressure, apelin levels and echocardiographic measurements were similar between the groups (p > 0,05 for all). When both amlodipin and telmisartan group evaluated together, there was a significant increase in apelin levels after one month of treatment (0,32±0,02 vs 0,38±0,02 ng/dl and 0,27±0,02 vs 0,34±0,02 ng/dl respectively; p<0,001). This increase was similar between both groups (p=0,671). In both amlodipin and telmisartan groups, there was a significant decrease in systolic (154±11 vs 123±10 mmHg and 155±7 vs 122±9 mmHg respectively) and diastolic blood pressure values (96±9 vs 76±8 mmHg and 92±6 vs 74±9 mmHg respectively)(p<0,001). This decrease was similar between both groups (p=0,628). Parameters indicating diastolic function were improved in both telmisartan and amlodipine groups (p<0,05). On spearman rank correlation test analysis, diastolic function indices which were improved with treatment were not significantly related to follow-up apelin level.

Apelin levels were significantly increased in newly diagnosed hypertensive patients after one month of treatment and effective blood pressure control either with telmisartan or amlodipine. Change in apelin level was not related to improvement in diastolic function.

Key Words: Apelin, hypertension, diastolic function

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	iii
Özet.....	iv
İngilizce özet.....	v
İçindekiler.....	vi
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	vii-viii
Şekiller ve grafik dizini.....	ix-x
Tablolar dizini.....	xi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler	
2.1. Hipertansiyon.....	2
2.1.1. Tanımı ve epidemiyolojisi.....	2
2.1.2. Etyopatogenez.....	5
2.1.3. Klinik tanı.....	7
2.1.3.1. Doğru kan basıncı ölçümü.....	7
2.1.3.2. İkincil hipertansiyon nedenleri.....	9
2.1.3.3. Hedef organ hasarının belirlenmesi.....	11
2.1.3.4. Eşlik eden hastalıklar, ek risk faktörleri ile toplam kardiyovasküler riskin belirlenmesi.....	12
2.1.4. Tedavi.....	13
2.2. Apelin.....	14
2.2.1. Molekül yapısı, reseptörü ve fonksiyonları.....	14
2.2.2. Etki mekanizmaları.....	16
2.2.3. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri.....	17
2.2.4. Diğer sistemler üzerindeki etkileri.....	18
2.3. Sol ventrikül diyastolik işlevi.....	20
2.3.1. Diyastol fizyolojisi.....	19
2.3.2. Diyastolik işlevin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi.....	19
2.3.3. Hipertansiyon-diyastolik işlev ilişkisi.....	24
3. Gereç ve Yöntem.....	26
3.1. Ekokardiyografi.....	27
3.2. Laboratuvar incelemeleri.....	29
3.3. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu.....	29
3.4. İstatistiksel analiz.....	30
4. Bulgular.....	31
5. Tartışma.....	47
6. Sonuçlar.....	52
7. Kaynaklar.....	53

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

a'	: Doku Doppler Geç Negatif Diyastolik Dalga
AA	: Aminoasit
AII	: Anjiotensin II
ACE2	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2
ADEi	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AHA	: Amerikan Kalp Birliği
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APJ	: AT1 Benzeri Reseptör
AR	: Atrial Geri Akım
AR –A	: AR Dalga Süresi ile Transmitral A Dalga Süresi Farkı
AST	: Aspartat Aminotransferaz
AT1	: Anjiotensin Reseptörü 1
cGMP	: Siklik Guanozin Monofosfat
D	: Pulmoner Ven Diyastolik Dalga
DAG	: Diaçilgliserol
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DZ	: Deselerasyon Zamanı
e'	: Doku Doppler Erken Negatif Diyastolik Dalga
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ERK	: Kinaz
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ETA	: Endotelin A Reseptörü
Gi	: İnhibitör G Proteini
GTP	: Guanozin Trifosfat
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IP3	: İnozitol Trifosfat
İMK	: İntima Media Kalınlığı
İVKZ	: İzovolümik Kontraksiyon Zamanı
İVRZ	: İzovolümik Relaksasyon Zamanı
JNC	: Birleşik Ulusal Komite
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
L-Arg	: L-Arginin
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MDZ	: Mitral Deselerasyon Zamanı
MPİ	: Miyokardiyal Performans İndeksi
NCP	: Na-Ca Pompası
NE	: Norepinefrin
NHP	: Na-H Pompası
NICE	: Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NO	: Nitrik Oksit
PI3K	: Fosfoinozitol 3 Kinaz

PKC	: Protein Kinaz C
PLC	: Fosfolipaz C
PTX	: Pertussis Toksin
PW	: Kesintili Akım
PV	: Pulmoner Ven
S	: Pulmoner Ven Sistolik Dalga
S'	: Doku Doppler Ejeksiyon Fazında Sistolik Pozitif Dalga
SAH	: Sol Atriyum Hacimleri
SAHi	: Sol Atriyal Hacim İndeksi
sGC	: Soluble Guanilat Siklaz
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SR	: Sarkoplazmik Retikulum
SSS	: Sempatik Sinir Sistemi
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
TG	: Trigliserit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı
Vp	: Sol Ventrikül Erken Doluş Akımının Kavite İçine Yayılım Hızı

ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ

DİZİN	SAYFANUMARASI
Şekil 2.1: PURE çalışması. Yaş gruplarına göre hipertansiyon dağılımı	3
Şekil 2.2: PURE. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan tüm hipertansif popülasyonda kan basıncı evreleri	3
Şekil 2.3: APJ Reseptörü	14
Şekil 2.4: Apelin molekülünün izoformları	15
Şekil 2.5: Apelin/APJ etkileşiminin pozitif inotropik etki mekanizması	16
Şekil 2.6: Apelin/APJ etkileşiminin normal ve disfonksiyonel endoteldeki vazomotor etkileri	17
Şekil 2.7: Sol ventrikül doluşunda transmitral pulse wave Doppler akım örneği	20
Şekil 2.8: Pulmoner ven PW Doppler akım analizi	21
Şekil 2.9: Mitral propagasyon velositesi (V_p) ölçümü	22
Şekil 2.10: Pulse-wave doku Doppler ekokardiyografi ile mitral anülüs hızlarının şematik gösterimi	23
Şekil 3.1: Sol ventrikül kitle indeksi hesaplanması	27
Şekil 3.2: Çalışmamızdaki hastalardan birinden renkli Doppler M-Mod görüntüleme yöntemi ile ölçülen sol ventrikül erken doluş akımının kavite içine yayılım hızı (V_p)	28
Şekil 3.3: Çalışmamızdaki hastalardan birinin tedavi öncesi ve sonrası doku Doppler kayıt örnekleri	29
Şekil 4.1: Tedavi öncesi gruptaki hastaların apelin değerlerinin ortalaması	35
Şekil 4.2: Tedavi öncesi gruptaki hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri	35
Şekil 4.3: Apelin düzeyinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	36
Şekil 4.4: Sistolik kan basıncının (SKB) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	37
Şekil 4.5: Diyastolik kan basıncının (DKB) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	38
Şekil 4.6: V_p ' nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	40
Şekil 4.7: E/V_p ' nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	41
Şekil 4.8: Lateral/septal e' ortalamasının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	42
Şekil 4.9: E/e' oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	43

Şekil 4.10: Sol atriyum hacin indeksi (SAHi) değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

44



TABLolar DİZİNİ

DİZİN	SAYFA NUMARASI
Tablo 2.1: ESC, JNC 7 ve NICE'ye göre kan basıncı sınıflamaları	4
Tablo 2.2: Ölçüm türlerine göre hipertansiyon tanısı için eşik kan basıncı değerleri	9
Tablo 2.3: İkincil hipertansiyon nedenleri	10
Tablo 2.4: Eşlik eden klinik durumlar	12
Tablo 2.5: Kardiyovasküler major risk faktörleri	12
Tablo 2.6: ESC kılavuzuna göre antihipertansif tedavi başlama kriterleri	13
Tablo 2.7: Diyastolik işlev bozukluğu evreleri ve ekokardiyografik karakteristikleri	24
Tablo 4.1: Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 4.2: Hastaların gruplara göre başlangıç laboratuvar değerleri	32
Tablo 4.3: Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri	33
Tablo 4.4: Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi diyastolik işlevin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler	34
Tablo 4.5: Tedavi öncesi ve sonrası apelin değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.6: Tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.7: Tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin karşılaştırılması	38
Tablo 4.8: Mitral E/A oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	39
Tablo 4.9: Mitral propagasyon velositesinin (Vp) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi	39
Tablo 4.10: E/Vp oranlarının tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.11: Lateral ve septal e' dalga velositelerinin ortalamalarının (lat/sep e') karşılaştırılması	41
Tablo 4.12: Mitral E/e' oranlarının karşılaştırılması	42
Tablo 4.13: Sol atriyum hacim indeksi (SAHi) değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.14: Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası diğer diyastolik işlev parametrelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.15: Antihipertansif tedavi ile apelin değerlerindeki yüzde değişim ile ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerindeki yüzde değişim arasındaki ilişki	46

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerine kalıcı olarak çıkması şeklinde tanımlanabilir. Prevelansı coğrafik, kültürel, demografik, beslenme ve genetik faktörleri temelinde büyük değişkenlik göstermekle birlikte özellikle gelişmiş ülkelerde en önemli halk sağlığı problemlerinden birisidir (1-3).

Hipertansiyon, iyi kontrol edilmediğinde birçok organın yapı ve işlevlerini ciddi şekilde etkileyen karmaşık bir hastalıktır. Antihipertansif ilaç tedavisinin amacı, hipertansiyonun vücudun diğer organlarda sebep olduğu komplikasyonların ortaya çıkışını veya ilerleyişini önlemektir (2).

Hipertansiyonun etkilediği en önemli organlardan biri de kalptir. Kalpte sol ventrikül hipertrofisi, aterosklerotik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, diyastolik işlev bozukluğu, v.b. komplikasyonlara neden olabilir. Diyastolik işlev bozukluğu hipertansiyonun kalpte en erken sebebiyet verdiği komplikasyonlardan biridir (2).

Apelin kardiyovasküler sistemde çeşitli fonksiyonları olduğu düşünülen yeni tanımlanmış peptit bir moleküldür. Yapılan insan ve hayvan deneylerinden elde edilen veriler doğrultusunda apelin molekülünün hipertansiyon fizyopatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir (4).

Kardiyovasküler sistemdeki etkileri yeni tanımlanan apelin molekülüyle ilgili özellikle hipertansiyon hastalarında literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada evre 1 ve 2 hipertansiyon tanısı alıp yeni tedavi başlanacak hastalarda farklı anti-hipertansiflerin apelin düzeyi üzerine etkisini ve tedavi etkinliği ile apelin düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Ayrıca apelin düzeyindeki değişim ile sol ventrikül diyastolik işlevindeki değişim arasındaki ilişkiyi araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Tanımı ve Epidemiyolojisi

2005 yılının verilerine göre, dünyadaki erişkinlerin ~%26,4'de hipertansiyon vardır. Erkek hipertansiflerin oranı %26,6, kadınların oranı ise ~%26,1'dir. Tüm hipertansiflerin %46'sı hipertansiyonun farkındadır. Ancak, farkında olanların da %54'ü tedavi almaktadır.

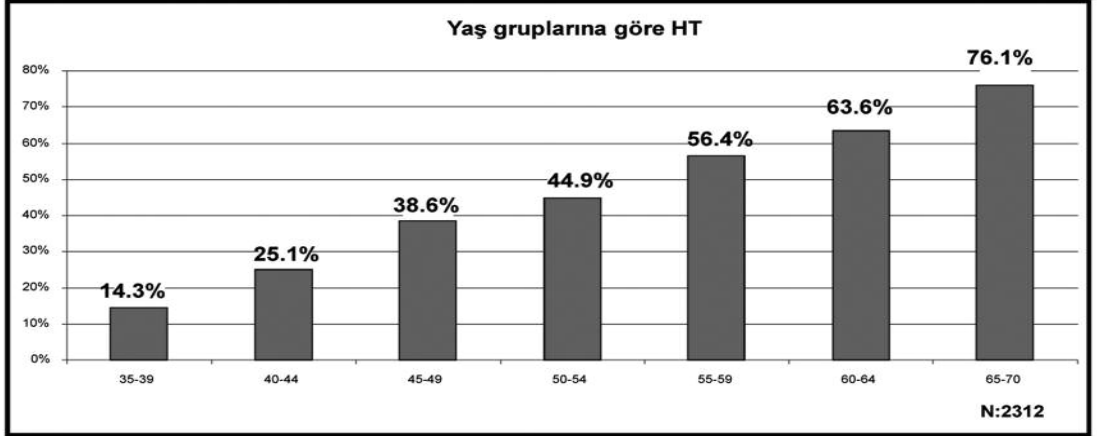
Bir başka ifadeyle, dünyadaki toplam erişkin hipertansif sayısı ~972 milyondur. Bunun ~333 milyonu gelişmiş ülkelerde, ~639 milyonu ise gelişmekte olan ülkelerde yaşamaktadır. 2025 yılında beklenen hipertansiyon hastası sayısı ~1,56 milyar kişi olacaktır (5).

Ülkemizde yapılan TEK HARF çalışmasında; 30-80 yaş grubunda hipertansiyon prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %36 bulunmuştur (6).

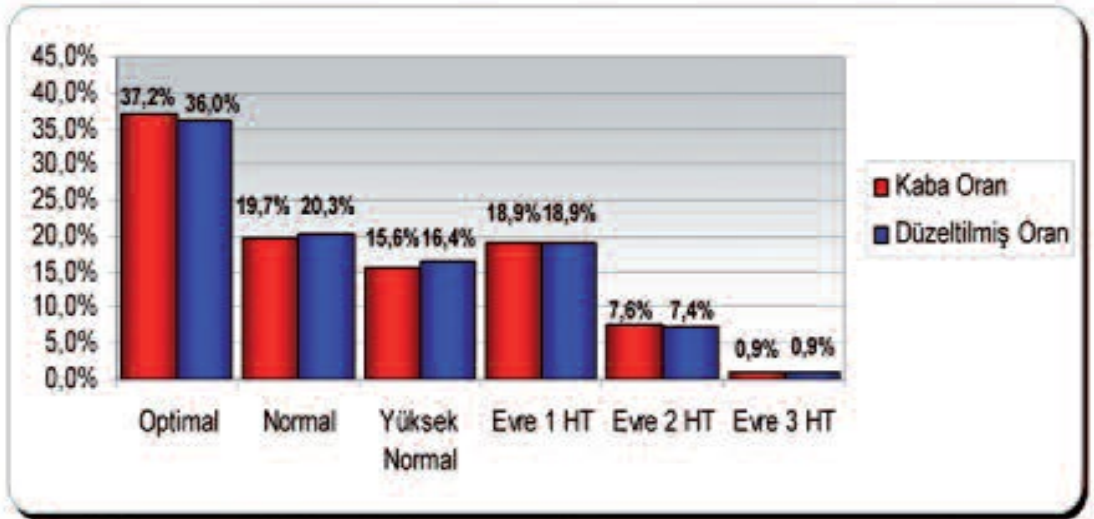
Ülkemizde yapılan The Patent Study 'de ise prevalans %31,8 idi (7). Kadınlarda hipertansiyon oranı (%36,1) erkeklere (%27,5) göre anlamlı olarak fazla idi. Tüm hipertansiflerin %32,2' sinde daha önceden hiç kan basıncı ölçülmemişti. Hastaların sadece %40,7'si hipertansiyonunun farkındaydı, %59,3'ü ise hastalığını bilmemekteydi. Hipertansif olduğunu bilenlerin sadece %31,1'i ilaç kullanmaktaydı ve bunların da yalnızca %8,1'inde kan basıncı kontrol altındaydı. Bu çalışmaya göre farkındalık, yaşla birlikte artmaktaydı. Bu durum kadınlarda erkeklere göre daha fazla olarak saptanmıştır (7). 2011'de yayınlanan CREDIT çalışmasında Türkiye' deki hipertansiyon prevalansı %32,7'dir (8). PURE Türkiye çalışmasında, farkındalık %63,3 tedavi alma %43,6 ilaçla kontrol %52,4 (anti hipertansif kullanan hastalarda KB<140/90 olması) bulunmuştur. Bu rakamlar önceki çalışmalara göre daha "iyi" düzeydedir. PURE çalışmasında hipertansiyon prevalansı 35-70 yaş arasındaki grupta %42'dir. Cinsiyete göre ayırım yapıldığında hipertansiyon prevalansı kadınlarda %45, erkeklerde %37,5'dir. PURE Türkiye çalışmasının diğer verileri Şekil 2.1 ve 2.2'de gösterilmiştir (5).

Ülkemizde 4 yıllık hipertansiyon insidansı %21,4'tür. Erkeklerde insidans kadınlara göre daha fazladır. Bu rakam 65 yaş üstündekilerde %43,3 olmaktadır. Yüksek normal hipertansiyonlarda 4 yıllık insidans %40,7'dir. Bu rakam Framingham Kalp Çalışmasındaki benzer hasta grubunun insidansı ile (%37,3) benzerdir. Türkiye' deki hipertansiyon insidansını etkileyen faktörler; yaş, obezite, kola içimi, taşrada yaşama, birlikte diyabetin oluşudur. Yüksek tuz tüketimi diğer çok önemli faktördür (9).

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir (10). 'Kan basıncı = kardiyak debi x periferik direnç' formülü ile ifade edilir . Bu denklemin bileşenlerini düzenleyen nöral, hümorale ve metabolik etkenler belirli bir dengede kaldıkça, kan basıncı 'normal' sayılan düzeylerde bulunmaktadır. Kalp debisinin veya arteriyel direncin artması halinde bunların ürünü olan kan basıncı da artmakta, diğer ifadeyle hipertansiyon ortaya çıkmaktadır (11).



Şekil 2.1: PURE çalışması. Yaş gruplarına göre hipertansiyon dağılımı.



Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan tüm popülasyon

Şekil 2.2: PURE. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan tüm hipertansif popülasyonda kan basıncı evreleri.

Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonların oluşacağı belirlenmiş bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, hipertansiyonun tanımı görecelidir, ancak hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir. Prospektif randomize kontrollü çalışmaların ışığında hipertansiyon için kan basıncı üst sınırı 140/90 mmHg kabul edilmektedir. Bunun nedeni bu sınırın üzerindeki hastalara tedavi verilmesi ile sağlanan faydanın tedaviye bağlı risklerden daha fazla olmasıdır (10).

Hipertansif hastaların %90'ından fazlasında etyoloji bilinmemektedir. Esansiyel hipertansiyon ya da birincil hipertansiyon olarak adlandırılan bu grubun dışında,

tedavi edilebilen nedenlere bağı kan basıncı yüksekliği olması durumu ise ikincil hipertansiyon olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %5-10'u da bu gruba girmektedir (12).

Hipertansiyon, arteriyel kan basıncının normal kabul edilen değerlerin üzerine, kalıcı olarak çıkması şeklinde tanımlanabilir. JNC (Joint National Comitee-Birleşik Ulusal Komite) 7. Hipertansiyon kılavuzunda, ESC (European Society of Cardiology-Avrupa Kardiyoloji Derneği) Hipertansiyon kılavuzunda ve İngiltere NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence-Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) kılavuzlarında sistolik 140 mmHg/ diyastolik 90 mmHg ve üzerindeki değerler hipertansiyon olarak tanımlanırken; ideal olarak kabul edilen kan basıncı değeri ise <120/80 mmHg olarak bildirilmiştir. Bu değerler arası ise JNC ve ESC kılavuzlarında farklı sınıflanmıştır. JNC 7'de 120-139/80-89 mmHg arası kan basıncı değerleri prehipertansiyon olarak değerlendirilirken, ESC hipertansiyon kılavuzunda ise 120-129/80-84 mmHg arası normal kan basıncı, 130-139/85-89 mmHg arası yüksek normal olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1)(1-3). ESC kılavuzundaki farklı sınıflamanın temel nedeni olarak iki grubun hipertansiyon gelişme oranlarının aynı olmaması ve hastalara prehipertansiyon gibi bir tanım ile gereksiz anksiyete yaratılmak istenmemiş olunmasıdır. Ayrıca, sadece sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde olması izole sistolik hipertansiyon, sadece diyastolik kan basıncının 90 mmHg ve üzerinde olması ise izole diyastolik hipertansiyon olarak tanımlanır. Hipertansiyonun sınıflandırılmasında ise iki kılavuzdaki sınıflamada da sistolik ya da diyastolik kan basıncı değerlerinden hangisi daha yüksek dereceye uymakta ise hastanın hipertansiyon ciddiyetini o değer belirlemektedir (2).

Tablo 2.1: ESC, JNC 7 ve NICE'ye göre kan basıncı sınıflamaları.

ESC HT KILAVUZU	Kan Basıncı (mmHg)		JNC 7 HT KILAVUZU	NICE HT KILAVUZU
	Sistolik	Diyastolik		
Optimal	<120 ve	<80	Normal	Normal
Normal	120-129 veya	80-84	Prehipertansiyon	
Yüksek Normal	130-139 veya	85-89		
1. derece HT	140-159 veya	90-99	Evre 1 HT	Evre 1 HT
2. derece HT	160-179 veya	100-109	Evre 2 HT	Evre 2 HT
3. derece HT	≥180 veya	≥110		Ciddi HT
İzole sistolik HT	≥140 ve	<90	İzole sistolik HT	

HT: Hipertansiyon

2.1.2. Etyopatogenez

Hipertansiyon, kan basıncı regülasyonu bozukluğudur. Sistemik kan basıncını belirleyen ve birbiriyle etkileşen birçok faktör olması nedeniyle hipertansiyondan sorumlu tek bir etiyoloji veya patofizyolojik mekanizma yoktur. Bu nedenle birincil hipertansiyon olarak adlandırılır. Bu heterojenik hastalık durumunda farklı kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin bir etkileşimi vardır. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir. Bu genetik altyapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri belirlenir (13).

Hipertansiyon İçin Genetik Yatkınlık

Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (14). Ailesel hipertansiyonu olan monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında, kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları saptanmıştır (13). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir altyapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır (Liddle Sendromu, Bartter Sendromu v.b.) (15).

Fetal Dönemin Erişkin Hipertansiyonundaki Rolü

Fetal beslenme yetersizliği sonucu düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerin erişkin dönemde sistolik kan basınçlarının daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (16). İntrauterin dönemde gelişme geriliğine bağlı nefrojenezde azalma sonucu, toplam nefron sayısı azalarak erişkin dönemde hipertansiyona neden olabilir (17).

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemindeki (SSS) aktivite artışı hem hipertansiflerde hem de normotansif kişilerde kalp, böbrekler ve periferik damarlar üzerindeki etkileri yoluyla kalp debisi ve damar direncini arttırarak ve sıvı retansiyonuna neden olarak kan basıncında yükselmelere yol açar. SSS uyarılmasının sonunda kalp hızında artış, periferik vazokonstriksiyon, adrenallerden norepinefrin (NE) salınımı ve kan basıncında artış gerçekleşir. Ayrıca damar düz kas hücrelerinde hipertrofi ve buna bağlı sertlik (kompliyans azalması) gelişmesine yol açar (18). SSS'nin kan basıncının geçici ve kısa süreli kontrolünde önemli olduğu belirtilmiştir. Ancak zamanla SSS aktivasyonu giderek azalmakta ve hipertansiyonun uzun süreli varlığındaki rolü zayıflamaktadır. Artmış SSS aktivitesinin damar duvarında oluşturduğu yapısal değişikliklerin (damar düz kas hücreleri hipertrofisi ve buna bağlı kompliyans azalması) zamanla SSS aktivitesinde azalma olmasına rağmen kan basıncı düzeyinin

yüksek devam etmesine neden olduğu düşünülmektedir. SSS aktivasyon artışı, özellikle yeni tanı konmuş genç hipertansif kişilerde tanımlanmıştır (19). Artmış kalp hızı ve kalp debisiyle birlikte yüksek plazma NE düzeyleri özellikle bu hasta grubunda saptanmıştır. Bu hastalarda emosyonel ve fiziksel streslere kan basıncı yanıtı artmıştır ve bir kısmında beta adrenerjik uyarıya bağlı plazma renin seviyelerinde de artış vardır. Postgangliyonik sempatik sinir uçlarından salınan temel nörotransmitter NE' dir ve hipertansiflerin yaklaşık %30'unda kandaki NE düzeyi yükselmiştir. Bu bulgu özellikle 40 yaşın altındaki genç hastalarda belirgindir ve yaşla birlikte NE düzeyi azalır. Bu da SSS'deki aktivite artışının, hipertansiyonun süregelen olmasında değil de özellikle ortaya çıkmasında rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (20).

İnsülin Direnci

Hipertansiflerde insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış SSS aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır (21). İnsülin direnci ve hiperinsülineminin kan basıncı yükselmesine yol açmasıyla ilgili diğer patojenik mekanizmalar arasında; 1) diyetle alınan tuza kan basıncı duyarlılığının artışı, 2) renal tuz ve su tutulumunun artması, 3) hücre içinde sodyum ve kalsiyumun artması, 4) SSS aktivitesinin artması, 5) vazodilatör prostaglandinlerin azalması, 6) endotelin salınımının artması, 7) anjiyotensin-II'nin vazokonstriktör etkisinin ve aldosteron salınımını uyarıcı etkisinin artması, 8) damar düz kas hücresi büyüme faktörlerinin uyarılması sayılabilir (22).

Artmış Sodyum Alımı

Sodyum alımının artması, su tutulumunun artışı ve kalp debisinin artışına yol açarak ve ayrıca renal fonksiyonları ve vasküler reaktiviteyi değiştirerek hipertansiyona neden olabilir (23).

Renal Sodyum Tutulumu

Böbreklerden sodyumun geri alımının artışına yol açan birkaç patojenik yol vardır. Bunlardan birincisi; konjenital veya edinsel hastalıklar sonucunda nefron sayısı veya fonksiyonunda azalma nedeniyle renal filtrasyon yüzeyinin azalmasına bağlı sodyum atılımının azalmasıdır (24). Sodyum retansiyonuna neden olan ikinci mekanizma da basınç natriürez ilişkisinin (kan basıncı yükselince böbreklerden sodyum ve su atılımının artması) bozulmasıdır (25). Sodyum retansiyonuna neden olan üçüncü mekanizma da nefron heterojenitesi, yani böbreklerde afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona veya intrensek bir daralmaya bağlı olarak iskemik nefron topluluklarının bulunması ve buna bağlı olarak renin salgısının homojenitesinin bozulmasıdır (26).

Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi

Renin, böbreklerde afferent arteriyollerdeki jukstaglomerüler hücrelerde sentezlenen proteolitik bir enzimdir. Potent bir vazokonstriktör ve aldosteron salınımının majör uyarıcısı olan anjiyotensin II (AII), etkisini AT1 ve AT2 reseptörleri üzerinden

gösterir. AII'nin AT1 reseptörüne bağlanmasıyla periferik damarlarda vazokonstriksiyon, aldosteron sentez ve salınımı, renal tübüler sodyum gerialımı, SSS aktivitesi ve vasopressin salınımı uyarılır, negatif geri besleme ile renin salınımı inhibe olur. Kan basıncında yükselme olduğunda negatif geri besleme yoluyla jukstaglomerüler hücrelerden renin salgısı azalır. Bu nedenle esansiyel hipertansiyonu olanlarda bu inhibisyona bağlı olarak plazma renin düzeyinin düşük olması beklenir. Ancak hipertansiflerde plazma renin düzeyleri homojen olmayıp kan basıncı düzeyi ile orantılı değildir. Hastaların sadece %30'unda renin düzeyi düşük olup %50'sinde normal, %20'sinde ise yüksektir (26).

Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücreleri, damar duvarındaki düz kas hücreleri üzerinde vazoaaktif dilatasyon ve konstrüksiyon yapan birçok lokal parakrin etkili madde salgılayarak hipertansiyon patogeneğinde aktif rol alır. Bunların içinde en güçlüleri nitrik oksit (NO) ve endotelindir. NO kısa etki süreli, yüksek penetrasyon özelliği olan bir gaz olup güçlü vazodilatör etkisi vardır. Ayrıca, trombosit adezyon ve agregasyonunu inhibe edici, damar düz kas hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü engelleyici etkileri vardır. Vazokonstriktör hormonlara yanıt olarak salgılanan bir vazodilatör maddedir ve normal kan basıncının sürdürülmesini sağlar. Ateroskleroza bağlı veya genetik olarak NO sentez veya salgılanmasındaki bir bozukluk, kişinin hipertansiyona olan yatkınlığını belirleyen önemli bir faktördür (27). Endotelin, endotel hücrelerinden salgılanan ve düz kas hücrelerine endotelin A reseptörü (ETA) üzerinden etki ederek vazokonstriksiyona neden olan bir peptiddir. Ciddi hipertansiyon oluşturulan hayvan modellerinde küçük damarların endotel hücrelerinde endotelin üretiminin artmış bulunması, hipertansiyon patogeneğinde endotelinin rolünü desteklemektedir (28).

2.1.3. Klinik Tanı

Hipertansiyonda tanı amacıyla yapılan işlemlerde hedefler;

- 1- Doğru kan basıncı ölçümü
- 2- İkincil hipertansiyonun sorgulanması
- 3- Hedef organ hasarının saptanması
- 4- Eşlik eden hastalıklar, ek risk faktörleri ile toplam kardiyovasküler riskin belirlenmesidir.

Bu amaçlar doğrultusunda tekrarlayan kan basıncı ölçümleri, ayrıntılı tıbbi öykü, fizik bakı ve laboratuvar incelemeleri yapılmalıdır.

2.1.3.1. Doğru Kan Basıncı Ölçümü

Hipertansiyon tanısını koymada temel yöntemdir. Ancak kan basıncı değerleri gün içinde, haftanın farklı günlerinde hatta mevsimler arasında bile farklılık göstermektedir. Bu nedenle bütün kılavuzlarda hipertansiyon tanısı için hastanın her klinik başvurusunda en az iki ölçüm yapılmalı ve 2-3 klinik başvurusu sonrası elde edilen ölçümler ile hipertansiyon tanısına karar verilmesi gerektiği belirtilmiştir (1,2).

Ofis kan basıncı ölçümü:

Kan basıncı ölçümü için civalı sfingomanometre, osilometrik yarı otomatik cihazlar kullanılabilir. İdeal kan basıncı ölçümünde; hasta en az 5 dakika sırt destekli bir sandalyede oturtulmalı, en az 30 dakika öncesinde özellikle sigara, çay ya da kahve tüketmemiş olmalıdır. Hastanın kolunun %80'ini saracak manşon kullanılmalı, kol kalp hizasında desteklenip, radyal nabızın hissedilmediği değerin 10 mmHg üstüne kadar manşon şişirilmeli, saniyede 2-3 mmHg' dan daha hızlı indirilmemelidir. Her iki koldan ölçüm yapıp yüksek olan değer dikkate alınmalıdır. Bir dakika arayla en az 2 ölçüm alınmalı ve ortalaması değerlendirilmelidir (1,2).

Evde kan basıncı ölçümü:

Hastalara günde en az iki kez gündüz ve gece ölçüm yapmaları (1 dk ara ile 2 ölçüm almaları) ve antihipertansif ilacın etki süresini değerlendirmek amacıyla ölçümlerden birinin ilaç alınmadan yapılması gerektiği belirtilmelidir (11). NICE kılavuzunda evde kan basıncı ölçümünün 4 gün, ideal olarak 7 gün boyunca sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez ve her ölçümün 1 dk. ara ile tekrarlanması önerilirken; ESC hipertansiyon kılavuzunda ve JNC 7'de bu konuda öneri yoktur (1-3). Evde kan basıncı ölçümü, hedef organ hasarlarının varlığı, ilerlemesi, kan basıncında tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve kardiyovasküler riskin öngörülmesinde hastanede ölçülen kan basıncı değerlerinden daha üstündür.

Ambulatuvar kan basıncı ölçümü:

Hastaların günlük yaşam koşullarındaki kan basınçlarını otomatik olarak izleyen çeşitli aletler (genellikle osilometrik) kullanılmaktadır. Bu sistemler sayesinde 24 saat süreyle kan basıncı seyrini tespit etmek mümkündür. Bu yöntem geleneksel kan basıncı ölçümlerine ilave bilgi kazandırmaktadır. Birçok çalışmanın sonuçlarına göre ambulatuvar kan basıncı: a) klinikteki kan basıncı ölçümüne kıyasla hedef organ hasarı ile daha yakın bir korelasyon göstermekte, b) klinikte ölçülen değerlere göre kardiyovasküler riski daha hassas biçimde ortaya koymakta ve, c) beyaz gömlek ve plasebo etkisinin olmaması nedeniyle tedaviye bağlı kan basıncı düşüşlerini daha hassas bir şekilde göstermektedir (29,30). Uyanık durumda hipertansif bireylerde ortalama kan basıncı >135/85 mmHg ve uyku esnasında >120/75 mmHg'dır. Bu yöntemle yüksek olan kan basıncı oranı, tüm kan basıncı düzeyi ve uyku esnasında kan basıncında meydana gelen düşme miktarı belirlenir. Çoğu bireyde, gece boyunca kan basıncı %10-20 düşer. Düşüş izlenmeyen hastalar "non-dipper" olarak adlandırılmakta olup, bu durum ciddi hedef organ hasarı ve kötü prognoz ile ilişkilidir (31). Gündüz kan basıncı değerlerine göre orantısız gece kan basıncı düşüşü değerlendirmesinin tekrar edilebilirliğinin düşük olduğunun gösterilmesi üzerine, Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından "non-dipper" hipertansiyon kan basıncında %10 düşüş değil, uyku sırasında kan basıncının ortalama >125/75 mmHg olması şeklinde tanımlanmıştır (32).

Avrupa Kardiyoloji Derneği hipertansiyon kılavuzunda özellikle şu durumlarda ambulatuvar kan basıncı monitorizasyonu önerilmektedir (2):

- Aynı ve farklı hastane ziyaretlerindeki kan basıncı ölçümlerinde önemli değişikliklerin saptanması
- Toplam kardiyovasküler riski düşük olan ancak klinikte ölçülen kan basıncı yüksek olan hastalarda
- Klinikte ve evde ölçülen kan basıncı değerleri belirgin olarak uyumsuz olan hastalarda
- İleri yaştaki diyabetik hastalarda hipotansif ataklardan kuşkulandırılması
- Gebe kadınlarda klinikteki kan basıncında yükselme ve preeklampsi kuşkusunun olması

Mevcut kılavuzlardaki sınıflandırmalar hastane kan basıncı ölçümü değerlerine dayanmaktadır. Hipertansiyon tanısı için ambulatuvar kan basıncı eşik değeri >130/80 mmHg iken, gündüz saatlerinde ev kan basıncı takiplerindeki eşik değer ise 135/85 mmHg'dır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Ölçüm türlerine göre hipertansiyon tanısı için eşik kan basıncı değerleri

	Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)
Ofis ölçümü	140	90
Ambulatuvar (24 saat)	130	80
Gündüz	135	85
Gece	120	70
Ev ölçümü	135	85

2.1.3.2. İkincil Hipertansiyon Nedenleri

En sık ikincil hipertansiyon nedeni renal hastalıklardır. Bunun dışında endokrin ve vasküler sebepler, ilaçlara bağlı gelişen hipertansiyon, nörolojik ve psikolojik sebepler sayılabilir. İkincil hipertansiyon nedenleri tablo 2.3'de belirtilmiştir.

Tablo 2.3. İkincil hipertansiyon nedenleri

Sistolik ve diastolik hipertansiyon	Sistolik hipertansiyon
<ul style="list-style-type: none">• Renal Renal parenkimal hastalık Akut glomerulonefrit Kronik glomerulonefrit Polikistik böbrek hastalığı Diabetik nefropati Hidronefroz Renovasküler Renal arter stenozu İntrarenal vaskülit Renin salgılayan tümörler Primer sodyum retansiyonu• Endokrin Akromegali Hipo ve hipertiriodizm Hiperkalsemi (hiperparatiroidizm) Cushing sendromu Primer aldosteronizm Konjenital hiperplazi Feokromasitoma Karsinoid sendrom Tiamin içeren besinler• İatrojenik Antidepresan ilaçlar (trisiklik antidepresanlar, MAO inhibitörleri vb.) Steroidler Soğuk algınlığı ilaçları (fenilpropanolamin vb.) Kontraseptifler D hipervitaminozu Siklosporin Sempatomimetik tedavi Radyasyon nefriti, arteriti Meyan kökü• Nörolojik hastalıklar Kafa içi basınç artışı Respiratuvar alkaloz Tümörler Ensefalit Serebrovasküler olaylar Uyku apne sendromu Kurşun zehirlenmesi Akut porfiriya Ailevi disotonomi Poliyomiyelit Guillian-Barre sendromu Quadripleji• Akut stres(cerrahi dahil) Hipoglisemi, yanık, pankreatit vd.• Intravasküler hacim artışı• Aort koarktasyonu	<ul style="list-style-type: none">• Artmış kalp debisine bağlı olanlar Aort yetersizliği Arteriovenöz fistül Patent ductus arteriosus Tirotoksikoz Paget kemik hastalığı Beriberi Hiperkinetik dolaşım• Aort duvarının sertleşmesine bağlı Ateroskleroz Yaşlılık

2.1.3.3. Hedef Organ Hasarının Belirlenmesi

Kalp:

Hipertansiyona bağılı olarak kalpte en sık görülen değişiklik sol ventrikül hipertrofisidir. Hipertrofiyi saptamada EKG 'nin duyarlılığı ekokardiyografiden daha düşüktür. Ekokardiyografi ile sol ventrikül hipertrofisinin tipi belirlenebilmektedir. Devereux formülü [sol ventrikül kitlesi= 0.8 (1.04 (interventriküler septum kalınlığı + sol ventrikül diyastol sonu çapı + arka duvar kalınlığı)³-(sol ventrikül diyastol sonu çapı)³) + 0.6] ile hesaplanan sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen sol ventrikül kitle indeksinin erkeklerde > 125 g/m², kadınlarda > 110 g/m² olması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlanır. Göreceli duvar kalınlığının (2 x arka duvar kalınlığı / sol ventrikül diyastol sonu çapı) ≥ 0.44 olması durumunda artmış olarak kabul edilir. Göreceli duvar kalınlığı ve sol ventrikül kitle indeksi kullanılarak sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar sol ventrikül geometrisine göre, konsantrik hipertrofisi olanlar (göreceli duvar kalınlığı artmış, sol ventrikül kitle indeksi artmış) ve eksantrik hipertrofisi olanlar (göreceli duvar kalınlığı normal, sol ventrikül kitlesi indeksi artmış) şeklinde tanımlanabilirler. Bütün hipertrofi tipleri artmış kardiyovasküler hastalık insidansını öngörmekle birlikte, konsantrik hipertrofide kardiyovasküler riskin en fazla arttığı gösterilmiştir (33). Hipertansiyona bağılı gelişen bir diğer patoloji ise miyokardiyal diyastolik işlev bozukluğudur ve ekokardiyografi ile mitral akım hızları ve mitral anüler doku hızları ölçülerek diyastolik işlev değerlendirilebilmektedir. Hipertansif hastalarda diyastolik işlev bozukluğu %25'e varan oranlarda görülebilmektedir (34).

Kan damarları:

Ortak karotis arterde intima-media kalınlığı (İMK) veya karotis arterde plak saptanması hem inme hem de kardiyovasküler olayı öngörmeye önemli bir belirteçtir. İMK > 0,9 mm olması hipertansiyona bağılı organ hasarı olarak kabul edilmektedir (35).

Böbrek:

Hipertansif böbrek hastalığını saptamada iki temel yöntem kullanılmaktadır: idrarda mikroalbuminüri ve glomerüler filtrasyon hızı. Mikroalbuminüri varlığı diyabetik olan veya olmayan hipertansiflerde kardiyovasküler mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir (36).

Göz dibi:

Hipertansif retinopati, göz dibinde belirli bir alanda ya da genel arteriyoller daralma olması durumunda I. derece, arteriyovenöz çaprazlanma olması durumunda II. derece, kanama ve eksuda olması durumunda III. derece, papil ödemi olması durumunda ise IV. derece olarak sınıflandırılmaktadır (37).

Beyin:

Hipertansiyona bağı küçük sessiz beyin infarktları, mikrokanamalar ve beyaz madde lezyonları yapılan manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında saptanmıştır. Bu durum hipertansif hastalarda artmış inme, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans ile ilişkilidir (38).

2.1.3.4. Eşlik Eden Hastalıklar, Ek Risk Faktörleri ile Toplam Kardiyovasküler Riskin Belirlenmesi

Hipertansiyon tanısı konan kişilerde eşlik eden klinik durumların (tablo 2.4) ve kardiyovasküler majör risk faktörlerinin (tablo 2.5) belirlenmesi, sonraki bölümde anlatıldığı gibi, tedavinin yönlendirilmesi ve hastanın takibi konusunda çok önemlidir.

Tablo 2.4. Eşlik eden klinik durumlar

<ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus• Serebrovasküler hastalık• İskemik inme, beyin kanaması, geçici iskemik atak• Kalp hastalığı• Myokard infarktüsü, angina, koroner revaskülarizasyon, konjestif kalp yetmezliği• Böbrek yetersizliği• Diabetik nefropatiSerum kreatinini: Erkek >1.5 mg/dl , Kadında > 1.4 mg/dl ,Proteinüri >300 mg/24 h• Periferik damar hastalığı• İlerlemiş retinopati (kanama, eksüdatlar, papilla ödemi)

Tablo 2.5. Kardiyovasküler majör risk faktörleri

<ul style="list-style-type: none">• Sistolik ve diastolik kan basıncı düzeyleri• Erkek >55 yaş• Kadın >65 yaş• Sigara• Dislipidemi• Total kolesterol >250 mg/dl• LDL kolesterol >155 mg/dl• HDL kolesterol<ul style="list-style-type: none">- Erkek <40 mg/dl- Kadın <48 mg/dl• Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü<ul style="list-style-type: none">- Erkek <55 yaş- Kadın <65 yaş• Abdominal obezite• Karın çevresi<ul style="list-style-type: none">- Erkek >102 cm- Kadında >88 cm• C reaktif protein >1 mg/dl
--

2.1.4. Tedavi

Hipertansiyonu olan hastada tedaviye başlamada hedef sadece kan basıncını düşürmek değil kardiyovasküler, serebrovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Hastada tedaviye başlama kararı verilirken kan basıncı düzeyi ve toplam kardiyovasküler risk düzeyi beraber değerlendirilmelidir (Tablo 2.4, 2.5). Hastaların tedavisiz kalması hedef organ hasarına neden olurken; gereksiz tedavi başlanmasının da ilaca bağlı yan etkiler ve maliyet artışına neden olacağı unutulmamalıdır.

JNC 7 kılavuzunda evre 1 ve üzerinde yaşam biçimi değişikliklerine ek olarak hemen ilaç tedavisine başlanması önerilirken; ESC hipertansiyon kılavuzunda ise evre 1 ve 2 hipertansiyonu olan hastalara, bir ya da iki kardiyovasküler risk faktörü olsa dahi öncelikle yaşam biçimi değişikliği, izlemde kan basıncı kontrol altında değilse farmakolojik tedavi önerilmektedir. Hastanın sahip olduğu risk faktörü sayısı, on yıllık kardiyovasküler riski, yaşam biçimi değişikliği ile kan basıncı kontrolü için beklenen süreleri etkilemektedir (Tablo 2.6). Hiçbir kardiyovasküler risk faktörü olmayan evre 1 hipertansiyonu olan hastada yaşam biçimi değişikliği ile hedef kan basıncı değerlerine ulaşılması için birkaç ay beklenmesi önerilirken hastanın 2 risk faktörü mevcut ise birkaç hafta beklenmesinin yeterli olduğu belirtilmektedir. 2011 yılında yenilenen NICE kılavuzunda ise evre 1 hastalarda hedef organ hasarı, kardiyovasküler hastalık, renal hastalık, diyabet ya da 10 yıllık kardiyovasküler riskin yüksek olması, faktörlerinden bir ya da daha fazlasının olması durumunda medikal tedavi başlanması önerilmektedir(1-3).

Tablo 2.6. ESC Kılavuzuna göre Antihipertansif Tedavi Başlama Kriterleri

Risk Faktörleri Hedef organ hasarları	Yüksek Normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	Evre 1 HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	Evre 2 HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	Evre 3 HT SKB \geq 180 veya DKB \geq 110
Risk faktörü yok	KB girişimi yok	Birkaç ay yaşam biçimi değişikliği, KB kontrolü sağlanamazsa ilaç tedavisi	Birkaç hafta yaşam biçimi değişikliği, KB kontrolü sağlanamazsa ilaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + Derhal ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam biçimi değişikliği KB girişimi yok	Birkaç hafta yaşam biçimi değişikliği, KB kontrolü sağlanamazsa ilaç tedavisi	Birkaç hafta yaşam biçimi değişikliği, KB kontrolü sağlanamazsa ilaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + Derhal ilaç tedavisi
\geq 3 risk faktörü	Yaşam biçimi değişikliği KB girişimi yok	Birkaç hafta yaşam biçimi değişikliği, KB kontrolü sağlanamazsa ilaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + İlaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + Derhal ilaç tedavisi
Diyabet, Hedef organ hasarı veya evre 3 kronik böbrek hastalığı	Yaşam biçimi değişikliği KB girişimi yok	Yaşam biçimi değişikliği + İlaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + İlaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + Derhal ilaç tedavisi
Semptomatik kardiyovasküler hastalık, \geq evre 4 kronik böbrek hastalığı veya risk faktörleri/hedef organ hasarı olan Diyabet	Yaşam biçimi değişikliği KB girişimi yok	Yaşam biçimi değişikliği + İlaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + İlaç tedavisi	Yaşam biçimi değişikliği + Derhal ilaç tedavisi

Hastalara tedaviyi hedef organ hasarı gelişmeden başlamak önemlidir; ancak sigara, alkol kullanımı, obezite, diyabet, hiperlipidemi gibi ek risk faktörlerinin kontrol altına alınması, hastaların, hastalığı ve ciddiyeti konusunda eğitilmesi medikal tedavi kadar önem taşımaktadır. Hastaların her kontrolünde yaşam biçimi değişikliği, risk faktörlerinin düzenlenmesi konusunda uyarıda bulunulmalıdır.

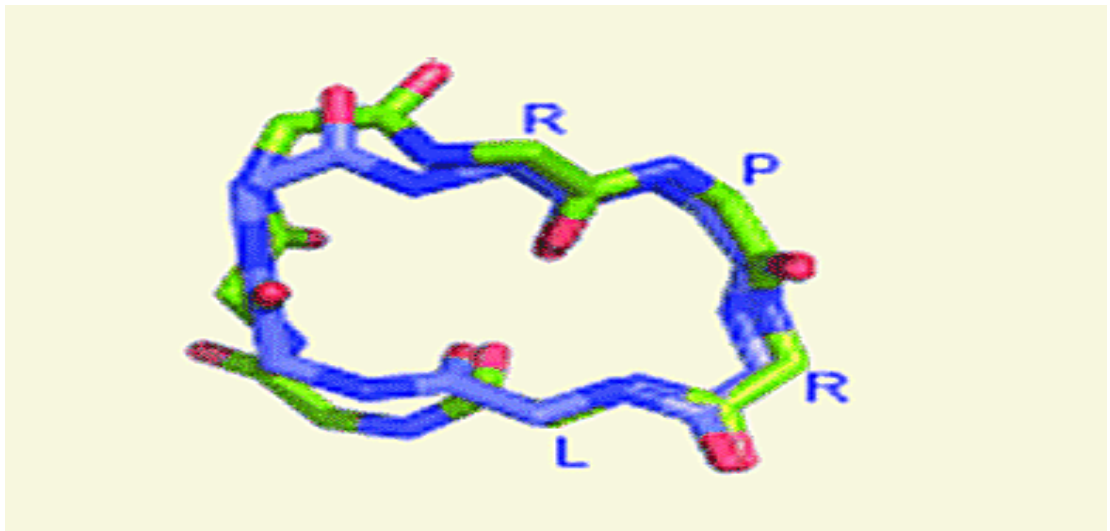
Bütün kılavuzlarda koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, inme öyküsü gibi yüksek risk taşıyan hastalarda tedavi altında hedef kan basıncı 130/80 mmHg ve altı iken genel olarak hipertansif hastalarda <140/90 mmHg kan basıncı değerlerine ulaşmak temel tedavi hedefidir.

Hastalarda 24 saat etkin kan basıncı kontrolü sağlayacak şekilde tedavi başlanması gereklidir. Hasta uyumunda göz önüne alınarak 24 saat etkili, günde tek doz kullanılan ilaçlar tercih edilmeli ve etkinlikleri gerekirse, ambulator kan basıncı ya da ev kan basıncı takipleri ile kontrol edilmelidir. Antihipertansif ilaçların etkinlikleri 2 haftada tam olarak ortaya çıkmaktadır; bu nedenle ilaç değişiminin, 2 haftadan önce yapılmaması önerilir. Takiplerinde kan basıncı değerleri hedefe ulaşmaya kadar hastanın riskine göre 2-4 hafta arasında yapılmalıdır (39).

2.2. Apelin

2.2.1. Molekül Yapısı, Reseptörü Ve Fonksiyonları

1993 yılında O'Dowd ve arkadaşları bilinen bir ligandı olmayan APJ (putative receptor protein related to AT1) reseptörünü tanımlamışlardır (40) (şekil 2.3). İnsan apelin reseptörü 380 aminoasitten (AA) oluşup 7 kat transmembran yapısı olan sınıf A G-protein bağımlı bir reseptördür (41). APJ reseptörü yapısal olarak AT1 reseptörüne benzemektedir (115 ortak AA (%30) total dizilimde, 86 ortak AA (%84) transmembran bölgelerinde). Her iki reseptörün doku ekspresyonları da benzerlik göstermektedir. Ancak angiotensin 2 molekülü APJ reseptörüne bağlanmamaktadır (40,42).



Şekil 2.3: APJ Reseptörü

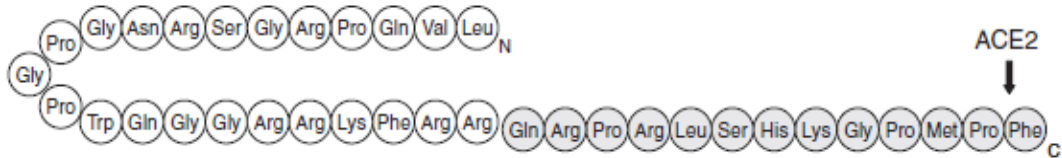
1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları 36 AA'lık apelin adı verilen molekülü inek mide doku preperatından izole etmişlerdir (43). Apelin molekülü 77 AA'lık bir prepropeptitten köken alıp bilinen 4 aktif izoformu bulunmaktadır (apelin-12,13,17 ve 36)(şekil 2.4). Her bir izoformun değişik derecede reseptör affinitesi olup apelin-13 en güçlü afiniteye sahiptir. Kardiyak dokuda baskın olan apelin izoformu apelin-13'tür (44). Plazmadaki baskın apelin izoformları apelin 13 ve 17 olup (45) apelin 36 kolostromdaki major izoformdur (46). Apelin 13 ve apelin 36 in vitro vasküler yatakta vazodilatasyon yaparak ve kardiyak kontraktiliteyi artırarak etki gösterirler ve bu iki apelin izoformunun bu dokulardaki etki güçleri benzerdir (47).

Apelin reseptörleri insanın santral sinir sisteminde (SSS) özellikle en çok spinal kord, korpus kallosum ve medullada yaygın olarak bulunmaktadır. Apelin reseptörleri periferik dokularda dalak ve plasentada en yüksek düzeyde bulunmaktadır. İnsanda ayrıca kalp, karaciğer, akciğer, böbrek, mide ve yağ dokusunda da bulunmaktadır.

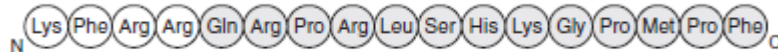
Apelin molekülünün mRNA'sı SSS'de en çok spinal korda, korpus kallosumda, amygdalada ve substansia nigra da ifade olmaktadır. Periferik apelin mRNA'sı ise, apelin reseptörü mRNA'sına benzer şekilde plasentada yüksek düzeyde, kalp, akciğer ve böbreklerde daha düşük düzeyde bulunmaktadır (48).

Apelinin yıkım yolu kesin olarak bilinmemektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) C-terminal fenilalanini apelin-13 ve apelin-36'dan ayırmaktadır (şekil 2.4). Buna rağmen bu işlem bu peptidleri tam anlamıyla inaktive edememektedir (49). Apelin 13'ün plazmadan APJ reseptörlerine bağlanırkenki yarı ömrü 6 dakika iken, APJ reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörden ayrılmasındaki yarı ömrü 53 dakika olarak ölçülmüştür (50).

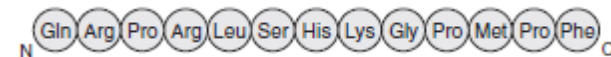
Apelin-36 molekülü



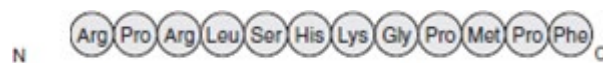
Apelin-17 molekülü



Apelin-13 molekülü



Apelin-12 molekülü



Şekil 2.4: Apelin molekülünün izoformları

2.2.2. Etki Mekanizmaları

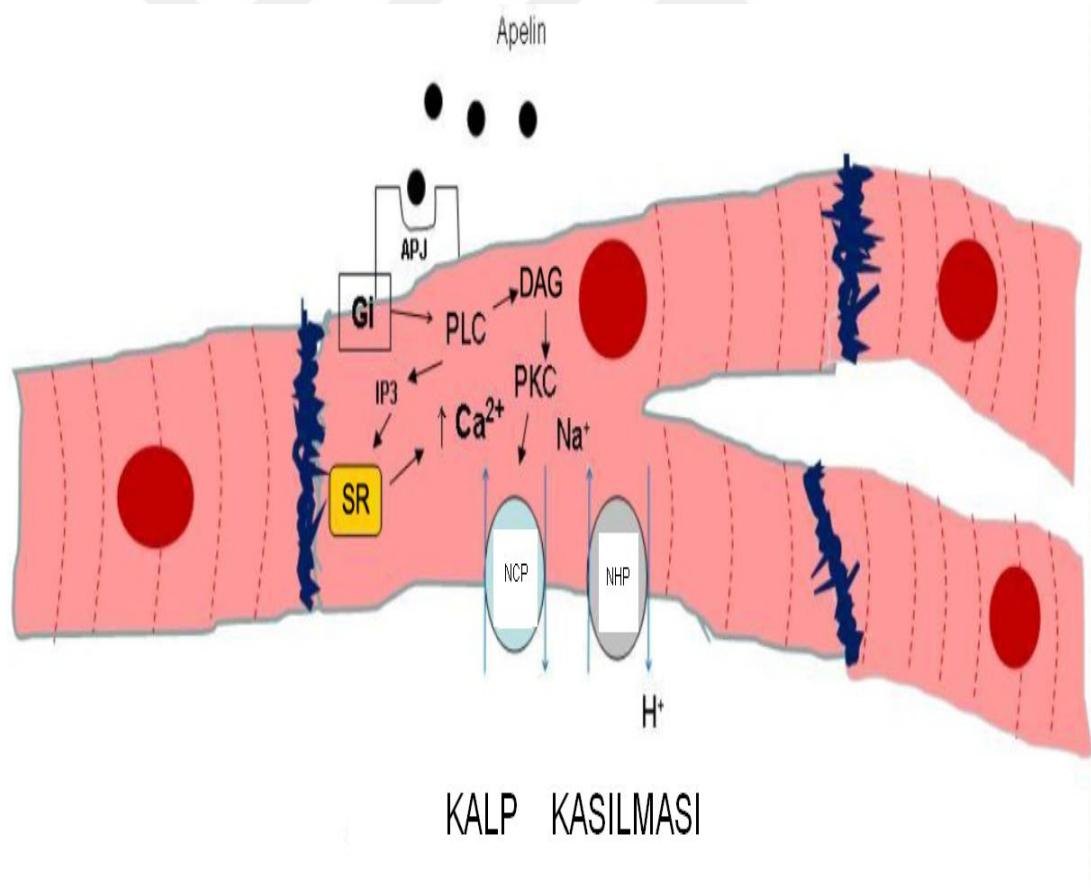
Apelinin APJ reseptörleri üzerinden en önemli etki mekanizmalarından biri APJ reseptörüne bağlı Gi- proteini ile etkileşim protein kinaz C'yi (PKC) aktive etmesidir (51). PKC aktive olunca Na-H pompasını (NHP) fosforile eder. Bu da hücre içinin alkalize olmasına ve miyofilamentlerin Ca duyarlılığının artmasına, aynı zamanda Na-Ca pompasının (NCP) aktivasyonuna ve bunun sonucu hücre içine Ca girişinin artmasına neden olur (52,53)(Şekil 2.5).

Gi- proteine bağlı adenilat siklaz inhibisyonunun yanı sıra apelin ekstrasellüler kinazlara (ERK) bağlı pertussis toksin (PTX) sensitif G-proteini aktive ederek PKC bağımlı bir süreçle etki mekanizması da vardır (54). Endotel hücre proliferasyonunun kontrolü apelin tarafından 2 mekanizmayla kontrol edilir:

1- ERK-bağımlı mekanizma

2- PI3K(fosfoinozitol 3 kinaz)-bağımlı mekanizma

PI3 kinaz bağımlı mekanizma ayrıca NOS'u (nitrik oksit sentaz) fosforilleyip aktive ederek vazodilatör etkileri oluşturur (55).



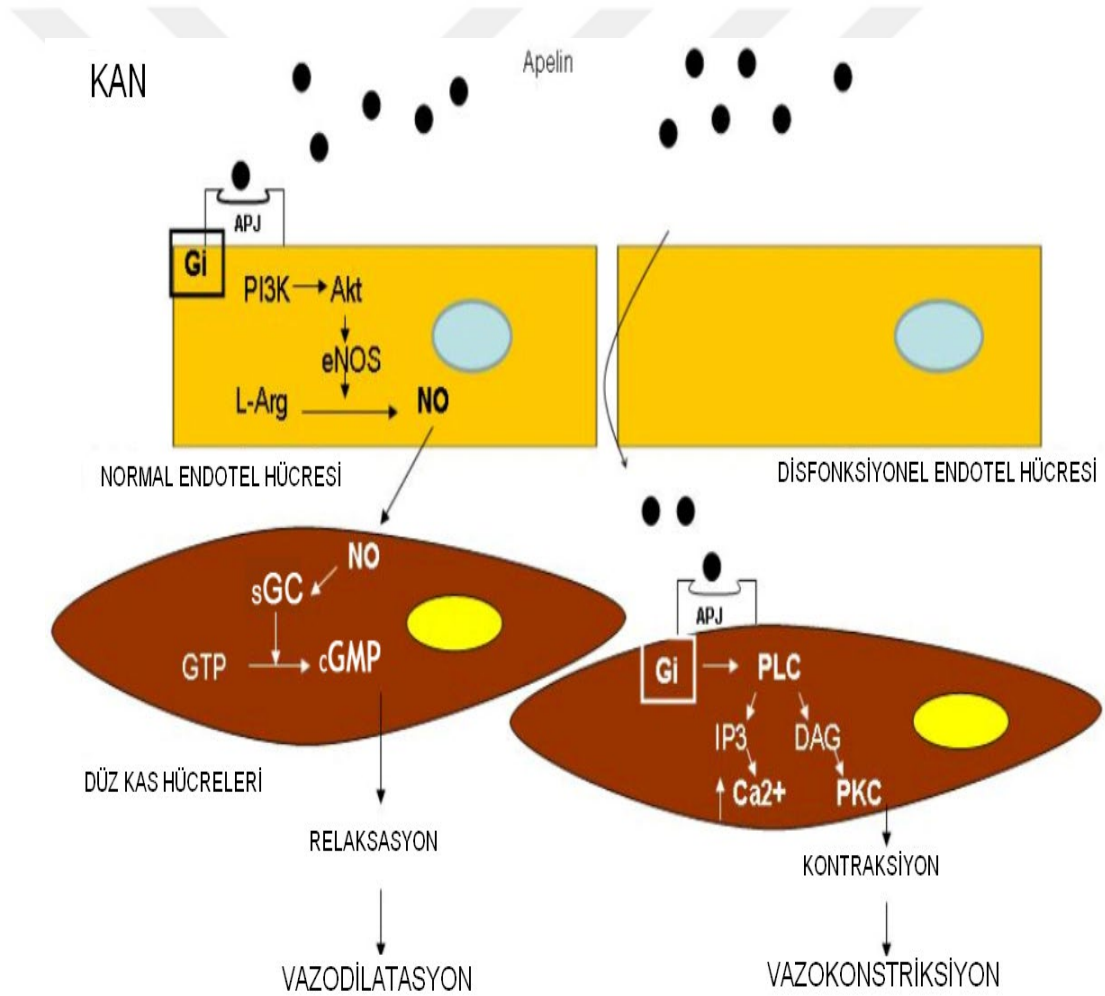
Şekil 2.5: Apelin/APJ etkileşiminin pozitif inotropik etki mekanizması.

DAG- Diaçilgliserol; Gi- İnhibitör G proteini; PKC- Protein Kinaz C; PLC- Fosfolipaz C; SR- Sarkoplazmik Retikulum; NCP- Na/Ca pompası; NHP- Na/H pompası

2.2.3. Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Apelin farelere infüzyonla verildiğinde kan basıncında düşmeye neden olmuştur (56). İnsan kolundan infüzyonla verildiği zaman rezistans damarlarında vazodilatasyona neden olmuştur (57). Apelin bu vasküler tonusu düzenleyici etkilerini endotelde NO bağımlı mekanizmalarla gerçekleştirmektedir (55). Sağlam endotelde vazodilatatör etki gösterirken disfonksiyonel endotelde Gi bağımlı mekanizmalar üzerinden vazokonstriksiyona neden olmaktadır (49)(Şekil 2.6).

Apelin izole insan ve fare kalp dokusunda şu ana kadar tanımlanmış en potent inotropik maddedir (47,52). Fare deneylerindeki hemodinamik çalışmalar göstermiştir ki apelin uygulaması kardiyak hipertrofi kanıtı olmadan sol ventrikül önyük ve ardyükünü düşürüp kronik fazda kardiyak çıktıyı arttırmaktadır (58).



Şekil 2.6: Apelin/APJ etkileşiminin normal ve disfonksiyonel endoteldeki vazomotor etkileri. DAG- Diaçilgliserol; eNOS- Endotelial Nitrik Oksit Sentaz; Gi- İnhibitör G protein; sGC- Soluble Guanilat Siklaz; GTP- Guanozin Trifosfat; cGMP- Siklik guanozin monofosfat; IP3- İnozitol Trifosfat; L-Arg- L-Arginin; NO- Nitrik Oksit; PI3K- Fosfoinozitol 3-Kinaz; PKC- Protein Kinaz C; PLC- Fosfolipaz C

Apelin-APJ geni eksik farelerde anjiyotensin 2'ye vazopressör yanıt artmıştır; buna rağmen bu farelerde normal kan basıncı düzeyleri izlenmektedir (59). Kalp yetmezliği olan farelerde yapılan bir çalışmada telmisartanla tedavi sonrası düşük olan apelin/APJ seviyeleri normale gelmiştir. Bu da kalp yetmezliğinde AT1 reseptör inhibisyonunun güçlü bir endojen inotropik olan apelinin normal seviyelere gelmesini sağladığını göstermektedir (60). Plazma apelin düzeyleri kalp yetmezliğinin erken evrelerinde artma eğiliminde olup ilerleyen aşamalarda normale gelip daha sonra düşmektedir (61). Bu da kalp yetmezliğinin erken safhalarında kompensatuvar mekanizma olarak kardiyak kontraktiletiyi arttırmak için apelin düzeylerinin arttığını fakat kalp yetmezliğinin ilerleyen evrelerinde artmış oksijen ihtiyacına bağlı olarak apelin ve reseptörünün down regülasyona uğradığını bize düşündürmektedir.

Ancak apelinin kalp yetmezliğinin klinik değerlendirilmesi ve prognoz tahmininde etkili olduğu gösterilememiştir (62,63,64).

Hipertansiyon hastalarında plazma apelin düzeyi, normal popülasyona göre düşük bulunmuştur (65,66). Ayrıca apelinin sistemdeki genetik polimorfizm erken yaşta hipertansiyon gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (67,68).

Apelin seviyeleri hemodiyalize giren koroner arter hastalarında düşük bulunmaktadır (69).

Apelin düzeyleri kronik akciğer parankim hastalığı olup korunmuş kardiyak fonksiyonları olan hastalarda da düşük bulunmuştur (70).

İzole atriyal fibrilasyonu olan hastalarda da apelin düzeyleri düşük bulunmuştur (71).

2.2.4. Diğer Sistemler Üzerindeki Etkileri

Apelin ve APJ reseptörünün hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler nükleusta birlikte ekspresyonu olması vücut sıvı homeostazında rolü olduğunu düşündürmüştür. Yapılan çalışmalarda farelere apelinin intraserebroventriküler enjeksiyonu sonrası vazopressin salınımının ve seviyesinin azaldığı ve diürezin arttığı izlenmiştir (49). Plazma ozmolalitesi arttıkça vazopressin seviyesinin arttığı apelin seviyesinin azaldığı izlenmiştir ki bu da apelin ve vazopressinin birbirlerine zıt yönde etkilediğini göstermektedir (72).

Plazma apelininin en önemli kaynaklarından biri de adipoz dokudaki adipositlerdir. Adipoz dokudaki apelin ekspresyonu açlık-tokluk ve insüline bağlı olarak düzenlenmektedir. İnsülin adipoz apelin ekspresyonunu artırırken apelin insülin salınımını inhibe etmektedir (73). Plazma apelin düzeyleri ile insan vücut kitle indeksi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (74). Apelinin vücuda besin alımını değiştirmeden enerji harcanmasını arttırarak vücut yağlanmasını azalttığı gösterilmiştir (75).

2.3. Sol Ventrikül Diyastolik İşlevi

2.3.1. Diyastol Fizyolojisi

Ventriküllerin normal diyastolik işlevi, düşük basınç ile yeterli doluş hacminin sağlanması olarak tanımlanabilir. Diyastolde ventrikül doluşu birçok faktörün etkisi ile olmaktadır. Bunlar, miyokardın viskoelastik özellikleri, ventrikül kompliyansı (esnekliği), koronerlerin doluşu, atriyum kasılması, ventriküllerin etkileşimi ve perikard etkisidir. Sol ventrikül gevşemesi, sistol sonunda başlamakla birlikte, diyastol, aort kapağın kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki sürede ve 4 aşamada gerçekleşir (76,77):

1-İzovolemik relaksasyon: Aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki sürede izovolemik relaksasyon olur. Bu sırada ventrikül volümü değişmez ancak basıncı hızla düşer. Bu dönemdeki olaylar esas olarak ventrikülün gevşemesine bağlıdır.

2-Hızlı doluş fazı: Mitral akımın başlangıcından, sol ventrikül doluş hızının plato yaptığı zamana kadar devam eder. Hızlı dolum esnasında sol ventrikül basıncı düşerken, hacmi artar. Diyastolün bu fazı sol ventrikülün gevşemesine (relaksasyon), esnekliğine (kompliyans) ve miyokardın viskoelastik özelliklerine bağlıdır.

3-Diyastaz fazı: Hızlı doluşun sonundan, atriyum kontraksiyonunun başlangıcına kadar olan sürede ventrikül doluşu pasif olarak devam eder. Diyastaz sırasında periferden dönen kan sağ kalbe, pulmoner venöz kan ise sol kalbe iletilmektedir. Diyastaz sırasındaki doluş, sol ventrikül kompliyansına bağlıdır.

4-Atriyal kontraksiyon: Diyastolün son aşamasıdır. Atriyal kontraksiyon gücüne, kısmen de sol ventrikül kompliyansına ve perikard etkisine bağlıdır.

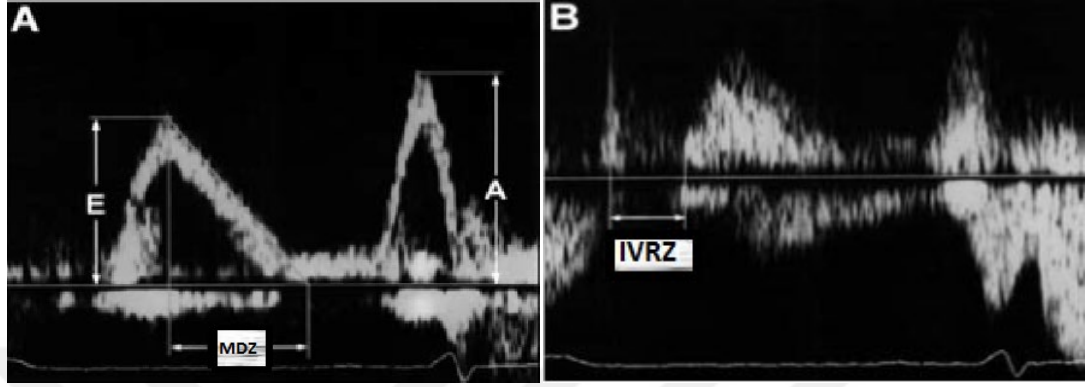
2.3.2. Diyastolik İşlevin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Sol ventrikül dolum basınçlarını belirlemek için altın standart kalp kateterizasyonudur. Ancak bu yöntemin girişimsel oluşu, her hastaya uygulanamaması ve hasta takibinde tekrar yapılamaması kullanım alanını kısıtlamaktadır. Diyastolik işlevin Doppler ekokardiyografi ile elde edilen bulguları, anjiyografik yöntemlerle elde edilen bulgularla benzerlik göstermektedir (78). Ekokardiyografi, girişimsel olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle diyastolik işlevi değerlendirmekte güvenilir ve yaygın olarak tercih edilen yöntemdir.

Transmitral kesintili akım (pulse wave,PW) Doppler akım analizi diyastolik işlevin değerlendirilmesinde en eski ve en sık kullanılan teknik olup ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır (79). PW Doppler ekokardiyografi yönteminde örneklem hacmi apikal 4 boşluk konumunda, atriyoventriküler kapak yaprakçıklarının uç bölgesinde ve mümkün olduğu kadar akıma paralel yerleştirilir. Bu şekilde elde edilen mitral akım trasesi sol atriyumdan sol ventriküle geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir ve iki kısımdan oluşur (80):

E dalgası: Erken ventriküler doluşu yansıtır. Akım hızının sıfıra indiği ve A dalgasının başlangıcına kadar olan zaman diyastazdır. Diyastaz süresi kalp hızı ile değişir, kalp hızı arttıkça diyastaz süresi kısalmır.

A dalgası: Diyastolü izleyerek ikinci dalga olan A dalgası meydana gelir. A dalgası ventrikül doluşunun geç evresi olan atriyal kontraksiyonu gösterir ve maksimal noktaya ulaştıktan sonra azalarak, mitral kapak kapandığı zaman sonlanır.



Şekil 2.7: Sol ventrikül doluşunda transmitral pulse wave Doppler akım örneği
İVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı, MDZ: Mitral deselerasyon zamanı

Deselerasyon zamanı (DZ) ve izovolemik relaksasyon zamanı (İVRZ) diyastolik işlevi değerlendirmede başvurulan diğer parametrelerdir:

Deselerasyon zamanı (DZ): E dalgası pik hızının sıfıra yaklaşırken gösterdiği eğimin süresidir. DZ ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve prognoz arasında güçlü ilişki bildirilmiştir.

İzovolemik relaksasyon zamanı (İVRZ): Aort kapağı kapandıktan sonra mitral kapak açılana kadar geçen süredir. Diyastolik işlevde ilk değişiklikler İVRZ’de izlenir. (şekil 2.7). Gevşeme gecikmesi ile birlikte İVRZ uzar. Özellikle sol ventrikül dolum basıncı (sol atriyum basıncı) açısından iyi bir tarama parametresidir. İVRZ 100 ms’nin üzerinde ise yüksek güvenilirlikle sol atriyum basıncının yüksek olmadığını, 60 ms’nin altında ise sol atriyum basıncının artmış olduğunu söylemek mümkündür. Aradaki değerlerde başka parametrelerden yararlanmak gereklidir.

Diyastolik fonksiyonu gösteren 4 değerşik doluş paterni tanımlanmıştır:

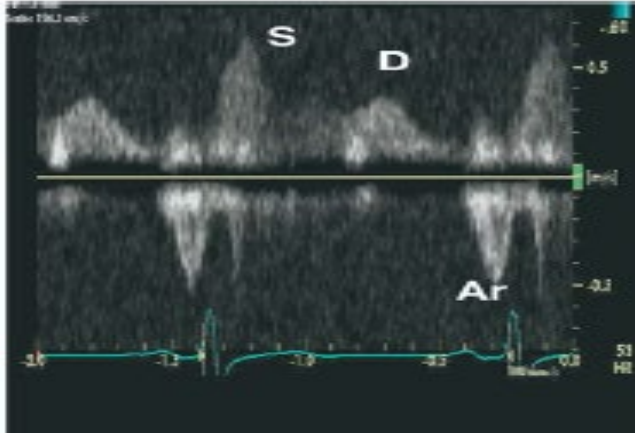
- 1- Normal patern: Sol ventrikül relaksasyon hızı, kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. $E/A > 1$, $DZ < 220$ msn, $İVRZ < 100$ msn olarak ölçülür.
- 2- Gecikmiş relaksasyon (evre 1): Sol ventrikül gevşeme hızı azalmış ancak kompliyansı ve dolma basınçları normaldir. $E/A < 1$, DZ ve İVRZ uzamıştır.
- 3- Yalancı normalleşme (evre 2): Bu evrede gevşemedeki uzamaya ilaveten kompliyansa azalma mevcuttur. Sol atriyum basıncı daha da yükselir. $E/A > 1$, DZ: 150-200 msn, $İVRZ < 100$ msn olarak ölçülür.
- 4- Restriktif patern (evre 3): Gevşeme ve esneyebilme özelliğinin kaybolduğu bu safhada artmış miyokard sertliği belirgindir. $E/A > 2$ $DT < 150$ $İVRZ < 60$ msn olmaktadır.

Sinüs ritmindeki bir hastada diyastolik işlevin değerlendirilmesinde özellikle de yalancı normal doluş paterninin ayırt edilmesinde pulmoner ven (PV) PW Doppler akım analizi faydalıdır. Pulmoner akım örneği apikal 4 boşluk görüntüde pulmoner veni 0,5 cm'den fazla içine alacak şekilde 2-3 mm boyutlarında örneklem hacmi konularak PW Doppler ile elde edilir. Her hastada yeterli kalitede akım örneği elde edilememesi bu yöntemin önemli kısıtlılığıdır.

PV PW Doppler akım analizinde;

- 1- Sistolik ileriye doğru S dalgası
- 2- Diyastolik ileriye doğru D dalgası
- 3- Atriyum kasılması ile geriye doğru oluşan ters atriyal dalga (AR) görülür.(Şekil 2.8)

Ayrıca, AR ile transmitral A dalgası arasındaki süreleri arasındaki farkın ölçümü de diyastolik işlevin değerlendirilmesinde yardımcıdır. D dalgası, mitral kapak açıldığında pulmoner venden sol atriyuma doğru olan akım ile oluşur. Sol ventrikül doluş basıncı arttıkça, atriyal kasılma esnasında ileri akıma daha güçlü bir direnç oluşur; oluşan bu direnç, ventriküle doğru ileri akımın azalmasına, buna karşın, pulmoner vene doğru olan geri akımın (AR dalgası) artmasına neden olur. AR süresi ve akım hızı ile transmitral A dalga süresi arasındaki fark (AR -A) sol ventrikül doluş basıncı arttıkça artmaktadır.

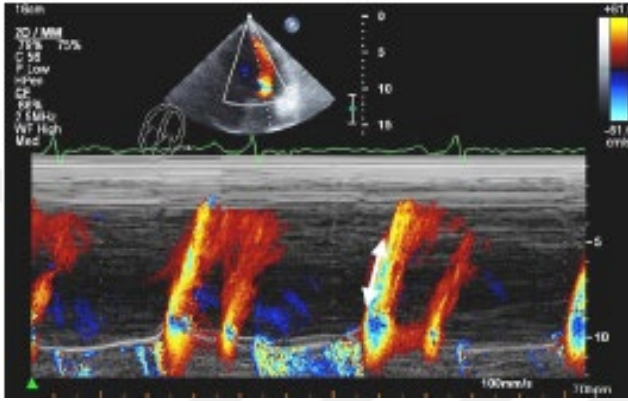


Şekil 2.8: Pulmoner ven PW Doppler akım analizi

Uygun kayıt alınabilen hastalarda pulmoner ven PW Doppler akımlarının değerlendirilmesi ile özellikle yalancı normal doluş akımı ile normalleri birbirinden ayırt etmek mümkündür. Yalancı normal akım örnekleri olan hastalarda sistolik ileri akım hızı azalmış, diyastolik ileri akım daha baskın ve atriyal geri akım hızı artmış olarak kaydedilir.

Renkli M-mode Doppler ile mitral anülüsten apekse doğru olan akım yayılım hızını değerlendirmek mümkündür. M-mode kursorü transmitral akıma paralel olarak yerleştirilir ve erken doluş sırasında oluşan ilk aliasing hızının eğimi mitral kapak düzleminden sol ventrikül kavitesine doğru 4 cm distale kadar ölçülür (Şekil 2.9). Bu

teknik ile ölçülen sol ventrikül erken doluş akımının kavite içine yayılım hızı (Vp) sol ventrikül gevşeme indeksi olarak kullanılmaktadır. Vp ile gevşemenin invaziv olarak belirlenen parametresi gevşeme sabiti arasında güçlü bir bağlantı saptanmıştır. Vp kısmen önyük değişikliklerinden bağımsız bir parametredir. Vp normal değeri > 50 cm/sn'dir. Transmitral E ile Vp arasındaki oran sol ventrikül doluş basınçlarının tahmininde kullanılmaktadır. E/Vp oranının 2,5 üzerinde olması pulmoner kapiller kama basıncının 15 mmHg üzerinde olduğunun göstergesidir. Bu yöntem belirgin hipertrofi varlığında, küçük kaviteli sol ventrikül varlığında, hiperdinamik sol ventrikül kasılmasının olduğu klinik durumlarda kısıtlılıklar içerir.



Şekil 2.9: Mitral propagasyon velositesi (Vp) ölçümü

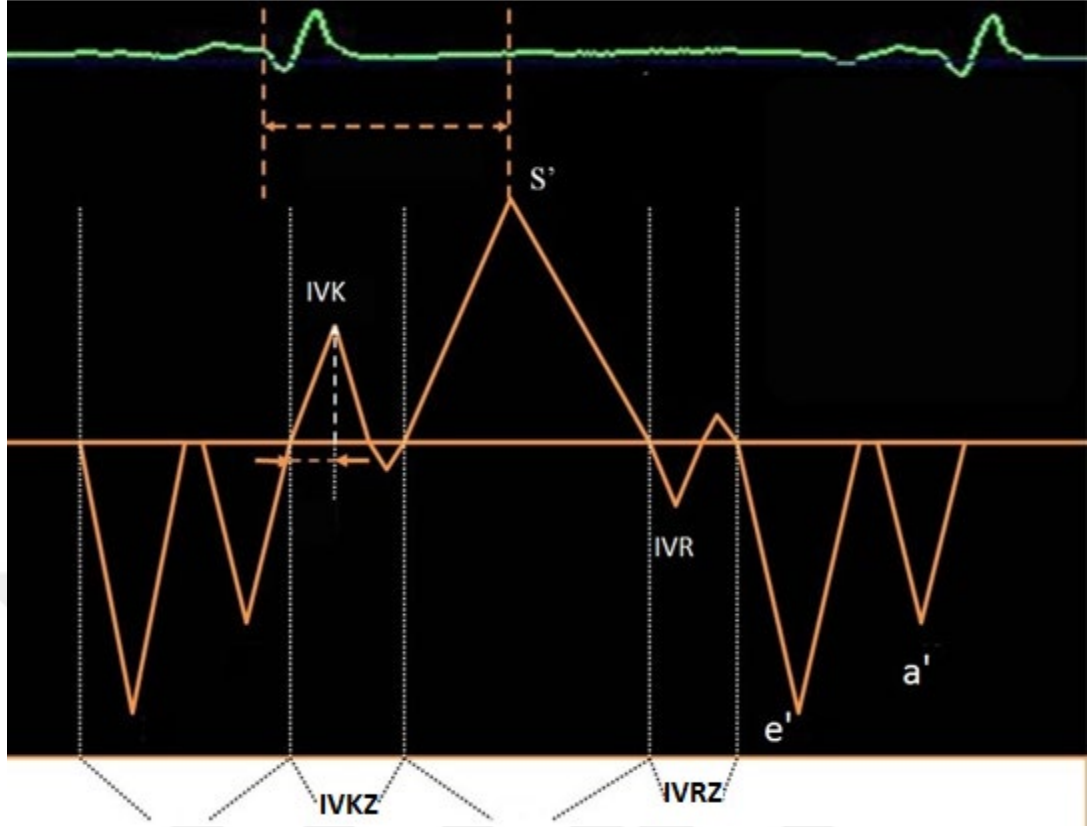
Doku Doppler eko-kardiyografi sayılan yöntemlere göre nispeten daha yeni bir yöntem olsa da, günümüzde diyastolik işlevi değerlendirmek için ilk kullanılması gereken metoddur. Bu yöntemle düşük hızlı ve yüksek amplitüdüli miyokardiyal hızlar görüntülenerek, yüksek hız ve düşük frekanslarda hareket eden kan akımı filtre edilmektedir. Farklı akustik pencerelerden miyokardiyal ve annüler segmentlere ait sistolik ve diyastolik hızlar ölçülebilir. Diyastolik işlev değerlendirilmesinde mitral kapağın lateral ve septal anüler düzeylerinden elde edilen akım hızları kullanılır. Doku Doppler ile miyokarddaki bir noktanın referans noktası olan transducer'e göre hareketi değerlendirildiği için kalbin translasyonel hareketi ve komşu segmentin hareketinden de etkilenme söz konusudur.

Normal bir doku Doppler spektral analizinde sistolde;

- İzovolümik kontraksiyon zamanında pozitif dalga (İVK)
- Ejeksiyon fazında pozitif dalga (S') olmak üzere 2 ayrı dalga

Diyastolde;

- İzovolümik relaksasyon fazında unifazik veya bifazik dalga (İVR)
- Erken negatif diyastolik dalga (e')
- Geç negatif diyastolik dalga (a') olmak üzere 3 ayrı dalga görülür (Şekil 2.10).



Şekil 2.10: Pulse-wave doku Doppler ekokardiyografi ile mitral anülüs hızlarının şematik gösterimi
 IVKZ: İzovolümik kontraksiyon zamanı, İVRZ: İzovolümik relaksasyon zamanı

Anüler segmentlerden elde edilen veriler daha çok global diyastolik işlevi yansıtmaktadır. Normal diyastolik işlev varlığında anüler segmentlerde $e'/a' > 1$ olmalıdır. Sol ventrikül gevşeme bozukluğu bulunan olgularda, e' dalga hızı azalmakta $e'/a' < 1$ olmaktadır. Sağlıklı miyokardiyal ve anüler segmentlerde e' hızı 8 cm/sn 'nin üzerindedir. Diyastolik işlev bozukluğunun her evresinde, yalnızca normalleşme de dahil olmak üzere e' dalga hızı düşüktür. Lateral anülüsten ölçülen e' değerleri genellikle septal anülüsten ölçülen e' değerinden daha yüksektir. Doluş basıncı arttığında, transmitral E velositesi artarken e' velositesinin değişmeden kalması nedeniyle E/e' oranı sol ventrikül diyastol sonu basıncı tespitinde iyi sonuçlar vermektedir. $E/e' > 15$ olduğunda pulmoner kapiller kama basıncı 20 mmHg veya üzerinde, < 8 olduğunda ise normaldir. E/e' 8 ile 15 arasında olduğunda diğer ekokardiyografik parametreler kullanılmalıdır (81). Bunlar arasında sol atriyum hacim indeksi, triküspid yetersizliği hızı üzerinden hesaplanan pulmoner arter basıncı, pulmoner ven akım örneklerinin değerlendirilmesi sayılabilir.

Tablo 2.7'de diyastolik işlev bozukluğunun evreleri ve evrelere göre ekokardiyografi parametrelerinin değişimi özetlenmiştir.

Tablo 2.7. Diyastolik işlev bozukluğu evreleri ve ekokardiyografik karakteristikleri

	Normal Patern	Gecikmiş Relaksasyon	Yalancı Normal	Restriktif Örnek
İVRZ (ms)	⟨100	⟩100	60-100	⟨60
DZ (ms)	⟨220	⟩220	160-200	⟨160
E/A	⟩1	⟨1	1-2	⟩2
S/D	⟩1	⟩1	⟨1	⟨1
AR (cm/sn)	⟨35	⟨35	⟩35	⟩35
Vp (cm/sn)	⟩50	⟨50	⟨50	⟨50
e' (cm/sn)	⟩8	⟨8	⟨8	⟨8
Ar-A (msn)		⟨0	⟩30	⟩30

İVRZ: İzovolumik kontraksiyon zamanı, DZ: Deselerasyon zamanı, AR: Ters atriyal dalga, Vp: Mitral propagasyon velositesi, e': Erken diyastolik negatif dalga, AR-A: AR süresi ve akım hızı ile transmitral A dalga süresi arasındaki fark

2.3.3. Hipertansiyon-Diyastolik İşlev İlişkisi

Hipertansiyonda, diyastolik işlev bozukluğuna neden olan bazı faktörler bulunmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi, miyositlerdeki kontraksiyon bozukluğu, ekstraselüler ve perivasküler fibrozis ve miyokardiyal iskemi bunların en önemlileridir (82).

Ventriküler hipertrofi, sol ventrikül içi kronik basınç artışına bağlı gelişerek hipertansiyon hastalarında diyastolik işlev bozukluğuna katkı sağlamaktadır. De Marchi ve arkadaşları hipertansiyon hastalarında ventriküler hipertrofi ile diyastolik işlev bozukluğu arasında önemli bir ilişki saptamışlardır (83). Başka bir çalışmada ise ailesinde hipertansiyon öyküsü olan normotansif genç hastalarda diyastolik işlev bozukluğu saptanmıştır. Bu da bize diyastolik işlevde, ventrikül kitlesinden ziyade miyokard dokusunun kalitesinin daha önemli olduğunu düşündürmektedir (84).

Hipertansiyonda miyositlerin kontraktilite özellikleri bozulmaktadır. Yelamarty ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada hipertansif sıçanlardan izole edilen miyositlerin gevşeme özelliklerinin normotansif sıçanlardan izole edilen miyositlere göre bozuk olduğu görülmüştür. Miyositlerin kontraktilite özelliğinin bozulmasıyla birlikte ventriküler hipertrofi gelişmeden diyastolik işlev bozukluğu gelişebilmektedir (85).

Hipertansiyona bağlı sol ventrikül hipertrofisinde perivasküler ve intertisyal kollajen depolanması gösterilmiştir (86). Matsubara ve arkadaşlarının renovasküler hipertansiyonu olan sıçanlardan izole edilmiş miyokard dokusunu kullanarak yaptıkları çalışmada miyokardiyal fibrozisin, miyokardiyal hipertrofidan daha fazla diyastolik işlev bozukluğuna katkısı olduğu sonucuna varmışlardır (87). Hipertansif hastalara anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEi) tedavisi verilerek yapılan iki klinik çalışmada, septal miyokard biyopsisi alınan hastaların dokularındaki kollajen içeriğinin azaldığı görülmüştür (88,89). Brilla CG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kollajen içeriğinin azalmasıyla diyastolik işlev bozukluğu gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (89). Perivasküler

fibrozis, miyokardiyal iskemiye neden olarak diyastolik işlev bozukluğuna katkı sağlamaktadır (88). Anderson ve arkadaşlarının hipertansiyon hastalarında yaptığı çalışmada azalmış koroner akım rezervi, ventriküler hipertrofi olsun veya olmasın artmış minimal koroner damar direnci ile ilişkili bulunmuştur. Bu da miyokardiyal iskeminin koroner direnç damarlarındaki endotel bağımlı gevşemeyi bozup, buna bağılı olarak koroner lümen alanı ve bölgesel sol ventrikül kitlesi arasındaki oranı değiştirerek diyastolik işlev bozukluğuna katkı sağladığını düşündürmektedir (90).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

KA11/158 proje numaralı bu çalışma Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 24/10/2011 tarihli 11/144 karar sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Çalışmaya hastanemiz kardiyoloji ve nefroloji polikliniğine başvuran Avrupa Kardiyoloji Derneği hipertansiyon kılavuzuna göre evre 1 ve 2 birincil hipertansiyon tanısı konulmuş ve antihipertansif tedavi başlanması planlanan 90 hasta dahil edildi. Hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzaladılar. Hipertansiyon tanısı koyarken poliklinik muayenesi sırasında 15 dakikalık dinlenme periyodundan sonra en az 2 dakika aralıkla tekrarlayan 2 ölçümün kan basıncı ortalaması 140/90 mmHg ve üzerinde olması şartı esas alındı. Ayrıca hastaların öyküsünde en az iki kez kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde bulunmuş olması gerekli görüldü.

Hastaların ilk başvuru anında rutin kan tetkikleri istendi. Apelin örneği için daha sonra çalışılmak üzere venöz kan örnekleri alınıp, transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Aşağıda hastaların çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri maddeler halinde belirtilmiştir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 yaşından büyük hastalar
- Birincil hipertansiyonu olup ilaç kullanmayan hastalar (evre 1 ve 2)

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun % 40' in altında olması
- Koroner arter hastalığı öyküsü
- Periferik arter hastalığı öyküsü
- Diabetes mellitus
- Ciddi kapak hastalığı
- Kreatinin düzeyi 1,6 mg/dl ve üzerinde olması
- İkincil hipertansiyon

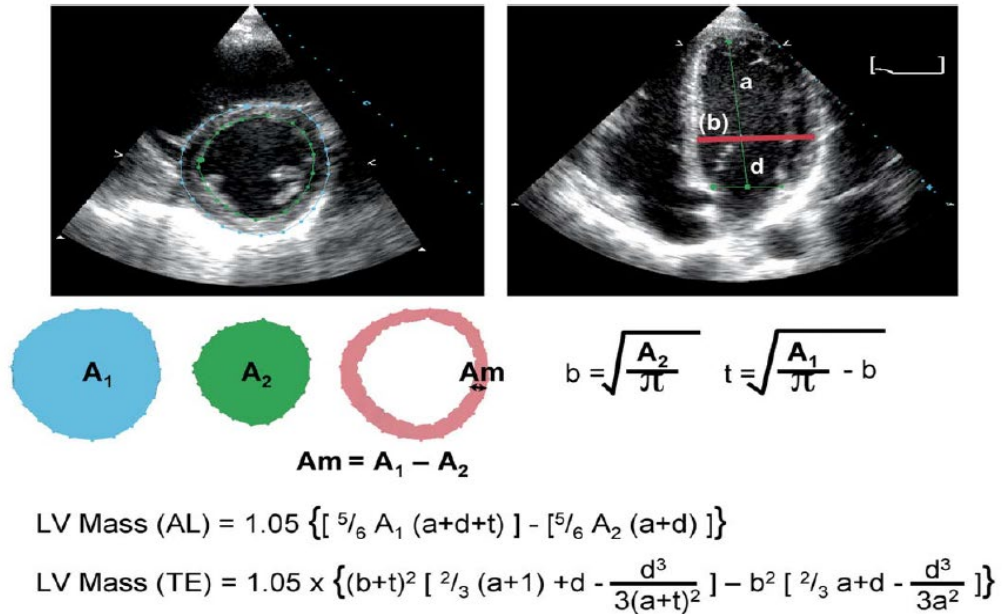
Hastalara birer birer sırayla 10 mg amlodipin ve 80 mg telmisartan tedavisi başlandı. Bu hastalar 1. ayın sonunda kontrole çağrıldılar. 12 hasta kontrol muayenesine gelmedi. Kontrole gelen 1 hasta ayak bileği ödemi geliştiği için amlodipin tedavisini yarıda kestiğini belirttiği için çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta amlodipin grubuna 38 hasta, telmisartan grubuna 39 hasta randomize edildi. 1. ayın sonunda kontrole gelen hastaların 2 tanesinde telmisartan kullanımına gastrik intolerans gelişmiş olup amlodipin kullanan 3 hasta ayak şişliğinden şikayetçi olmuştur. Kontrole gelen hastalardan apelin için venöz kan örneği alınıp transtorasik ekokardiyografileri tekrarlandı. Kan basıncının etkin düşüşünü belirlemek için 24 saat süreyle otomatik kayıt yapan, 30 dakika arayla kan basıncı ve dakikada nabız sayısını ölçen osilometrik tipte (GH Medical Systems) cihaz takılarak, ambulatuar kan basıncı izlemi yapıldı. 10 hasta ambulatuar kan basıncı ölçümü yaptırmak istemediği için bu hastalardan evde sabah 2 kez, öğlen 2 kez ve akşam 2 kez olmak üzere toplam 6 defa kan basıncı ölçümlerini yapıp sonuçları yazılı olarak getirmelerini istedik. Bu ölçümün toplam ortalamasını alıp hastalarda kan basıncı düşüşünü değerlendirdik.

3.1.Ekokardiyografi

Tüm hastalara sol lateral dekübitis pozisyonunda iken Philips Sonos 7500 ultrason sistemi ile 2-4 MHz transdüser kullanılarak transtorasik yaklaşımla ekokardiyografik inceleme yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan standart görüntüler ve tekniklere uyuldu. Parasternal uzun ve kısa aks, apikal dört boşluk ve beş boşluk görüntüleri elde edildi. İki boyutlu ölçümlerin yanında, sürekli ve kesintili akım (*continuous* ve *pulse wave*) Doppler örnekleri, M-mod ölçümleri ve doku Doppler görüntülemeyi içeren ayrıntılı değerlendirme yapıldı.

Parasternal uzun eksen ve apikal 4 boşluk görüntüler kullanılarak atriyum ve ventriküllerin çapları, interventriküler septum ve posterior duvarın diyastol sonu kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül oransal kısalma değeri hesaplandı. Sol atriyum hacimleri (SAH) modifiye Simpson yöntemi ile apikal 4 boşluk görüntülerden elde edildi. Sol atriyal hacim indeksi (SAHi) sol atriyal maksimal hacminin vücut yüzey alanına oranlanması ile hesaplandı. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, atım hacmi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF), apikal 4 ve 2 boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile hesaplandı.

Sol ventrikül kitlesi (SVK) 2 boyutlu ekokardiyografik yöntemle alınan parasternal kısa aks mid-papiller kas seviyesinden ve apikal 4 boşluk görüntüler üzerinden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin kılavuzunda yer alan alan-uzunluk formülü ve tepesi kesik elipsoid modeli yöntemleriyle ekokardiyografi cihazının yazılımı aracılığıyla otomatik olarak hesaplandı (şekil 3.1). Sol ventrikül kitlesi, hastanın vücut yüzey alanına oranlanarak sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) elde edildi.



Şekil 3.1: Sol ventrikül kitle indeksi hesaplanması

LV Mass (AL): alan uzunluk formülü, LV Mass (TE): tepesi kesik elipsoid model

Dört boşluk pencereden mitral kapak uç bölgesine örneklem hacmi yerleştirilerek PW Doppler yöntemiyle mitral akım örneği elde edildi. Erken (E) ve geç (A) diyastolik akım hızları, E dalga DZ, İVRZ, A dalga süresi ölçüldü. E/A oranı hesaplandı.

Pulmoner ven PW Doppler akım analizinde; S, D, AR velositeleri ile AR dalga süresi ölçüldü.

Renkli Doppler M-Mod görüntüleme ile önceden tarif edildiği gibi Vp ölçüldü (şekil 3.2). E/Vp oranı hesaplandı.



Şekil 3.2: Çalışmamızdaki hastalardan birinden renkli Doppler M-Mod görüntüleme yöntemi ile ölçülen sol ventrikül erken doluş akımının kavite içine yayılım hızı (Vp)

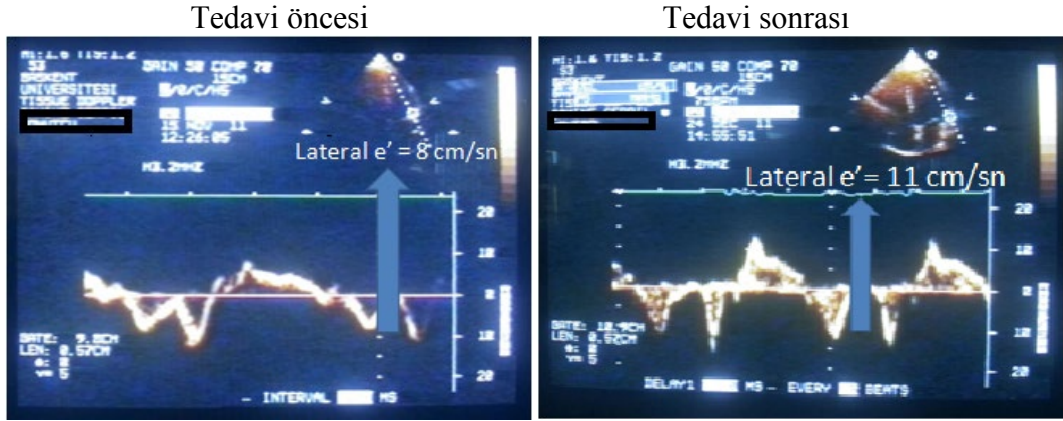
Apikal 4 boşluk görüntüde anüler düzlemde mitral kapağın lateral ve septal kenarlarına örneklem hacmi yerleştirilerek PW Doppler yöntemi ile yapılan doku Doppler görüntülemesinde sistolde;

- S
- İzovolemik kontraksiyon (İVK) dalga hızları

Diyastolde;

- İVR
- e'
- a' dalga hızları ölçüldü (şekil 3.3).

Ayrıca elde edilen spektral Doppler trasesinden İVK ve İVR dalga süreleri ölçüldü. Lateral ve septal anüler düzeyden elde edilen e' dalgasının aritmetik ortalaması hesaplandı, analizlerde ve E/e' oranının belirlenmesinde bu ortalama değer kullanıldı.



Şekil 3.3: Çalışmamızdaki hastalardan birinin tedavi öncesi ve sonrası doku Doppler kayıt örnekleri

Ayrıca doku Doppler görüntüleme yöntemi kullanılarak miyokardiyal performans indeksi (MPI) olarak da bilinen Tei indeksi hesaplandı. Tei indeksi izovolemik kasılma ve gevşeme zamanı toplamının, ejeksiyon zamanına bölünmesiyle elde edilir. Kalp hızı ve kan basıncından bağımsız bir parametredir. Bunun için apikal 4 boşluk görüntüde anüler düzlemde lateral duvar ve inferior septum bazalinden PW doku Doppler ile alınan kayıtlar üzerinden Tei indeksi hesaplandı (91).

3.2. Laboratuvar İncelemeleri

Hastalardan ilk başvuru anında 12 saat açlık sonrası, lipit profili, tam kan sayımı ve diğer rutin tetkikleri (kreatinin, açlık kan şekeri) için antekübital venden 5 dakika oturur pozisyonda istirahat sonrası venöz kan örnekleri alındı. Bu örnekler aynı gün analiz edildi. Yine bu kan alımı esnasında apelin düzeyi için ayrıca EDTA'lı tüpe venöz kan örneği alındı. Bu örnek +4 derecede 3500 rpm devir ile 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı alınarak ayrı cam tüplere boşaltıldı. 1 ay sonra kontrole gelen hastalardan apelin düzeyleri için aynı şekilde kan örnekleri alındı. Apelin için alınan tüm bu örnekler daha sonra çalışılmak üzere biyokimya laboratuvarımızın buzdolabında -20 derecede saklandı. Hasta randomizasyonu bittikten sonra, tüm örnekler, apelin 12 (human, rat, Mouse, bovine), Phoenix Pharmaceuticals, Inc. , USA kiti ile enzim immünoassay (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu

Hastalar 1. ay sonunda kontrole geldikleri zaman 24 saat süreyle otomatik kayıt yapan, 30 dakika arayla kan basıncı ve dakikada nabız sayısını ölçen osilometrik tipte (Tracher Nibp 2 Reynold Medical) cihaz takılarak ambulatuvar kan basıncı izlemi yapıldı. Sakin ve sessiz bir odaya alınıp bir süre dinlendirildikten sonra her iki koldan kan basıncı ölçümü yapıldı. Her iki kol arasındaki fark 10 mmHg den az ise dominant olmayan kola, 10 mmHg den fazla ise yüksek ölçülen kola cihazın manşonu yerleştirildi. Hastalara işlemlerle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktivitelerden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını

hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları gerektiği belirtildi. Uyku ve uyanıklık dönemlerini not etmeleri istendi. Verilerin analizinde 270 mmHg'den büyük ve 70 mmHg'den küçük sistolik; 150 mmHg'den büyük ve 40 mmHg' den küçük diyastolik değerler, sistolik ve diyastolik değerlerin eşit olduğu ölçümler, takip eden ve hemen sonrasındaki ölçüm ile sistolik ve/veya diyastolik değerde 30 mmHg den fazla fark tespit edilen bu değerler analize alınmadı. Sonuçta anlamlı kabul edilebilir özelliklere sahip gündüz kan basıncı verilerinin en az 15, gece kan basıncı verilerinin en az 8 olması durumundan kayıt yeterli sayıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 paket programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyumu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Grupların başlangıç değerlerinin karşılaştırılması için Student's t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler için vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplarda zamana bağlı ölçümlerin değişiminin incelenmesinde "tekrarlı ölçümlerde iki yönlü faktör analizi" uygulandı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon katsayısı hesaplandı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2011 ve Ocak 2013 tarihleri arasında hastanemiz kardiyoloji ve nefroloji polikliniklerine başvurmuş daha önce ilaç kullanmayan evre 1-2 HT tanısı konan 90 hasta alınmıştır. Bu hastaların 47 tanesine 10 mg amlodipin tedavisi, 43 tanesine 80 mg telmisartan tedavisi başlanmıştır. Amlodipin grubundaki hastaların 38, telmisartan grubundaki hastaların 39 tanesi ilaçlarını düzenli kullanıp kontrol muayenesine gelmiştir.

Çalışmamıza alınan hastaların 44'ü erkek olup, 33'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması 48 ± 11 'dir. Tedavi gruplarına ayrı ayrı bakıldığında, telmisartan grubundaki hastaların yaş ortalaması 48 ± 11 iken, amlodipin grubundaki hastaların yaş ortalaması 48 ± 9 'dur. Her iki gruptaki hastaların demografik ve klinik özellikleri benzerdi. Tablo 4.1' de hastaların demografik ve klinik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri

	Telmisartan Grubu (n=39)	Amlodipin Grubu (n=38)	P Değeri
Yaş (yıl)	48±11	48±9	0,976
Kadın cinsiyet (n)	17 (%43)	16 (%42)	0,539
Boy (cm)	170±9	170±9	0,931
Kilo (kg)	75±12	78±11	0,326
VKİ (kg/m ²)	25±2	26±2	0,094
VYA (m ²)	1,86±0,19	1,89±0,17	0,441
HL (%)	51	34	0,173
Sigara (%)	51	56	0,653
Ailede KAH (%)	30	26	0,803

VKİ: Vücut kitle indeksi, VYA: Vücut yüzey alanı, HL: hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı

Telmisartan ve amlodipin grubu arasında başlangıç lipid profilleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kan sayımı değerleri arasında anlamlı fark yoktu (tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların gruplara göre başlangıç laboratuvar değerleri

	Telmisartan Grubu (n=39)	Amlodipin Grubu (n=38)	P Değeri
LDL (mg/dL)	145±41	131±42	0,187
HDL (mg/dL)	46±11	49±29	0,720
TG (mg/dL)	137±66	168±76	0,093
Kreatinin (mg/dL)	0,78±0,11	0,79±0,17	0,872
AST (mg/dL)	19±5	19±5	0,779
ALT (mg/dL)	25±15	25±12	0,984
Hemoglobin (mg/dL)	14±1	15±1	0,074

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, TG: trigliserit, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz

Her iki grubun ilk muayenesinden sonraki konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri birbirine benzerdi. Amlodipin grubundaki hastaların sol ventrikül EF %56,8±1,9 iken telmisartan grubundaki hastaların sol ventrikül EF %57,8±2,6 idi. İki grup arasında EF yönünden anlamlı fark yoktu (p=0,08)(tablo 4.3). Tablo 4.3’de telmisartan ve amlodipin gruplarının konvansiyonel ekokardiyografi ölçümleri belirtilmiştir. Her iki grubun sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hem kadın hem erkek cinsiyette birbirine benzerdi (p>0,05). Amlodipin grubundaki kadınların SVKİ 92,8±20,5 gr/m² iken, erkeklerin SVKİ 126,8±12,5 gr/m² olarak saptandı. Telmisartan grubundaki kadınların ise SVKİ 95,5±20,3 gr/m², erkeklerin SVKİ 128,8±12,5 gr/m² idi.

Tablo 4.3. Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi konvansiyonel ekokardiyografik ölçümleri

	Telmisartan Grubu (n=39)	Amlodipin Grubu (n=38)	P Değeri
Aort kökü (cm)	2,7±0,3	2,8±0,2	0,14
Sol atriyum (cm)	3,4±0,2	3,5±0,2	0,42
SV Sistol sonu çapı (cm)	2,8±0,3	2,9±0,4	0,21
SV Diyastol sonu çapı (cm)	4,3±0,3	4,3±0,5	0,73
Sağ ventrikül (cm)	2,7±0,3	2,7±0,2	0,61
Sağ atriyum (cm)	3,3±0,2	3,2±0,2	0,18
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1,1±0,1	1,1±0,1	0,62
Arka duvar kalınlığı (cm)	1,1±0,1	1,0±0,1	0,88
Oransal kısalma (%)	34,5±2,9	35,7±10,4	0,51
SV diyastol sonu volüm (ml)	88,6±16,7	90,8±17,8	0,59
SV sistol sonu volüm (ml)	38,3±8,1	38,2±8,3	0,94
Atım hacmi (ml)	50,3±8,6	51,8±10,4	0,42
SVEF (%)	56,8±1,9	57,8±2,6	0,08
SVKİ (gr/ m²)			
Erkek	128,8±12,5	126,8±12,5	0,645
Kadın	95,5±20,3	92,8±20,5	0,713

SV: Sol ventrikül, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

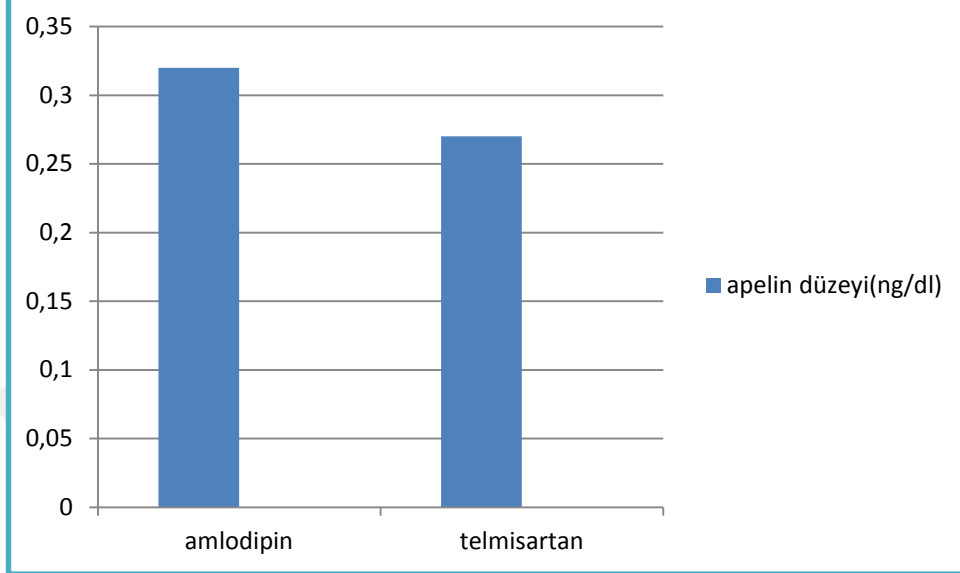
Hastaların diyastolik işlevi tedavi öncesi ve sonrası yapılan ekokardiyografi ile değerlendirildi. İki grubun başlangıç diyastolik işlev parametreleri bağımsız örneklem t-testi yöntemi ile karşılaştırıldı. Tablo 4.4’de belirtildiği gibi mitral akım örnekleri, pulmoner ven akım örnekleri, mitral propagasyon hızı, doku Doppler yöntemiyle elde edilen miyokard performans indeksi ve mitral anüler akım hızları, sol atriyum hacim indeksleri karşılaştırıldı. Ölçümler arasında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Doku Doppler yöntemiyle septal ve lateral kenarlardan elde edilen akım hızlarının (e') ortalama değeri analizlerde kullanıldı. Tedavi öncesi ortalama e' telmisartan grubunda $8,9\pm 1,8$ cm/sn, amlodipin grubunda $8,3\pm 2,3$ cm/sn idi. İki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi diyastolik işlevin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler

	Telmisartan Grubu (n=39)	Amlodipin Grubu (n=38)	P Değeri
E dalgası (cm/sn)	68,9±12,7	68,3±14,5	0,852
A dalgası (cm/sn)	72,5±16,2	78,4±13,5	0,090
MDZ (msn)	226±25	227±20	0,804
İVRZ (msn)	98±14	101±12	0,414
S/D oranı	1,26±0,02	1,20±0,02	0,648
AR-A süresi (msn)	-20±19	-13±20	0,109
Mitral E/A oranı	1,0±0,3	0,8±0,2	0,119
Lateral MPİ	0,64±0,02	0,64±0,02	0,911
Septal MPİ	0,61±0,01	0,63±0,01	0,550
Mitral propagasyon hızı (Vp),(cm/sn)	43,1±7,9	43,2±6,9	0,921
E/Vp oranı	1,64±0,36	1,61±0,38	0,764
Lateral/septal e' dalga hızının ort. (cm/sn)	8,9±1,8	8,3±2,3	0,239
Mitral E/ e' oranı	7,8±0,3	8,6±0,3	0,109
SAHi (ml/ m ²)	21,0±3,6	21,1±3,0	0,926

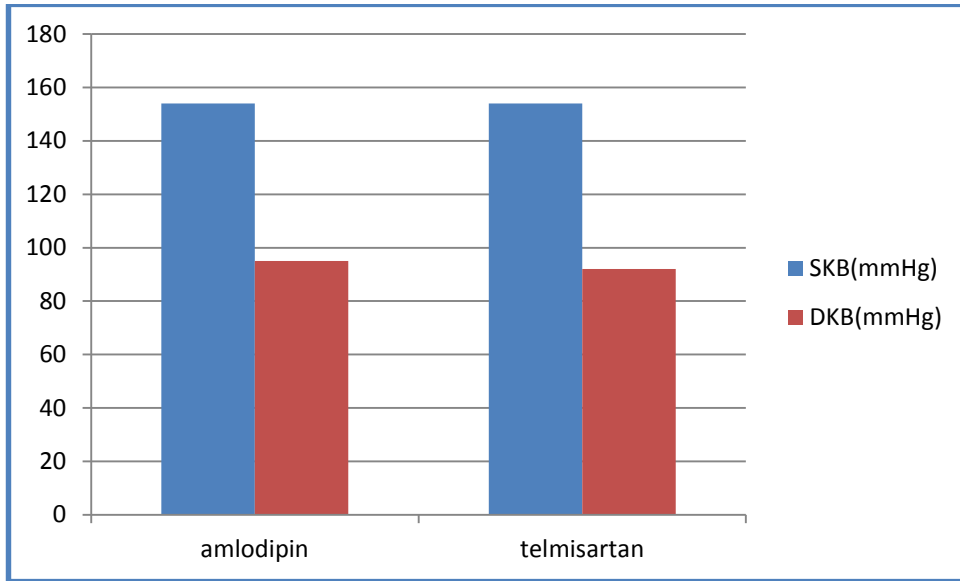
MDZ: Mitral deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolemik relaksasyon zamanı, S: Pulmoner ven sistolik dalga, D: Pulmoner ven diyastolik dalga, AR: Atrial geri akım, MPİ: Miyokard performans indeksi, SAHi: Sol atriyum hacim indeksi

Amlodipin grubundaki hastaların tedavi öncesi apelin değerlerinin ortalaması $0,32 \pm 0,17$ ng/dl iken telmisartan grubundaki hastaların tedavi öncesi apelin değerlerinin ortalaması $0,27 \pm 0,13$ ng/dl bulunmuştur (şekil 4.1). Her iki grubun tedavi öncesi apelin değerleri birbirine benzerdi ($p=0,111$).



Şekil 4.1. Tedavi öncesi gruplardaki hastaların apelin değerlerinin ortalaması

Amlodipin grubundaki hastaların tedavi öncesi SKB ortalaması 155 ± 7 mmHg, DKB ortalaması 96 ± 9 mmHg iken; telmisartan grubundaki hastaların tedavi öncesi SKB ortalaması 155 ± 11 mmHg, DKB ortalaması 92 ± 7 mmHg bulunmuştur (şekil 4.2). Her iki grubun tedavi öncesi SKB ve DKB ölçüm değerleri birbirine benzerdi (SKB için $p=0,830$; DKB için $p=0,085$).



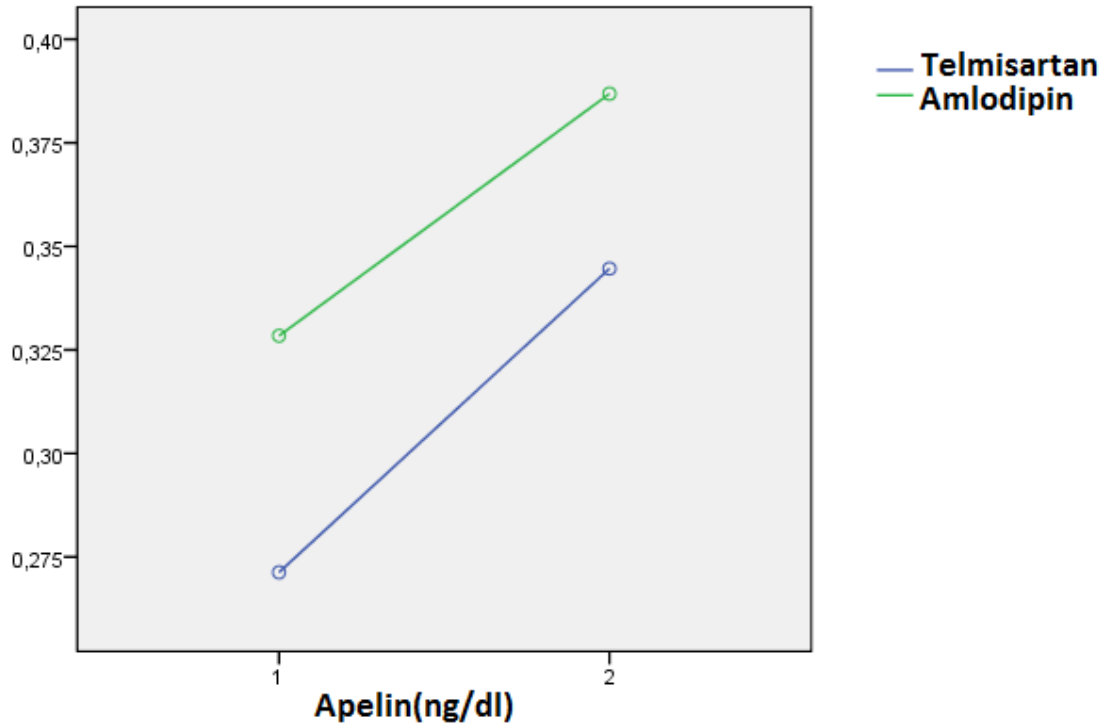
Şekil 4.2. Tedavi öncesi gruplardaki hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası apelin değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0,001$). Gruplara göre bakıldığında, bu artış her iki grupta benzerdi ($p=0,671$)(tablo 4.5, şekil 4.3).

Tablo 4.5. Tedavi öncesi ve sonrası apelin değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
Apelin (ng/dl)	Telmisartan	0,27±0,02	0,34±0,02	Apelin <0,001* Grup-Apelin 0,671*
	Amlodipin	0,32±0,02	0,38±0,02	

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



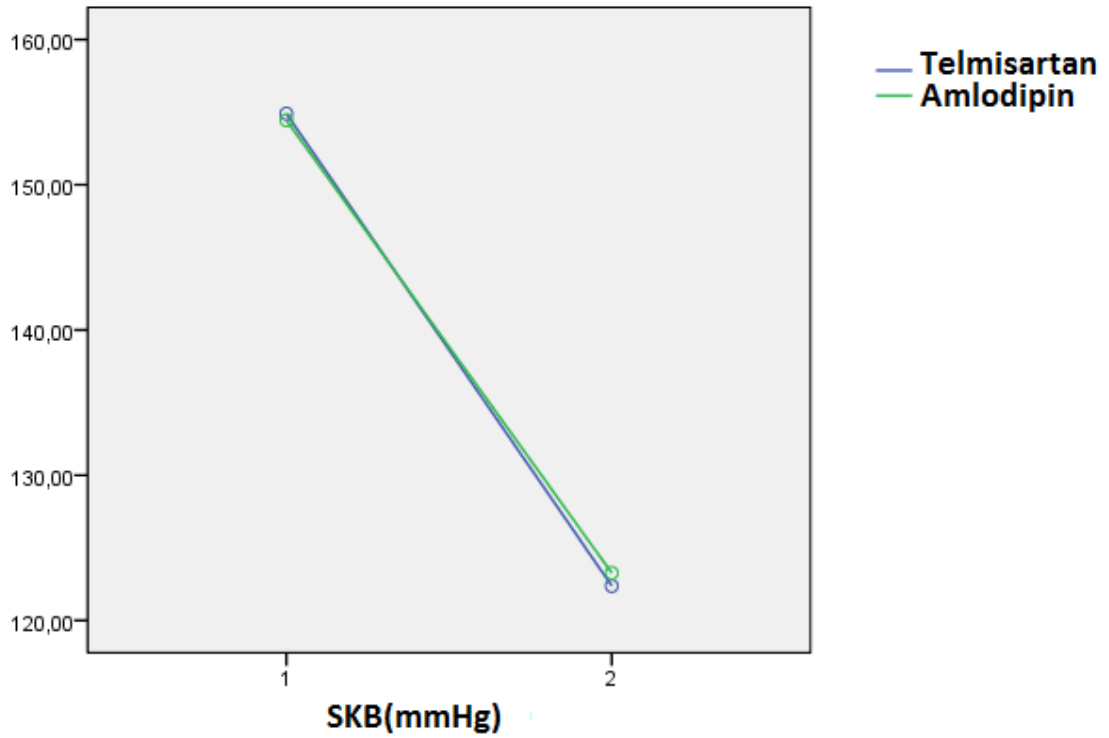
Şekil 4.3. Apelin düzeyinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası sistolik kan basıncı ölçüm değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi ($p<0,001$). Bu değişim her iki grupta benzerdi ($p=0,628$)(tablo 4.6, şekil 4.4).

Tablo 4.6. Tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
SKB, (mmHg)	Telmisartan	155±7	122±9	SKB <0,001*
	Amlodipin	154±11	123±10	Grup-SKB 0,628*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



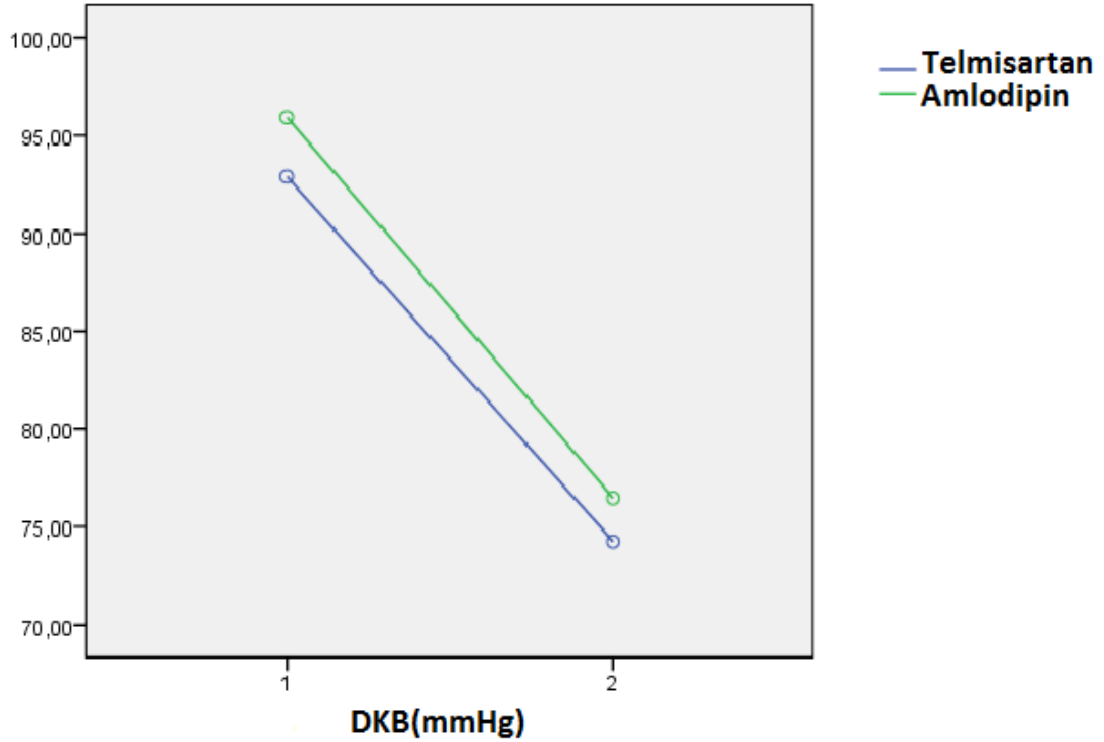
Şekil 4.4. Sistolik kan basıncının (SKB) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası diyastolik kan basıncı ölçümleri karşılaştırıldığında, her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme izlendi ($p < 0,001$). Bu değişim her iki grupta benzerdi ($p = 0,766$) (tablo 4.7, şekil 4.5).

Tablo 4.7. Tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
DKB, (mmHg)	Telmisartan	92±6	74±9	DKB <0,001*
	Amlodipin	96±9	76±8	Grup-DKB 0,766*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



Şekil 4.5. Diyastolik kan basıncının (DKB) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi
1: Başlangıç 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası E/A oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değişim izlendi ($p=0,042$). Fakat bu değişim her iki grupta birbirinden farklıydı ($p=0,035$)(tablo 4.8). Bu iki gruptaki E/A oranlarındaki değişim ayrıca eşleştirilmiş örneklem t- testi ile tekrar değerlendirildi. Telmisartan grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş izlenirken ($1,00\pm0,31$ 'e karşın $0,99\pm0,23$; $p<0,001$) amlodipin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($0,89\pm0,25$ 'e karşın $0,99\pm0,30$; $p<0,001$).

Tablo 4.8. Mitral E/A oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
Mitral E/A oranı	Telmisartan	$1,00\pm0,31$	$0,99\pm0,23$	Mitral E/A 0,042*
	Amlodipin	$0,89\pm0,25$	$0,99\pm0,30$	Grup-Mitral E/A 0,035*

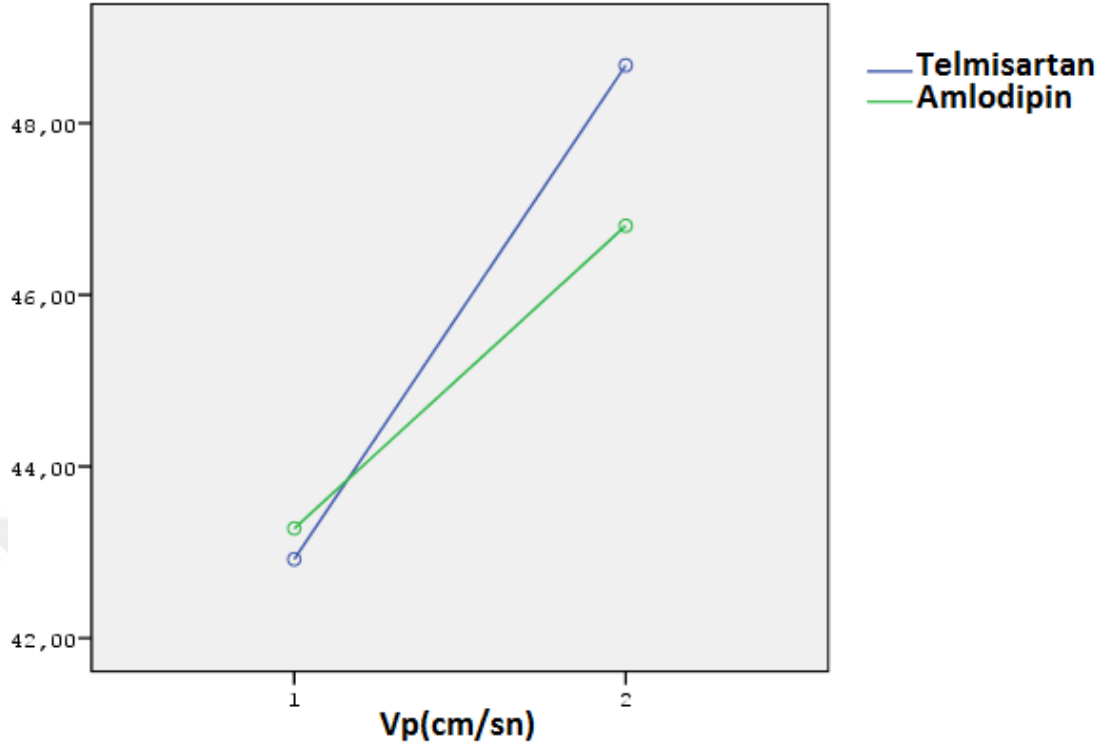
*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası Vp değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p<0,001$). Bu değişim her iki grupta benzerdi ($p=0,059$)(tablo 4.9, şekil 4.6).

Tablo 4.9. Mitral propagasyon velositesinin (Vp) antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
Vp, (cm/sn)	Telmisartan	$42,9\pm7,9$	$48,6\pm7,5$	Vp <0,001*
	Amlodipin	$43,2\pm6,9$	$46,8\pm6,4$	Grup-Vp 0,059*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



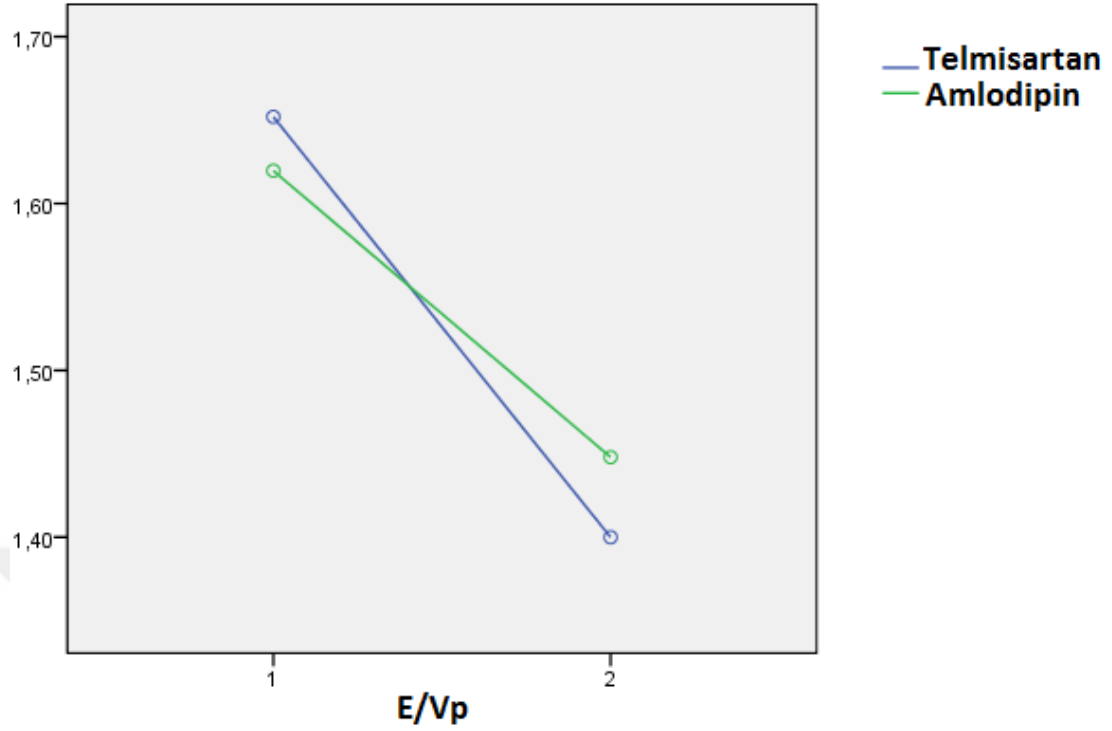
Şekil 4.6. Vp' nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası E/Vp değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0,001$). Bu değişim her iki grupta benzerdi ($p = 0,225$) (tablo 4.10, şekil 4.7).

Tablo 4.10. E/Vp oranlarının tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
E/Vp	Telmisartan	1,65±0,36	1,40±0,26	E/Vp <0,001*
	Amlodipin	1,62±0,38	1,44±0,32	Grup-E/Vp 0,225*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



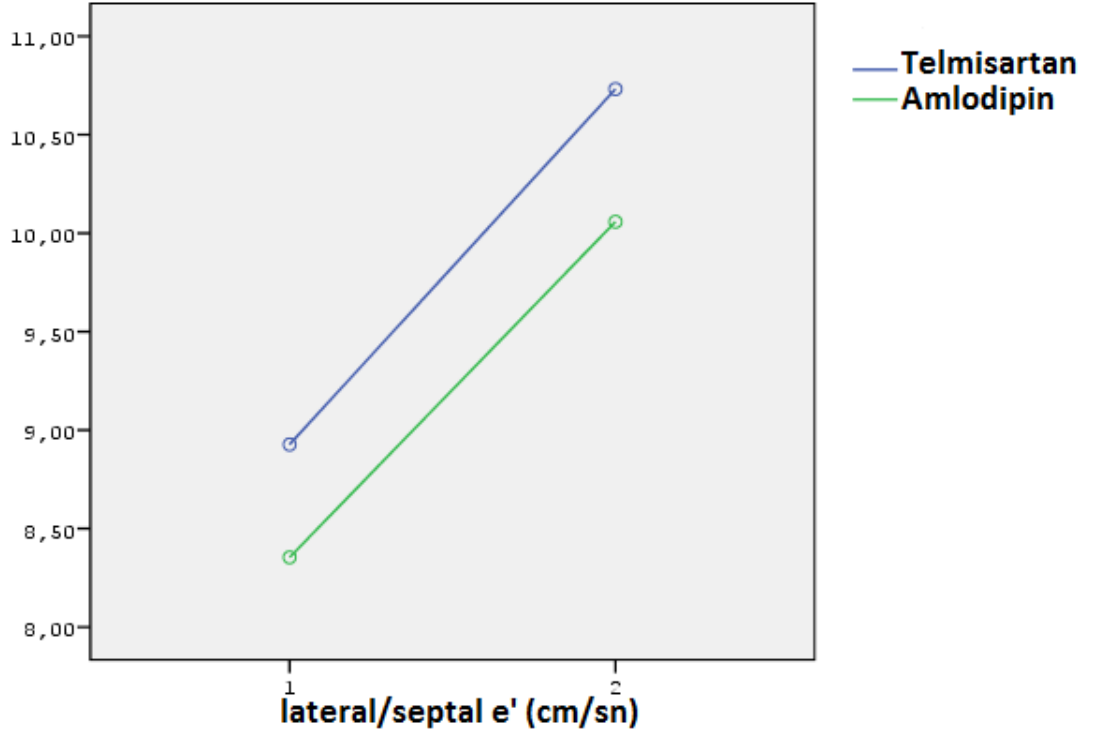
Şekil 4.7. E/Vp' nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası lateral/septal e' dalga hızlarının ortalamaları karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi ($p < 0,001$). Bu artış her iki grupta benzerdi ($p = 0,652$) (tablo 4.11, şekil 4.8).

Tablo 4.11. Lateral ve septal e' dalga hızlarının ortalamalarının (lat/sep e') karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
lat/sep e,(cm/sn)	Telmisartan	8,9±1,8	10,7±1,8	Lat/sep e' <0,001*
	Amlodipin	8,3±2,3	10,0 ±2,6	Grup-lat/sep e'0,652*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



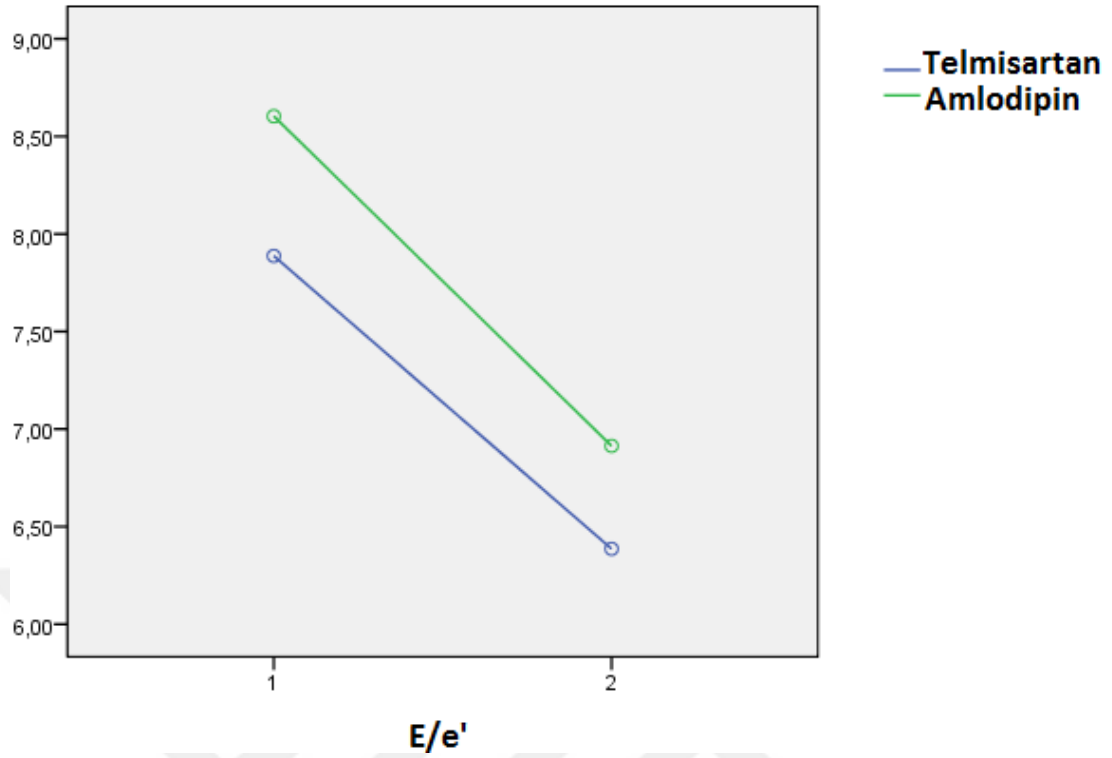
Şekil 4.8. Lateral/septal e' ortalamasının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi.
1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası E/e' oranları karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0,001$). Bu azalma her iki grupta benzerdi ($p = 0,589$) (tablo 4.12, şekil 4.9).

Tablo 4.12. Mitral E/e' oranlarının karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
Mitral E/e' oranı	Telmisartan	7,8±1,5	6,3±1,1	Mitral E/e' <0,001* Grup-Mitral E/e' 0,589*
	Amlodipin	8,6±2,2	6,9±1,9	

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



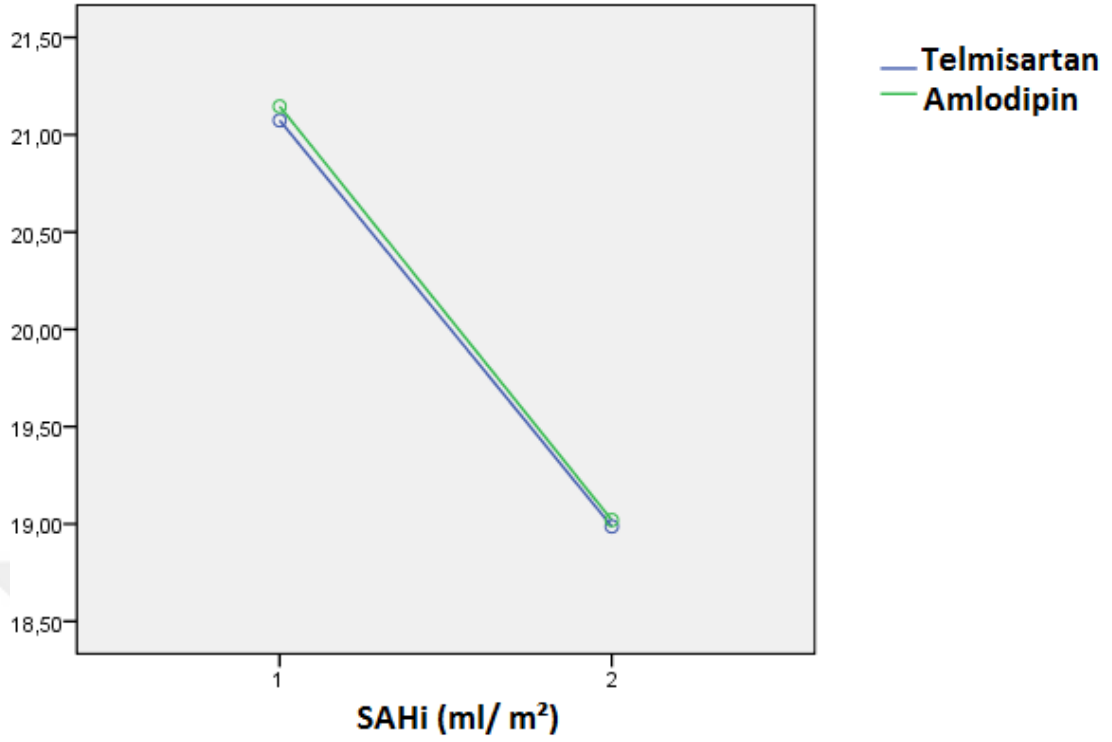
Şekil 4.9. E/e' oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Telmisartan ve amlodipin gruplarının başlangıç ve tedavi sonrası SAHi ölçümleri karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p < 0,001$). Bu azalma her iki grupta benzerdi ($p = 0,923$) (tablo 4.13, şekil 4.10).

Tablo 4.13. Sol atriyum hacim indeksi (SAHi) değerlerinin karşılaştırılması

	Grup	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	Karşılaştırma P Değeri
SAHi (ml/ m ²)	Telmisartan	21,0±3,6	18,9±2,7	SAHi <0,001*
	Amlodipin	21,1±3,0	19,0±2,7	Grup-SAHi 0,923*

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi



Şekil 4.10. Sol atriyum hacin indeksi (SAHi) değerlerinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi. 1: Başlangıç, 2: Tedavi sonrası

Mitral E dalga hızındaki tedaviyle değişim tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,174$). Her iki grupta E dalga hızlarındaki değişim birbirine benzerdi ($p=0,886$). Mitral A dalga hızlarındaki tedaviyle tüm hasta popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$), ancak her iki grupta A dalga hızlarında birbirlerine benzer oranda değişim izlenmedi ($p=0,012$). Amlodipin grubundaki azalma telmisartan grubuna göre daha belirgindi. MDZ değerinde tüm hasta popülasyonunda azalma izlense de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değere ulaşmadı ($p=0,053$). Her iki grupta MDZ değerlerindeki değişim birbirine benzerdi ($p=0,959$). IVRZ sürelerindeki tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptandı ($p<0,001$). Her iki grupta IVRZ sürelerindeki değişim birbirine benzerdi ($p=0,886$). Pulmoner dalga hızlarından S/D oranındaki tedaviyle değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,320$). Her iki grupta S/D oranındaki değişim birbirine benzerdi ($p=0,217$). Pulmoner AR dalga süresi ile mitral A dalga süresi arasındaki farkta (AR-A) tedaviyle değişim tüm hasta popülasyonunda istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Her iki grupta AR-A değerlerindeki değişim birbirine benzerdi ($p=0,975$). Lateral ve septal MPİ değerlerinde tüm hastalarda anlamlı iyileşme saptandı ($p<0,0001$). Bu iyileşme her iki grupta benzerdi (lateral MPİ için $p=0,265$, septal MPİ için $p=0,634$)(tablo 4.14).

Tablo 4.14. Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası diğer diyastolik işlev parametrelerinin karşılaştırılması

	Telmisartan Grubu		Amlodipin Grubu		P1*	P2*
	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası	İlk Ölçüm	Tedavi Sonrası		
E dalgası (cm/sn)	68±12	67±16	68±14	66±13	0,174	0,886
A dalgası (cm/sn)	72±16	69,8±13	78±13	69±13	<0,001	0,012
MDZ (msn)	226±25	221±16	227±20	222±25	0,053	0,959
İVRZ (msn)	98±14	89±10	101±12	91±10	<0,001	0,785
S/D oranı	1,26±0,1	1,25±0,1	1,20±0,1	1,25±0,1	0,320	0,217
AR-A süresi (msn)	-19±3	-31±2	-13±3	-25±2	<0,001	0,975
Lateral MPİ	0,64±0,02	0,61±0,02	0,64±0,02	0,58±0,02	<0,001	0,265
Septal MPİ	0,61±0,01	0,58±0,01	0,63±0,01	0,60±0,01	<0,001	0,634

P1: Tüm popülasyondaki tedaviyle değişimin karşılaştırmasının p değeri

P2: Tedavi gruplarındaki değişim oranlarının ayrı ayrı karşılaştırılmasının p değeri

MDZ: Mitral deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, S/D: Pulmoner ven akım örneğindeki S ve D dalga velositeleri arasındaki oran, AR-A: Pulmoner AR dalga süresi ile mitral A dalga süresi arasındaki fark, MPİ: Miyokard performans indeksi

*Tekrarlayan ölçümler varyans analizi

Tedaviyle apelin değerlerindeki yüzde değişim ile mitral E, mitral A, E/A, MDZ, İVRZ, SAHi, S/D, E/Vp, E/e', SKB ve DKB parametrelerindeki yüzde değişim arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapılan Spearman sıra farkları korelasyon analizi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan pozitif yönde bir ilişki saptandı. Septal MPİ, AR-A süresi, Vp, lateral/septal e' parametrelerindeki yüzde değişim ile apelin düzeyindeki yüzde değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki saptandı. Lateral MPİ' deki yüzde değişim ile apelin düzeyindeki yüzde değişim arasında ise negatif yönde anlamlı bir ilişki saptandı (tablo 4.15).

Tablo 4.15. Antihipertansif tedavi ile apelin değerlerindeki yüzde değişim ile ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerindeki yüzde değişim arasındaki ilişki

	n	r	p
Mitral E	77	0,094	0,416
Mitral A	77	0,163	0,157
E/A	77	0,065	0,572
MDZ	77	0,056	0,629
İVRZ	77	0,027	0,813
SAHi	77	0,011	0,923
S/D	77	0,167	0,149
AR-A süre	77	-0,060	0,623
Vp	77	-0,118	0,322
E/Vp	77	0,015	0,899
lat/sep e'	77	-0,033	0,778
E/e'	77	0,032	0,781
Lateral MPI	77	-0,233	0,041
Septal MPI	77	-0,098	0,395
SKB	77	0,073	0,526
DKB	77	0,075	0,516

MDZ: Mitral deselerasyon zamanı, İVRZ: İzovolümetrik relaksasyon zamanı, S/D: Pulmoner ven akım örneğindeki S ve D dalga velositeleri arasındaki oran, AR-A: Pulmoner AR dalga süresi ile mitral A dalga süresi arasındaki fark, MPI: Miyokard performans indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

5.TARTIŞMA

Hipertansiyon Dünya' da milyonlarca insanı etkileyen önemli bir sağlık problemidir. Kontrol altına alınmamış kan basıncı kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonlara yol açar. Yaklaşık 1 milyon hastayı içine alan bir metaanalizde sistolik 20 mmHg, diyastolik 10 mmHg artışın kardiyovasküler mortalite riskini 2 kat arttırdığı belirtilmiştir. Genel olarak klinik çalışmalarda da sistolik kan basıncındaki 10 mmHg' lık bir düşüş ile kardiyovasküler olaylarda %33' e varan oranlarda azalma sağlanmıştır (12). Bu kadar yaygın olan ve önemli morbidite ve mortaliteye neden olan bu hastalık için ise tedavi hedeflerine gelişmiş ülkelerde dahi ulaşılamamaktadır. Bu noktada hipertansiyonun tanısı ve etkin bir şekilde tedavisi önem kazanmaktadır.

Apelinin molekülünün kardiyovasküler sistemde çeşitli fonksiyonları olduğu düşünülmektedir. Özellikle apelin/APJ sisteminin hipertansiyon fizyopatolojisinde rol oynadığını düşündüren kanıtlar mevcuttur. Daha önce Najafipour H ve arkadaşlarının hipertansif sıçanlarda yaptığı bir çalışmada plazma apelin düzeylerinin hipertansif sıçanlarda normotensif sıçanlara göre daha düşük bulunduğu görülmüştür. Yine bu çalışmada sıçan böbreklerinde bulunan APJ reseptörlerinde down regülasyon görülmüştür (92). Literatürde apelinin hipertansiyon hastalarındaki düzeyini ve rolünü araştıran az sayıda insan denekli klinik çalışma mevcuttur. Sönmez A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genç, yeni primer hipertansiyon tanısı almış hastalarda plazma apelin düzeyi hipertansiyonu olmayan normal hasta popülasyonuna göre daha düşük saptanmıştır (63). Benzer şekilde Przewlocka-Kosmala ve arkadaşlarının hipertansif hastalarda yaptığı çalışmada yine plazma apelin düzeyi hipertansif hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (64). Bunun yanı sıra Papadopoulos ve arkadaşlarının maskeli hipertansiyon hastalarında yaptığı çalışmada da bu hasta grubunda apelin düzeyi normotensif hastalara göre daha düşük bulunmuştur (93). Bahsettiğimiz çalışmaların sonuçlarını esas alırsak hipertansiyon tanısı olan hastalarda plazma apelin düzeyinin normal popülasyona göre daha düşük olduğu sonucuna varabiliriz.

Biz de bu çalışmamızda kontrol grubuyla hipertansiyonu olan bireyleri apelin yönünden karşılaştırmak yerine, diğer çalışmalardan farklı olarak, apelin düzeyinin antihipertansif tedavi ile etkin kan basıncı kontrolü sağlandığı zaman değişip değişmediğini, bu değişimle kan basıncı düşüşü arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı planladık. Yaptığımız literatür taramasında çalışmamıza benzer bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda hastalarımızın bir kısmına amlodipin 10 mg, bir kısmına telmisartan 80 mg tedavisi başladık. 1 aylık tedavi sonucunda hem amlodipin grubunda (SKB için 154±11 vs.123±10; DKB için 96±9 vs. 76±8) hem telmisartan grubunda (SKB için 155±7 vs.122±9; DKB için 92±6 vs. 74±9) etkin kan basıncı sağlanan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basınçlarındaki düşüş miktarı birbirine benzerdi (SKB için p=0,628; DKB için p=0,766). 1 aylık tedavi sonrasında etkin kan basıncı sağlanan tüm hasta popülasyonunda apelin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptadık (telmisartan grubunda 0,27±0,02 vs. 0,34±0,02; amlodipin grubunda 0,32±0,02 vs. 0,38±0,02)(p<0,001) ve apelin düzeyindeki bu artış her iki tedavi kolunda birbirine benzerdi (p=0,671). Ancak kan basıncındaki düşmeyle apelin düzeylerindeki değişim arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Przewlocka-Kosmola ve arkadaşlarının yaptığı ve kontrol grubuyla hipertansiyon grubunun karşılaştırıldığı çalışmada da, hipertansiyonu olan hastalarda apelin düzeyi düşük bulunmasına rağmen, bizim çalışmamıza benzer şekilde kan basıncı değerleriyle apelin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır (64). Yazarlar bu durumu hastaların kan basıncı değerlerinin klinik ölçümlere dayalı olmasına, 24 saatlik sürekli kan basıncı ölçümü ile hastaların değerlendirilmemiş olmasına bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası ambulatuvar kan basıncı değerlendirilmesi yapılmış olsa da başlangıç kan basıncı değerleri ofis ölçümlerinin ortalaması olarak değerlendirilmiştir. Kan basıncı ile apelin değerleri arasında ilişki saptanmamış olmasının bir nedeni de bizim çalışmamızdaki hastaların çoğunluğunun evre 1 hipertansiyona sahip olması olabilir. Farklı kan basıncı evrelerinde daha çok hastanın çalışmaya dahil edilmesi ile farklı sonuçlar elde edilebilir. Ancak biz bu çalışmada benzer derecede kan basıncı düşüşü sağlayabilecek iki ilaç grubunu karşılaştırdığımız için, daha yüksek dozlarda ilaç veya kombinasyon tedavisi gerekecek hastaları dahil etmedik.

Apelinin santral ve periferik olmak üzere 2 mekanizmayla kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir (94). Periferik mekanizmada apelin G-protein bağımlı APJ reseptörlerini uyararak NO bağımlı bir mekanizma ile vazodilatasyon yaparak kan basıncını düşürür. Kültür hücrelerinde apelin eNOS'un fosforilasyonunu uyararak NO metabolitlerinin salınımını arttırmıştır (57). Apelin NO bağımlı bir mekanizmayla arteriyel vazodilatasyon yapar, buna karşın apelinin venöz tonus üzerinde etkisi bulunmamaktadır (55,95). Santral etkisini ise rostral ventrolateral medulla üzerinden gösterdiği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda hipertansif sıçanların beyinlerinde rostral ventrolateral medullada apelin ekspresyonunun artışı görülmüş olup, intraserebral apelin artışı kan basıncı ve renal sempatik aktivitede artış sağlarken santral apelin blokajı hipotansif yanıtı neden olmaktadır (96,97). Böylece apelinin kan basıncı üzerindeki santral ve periferik etkilerinin birbirine zıt yönde çalıştıkları söylenebilir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında apelinin anjiyotensin sistemine zıt yönde etki gösterdiği ve kan basıncı regülasyonunda önemli bir rolü olduğu görülmüştür (59). Bu çalışmada biz periferik apelinin seviyesini değerlendirdik. Kan basıncı düşüşüyle plazma apelin düzeylerinde artış gözlemledik. Bu da bize apelinin kan basıncı regülasyonunda önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Apelin farmakolojisi hakkındaki şu ana kadarki bilgilerimiz tam anlamıyla açıklığa kavuşmadığı için antihipertansif tedavi altında etkin kan basıncı kontrolü ile apelin düzeyi artış mekanizmasını açıklamamız zordur. Çalışmamız apelinin seviyesinin hangi mekanizmalarla kan basıncı düşüşüyle arttığını açıklayacak dizaynda değildir. Muhtemelen kan basıncındaki düşüş baroreseptörler aracılığıyla veya başka bir mekanizmayla apelin sentez ve sekresyonunu artırıyor olabilir. Bunun yanısıra daha önce bahsettiğimiz gibi anjiyotensin-converting enzim 2' nin apelinin eliminasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (47). Telmisartan molekülü renin – anjiyotensin – aldosteron sistemini bloke ederek apelinin yıkılımını azaltıcı bir etki ile kandaki apelin düzeyini artırıyor olabilir. Bu mekanizmanın baskın olması durumunda çalışmamızda telmisartan grubunda, amlodipin grubuna göre apelin düzeyindeki artışın daha fazla olması beklenirdi. Ancak her iki tedavi grubunda apelin seviyesindeki artış benzerdi. Bu da bize, apelin düzeyindeki artışın kullanılan ilaçtan çok, kan basıncında etkili kontrol sağlanması ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Normal sol ventrikül diyastolik fonksiyonu; ventrikülün, istirahat ve egzersiz sırasında, 12 mm Hg yi geçmeyen ortalama bir sol atrial basıncın varlığında, normal diyastol sonu hacme kadar dolabilme yeteneği olarak tanımlanabilir. Sol ventrikül relaksasyon prosesi, kontraksiyondan daha fazla enerjiye bağımlı olduğu için, sol ventrikül diastolik fonksiyon anormallikleri, kalp hastalıklarında, sistolik disfonksiyon ile karşılaştırıldığında daha erken ortaya çıkar. Hipertansiyonlu hastalarda, artan periferik arter direnci nedeniyle sol ventrikülde progresif olarak ilerleyen bir hipertrofi meydana gelmektedir. İlerleyen hipertrofi kalbin kompliyansını etkilemekte ve bozulan kompliyans, artmış olan periferik direncin bir belirtisi olmaktadır. Kalpteki bu değişiklikler sol ventrikül fonksiyonlarını etkilemekte, bu durum ilk olarak sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında değişiklik olarak karşımıza çıkmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisi kompliyansın azalmasına yol açmakta ve bu durum end-diyastolik basıncın artmasına, diyastolik doluşun erken diyastolden geç diyastole kaymasına ve geç diyastolik doluş fazının uzamasına neden olmaktadır (98).

Zaliunas R ve arkadaşlarının stabil angina pectoris ve hipertansiyonu olan hastalarda 1 aylık amlodipin tedavisi sonrası diyastolik fonksiyonları değerlendirdiği çalışmada çalışmamıza benzer şekilde diyastolik fonksiyon parametrelerinde (IVRZ, lateral e') iyileşme saptamışlardır (99). Anna Vittoris Mattioli ve arkadaşlarının hipertansiyon hastalarında telmisartan monoterapisi ile birlikte sol ventrikül hipertrofisi ve sol atriyum boyutlarındaki değişimi inceledikleri çalışmalarında, 3., 6., 9. ve 12. aydaki takiplerinde telmisartan monoterapisi altında diyastolik parametrelerde (IVRZ, E/A oranı, S/D oranı) iyileşme izlenmiştir (100). Ayrıca yine bu çalışmada telmisartan tedavisi ile diyastolik fonksiyonlardaki iyileşmeye paralel sol atriyum volümlerinde gerileme izlenmiştir. Sol atriyum genişlemesi yüksek ventriküler dolum basınçları ile ilişkili olup hipertansiyon hastalarında sistolik ve diyastolik işlev bozukluğuna ikincil olarak izlenmektedir. Bizim çalışmamızda da 1 aylık takip sonucunda tüm hasta popülasyonunda SAVi' de istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme izlenmiş olup ($p < 0,001$) bu değişim her iki tedavi grubunda da benzerdir ($p = 0,923$) (tablo 4.13).

Monica Przewlocka-Kosmola ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada düşük apelin düzeyinin sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyon bozukluğunun bağımsız bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (64). Biz bu çalışmamızda 1 aylık tedavi sonrasında diyastolik fonksiyonlardaki değişime baktık. Bu değişimle tedavi sonrası apelin düzeylerindeki değişim arasında ilişki olup olmadığını saptamaya çalıştık. 1 aylık tedavi sonrasında diyastolik fonksiyonların göstergesi olan lat/sep e', Vp, E/Vp, E/e', IVRZ, SAVi, AR-a süresi gibi ekokardiyografik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme izlendi ve bu gelişme yukarıda bahsettiğimiz tüm parametreler için her iki tedavi kolunda birbirine benzerdi (tablo 4.9- 4.14). Ancak Przewlocka-Kosmola ve arkadaşlarının çalışmasının aksine bizim çalışmamızda hem diyastolik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı gelişme izlenmesine hem de apelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmasına rağmen, tedavi sonrası apelin düzeylerindeki artış ile diyastolik parametrelerdeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık (tablo 4.15). Bu çalışmamıza

katılan hasta sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Bir diğer neden de takip süremizin kısa olmasına bağlı incelediğimiz parametrelerdeki değişimin az olması olabilir.

Daha önceden apelinin diyastolik fonksiyonlar üzerine etkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Berry MF ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada apelin infüzyonu sonrası sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında gelişme izlenmiştir (101). Başka bir çalışmada düşük apelin düzeyi yaş, kan basıncı, VKİ ve SVKİ' inden bağımsız olarak diyastolik disfonksiyonla ilişkili bulunmuştur. Düşük apelin seviyesi ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmese de kandaki düşük apelin seviyesinin endotelial NO sentezini azaltarak miyokard gevşemesini bozduğu düşünülmektedir (70). Apelin eksikliği olan farelerde yapılan bir çalışmada ekstrasellüler matriks remodellingi ile ilişkili genlerde upregülasyon gözlenmiştir bu da apelin eksikliğinin miyokard fibrozisine katkısı olduğunu düşündürmektedir (102). Dolaşımdaki düşük apelin seviyelerinin miyokard fibrozisini arttırarak diyastolik disfonksiyona katkısı olabilir. Çalışmamızda apelin düzeyindeki artış ile diyastolik parametrelerde gelişme izlenmesi bahsettiğimiz bu mekanizmalara bağlı olabilir. Veya da apelin düzeyindeki artış kan basıncını düşürerek indirekt olarak diyastolik fonksiyonlarda iyileşmeye katkı sağlıyor olabilir.

Tei indeksi Chuwa Tei tarafından 1995 yılında primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olan hastalarda, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirebilen bir Doppler indeksi olarak tanımlanmıştır. Bu indeks kalp hızı değişikliklerinden, arteriyel basınçtan, atriyoventriküler kapak kaçaklarından etkilenmemektedir. Miyokard performans indeksi (MPI) olarak da bilinen bu değer, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkilidir. Normal mitral akım örneklerinden yalancı normal/restriktif akım örneklerinin non-invaziv ayırımında kullanılabilir. Sol kalp kataterizasyonu ve geleneksel Doppler tekniklerinin birlikte kullanıldığı çalışmalarda MPI'nin 0,65 ve üzerindeki değerlerde yalancı normal/restriktif akım ayırımı için %82 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (103).

Çalışmamızda lateral ve septal duvar anulüslerinden alınan doku Doppler ölçüleri ile hesaplanan MPI değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme izlenmiştir ve bu gelişme her iki tedavi grubunda birbirine benzerdir (tablo 4.14). Çalışmamızda apelin değerindeki artış ile anlamlı ilişki saptanan tek parametre lateral anüler düzeyden hesaplanan MPI olarak bulunmuştur. Diğer ekokardiyografik parametrelerle apelin değişimi arasında anlamlı ilişki saptanmamış olması, bu zayıf ilişkinin ($r=-0,23$, $p=0,04$) büyük ihtimalle tesadüfi bir bulgu olduğunu, ileri çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

- Çalışmamızdaki hasta sayısı, gruplardaki takip edilen apelin, kan basıncı düşüşü ve diyastolik işlevi gösteren ekokardiyografik parametrelerdeki değişimi gözlemlemek için yeterli olsa da apelin düzeyindeki değişim ile diyastolik işlevlerdeki değişim arasındaki ilişkiyi saptamak için yeterli değildir.
- Antihipertansif tedavi sonrası takip süresinin kısa olması da çalışmamızın önemli bir kısıtlayıcı faktörüdür.
- Ayrıca hastalara başlangıçta ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu uygulanmamış olması, bir kısmının da kontrolde bu tetkiki kabul etmemesi ve çalışmanın açık uçlu olması diğer kısıtlayıcı faktörlerdir.

6. SONUÇLAR

- 1 aylık antihipertansif tedavi sonrasında kullanılan antihipertansif ajana bakılmaksızın tüm hastalarda apelin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Bu artış hem amlodipin tedavisi alan hem de telmisartan tedavisi alan hastalarda birbirine benzerdi.
- 1 aylık antihipertansif tedavi sonrasında kullanılan antihipertansif ajana bakılmaksızın tüm hastalarda ekokardiyografik diyastolik işlevde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme izlendi. Bu gelişme hem amlodipin tedavisi alan hem de telmisartan tedavisi alan hastalarda birbirine benzerdi.
- 1 aylık antihipertansif tedavi sonrasında apelin düzeyindeki artış ile kan basıncındaki düşüş ve ekokardiyografik diyastolik işlevdeki gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu, tedavi süresinin kısalığına ve çalışmaya alınan hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.
- Apelin molekülü, esansiyel hipertansiyon hastalarında antihipertansif tedavinin etkinliğini belirlemede kullanılabilecek bir biyokimyasal belirteç olabilir.
- Bu konuda daha geniş hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Circulation* 2003;107(24):2993-94.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 Practice 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*. 2013 Oct;31(10):1925-38.
3. McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ* 2012;344:e181.
4. Sarah L. Pitkin, Janet. J. Maguire, Tom I. Bonner, and Anthony P. Davenport. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews* 62:331-342, 2010.
5. Çağlar Nail. Prevalence, awareness and control of hypertension in Turkey. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2012;5(3):1-4
6. Soydan İ. Hipertansiyonla ilgili TEK HARF çalışması verileri ve yorumu. Onat A, editör. *On İki Yıllık İzleme Deneyimine Göre, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı*. İstanbul: Argos İletişim; 2003. p. 60-71.
7. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, Sindel S, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar S. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens*. 2005 Oct;23(10):1817-23.
8. Altun B, Süleymanlar G, Utaş C, Arınsoy T, Ateş K, Ecdar T, Camsarı T, Serdengeçti K. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in adults with chronic kidney disease in Turkey: results from the CREDIT study. *Kidney Blood Press Res*. 2012;36(1):36-46.
9. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT); A population based study. *J Hypertens* 2010;28(2):240-4.
10. Hiroshi Yamamoto, Charlotte E. Lee, Jacob N. Marcus, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest*. 110:43-52(2002)
11. Derek D. Mafong, MD, and Robert R. Henry, MD. The role of incretins in cardiovascular control. *Current Hypertension Reports* 2009, 11:18-22
12. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JWK. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Archives of internal medicine* 1987;147(7):1289.
13. Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. *Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.

14. Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. In: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. *The Genetic basis of Common Diseases*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002. pp. 127-54.
15. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001;104:545
16. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, et al. Fetal, infant, and childhood growth and adult blood pressure: A longitudinal study from birth to 22 years of age. *Circulation* 2002;105:1088.
17. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy: An inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2:691.
18. Di Bona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997;77:76-97.
19. Julius S, Schork MA. Predictors of hypertension. *Ann NY Acad Sci* 1978;304:38-58.
20. Grassi G. Role of the sympathetic nervous system in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1979-87.
21. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, et al. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993;21:129-35.
22. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. In: Kaplan NM, ed. *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994:47-108.
23. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, et al. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. *Hypertension* 1996;27:1160-4.
24. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1994;23:171-5.
25. Hall JE, Brands MW, Shek EW. Central role of the kidney and abnormal fluid volume control in hypertension. *J Hum Hypertens* 1996;10:633-9.
26. Laragh JH. The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension* 1992;20:267-79
27. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, et al. Effect of L-arginin infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999;12 (part1):8-15.
28. Ergul S, Parish DC, Puett D, et al. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:652-5.
29. Mancia G, Parati G. Ambulatory blood pressure monitoring and organ damage. *Hypertension* 2000;36(5):894-900.
30. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997;29(1 Pt 1):22-9.
31. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2001;19(9):1539.

32. Mochizuki Y, Okutani M, Donfeng Y, Iwasaki H, Takusagawa M, Kohno I, et al. Limited reproducibility of circadian variation in blood pressure dippers and nondippers. *American Journal of hypertension* 1998;11(4):403-09.
33. Jennings G, Wong J, Hansson L, Birkenhager W. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensive treatment. *Handbook of Hypertension*. Amsterdam: Elsevier Science 1997;18:184-223.
34. Zanchetti A, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Chiariello N, Leonetti G, Mancia G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in a cohort of hypertensive patients attending hospital outpatient clinics in Italy, the APROS-DIADYS project. *J Hypertension* 2006;24(suppl 6):41.
35. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
36. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004;164 (22): 2459-64.
37. Cuspidi C, Macca G, Salerno M, Michev L, Fusi V, Severgnini B, et al. Evaluation of target organ damage in arterial hypertension: which role for qualitative funduscopic examination? *Ital Heart J*. 2001 Sep;2(9):702-6.
38. Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler M. Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population. *Stroke* 2003;34(5):1126-29.
39. Şimşek , Soydaş Çınar C. Evaluation of hypertensive patients. *Turkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2012;5(3)
40. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HHQ, Tsui L-C, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993;136:355-60.
41. Stadel JM, Wilson S, Bergsma DJ. Orphan G-protein-coupled receptors: a neglected opportunity for pioneer drug discovery. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:430-7.
42. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998; 251 (2): 471-6.
43. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou M-X, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;251:471-6.
44. Maguire JJ, Klein MJ, Pitkin SL, and Davenport AP (2009) [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 54:598-604.
45. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, Kordon C, Vaudry H, Moos F, and Llorens-Cortes C (2004) Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 10464-10469.
46. Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, Fujii R, Habata Y, Hinuma S, Kitada C, Honda S, Kurokawa T, Onda H, et al. (2000) Molecular and functional

- characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 275:21061–21067.
47. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KW, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, et al. (2003) Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 84:1162–1172
 48. Maguire JJ, Klein MJ, Pitkin SL, and Davenport AP (2009) [Pyr1]apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 54:598–604.
 49. El Messari S, Iturrioz X, Fassot C, De Mota N, Roesch D, and Llorens-Cortes C (2004) Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J Neurochem* 90:1290–1301.
 50. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, and Davenport AP (2001) [125I]- (Pyr1)Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 132:1255–1260.
 51. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system: pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol.* 2005; 24 (10): 1263-76.
 52. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res.* 2002; 91 (5): 434-40.
 53. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26 (6): 1267-72.
 54. Masri B, Lahlou H, Mazarguil H, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin (65-77) activates extracellular signal-regulated kinases via a PTX-sensitive G protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 290 (1): 539-45.
 55. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept.* 2001; 99 (2-3): 87-92.
 56. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Cheng R, George SR, O'Dowd BF. Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology.* 2005; 146 (1): 231-6.
 57. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, Sharma S, Neilson I, Webb DJ, Megson IL, et al. (2008) Vascular effects of apelin in vivo in man. *J Am Coll Cardiol* 52:908–913.
 58. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res.* 2005; 65 (1): 73-82.
 59. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem.* 2004; 279 (25): 26274-9.
 60. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II-

- angiotensin type 1 receptor system. *J Mol Cell Cardiol.* 2006; 41 (5): 798-806.
61. Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA, et al. Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 308 (3): 480-5.
 62. Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hanninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *Faseb J.* 2007; 21 (8): 1821-30.
 63. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, et al. Plasma apelin and ADMA levels in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32:179–183.
 64. Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011;29:971–9
 65. Li WW, Niu WQ, Zhang Y, Wu S, Gao PJ, Zhu DL. Family-based analysis of apelin and AGTRL1 gene polymorphisms with hypertension in HanChinese. *J Hypertens* 2009; 27:1194–1201.
 66. Niu W, Wu S, Zhang Y, Li W, Ji K, Gao P, Zhu D. Validation of genetic association in apelin-AGTRL1 system with hypertension in a larger HanChinese population. *J Hypertens* 2010; 28:1854–1861.
 67. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48 (6): 1217-24.
 68. Miettinen KH, Magga J, Vuolteenaho O, Vanninen EJ, Punnonen KR, Ylitalo K, et al. Utility of plasma apelin and other indices of cardiac dysfunction in the clinical assessment of patients with dilated cardiomyopathy. *Regul Pept.* 2007; 140 (3): 178-84.
 69. Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, Mysliwiec M. Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations? *Am J Nephrol.* 2006; 26 (2): 121-6.
 70. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Videbaek R, Andersen CB, Boesgaard S, et al. Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept.* 2006; 133 (1-3): 134-8.
 71. Ellinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2006; 27 (2): 222-6.
 72. Azizi M, Iturrioz X, Blanchard A, Peyrard S, De Mota N, Chartrel N, Vaudry H, Corvol P, and Llorens-Cortes C (2008) Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimuli. *J Am Soc Nephrol* **19**:1015–1024
 73. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne' C, Mazzucotelli A, Castan-Laurell I, Tack I, Knibiehler B, Carpe'ne' C, et al. (2005) Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 146:1764–1771.
 74. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Pa'a'kko'nen M, Pirinen E, Alhava E, Akerman K, and Herzig KH (2005) Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 130:7–13.

75. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, and Yoshimatsu H (2007) Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 148:2690–2697.
76. Berne RB, Lewy MN: The cardiac pump. Kist K, Rudolph P. (eds) *Cardiovascular Physiology*. St. Louis, Mosby Year Book Inc., 1991. P.53.
77. Lorell BH: Significance of diastolic dysfunction of the heart. *Annu Rev Med* 1991; 42:411-436.
78. Spiroto P, Maron BJ: Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic dysfunction. *Ann Int Med* 1988; 109: 122-126
79. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al. Transmitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease- a study by pulsed Doppler technique. *Jpn Circ J* 1982;46:92-102
80. Thomas JD, Weyman AE: Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 1991;84: 977-980
81. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009;10:165-193
82. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. *Curr Opin Cardiol*. 2002 Jul;17(4):368-73.
83. De Marchi SF, Allemann Y, Seiler C: Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic function. *Heart* 2000, 83:678–684.
84. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al.: Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. *Am J Hypertens* 2001, 14:106–113.
85. Yelamarty RV, Moore RL, Yu FTS, et al.: Relaxation abnormalities in single cardiac myocytes from renovascular hypertensive rats. *Am J Physiol* 1992, 262:C980–C990.
86. Conrad CH, Brooks WW, Hayes JA, et al.: Myocardial fibrosis and stiffness with hypertrophy and heart failure in the spontaneously hypertensive rat. *Circulation* 1995, 91:161–170.
87. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, et al.: Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000, 279:H1534–H1539.
88. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, et al.: Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2000, 36:220–225.
89. Brilla CG, Funck RC, Rupp H: Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis in patients with hypertensive heart disease. *Circulation* 2000, 102:1388–1393.
90. Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, et al.: Coronary artery flow velocity is related to lumen area and regional left ventricular mass. *Circulation* 2000, 102:48–54.
91. Sutton J, Wieggers S: The Tei index - a role in the diagnosis of heart failure? *Eur Heart J* 2000; 21: 1822-1824.
92. Najafipour H, Soltani Hekmat A, Nekooian AA, Esmaeili-Mahani S. Apelin receptor expression in ischemic and non-ischemic kidneys and cardiovascular

- responses to apelin 667 in chronic two-kidney-one-clip hypertension in rats. *Regul Pept* 2012;178:43–50.
93. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, et al. Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2013;15:333–6.
 94. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Lin Y, Fujii K, Iida M. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept* 2005; 125:55–59.
 95. Salcedo A, Garijo J, Monge L, Fernández N, Luis García-Villalón A, Sánchez Turrión V. Apelin effects in human splanchnic arteries. Role of nitric oxide and prostanoids. *Regul Pept* 2007;144:50–55.
 96. Seyedabadi M, Goodchild AK, Pilowsky PM. Site-specific effects of apelin-13 in the rat medulla oblongata on arterial pressure and respiration. *Auton Neurosci* 2002; 101:32–38.
 97. Zhang Q, Yao F, Raizada MK, O'Rourke ST, Sun C. Apelin gene transfer into the rostral ventrolateral medulla induces chronic blood pressure elevation in normotensive rats. *Circ Res* 2009; 104:1421–1428.
 98. Dreslinski G.R., Frohlich E.D., Dunn F.G., messerli F.H. Suarez D.H., Reisin E.: Echocardiographic diastolic ventricular abnormality in hypertensive heart disease: Atrial emptying index. *Am J Cardiol* 47:1087-1090,1981.
 99. Zaliunas R, Jurkevicius R, Zabiela V, Brazdzionyte J. Effect of amlodipine and lacidipine on left ventricular diastolic and long axis functions in arterial hypertension and stable angina pectoris. *Acta Cardiol.* 2005 Jun;60(3):239-46.
 100. A.V. Mattioli, M. Zennaro, S. Bonatti, L. Bonetti, G. Mattioli. Regression of left ventricular hypertrophy and improvement of diastolic function in hypertensive patients treated with telmisartan. *International Journal of Cardiology* 97 (2004) 383– 388
 101. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, Woo YJ. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation.* 2004 Sep 14;110(11 Suppl 1):II187-93.
 102. Picano E, Pelosi G, Marzilli M, Lattanzi F, Benassi A, Landini L, L'Abbate A. In vivo quantitative ultrasonic evaluation of myocardial fibrosis in humans. *Circulation.* 1990 Jan;81(1):58-64.
 103. Uluçay A, Tatlı E. Miyokard Performans İndeksi. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2008;8:143-8