T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADİYOLOJİ KLİNİĞİ

EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON İLE KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE BRAKİAL ARTER ENDOTEL FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA AĞCA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET YUNUS EMİROĞLU

İSTANBUL - 2019

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADİYOLOJİ KLİNİĞİ

EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON İLE KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE BRAKİAL ARTER ENDOTEL FONKSİYONU ARASINDAKİ İLİŞKİ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA AĞCA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MEHMET YUNUS EMİROĞLU

İSTANBUL - 2019

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

İhtisasıma başladığım ilk günü daha dün gibi hatırlıyorum. Bu süreçte yaşadığım çok güzel anılarım da oldu, üzüntü ile geçirdiğim zamanlar da oldu. Hayatıma giren çok sevdiğim sevgili eşimle bu süreçte tanıştım, yine çok sevdiğim beni dünyaya getiren annemi bu süreçte kaybettim. Tanrı bana bir sevgili vermiş ama başka bir sevgilimi elimden almıştı. Yine de acısıyla tatlısıyla, inişler ve çıkışların olduğu tıpkı atan bir kalbin EKG'si gibiydi benim için hayat… Zaman çabuk geçiyor ama hayat hala devam ediyor.

Başta ihtisasıma başladığım ilk günden beri bana desteğini esirgemeyen, tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Dr. Mehmet Yunus Emiroğlu olmak üzere, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ilminden istifade ettiğim bütün Kardiyoloji klinik şefi hocalarıma;

Yine bu tezin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen ve ihtisasım süresince beni hep desteklemiş olan Doç. Dr. Anıl Avcı ile birlikte Kardiyoloji kliniğinde çalışan bütün meslektaşlarıma ve mesai arkadaşlarıma;

Tanışmaktan ve birlikte çalışmaktan onur ve gurur duyduğum saygıdeğer Başhekimimiz Prof. Dr. Mehmet Kaan Kırali ile birlikte, hastanemizde çalışan bütün değerli klinik eğitim görevlileri ve meslektaşlarıma;

Bu tezin hazırlanmasında gösterdiği çaba ve yardımlarıyla bana büyük destek veren hemşire Saniye Yar olmak üzere bütün hemşire ve hastane personeli çalışanlarına;

Beni yetiştiren ve bugünlere gelmemi sağlayan fedakar anne ve babama;

Hem iyi günde hem kötü günde daima yanımda olan ve desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Mediha Didem Ağca'ya ve yine gülümsemesiyle dünyamızı aydınlatan biricik kızım Defne Naz'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Ağca

KISALTMALAR

- **MET:** Metabolik Eşdeğerlilik
- **VO_2:** Vücudun Tükettiği Oksijen Miktarı
- **MVO_2:** Miyokardın Tükettiği Oksijen Miktarı
- **6DYT:** 6 Dakika Yürüme Testi
- **ACIP:** Asemptomatik Kardiyak İskemi Pilot Çalışması
- **LAD:** Left Anterior Descending Artery (Sol Ön İnen Arter)
- **RCA:** Right Coronary Artery (Sağ Koroner Arter)
- **Cx:** Circumflex Artery (Sirkumfleks Arter)
- **ABI:** Ankle Brachial Index (Ayak Bileği Kol İndeksi)
- **EKG:** Elektrokardiyografi
- **HR:** Kalp Hızı (Heart Rate)
- **HRR:** Kalp Hızı Rezervi (Heart Rate Reserve)
- **KB:** Kan Basıncı
- **SVH:** Sol Ventrikül Hipertrofisi
- **GFR:** Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)
- **EİH:** Egzersiz İlişkili Hipertansiyon
- **SVKİ:** Sol Ventrikül Kitle İndeksi
- **CRP:** C-Reaktif Protein
- **IL-6:** İnterlökin-6
- **RAAS:** Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi
- **ACE:** Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim)
- **MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme
- **EKO:** Ekokardiyografi
- **SDD:** Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
- **KİMK:** Karotis İntima Media Kalınlığı
- **FMD:** Flow Mediated Dilatation (Akım Aracılı Dilatasyon)
- **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **ii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. EGZERSİZ TESTİ 2

2.1.1 EGZERSİZ ÇEŞİTLERİ VE FİZYOLOJİSİ 2

2.1.2 EGZERSİZ TESTİ PROTOKOLLERİ VE UYGULANMASI 5

2.1.3 EGZERSİZ TESTİNİN KULLANIM ALANLARI, ENDİKASYONLARI VE KONTRENDİKASYONLARI 10

2.1.4 EGZERSİZ TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ 17

2.1.5 EGZERSİZ TESTİNİN GÜVENLİĞİ VE RİSKLERİ 23

2.2. HİPERTANSİYON 24

2.2.1 TANIM VE SINIFLANDIRMA 24

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ 25

2.2.3 TANISAL VE KLİNİK YAKLAŞIM 25

2.2.4 EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON 29

2.2.5 HİPERTANSİYONUN ETYOPATOGENEZİ 34

2.2.6 HİPERTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI 39

2.2.7 KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE BRAKİYAL ARTER ENDOTEL FONKSİYONU ÖLÇÜMÜ 43

3. ARAÇ VE YÖNTEM **47**

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI VE PROTOKOLÜ 47

3.2.İSTATİSKSEL ANALİZ 50

4. BULGULAR **51**

5. TARTIŞMA VE SONUÇ **57**

6. KAYNAKLAR **63**

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon, dünya genelinde en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kalp hastalıkları, inme, böbrek hastalığı, erken ölüm ve birçok organ yetmezliği ile ilişkili olup, gerek sağlık gerek ekonomik anlamda toplumlara yük oluşturan bir hastalık olmakla birlikte; günümüzün sağlık alanındaki yeni gelişmeler sayesinde önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır(1).

Tüm dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de hipertansiyon, en sık görülen kronik hastalıklardan biri olup, tanısının ve tedavisinin erken başlanması, hipertansiyonun ilerleyici komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir. Hipertansiyon tanısı konulurken ofis kan basıncı ölçümü, evde kan basıncı ve ambulatuar kan basıncı ölçümü gibi yöntemlerin kullanılması ile birlikte; asemptomatik organ hasarlarının tespiti de hipertansiyon tanısı ve tedavisinin prognozu açısından önemlidir. Bunların arasında karotis intima media kalınlığı ve endotel fonksiyonu, önemli parametreler arasındadır (2, 3, 4). Ayrıca egzersiz testi de, test sırasında elde edilen hipertansif yanıtın tespit edilmesi açısından önemli bir yöntemdir. Egzersiz sırasında oluşan kan basıncındaki aşırı artışın, istirahat kan basıncı değerinden bağımsız şekilde normotansif kişilerde hipertansiyon gelişimini öngördüğünü gösteren birçok araştırma mevcuttur (5,6).

Egzersiz testi, kliniğe başvuran hastaların kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirilmesi, tanı ve tedavi sonrası izlemde rutin olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Klinik ölçümlerinde normotansif seyreden bazı hastalarda egzersiz testi sırasında aşırı hipertansif yanıt izlenmesi, birçok araştırmanın konusu olmuştur. Egzersiz ilişkili hipertansiyon ve bunun prognostik değerini ön plana çıkaran araştırmalar mevcut olmakla birlikte, bu konu henüz kılavuzlarda yeterli oranda yer edinememiştir. Ayrıca egzersiz ilişkili hipertansiyon konusunda araştırılmayı ve yanıtlanmayı bekleyen sorular da mevcuttur.

Bu çalışmada, S.B.Ü Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran ve bilinen koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kalp yetersizliği, aritmi, kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları olmayan sağlıklı genç erişkin yaş grubu hastalarda, egzersiz ilişkili hipertansiyonun karotis intima media kalınlığı ve brakiyal arter endotel fonksiyonu arasındaki ilişkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EGZERSİZ TESTİ

Egzersiz testi, başta koroner arter hastalığı olmak üzere birçok kardiyovasküler hastalığın tanısında ve kardiyak fonksiyonların yeterliliğinin değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan bir klinik uygulama yöntemidir(7). Egzersiz testi ile organizmanın metabolik durumu, kardiyak, pulmoner, nöromüsküler sistemlerin fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesi ve egzersize karşı oluşan yanıtların birlikte değerlendirilmesi sağlanarak farklı patolojilerin aydınlatılabilmesi de söz konusudur (8).

Egzersiz testi ayrıca operasyon öncesi değerlendirme, hastalık morbidite ve mortalite tahmininde, klinik seyir ve tedavi yanıtını değerlendirme amacıyla da kullanılmaktadır (9, 10). Klinikte kullanımı oldukça kolay ve ucuz olup, günümüz klinik pratiğinde girişimsel olmayan tanı yöntemleri arasında sıkça başvurulan yöntemlerden biridir.

2.1.1 EGZERSİZ ÇEŞİTLERİ VE FİZYOLOJİSİ

Egzersiz testi sırasında vücudumuzda gerek kardiyovasküler ve gerek kalp dışı diğer organlarda birçok hemodinamik yanıt izlenmektedir. Egzersiz testi sırasında izlenen bu yanıtların fizyolojik veya patolojik olduğunu değerlendirebilmek için öncelikle egzersiz fizyolojisi hakkında bilgi sahibi olmak gerekir.

Genel olarak egzersiz çeşitleri, statik (izometrik), dinamik (izotonik) ve direnç egzersizi olarak sınıflandırılabilir:

a) **Statik (İzometrik) Egzersiz:** Bu çeşit egzersiz tipinde kas gerginliğinde artma, kas uzunluğunda minimal azalma olurken, kalp atım sayısı ise genel olarak fazla yükselmez. Periferik vasküler rezistans ve kan basıncında ise artış izlenir. Bu tip egzersize örnek olarak yük taşıma gösterilebilir (11).

b) **Dinamik (İzotonik) Egzersiz:** Bu tip egzersizde kas liflerinin uzunluğunda değişme yani kısalma esastır. Yürüme, koşma, yüzme gibi fiziksel aktiviteler bu tür egzersize örnektir. Dinamik egzersizlerde vücuttaki geniş kas kitlesi çalıştırılmış olur. Kalp atım sayısı ve atım volümü artarken, periferik vasküler rezistans azalır, sistolik kan basıncı ise artar. Klinikte en sık kullanılan yöntemlerden biri olan Treadmill egzersiz testinde bu tip egzersiz uygulanmaktadır.

c) **Direnç (İzometrik ve İzotonik) Egzersizi:** Bu tip egzersizde akut kardiyovasküler yanıt, izotonik ve izometrik bileşenlerin derecesine göre belirlenir. Tekrarlayan ağırlık kaldırma, direnç egzersizinin prototipi olarak kabul edilir. Günümüzde, direnç antrenmanının, kas gücü ve esnekliğini artırmak için yararlı olduğuna, ama muhtemelen kardiyovasküler sağlığa daha az önemli derecede katkısı olduğuna inanılmaktadır (12).

Kardiyovasküler hastalıklarda tanı yöntemi olarak kullanılan egzersiz testleri ağırlıklı olarak dinamik egzersiz türüne girmektedir. Dinamik egzersiz sırasında sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp atımının hızlanması, alveoler ventilasyonun artması, sempatik venokonstrüksiyona bağlı olarak kalbe venöz dönüşün artması beklenir (13). Egzersiz sırasındaki hemodinamik yanıtın büyüklüğü egzersizin şiddetine ve kullanılan kas miktarına bağlıdır. Ayakta dik pozisyonda egzersizin erken fazlarında, Frank-Starling mekanizmasına bağlı olarak kalp atımı ve vurum hacmi artar. Egzersizin ilerleyen fazlarında ise kalp atımındaki artış, sempatik aktivasyona bağlı olarak ventrikül hızının artmasına bağlıdır. Ağır egzersiz sırasında sempatik aktivasyonun maksimum düzeyde olması ve parasempatik uyarının kesilmesi, egzersize katılan kaslar ile serebral ve koroner damarlar hariç vücuttaki dolaşım sisteminin çoğunda vazokonstrüksiyona neden olur. Plazma renin seviyeleri artar, postgangliyonik sinir sonlanımlarından arteryal ve venöz noradrenalin salınımı artar, katekolamin salınımı ventrikülün kasılmasını artırır. Egzersiz devam ettikçe iskelet kaslarındaki kan akımı artar, periferik vasküler direnç azalır, sistolik kan basıncı, ortalama arteryal basınç ile nabız basıncı artar. Diyastolik kan basıncında ise anlamlı bir değişiklik izlenmez. Pulmoner vasküler yatakta ise egzersiz sırasında artan kalp hızına ve kardiyak debiyle beraber, pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basıncı ve sağ atriyum basıncında hafif artış izlenebilir (7, 13).

Egzersiz sırasında ölçülen kalp hızı, yaşa, çalışma seviyesine ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebilir. Ancak genel olarak maksimal kalp hızı, dakikada (**220 - yaş ± 12**) vuru formülüyle hesaplanabilir. Egzersiz testi sırasında yaşa göre öngörülen maksimal kalp hızının hesaplanması, güvenlik nedenleri açısından önemlidir. Ancak anti-aritmik ilaç kullanımı, bu ölçümün yararını kısıtlayan etkenlerden biridir. Ayrıca profesyonel sporcularda ve atletlerde de, egzersiz testi sırasında kalp hızı beklenen düzeyin altında izlenebilir (14).

Egzersizin sonlandırılmasından sonra toparlanma fazında dakikalar içinde hemodinamik göstergeler temel seviyeye geri döner. Egzersizden sonra vagal reaktivasyon, önemli bir kalp yavaşlama mekanizmasıdır. Sempatik aktivasyonun azalmasına ek olarak artan parasempatik aktivite ile, kalp hızı ve kan basıncında azalma izlenir. Sonuç olarak egzersizin sonlandırılmasından birkaç dakika sonra istirahat

değerleri seviyesi izlenebilir. Ancak bu toparlanma süreci, yaş, fiziksel aktivite, kardiyopulmoner hastalıklar ve ilaç kullanımına bağlı olarak değişiklik gösterebilir.

Günümüz klinik pratikte yapılan egzersiz testlerinde sık olarak kullanılan parametrelerden biri de metabolik eşdeğerliliktir (MET). MET, oturur durumda ve istirahattaki kişinin tükettiği birim oksijene tekabül etmektedir. 1 MET, beden ağırlığının kilogram başına dakikada tüketilen yaklaşık 3,5 ml oksijene eşittir (1 MET= 3,5 ml O_2/kg/dk). Egzersiz testi sırasında vücudun toplamda tükettiği enerji ve dolayısıyla yapılan iş miktarı, vücudun tükettiği toplam oksijen miktarı ölçülerek hesaplanabilir (VO_2). Vücudun egzersiz sırasında tükettiği maksimal oksijen miktarı ($VO_{2\ maks}$) ise metabolik eşdeğerlilik (MET) birimi üzerinden değerlendirilir (15). Böylece test sırasında kişinin ne kadar oksijen tükettiği ve ne kadar iş yükü harcadığı birim olarak hesaplanabilir.

Günlük hayatta yapılan iş aktiviteleri birim MET'leri cinsinden hesaplanabilir. Yaprakları tırmıklamak, hafif marangozluk işleri, golf, saatte üç-dört mil hızda yapılan yürüyüş yaklaşık 3 ile 5 birim MET'e tekabül ederken; ev dışı marangozluk işleri, teke tek tenis ve hafif bir sırt çantası ile yapılan yürüyüşlerde ise 5 ile 7 birim MET iş yükü harcanabilir. Ağır işler, hentbol, saatte 5-7 mil hızda yapılan koşular ise yaklaşık 9 birim MET iş yüküne denk gelmektedir. Egzersiz testlerinde ise farklı protokoller kullanıldığında egzersiz önerileri, özürlülükleri değerlendirme, submaksimal ve maksimal egzersiz iş yüklerini standartlaştırma açısından MET biriminin ölçümü önemlidir. Ayrıca bireysel hastanın egzersize yanıtını değerlendirmede olduğu kadar, nefes darlığı çeken hastaların tanısal açıdan değerlendirilmesinde de bu ölçümler yarar sağlamaktadır (16).

Vücudun toplamda tükettiği oksijen miktarında olduğu gibi, kalbin de egzersiz sırasında tükettiği ve artan iş yükünü ve enerji ihtiyacını karşılayacak oksijen miktarı hesaplanabilir (MVO_2). Miyokardiyal oksijen tüketimini (MVO2) etkileyen faktörler arasında kalp hızı, sistolik kan basıncı, sol ventrikül diyastol sonu hacmi, sol ventrikül duvar kalınlığı ve kontraktilitesi gibi nedenler gösterilebilir. Pratikte kullanılan " çift çarpım" (double product) (**kalp hızı x sistolik kan basıncı**) formülü, miyokard perfüzyon gereksinimini gösteren güvenilir bir indeks olarak kullanılır. İstirahat durumunda kardiyak oksijen tüketimi, 100 gr miyokard dokusu için 6-8 ml kadardır. Egzersizle artan oksijen ihtiyacı ancak koroner kan akımının arttırılmasıyla karşılanabilir. Diğer bir deyişle, MVO_2 ve koroner kan akımı arasında direkt ilişki mevcuttur. Bu da esas olarak koroner vasküler rezistansın azalmasıyla mümkün olmaktadır. Oksijen sunumu ile talebi arasındaki bu dengenin bozulması miyokard iskemisiyle sonuçlanır. Miyokard iskemisinin oluşması sonucunda ise egzersiz sırasında oluşan semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır (17, 18).

2.1.2 EGZERSİZ TESTİ PROTOKOLLERİ VE UYGULANMASI

Günümüz klinik uygulamalarında farklı egzersiz tiplerinin (statik, dinamik veya direnç) farklı cihazlar ve yöntemlerle değişik derecelerde uygulandığı birçok protokol mevcuttur. Amaca yönelik olarak uygulanan ve hastaların klinik durumları ve kısıtlılığına göre tercih edilen bu protokoller, kardiyopulmoner hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibi açısından çeşitli uygulamaları kapsamaktadır.

Statik (İzometrik) Egzersiz Testi

Bu izometrik egzersiz tipi, çok az kas kısalmasıyla güç yaratmakta ve dinamik egzersiz tipine göre daha fazla kan basıncı yanıtı oluşturmaktadır. Aktif kas gruplarındaki artmış direnç kan akımını sınırladığından, bu egzersiz tipinde kalp debisi dinamik egzersizdeki kadar artmamaktadır. Statik egzersizin sık kullanılan çeşitlerinden birinde, bir el dinamometresiyle hastanın maksimal gücü kaydedilmektedir. Hasta daha sonra 3-5 dakika boyunca maksimal gücünün %25-30'unu harcarken ekg ve kan basıncı monitör aracılığıyla kaydedilir. Bu tip testlerde miyokard VO_2'sindeki artış yeterince iskemi yaratamadığından, günümüz kardiyak klinikte pek kullanılmamaktadır (19).

Kol Ergometrisi Testi

Bacak egzersizlerini gerçekleştirmenin mümkün olmadığı (örneğin parapleji) klinik durumlarda uygulanan yöntemlerden biridir. Ancak kardiyak fonksiyonları yeterli miktarda yansıtamadıklarından dolayı günümüzde yerini farmakolojik stres testlerine bırakmış ve klinik pratikte kullanımı oldukça azalmıştır (7).

Bisiklet Ergometrisi Testi

Bisiklet protokolleri vat veya kilopound/metre/dakika (kpm) cinsinden kalibre edilmiş giderek artan iş yüklerini içerir. Bir vat, yaklaşık 6 kpm'ye eşittir. Bisiklet ergometrisindeki egzersiz ağırlık bindirme şeklinde olmadığından kpm veya vatlar, dakikada mililitre cinsinden oksijen tutulumuna dönüştürülebilir, dolayısıyla MVO_2 rahatlıkla hesaplanabilir. Koşu bandının (Treadmill) kullanıldığı testlere göre diğer avantajları ise göğüs ve kolların stabil oluşu nedeni ile monitörizasyonun daha net olması, daha az yer kaplaması, sessiz oluşu, nükleer kardiyolojik tetkikler, stres ekokardiyografi ve kalp kateterizasyonu sırasında uygulanabilir oluşudur. Ancak dezavantajları ise testin kontrolünün aletten çok hastada olması ve izometrik egzersiz payının daha fazla olmasıdır (16, 17).

6 Dakika Yürüme Testi (6DYT)

Bisiklet ergometrisi veya treadmill egzersiz testlerinin kullanılmasının mümkün olmadığı durumlarda kullanılan testlerden biridir. Miyokardiyal hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmamakla birlikte, düşük egzersiz kapasitesi olan hastalarda egzersiz kapasitesinin zamanla olan değişiminin değerlendirilmesinde oldukça iyi bir testtir. Özellikle kalp ve akciğer hastalığı (konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, primer pulmoner hipertansiyon, kistik fibrozis vb.) ve periferik arter hastalığı olan kişilerde fonksiyonel kapasitenin ölçümünde, tıbbi uygulamaların, kardiyopulmoner rehabilitasyona cevabın, hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde ve kardiyopulmoner kaynaklı patolojinin neden olduğu maluliyeti değerlendirmede kullanılmaktadır (20, 21). Standart protokolü 30 metrelik kesintisiz bir koridorda veya açık alanda uygulanır. Her 3 metreye işaret konur. Rahat bir kıyafet ve ayakkabı giyen hastaya, test sırasında standart talimatlar verilir ve sözlü cesaretlendirme yapılır. Test öncesinde ve sonrasında kalp hızı, kan basıncı, Borg cetveli ile dispne seviyesi ve oksihemoglobin satürasyonu belirlenebilir. Aynı gün içinde birer saat dinlenme arası bırakılarak 6DYT'nin üç kez tekrarlanması önerilir; testlerin sonunda en fazla yürüme mesafesi dikkate alınır (22).

Koşu Bandı (Treadmill) Testi

Günümüz klinik uygulamalarında en sık tercih edilen ve en fizyolojik stres testidir. Bisiklet ergometrisine göre kıyaslandığında, daha fazla kas grubu kullanıldığından hastalarda maksimum oksijen tüketimi ve pik kalp hızına ulaşım daha sık izlenmektedir. Performansı dışarıdan yönlendirmek mümkün olup, test süresince yapılan iş miktarı tahmini olarak ölçülür. Çünkü yapılan iş, hastanın verimli yürümesine, kilosuna, yürüme ve koşma arasındaki enerji harcama değişikliğine bağımlıdır ve iş yükü uygulanması eğim ve hız olmak üzere iki farklı parametre ile yapılmaktadır (10). Koşu bandı, bisiklet ergometrisine göre laboratuarda daha büyük bir alana ihtiyaç göstermektedir. Hastaların testin durdurulması sırasında harekete bağlı olarak denge ile ilgili sorunu olabilir ya da test sırasında bisiklet ergometrisinden farklı olarak hastanın düşme riski söz konusu olabilir.

Treadmill Egzersiz Testi	**Bisiklet Ergometri Testi**
1. Daha bilindik bir test. 2. Eğim ve hız artar. 3. Maksimal egzersize daha çabuk ulaşır. 4. Daha fazla kas grubu kullanılır. 5. Artefakt daha fazla. 6. İş yükü hesaplanması daha zor. 7. Hasta için daha uygun 8. $VO_{2\ maks}$ %5-10 daha yüksektir. 9. Laboratuarda daha fazla yer kaplar.	1. Yürüyüş ve koşmaya oranla daha az bilinir. 2. Watt cinsinden iş yükü artar. 3. Egzersiz paterninde değişiklik azdır. 4. Daha az kas grubu kullanılır. 5. Artefakt daha az. 6. İş yükü daha rahat hesaplanabilir. 7. Rampa protokolleri ve dayanıklılık testleri için daha uygun. 8. Ventilasyon ve laktat üretimi hafifçe daha yüksek. 9. Daha ucuzdur, daha az yer kaplar 10. Kan basıncı, ekg ve eko ölçümleri daha rahat yapılır.

Tablo 2-1: Treadmill testi ile bisiklet ergometrisinin avantaj ve dezavantajları (23)

Koşu bandı ile yapılan testlerde hastaya uygulanan iş, istirahat ve ısınma döneminden sonra kademeli olarak hız ve eğimin artırılması ile yapılır. Hastanın uyumuna ve kooperasyonuna göre seçilebilecek çeşitli hız ve eğim derecelerinde yürüme bandı protokolleri uygulanır. Günümüzde sağlıklı bireylerde en yaygın olarak uygulanan Bruce protokolüdür(24).

Bruce protokolü, tarihte geliştiricisinin adını alan ve 1963'te Robert A. Bruce tarafından geliştirilip klinik kullanıma sunulan bir egzersiz testi protokülüdür. Bu çok basamaklı maksimal koşu bandı protokolünde iş yükü artırılmadan önce kararlı durumun gerçekleşmesine olanak tanımak için her fazda 3'er dakikalık dönemler uygulanır. Bu protokolün en önemli dezavantajı her kademede büyük iş yükü artışları meydana getirmesi ve bu nedenle VO_{2maks} hesabını daha az güvenilir kılmasıdır.

EVRE	SÜRE (dk)	HIZ (mph)	EĞİM (%)	METs
İstirahat	00.00	0.0	0.0	1
1	03.00	1.7	10	4.6
2	03.00	2.5	12	7
3	03.00	3.4	14	10.1
4	03.00	4.2	16	12.9
5	03.00	5	18	15.1
6	03.00	5.5	20	16.9
7	03.00	6.8	22	19.2

Tablo 2-2: Treadmill testinde uygulanan Bruce protokolü (25).

Yaşlı bireyler ve egzersiz kapasitesi düşük olan bazı hastalar fazla yük artışını tolere edemeyebilir ve kas ağrıları ve yorgunluk nedeni ile test erken sonlandırılabilir. Bu tür hastalar için uygulanabilen farklı protokoller geliştirilmiştir. Modifiye Bruce protokolü, daha düşük egzersiz kapasitesi amaçlandığında uygulanabilen protokollerden biridir. Modifiye Bruce protokolünde hızı 1,7 mil/saat ve eğimi ise %0 ve %5 olan iki faz daha eklenmiş olup, daha sonra standart Bruce protokolüne devam edilmektedir. Diğer egzersiz protokolleri Bruce protokolüne göre iş miktarında daha dereceli bir artışa neden olurlar ve şahıslara göre modifiye edilebilirler. Örneğin Naughton, ACIP (Asemptomatik Kardiyak İskemi Pilot Çalışması), modifiye ACIP (MACIP) ve Rampa gibi protokoller, kompanse kalp yetersizliği gibi egzersiz toleransı daha düşük olan bireylerde tercih edilen yöntemlerdir (25).

Koşu bandı hızı ve eğimin derecesine göre VO_2'yi hesaplamak için kullanılan formül [**VO_2 (ml O_2/kg/dk) = (mph x 2,68)+ (1,8 x 26,2 x mph x zorluk derecesi/100) + 3,5**] olarak uygulanabilir. Maksimal VO_2 hangi koşu bandı protokolü uygulanırsa uygulansın genel olarak aynıdır, yalnızca tepe VO_2'ye ulaşma hızı değişiklik gösterir.

EVRE	SÜRE (dk)	HIZ (mph)	EĞİM (%)	METs	YAKLAŞIK VO_2(ml/kg/dk)
1	02.00	3	0.0	2.5	10
2	02.00	3	2.5	3.5	14
3	02.00	3	5	4.7	18
4	02.00	3	7.5	5.6	21
5	02.00	3	10	6.5	24
6	02.00	3	12.5	7.5	28
7	02.00	3	15	8.7	32
8	02.00	3	17.5	9.5	35
9	02.00	3	20	10.7	38
10	02.00	3	22.5	11.9	42

Tablo 2-3: Treadmill testinde uygulanan Naughton protokolü (25).

Egzersiz testleri uygulanmadan önce dikkat edilmesi gereken bazı önemli hususlar vardır. Hasta testten 3 saat öncesinden itibaren yemek yememeli, kafeinli içecekler veya sigara içmemeli, rahat bir giysi ile teste gelmelidir. Kardiyak ilaçların hangilerinin nasıl kullanılacağı testin amacına bağlı olarak değişebileceğinden hasta bu konuda mutlaka uyarılmalıdır. Her hastadan yazılı onay alınmalıdır. Test öncesi her hastadan mutlaka öykü alınmalı, kullanılan ilaçlar, koroner arter hastalığı risk faktörleri sorgulanmalıdır. Fizik muayene yapılmalı ve kan basıncı her iki koldan ölçülmelidir. Erkek hastalarda deri tıraşlı olmalı, derinin yağı alkollü bir sıvı ile silinmelidir. Koşu bandı testinde hastalara yürüme şekli mutlaka gösterilmelidir. Test sırasında hastaların tırabzanları tutmaması önemlidir, aksi halde fonksiyonel kapasite %20 kadar fazla hesaplanabilir ve VO_2 azalır. Her bir egzersiz evresinin başlangıcı ve sonunda, iskemik bir yanıtın başlangıcı ve dinlenme fazında mutlaka kalp hızı, kan basıncı ve ekg kaydedilmelidir. Testin sonunda toparlanma fazında optimal hasta pozisyonu hakkında bazı tartışmalar mevcuttur. Otururken kasnak için daha az alan gerekirken, sırtüstü pozisyonda diyastol sonu volümün artmasına bağlı olarak ST segment değişikliklerinin görülme ihtimali daha fazladır (26).

2.1.3 EGZERSİZ TESTİNİN KULLANIM ALANLARI, ENDİKASYONLARI VE KONTRENDİKASYONLARI

Egzersiz testlerinin genel olarak olarak tanı, fonksiyon ve prognozun belirlenmesi olmak üzere üç ana endikasyonu vardır. Başlıca kullanım alanları **Tablo 2-4**'te belirtilmiştir (27).

Tablo 2-4: Egzersiz testi kullanım alanları (27)
• Koroner arter hastalığının tanısı, • Koroner arter hastalığının ciddiyeti, risk değerlendirmesi ve prognozun belirlenmesi, • Miyokard infarktüsü sonrası erken dönemde risk belirlemesi, • Koroner arter bypass cerrahisi ve koroner anjiyoplasti öncesi ve sonrasında hastanın değerlendirilmesi, • Kapak hastalıklarında egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi, • Ritm bozukluklarının değerlendirilmesi.

Koroner Arter Hastalığı Tanısı

Klinik uygulamalarda egzersiz testinin en sık kullanım amacı koroner arter hastalığının tanısıdır. Angina pektoris şikayeti ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı olasılığı hastanın yaşı, cinsiyeti ve anginayı tanımlama özellikleri ile önceden tahmin edilebilir (**Tablo 2-5**). Örneğin, atipik angina pektoris yakınması ile başvuran 36 yaşındaki bir kadın hastada anlamlı koroner arter hastalığı saptanması olasılığı çok düşükken (<%5), tipik angina pektoris tanımlayan 45 yaşındaki bir erkek hastada bu olasılık yüksektir (>%90). Egzersiz testinin tanı yönünden en yararlı olduğu hasta grubu test öncesi koroner arter hastalığı olasılığı orta derecede olan olgulardır (28).

Tablo 2-5: Koroner arter hastalığı olasılığı (28).

YAŞ	CİNSİYET	TİPİK ANGİNA	ATİPİK ANGİNA	ANGİNA DIŞI	ASEMPTOMATİK
30-39	ERKEK	Orta	Orta	Düşük	Çok Düşük
	KADIN	Orta	Çok Düşük	Çok Düşük	Çok Düşük
40-49	ERKEK	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
	KADIN	Orta	Düşük	Çok Düşük	Çok Düşük
50-59	ERKEK	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
	KADIN	Orta	Orta	Düşük	Çok Düşük
60-69	ERKEK	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
	KADIN	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
≥70	ERKEK	Yüksek	Orta	Orta	Düşük
	KADIN	Yüksek	Orta	Orta	Düşük

**Yüksek: >%90; Orta: %10-90; Düşük: <%10; Çok Düşük <%5.*

Egzersiz testinin tanı amaçlı kullanımında testin duyarlığı yaklaşık %68 olup, özgüllüğü ise ortalama %77 düzeyindedir. Tek damar hastalığında duyarlılık %25-71 arasında değişmekle birlikte ortalama %68 civarındadır. Egzersiz ile ST segment değişiklikleri en sık sol ön inen koroner arter (LAD) darlığı olan hastalarda görülür. Bunu sağ koroner arter (RCA) ve sirkumfleks (Cx) arter lezyonu izler. Çoklu damar hastalığında duyarlılık yaklaşık %81, özgüllük ise yaklaşık %66'dır. Kalp kapak hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, belirgin ST segment çökmesi, Wolff Parkinson White sendromu ve digital tedavisi gibi testin yanlış pozitif olabileceği durumlarda egzersiz testinin özgüllüğü azalır (7).

Kadınlarda (özellikle <60 yaş kadınlar) tanı amaçlı efor testi uygulaması sırasında bazı sorunlarla karşılaşılabilir. Kadın hastalarda egzersiz kapasitesi düşüktür. Bu nedenle iskemi oluşturmak için efor yerine farmakolojik stres testi gerekebilir. Egzersiz EKG testi sırasında ST segment değişiklikleri erkek hastalara göre daha sık görülür. Dolayısı ile testin yanlış pozitif çıkma riski daha yüksektir. Kadınlar için efor testinin duyarlığı %46-79, özgüllüğü %51-86 olarak belirlenmiştir. Diğer bir sorun ise anginal semptomların olmasına rağmen koroner arterlerin normal olabilmesi ve mitral kapak prolapsusu ve Sendrom X gibi durumlarla kadınlarda daha sık karşılaşılmasıdır (29, 30). Bunun dışında egzersiz testinin yaşlı hastalara uygulanması sırasında da dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Obstrüktif koroner arter hastalığı ve sessiz iskemi sıklığı yaşlılarda daha sıktır, ancak bu kişilerde fonksiyonel kapasite de sınırlıdır. Yürüme ve koordinasyon sorunu olabilir. Yaşlı bireylerin tırabzanları çok sıkı tutma eğilimleri nedeniyle efor kapasiteleri doğru belirlenemeyebilir. Eforla oluşan mekanik sorunlar ve istirahat EKG'sinde patolojiler daha sık izlenebilir. Ancak genel olarak egzersiz EKG testinin duyarlığı ve özgüllüğü yaşlılarda daha iyidir (27).

Egzersiz Testinin Prognostik Değeri

Koroner kalp hastalarında prognozun ve riskin belirlenmesinde kullanılan birçok önemli parametre ve bulgular vardır. Bunlar genel olarak maksimum ST segment çökmesi, ST segment çökmesinin tipi, patolojik değişikliklerin oluştuğu segment sayısı, maksimum ST segment yükselmesi, dinlenme fazında ST segment çökmesinin süresi, eforla oluşan ventrikül aritmisi, maksimum kalp hızı veya kronotropik yetersizlik, maksimum sistolik kan basıncı veya hipotansiyon, maksimum çift çarpım, total egzersiz süresi, efor kapasitesi (MET), eforla oluşan angina ve eforu kısıtlayan diğer semptomlardır.

Egzersiz testinin prognostik değerini belirleyen en güçlü parametre fonksiyonel kapasitedir, en zayıf olanı ise ST segmentinin çökmesidir. Bunun dışında kalan bütün değerlerin prognostik değeri, iki parametrenin arasındadır. Buna göre kötü prognoz ve çok damar hastalığını düşündüren egzersiz parametreleri **Tablo 2-6**'da gösterilmiştir (24).

Tablo 2-6: Egzersiz testinde olumsuz prognoz göstergeleri (24)
• Semptom sınırlı egzersiz testi kapasitesinin 6 MET'ten az olması
• Sistolik kan basıncının 120 mm Hg veya üstüne çıkarılamaması veya >10 mm Hg düşmesi veya kan basıncının istirahat bazal kan basıncı değerlerinin altına düşmesi
• ST segment çökmesinin >5 derivasyonda, >2 mm ve aşağı eğimli (downsloping) çökme şeklinde olması; düşük iş kapasitesinde (<6 MET) oluşması ve toparlanma fazında >5 dakika sürmesi
• Egzersizle ST segment yükselmesi gelişmesi
• Egzersize bağlı anginal semptomların oluşması
• Egzersizle sürekli (>30 sn) veya semptomatik ventriküler taşikardi indüklenmesi.

Egzersiz testinin prognozunun belirlenmesinde bazı formüllerden yararlanılabilir. Bunlardan en sık kullanılanı Duke Treadmill Skoru olup, 1990'lı yılların erken dönemlerinde geliştirilmiştir. Buna göre hastanın yıllık mortalite riski şu formülle hesaplanmaktadır:

Duke Treadmill Skoru = Efor süresi - (5 x ST segment sapması, mm) - (4 x angina indeksi) (0: Angina yok; 1: Efor anginası; 2: Testi durdurma nedeninin angina olması)

Duke Treadmill Skoru > -11 ise yıllık mortalite riski ***%5*** veya daha fazladır. Skor >+5 ise yıllık ölüm riski %0.5 veya daha azdır. Duke Treadmill Skoru dışında kullanılan diğer bir yöntem ise 2007 yılında geliştirilen Cleveland Klinik Prognostik Skoru olup, kullanımı zor olduğundan rutinde daha az sıklıkla kullanılmaktadır (31).

Miyokard İnfarktüs Sonrası Egzersiz Testi

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların hastaneden taburculuk öncesi ve sonrası egzersiz testi ile değerlendirilmesi rutinde uygulanan bir yöntemdir. Bu uygulamanın amacı, risk ve prognozun belirlenmesi, fonksiyonel kapasitenin değerlendirilmesi ve tıbbi tedavi yeterliliğinin kontrol edilmesidir. Akut miyokard infarktüsü sonrası hastaneden taburculuk öncesi 4.-7. günler arası uygulanan submaksimal efor testi nispeten güvenli bir inceleme olup, ölümcül miyokard infarktüsü ve rüptür riski %0.03, ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve tedavi edilmiş kardiyak arrest riski %0.09, kompleks aritmi ve ventrikül taşikardisi riski % 1.4'tür. Semptom sınırlı efor testi ise hastaneden taburculuk sonrası ilk 2.-3. hafta (taburculuk öncesi efor testi uygulanmamışsa) veya 3.-6. haftalar (taburculuk öncesi efor testi uygulanmışsa) arası uygulanmaktadır. Ancak semptomla sınırlı protokollerin riski, submaksimal protokollerin iki katıdır (32, 33).

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Egzersiz Testi

Cerrahi operasyon ile koroner revaskülarizasyon işlemi uygulanacak olan hastalarda iskeminin veya canlı dokunun gösterilmesi işlemin gerekliliğine karar verme açısından önem taşır. Ancak bu amaçla egzersiz EKG testinden çok stres görüntüleme yöntemleri tercih edilmektedir. Stres görüntüleme çalışmaları, tedavi kararı vermek için invazif olmayan ve tercih edilen bir yöntemdir. Revaskülarizasyon işlemi sonrasında erken dönemde işlemin başarısını değerlendirmede, geç dönemde ise hastanın izleminde egzersiz EKG testi istenebilir. Ancak bu amaçla da stres görüntüleme yöntemleri egzersiz EKG'den daha değerlidir. Egzersiz EKG testinin restenozu belirlemede duyarlığı %40-55 gibi oldukça düşük düzeydedir. Culprit lezyonu değerlendiremez. Özellikle ven greftlerindeki sessiz iskemiyi değerlendirmede miyokard perfüzyon sintigrafisi daha değerlidir. Ancak tipik angina veya diyabetes mellitus, hemodiyaliz veya bağışıklık sistemini baskılayan tedavi varlığında geç dönemde uygulanan egzersiz testinin anormal sonuçları greft oklüzyonu, stenozu veya ilerleyici koroner arter hastalığını daha iyi gösterebildiğinden koroner revaskülarizasyondan çok sonra (5-10 yıl) egzersiz testinin tanısal ve prognostik yararlılığı erkenden yapılan testlerden çok daha fazladır (27, 34).

Nonaterosklerotik Hastalıklarda Egzersiz Testi

Egzersiz testinin en sık kullanım nedeni koroner arter hastalığının tanı, tedavi ve prognozunun değerlendirilmesi olmakla birlikte, aterosklerozla seyretmeyen birçok kardiyovasküler hastalığın değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır. Kapak hastalıkları, periferik arter hastalığı, aritmiler bu hastalıklardan bazılarıdır.

Kalp kapak hastalıklarında egzersiz testi hastanın fonksiyonel kapasitesi hakkında nesnel fikir edinmek ve prognostik değerlendirme amacıyla uygulanır. Özellikle asemptomatik veya hafif-orta derece semptomatik olan aort stenozu olgularında, hastanın egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla kullanılabilir. Ancak semptomatik ileri derece aort stenozu olgularında egzersiz testleri kontrendikedir (35, 36).

Kalp ritm ve ileti bozukluklarında egzersiz testi hastanın efora kalp hızı yanıtını değerlendirmek amacıyla uygulanır. İstirahat sırasında kalp hızı bradikardik olan hastalarda efor sonrası kalp hızı yeteri kadar artamıyorsa (yaşa göre belirlenen maksimum kalp hızının %85'ine ulaşamıyorsa), bu durum hasta sinüs sendromunu akla getirmekledir. Atriyal fibrilasyonlu hastalarda ise istirahat sırasında kalp hızı kontrol altında olsa bile, eforla gereğinden fazla artma saptanabilir. Bu durumda tedavinin tekrar gözden geçirilmesi gerekir (37-39).

Periferik arter hastalığının tanısında ve tedavi sonrası prognozun belirlenmesinde kullanılan noninvazif tekniklerden biri olan egzersiz testi, özellikle kladikasyo şikayeti ile beraber ayak bileği kol indeksi (Ankle Brachial Index- ABI) 0.9 ile 1 arasında olan hastaların objektif olarak değerlendirilmesinde yararlıdır. Bu hastaların kladikasyo semptomlarının başladığı pik egzersiz zamanı ve ağrının tolere edilebildiği maksimum mesafenin değerlendirilebilmesi için klinikte sıklıkla Treadmill egzersiz testinde Gardner protokolü uygulanırken, 6DYT de kullanılan bir diğer yöntemdir (40).

EVRE	SÜRE (dk)	HIZ (mph)	EĞİM (%)	METs
1	02.00	2	0	2.5
2	02.00	2	2	3.1
3	02.00	2	4	3.6
4	02.00	2	6	4.2
5	02.00	2	8	4.7
6	02.00	2	10	5.3
7	02.00	2	12	5.8
8	02.00	2	14	6.4
9	02.00	2	16	6.9
10	02.00	2	18	7.5

Tablo 2-7: Egzersiz testinde uygulanan Gardner protokolü (41).

Egzersiz Testinin Kontrendikasyonları

Egzersiz testi oldukça güvenli bir yöntem olmasına rağmen nadiren de olsa miyokard infarktüsü ve ölüm gibi komplikasyonlara yol açabilir. Seçilmemiş hasta popülasyonlarında mortalite % 0.01 ve %0.05'den daha düşüktür. Ancak bir akut iskemik olaydan hemen sonra uygulandığında ise risk iki üç kat artmaktadır. Bu nedenle egzersiz testinin hangi hastalara isteneceğini bilmenin yanında hangi hastalardan istenmemesi gerektiğini de bilmek önemlidir. Egzersiz testinin kesin ve göreceli kontrendikasyonları **Tablo 2.8**'de belirtilmektedir. Kesin kontrendikasyon olarak kabul edilen durumlarda egzersiz testi uygulamasından kaçınmalıdır. Buna karşılık göreceli kontrendikasyonlarda egzersiz testinden elde edilecek bilgiler önemli ise, yarar zarar oranı gözetilerek test dikkatli bir şekilde uygulanabilir (42, 43).

Tablo 2-8: Egzersiz testinin kontrendike olduğu durumlar (28).	
Kesin Kontrendikasyonlar	**Göreceli Kontrendikasyonlar**
• Akut miyokard infarktüsü (ilk 2 gün) • Yüksek riskli kararsız angina pektoris • Semptomatik veya hemodinamik bozukluk yapan kontrolsüz kardiyak aritmi • Semptomatik ileri aort darlığı •Kontrolsüz semptomatik kalp yetersizliği • Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarktüs • Akut miyokardit, endokardit veya perikardit • Akut aort diseksiyonu	• Sol ana koroner darlığı • Orta derecede darlıklı kalp kapak hastalığı • Elektrolit bozukluğu • Ciddi arteriyel hipertansiyon (200/110 mmHg) veya pulmoner hipertansiyon • Yüksek dereceli atriyoventriküler blok • Taşiaritmi veya bradiaritmi •Hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati • Egzersiz yapmaya engel olacak fiziksel veya mental engel

2.1.4 EGZERSİZ TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Egzersiz testi sırasında elektrokardiyografi ile beraber değerlendirilen birçok bulgu ve parametre vardır. Testin hemen her evresinde bu ölçümler düzenli olarak yapılmalı ve kaydedilmelidir. Testin sonlandırılmasından sonra bütünsel olarak değerlendirilen bu parametreler, gerek tanısal gerek prognostik açıdan değerlidir.

Elektrokardiyografik Değerlendirme

Elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarında 3 kanallı, otomatik geçiş yapabilen kayıt cihazları ve iyi yapışan elektrotlar kullanılmalıdır. On iki derivasyonlu EKG kaydı en uygunudur. Bazı klinikler tek, iki derivasyon kaydı (örneğin Cm5 bipolar derivasyon) veya 16 derivasyon kaydı da yapmaktadır. Protokolün şekline göre kalp hızı, kan basıncı ve EKG her kademe sonunda, egzersiz bitiminin hemen öncesi ve sonrasında, iskemik bir yanıt geliştiğinde ve toparlanma fazında kaydedilmelidir.

Sağlıklı kişilerde egzersiz ile EKG'de birçok değişiklik gözlenebilir. Bu değişikliklerden başlıcaları P dalga amplitüdünde artma, PR aralığında kısalma, QRS ekseninde yaklaşık 30° sağa kayma, QRS süresinde kısalma, QT aralığında kısalma ve J noktası depresyonudur. QRS komplekslerinde ve T dalgasının şeklinde belirgin değişiklik olmaz (27).

•ST Segment Çökmesi:

Bir milimetre veya daha fazla horizontal veya aşağı doğru eğilimli ST segment çökmesi miyokardiyal iskemiyi gösterir. EKG'de J noktası çökmesi varsa, çökmenin başladığı J noktasından itibaren ST segmenti yukarıya doğru devam ediyorsa (hızlı upsloping) test pozitif kabul edilmez. J noktasından itibaren ST segmenti yavaş çıkış gösterir ve bunun izoelektrik çizgiye erişme süresi 80 milisaniyeden fazla (yavaş upsloping) ise test pozitif kabul edilir. Başka bir deyişle J noktasından 80 milisaniye sonra (ST_{80}) 1,5 mm veya daha fazla ST segment depresyonu patolojik yanıt olarak değerlendirilir. Ama bu kriter horizontal veya aşağı doğru devamlı ST segment çökmesinden daha az özgüldür. ST_{80} ölçümü özellikle artmış kalp hızında zor olabilir, böyle durumlarda ST_{60} ölçümü kullanılabilir. Bazal J noktası, ST_{80} ve ST_{60} depresyonu varsa bazal depresyona eklenen en az 1 mm'lik depresyon patolojiktir. Bazal ST segment depresyonu 0,1 mV veya üstündeyse egzersiz EKG'sinin özgüllüğü azalır. Bu nedenle miyokardiyal görüntüleme yöntemleri bu gibi durumlarda daha çok seçilir. Erken repolarizasyon veya bazal ST segment elevasyonu olanlarda egzersizle izoelektrik çizgiye dönüş normaldir. Bu yüzden anormal yanıt yine izoelektrik hattan >1 mm depresyonla belirlenir. Egzersiz ile ortaya çıkan ST segment depresyonu miyokardiyal iskemiyi lokalize edemez (44).

Hastaların %10'unda iskemik yanıt sadece toparlanma fazında gelişebilir. Bu fazda ortaya çıkan iskemik yanıt asemptomatik hastalarda daha fazladır. Toparlanma fazında oluşabilecek bir EKG değişikliğini gözden kaçırmamak için istirahat süresi en az 6-8 dakika sürdürülmelidir. Hastalar, toparlanma döneminde başlangıç kan basıncı, kalp hızı ve EKG özelliklerine ulaşmadan egzersiz laboratuarından çıkarılmamalıdır (45, 46). ST segment depresyonu yapabilen diğer durumlar; ciddi aort stenozu, ciddi hipertansiyon, anemi, hipokalemi, ciddi hipoksi, digital preparatları, sol ventrikül hipertrofisi, mitral kapak prolapsusu, hiperventilasyon, katekolamin aşırı duyarlılığı, obezite ve preeksitasyon sendromları şeklinde özetlenebilir.

•ST Segment Yükselmesi:

Birbirini izleyen 3 atımda J noktasının veya J noktasından 60 msn sonraki ST segmentinin 1 mm veya daha fazla yükselmesi patolojiktir. Miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda egzersizle indüklenen ST segment yükselmesi düşük ejeksiyon fraksiyonu, ciddi sol ventrikül duvar hareket bozukluğu ve kötü prognozu gösterir. Q dalgalarının olduğu derivasyonlarda egzersizle ST segment yükselmesi, yaygın koroner

arter hastalığının bir belirtisi olarak kabul edilmez; bu bölgelerde diskinetik alan veya anevrizma bulunduğunu gösterir. Daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş bir kişide Q dalgası olmayan derivasyonlarda ST segment yükselmesi koroner vazospazm veya koroner arterlerde ciddi daralmayı düşündürür. ST segment yükselmesinin olduğu derivasyonlar lezyonun olduğu koroner arteri lokalize eder (7).

•T Dalga Değişiklikleri:

T dalga morfolojisi vücut pozisyonu, solunum, hiperventilasyon, ilaç tedavisi, miyokardiyal iskemi ve nekrozdan etkilenir. Koroner arter hastalığı olasılığının düşük olduğu kişilerde T dalgası psödonormalizasyonu (negatif iken pozitif hale geçmesi) tanısal olmayan bir bulgudur. Nadir durumlarda bilinen koroner arter hastalığı olanlarda ise bu bulgu iskeminin belirtisi olabilir. İnfarkt alanını gösteren derivasyonlardaki T dalgalarında psödonormalizasyonun görülmesi, bu alanlardaki miyokardın canlılığını ve yapılan revaskülarizasyonun yararlı olabileceğini gösterir (47).

•Diğer EKG Değişiklikleri:

Egzersiz ile R dalgası amplitüdündeki değişiklikler genellikle özgül değildir. QRS kompleksi amplitüdünde, pik iş yükü sırasında azalma oluşur. İstirahat EKG'si normal olanlarda egzersiz ile R dalgası amplitüdünde artma veya azalma tanının doğruluğuna ek bir katkıda bulunmaz. R dalgası amplitüdü sol ventrikül hipertrofisi voltaj kriterlerini karşıladığında sol ventrikül stres kalıbı olmadığı durumlarda bile ST segment yanıtı koroner arter hastalığı tanısı için doğru olarak değerlendirilemez.

İstirahat EKG'sinde U dalgası normal olanlarda egzersiz sırasında U dalgasının negatifleşmesi, miyokard iskemisinin belirtisi olabilir ve genellikle LAD lezyonunu gösterir. Ancak bu bulgu koroner arter hastalığı için oldukça spesifik olmasına rağmen, göreceli olarak duyarlılıktan yoksundur (48).

Elektrokardiyografi Dışı Bulgular

•Kalp Hızı Yanıtı:

Egzersizle birlikte sinüs ritmi, kısmen sinoatriyal düğümün sempatik ve parasempatik inervasyonu ve dolaşımdaki katekolaminler yoluyla giderek hızlanır. Normalde bir kişinin efor ile ulaşacağı maksimum kalp hızı, (220 − yaş ± 12) formülüne göre hesaplanır. Anksiyetesi olan hastalarda testin başlangıcında kalp hızı ve sistolik kan

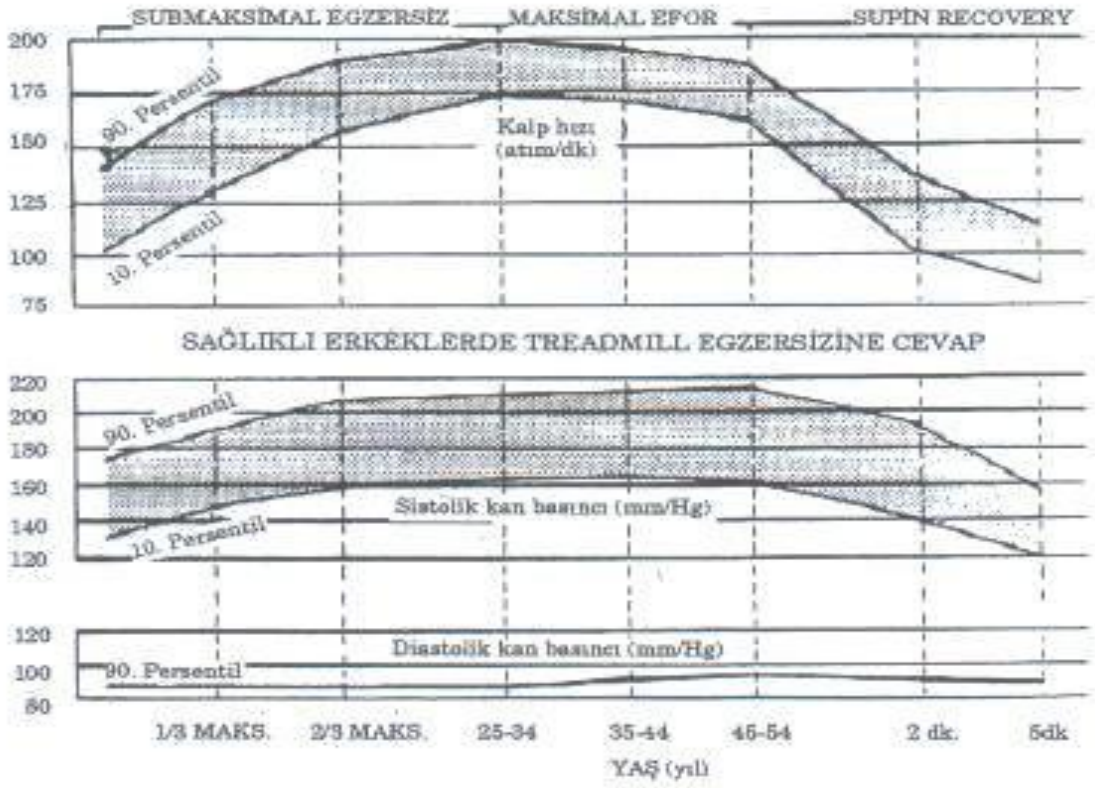
basıncında aşırı artış olabilir, ancak bu artış 30-60 sn sonra stabilize olur. Düşük egzersiz düzeylerinde kalp hızında aşırı artış; atriyal fibrilasyon, fizik kondüsyon eksikliği, hipovolemi, anemi ve sol ventrikül disfonksiyonu gibi durumlarda görülebilir ve toparlanma döneminin ilk dakikalarında da devam eder. Kalp hızının artırılmasındaki yetersizlik ise, egzersizin her kademesindeki kalp hızı yanıtının normalden az olması veya ulaşılan kalp hızının belirlenen maksimal kalp hızının çok altında olmasıdır. Bu durum, hasta sinüs sendromu, kompanse kalp yetersizliği, miyokardiyal iskemi veya betabloker tedavisi altında olma ile ilişkili olabilir (49).

Kalp hızı rezervi (HRR), egzersiz testinde kalp hızı (HR) ile beraber ölçülen ve prognostik değeri olan bir parametredir. Kalp hızı rezervi, [$HRR_{\%kullanılan} = (HR_{maksimal} - HR_{istirahat}) / (220 - yaş - HR_{istirahat})$] formülü ile hesaplanmaktadır. Anormal kalp hızı düzelmesi (HRR), egzersiz sonlandırıldıktan sonra kalp hızının göreceli olarak yavaş yavaş ivme kaybetmesini ifade etmektedir. Bu durum, azalmış vagal tonusu yansıtmakta olup artmış mortalite ile ilişkilidir (50, 51).

•Kalp Basıncı Yanıtı:

Egzersize verilen fizyolojik yanıt, giderek artan iş yüküyle beraber sistolik kan basıncında da artış şeklindedir. Egzersiz artırıldıkça sistolik kan basıncı, gittikçe yükselerek maksimum 160-200 mm Hg'ya kadar çıkabilir (**Şekil 2-1**). Egzersiz ilişkili hipertansiyon ile ilgili kesinleşmiş bir konsensüs olmamakla birlikte, genel olarak erkeklerde 210 mm Hg, kadınlarda ise 190 mm Hg üzeri artış, egzersize anormal hipertansif yanıt olarak kabul edilir ve gelecekte oluşabilecek hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların göstergesi olabilir (6, 52). Beyaz ırkta siyah ırka göre daha yüksek sistolik kan basıncı yanıtı izlenebilirken, yaşlı hastaların vasküler sistemleri daha düşük oranda uyum gösterir. Diyastolik kan basıncında ise çok belirgin bir artış olmaz. Antihipertansifler ise efora kan basıncı yanıtını baskıladıkları için testin tanı değerini azaltır.

Sistolik kan basıncının 120 mm Hg'nın üzerine çıkarılamaması veya >10 mm Hg'lık düşme göstermesi veya bazal kan basıncından daha düşük sistolik kan basıncı yanıtı anormaldir. Egzersiz ile hipotansiyon, üç damar hastalığı veya sol ana koroner arter lezyonunun belirtisi olabilir (53). Ayrıca yine bir çalışmada, egzersiz sırasında izlenen hipotansiyon ile gelecekte oluşabilecek atriyal fibrilasyon arasında ilişki saptanmıştır (54).



Şekil 2-1: Sağlıklı bireylerde egzersiz sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı yanıtı.

•Hız-Basınç Çarpımı (Çift Çarpım):

Hız basınç çarpımı, miyokardiyal oksijen gereksiniminin dolaylı bir ölçütüdür ve egzersiz derecesiyle artış gösterir. Birçok normal kişi için pik hız basınç ürünü: 20.000-35.000 mm Hg x atım/dk'dır.

•Göğüs Ağrısı:

Egzersizle ortaya çıkan göğüs ağrısı veya eşdeğerleri genellikle iskemik ST segment değişiklikleriyle birliktelik gösterir. Göğüste sıkıntı hissi veya ağrı, egzersiz testi sırasında bazen koroner arter hastalığının tek belirtisi olabilir. Yeni gelişen S3, holosistolik apikal üfürüm veya toparlanma dönemi başında akciğer bazallerinde ral duyulması testin tanı değerini artırır.

•Fonksiyonel Kapasite:

Egzersiz testinin en önemli prognostik ölçümlerinden biri, fonksiyonel kapasitedir ve MET cinsinden hesaplanır (55, 56). Sıklıkla kullanılan egzersiz protokollerinin çoğu için yaş ve cinsiyete göre maksimal fonksiyonel kapasite iyice belirlenmiş, kısıtlamalara ilişkin konular detaylıca tanımlanmıştır.

Egzersiz testlerinde hastalardan maksimal egzersiz kapasitelerinin en azından %85'ine ulaşmaları beklenir. Aksi taktirde uygulanan bu egzersiz düzeyi, kardiyak rezervi test edecek seviyeye ulaşamamış olabilir. Bunun dışında akut miyokard infarktüsü sonrası uygulanan egzersiz testleri de, genellikle submaksimal düzeyde sonlandırılmaktadır.

Egzersiz kapasitesi, birçok faktörden etkilenmekle birlikte erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak hesaplanabilir. Erkeklerde [**Öngörülen MET_{ERKEK} = 18 – (0.15 x Yaş)**], kadınlarda ise [**Öngörülen MET_{KADIN} = 14.7 – (0.13 x Yaş)**] formülü kullanılmaktadır. Tablo 2-9'da yaş ve cinsiyete göre değişen egzersiz kapasite değerleri gösterilmektedir (57).

YAŞ	TAHMİNİ FONKSİYONEL KAPASİTE (METs)				
	Kötü	Makul	Orta	İyi	Çok İyi
KADIN					
≤29	<7.5	8-10	10-13	13-16	>16
30-39	<7	7-9	9-11	11-15	>15
40-49	<6	6-8	8-10	10-14	>14
50-59	<5	5-7	7-9	9-13	>13
≥60	<4.5	4.5-6	6-8	8-11.5	>11.5
ERKEK					
≤29	<8	8-11	11-14	14-17	>17
30-39	<7.5	7.5-10	10-12.5	12.5-16	>16
40-49	<7	7-8.5	8.5-11.5	11.5-15	>15
50-59	<6	6-8	8-11	11-14	>14
≥60	<5.5	5.5-7	7-9.5	9.5-13	>13

Tablo 2-9: Yaş ve cinsiyete göre değişen tahmini fonksiyonel kapasite değerleri (57).

2.1.5 EGZERSİZ TESTİNİN GÜVENLİĞİ VE RİSKLERİ

Egzersiz testi nispeten güvenli bir inceleme olsa da, hastaya göre riski değişir. Komplikasyon oranı koroner arter hastalığı olasılığı düşük hasta grubunda 10.000'de 0,8 iken, malign ventrikül aritmili bir hasta grubunda 10.000'de 23'e kadar çıkabilir. Akut iskemik olayın hemen sonrasında test uygulanırsa risk artar. Efora alışık olmayan koroner arter hastalığı olasılığı yüksek kişilerde efor ile risk normal yaşama göre 6-12 kat artar (42, 43).

Egzersiz sırasında artan katekolaminler, ileti hızını artırır ve miyokardiyal refrakter periyodu kısaltır. Metabolik asidoz ve egzersizin indüklediği miyokardiyal iskemi de ritm bozukluğuna katkıda bulunur. Yaşla artan ventriküler ekstrasistoller egzersiz testi sırasında sıklıkla oluşabilir (58).

Egzersiz Testi Sonlandırma Kriterleri

Egzersiz testi, genellikle hastanın yaşına göre hesaplanan maksimum kalp hızının %100'üne ulaşılmasıyla birlikte sonlandırılır. Ancak bazı laboratuarlar hastanın hedef kalp hızının %85-90'ına ulaşılmasını tanısal açıdan yeterli kabul ederek efora son verebilir. Miyokard infarktüsü sonrasında ilk günlerde yapılan submaksimal egzersiz testinde ise yaşa göre hesaplanan kalp hızının %70-80'ine veya 130/dk'lık bir kalp hızına veya 5-6 MET'lik bir egzersiz miktarına ulaşıldıktan sonra teste son verilir. Hastanın klinik durumuna göre teste son vermenin kesin ve göreceli kriterleri Tablo 2-10'da belirtilmiştir (24).

Tablo 2-10: Egzersiz testini sonlandırma kriterleri (24).

Kesin Kriterler	Göreceli Kriterler
• Sistolik kan basıncında başlangıç değerlerine göre >10 mm Hg düşme ve diğer iskemi bulgularının eşlik etmesi • Orta-ileri şiddette angina pektoris • Merkezi sinir sistemine ait bulgular (ataksi, sersemlik hissi, baş dönmesi) • Yetersiz perfüzyon bulguları (siyanoz veya solukluk) • EKG ve sistolik kan basıncı izleminde teknik güçlükler • Hastanın testi sonlandırma isteği • Kalıcı ventriküler taşikardi • Q dalgası olmayan derivasyonlarda (V_1 veya aVR dışında) >1 mm ST segment yükselmesi	• Sistolik kan basıncında başlangıca göre >10 mm Hg düşme, ancak diğer iskemi bulgularının eşlik etmemesi • ST segmentinde >3 mm hozitontal veya aşağı eğimli çökme veya belirgin QRS ekseni sapması • Sürekli ventrikül taşikardisi dışındaki ritm bozuklukları: multifokal ventriküler erken atımlar, triplet şeklinde gelen ventriküler erken atımlar, supraventriküler taşikardi, kalp blokları veya bradiaritmiler • Yorgunluk, dispne, wheezing, bacaklarda kramp ve kladikasyo • Ventiküler taşikardiden ayırt edilemeyen dal blokları veya intraventriküler ileti gecikmesi • Artan angina pektoris • Hipertansif yanıt (>250/115 mmHg)

2.2. HİPERTANSİYON

2.2.1 TANIM VE SINIFLANDIRMA

Hipertansiyon, erişkin (>18 yaş) popülasyona ait hastalarda klinikte yapılan ölçüm sonucu sistolik kan basıncının ≥140 mm Hg, diyastolik kan basıncının ise ≥90 mm Hg olması olarak tanımlanmıştır. Sistolik kan basıncının yüksekliği özellikle önemli olup çoğu hastada tanıda esastır. Çocuk ve ergenlerde ise bu tanımlama geçerli olmayıp, gelişim persentil verilerine dayalı kriterler dikkate alınmaktadır (2).

Etyolojik olarak sınıflandırıldığında, hipertansiyonu olan hastaların yaklaşık %95'inde primer (esansiyel) hipertansiyon mevcut olup ancak %5'inde parankimal renal hastalık, renal arter stenozu, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi nedenlere bağlı sekonder hipertansiyon izlenmektedir.

Klinikte ölçülen kan basıncı değerlerine göre yapılan sınıflandırma Tablo 2-11'da gösterilmektedir (2).

Tablo 2-11: Hipertansiyon sınıflandırması (2).

Kategori	**Sistolik**	**ve**	**Diyastolik**
Optimal	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek Normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre 1 Hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 Hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
Evre 3 Hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole Sistolik Hipertansiyon	≥140	ve	<90

2.2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Hipertansiyon, çağımızın en yaygın izlenen kronik hastalıklarından biridir. Hipertansiyona bağlı komplikasyonlar oldukça sık izlenmekte olup, kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin ise %51'inden sorumludur. Ülkeler arasında farklılıklar olsa da erişkinde hipertansiyon prevalansı ortalama %35-45 civarında olduğu bildirilmekte olup her geçen gün bu sayı artmaktadır. Hipertansiyon prevalansının artmasının en önemli nedenleri arasında toplumlarda yaşlı popülasyonun artışı, obezitenin artışı ve diyette tüketilen tuz miktarının fazlalığı olduğu düşünülmektedir (59, 60).

Ülkemizde ise erişkin popülasyona yönelik birçok epidemiyolojik çalışmalar yapılmış olup, bunlar arasında 1990 yılında yapılmış olan TEKHARF çalışması sonuçları günümüze kadar uzanan önemli bir çalışmadır. Bu çalışmaya göre hipertansiyon prevalansı %31.8 (kadınlarda %36.1, erkeklerde %27.5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21.4 (>65 yaşta %43.3) olarak belirlenmiştir. Hipertansiyon tanısı alan erkek hastaların %38.5'i, kadınların ise %54.6'sı ilaç tedavisi uyguladıklarını bildirmiş olup, kan basıncı kontrolü sağlananlar ise erkeklerde %34.6 iken, kadınlarda %24.2 düzeyinde kaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda taranan kişilerin %32.2'sinin ise daha önce hiç kan basıncı ölçümü yaptırmadığı tespit edilmiştir (61-63).

2.2.3 TANISAL VE KLİNİK YAKLAŞIM

Hipertansiyonu olan bir hastaya klinik yaklaşım sırasında yapılması gerekenler başlıca hipertansiyon tanısının doğrulanması, sekonder hipertansiyon nedenlerinin ekarte edilmesi, kardiyovasküler risk, organ hasarı ve eşlik eden diğer hastalıkların araştırılmasıdır. Bu incelemelerin bazıları tüm hastalarda uygulanırken, bazıları ise sadece belirli hasta gruplarında gerekir.

Klinik muayene sırasında muayeneye başvuran her hastanın kan basıncı ölçülmeli ve en az 30 saniye süreyle nabzı sayılmalıdır. Bunun yanında hastanın risk faktörlerini belirlemek ve sekonder hipertansiyon nedenlerini araştırmak için mutlaka ayrıntılı tıbbi anamnez, fizik muayene ve gerekli laboratuar incelemeleri yapılmalıdır (2).

Hekim tarafından, klasik oskültatuar yöntemle veya otomatik ya da elektronik uygun manşonlu tansiyon ölçüm aletleri kullanılarak koldan ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede hastanın her iki kolundan ölçüm yapılması ve eğer ölçümler arası fark olması durumunda ölçümlerin tekrarlanması önemlidir. Ölçüm öncesi hastanın

en az 5 dakika oturur pozisyonda dinlenmesi, ölçüm sırasında avuç açık ve kol kalp hizasında ve 2 dakika arayla en az iki ölçüm yapılarak ölçümlerin ortalamasının alınması kan basıncı ölçümünde dikkat edilmesi gereken hususlardır.

Günümüzde son kılavuzlara göre hipertansiyon açısından araştırılan hastalarda tek bir ofis kan basıncı ölçümünün baz alınmaması, mutlaka tanının evde kan basıncı ölçümü veya ambulatuar kan basıncı ölçümleri ile desteklenmesi önerilmektedir. Bu süreçte ölçülen kan basıncı Evre 1 düzeyinde olan hastalar 2-4 hafta içerisinde, Evre 2 düzeyinde olan hastalar ise en geç 1-2 hafta içerisinde tekrar muayeneye çağırılmalıdır. Evre 3 hipertansiyon veya hedef organ hasarı saptanan hastalarda ise tedavi hemen başlanmalı ve tansiyon kontrolü sağlanmalıdır. (1, 2).

Evde Kan Basıncı Ölçümü

Ofis kan basıncı ölçümü sonucu hipertansiyon şüphesi olan hastalarda evde kan basıncı ölçümü yapılması, tanı için önemli bir yöntemdir. Bu ölçümde gerekli olan kol için uygun manşonlu mekanik veya elektronik tansiyon ölçüm aleti ile en az 5 gün (tercihen 7 gün) süreyle sabah ve akşam günde iki defa tansiyonun ölçülüp kaydedilmesidir. Evde kan basıncı ölçümü yaparak hastalara ölçüm sırasında mutlaka standart önlemlere dikkat edilmesi gerektiği anlatılmalıdır.

Beyaz önlük etkisi veya maskeli hipertansiyon şüphesi olan hastalarda evde kan basıncı ölçümleri özellikle istenmelidir. Evde kan basıncı değerlerinin ortalama ≥135/85 mm Hg olması durumunda hipertansiyon düşünülmelidir. Evde kan basıncı ölçümleri daha uzun periyotlarda ölçüm yapmaya olanak tanıması, günler arasındaki kan basıncı değişkenliğini göstermesi ve ucuz maliyetli olması bakımından avantajlıdır. Ancak hastalar tarafından bildirilen kan basıncı değerlerinin güvenilirliğinin düşük olması, günlük aktiviteler sırasında ve uykudayken kan basıncı ölçümünün yapılamaması gibi nedenlerle ambulatuar kan basıncı ölçümü ile kıyaslandığında dezavantajları mevcuttur (2, 64).

Ambulatuar Kan Basıncı Ölçümü

Özel bir cihazın hasta üzerinde en az 24 saat süreyle taşınarak günlük aktivite ve uyku sırasında kan basıncı ölçümlerinin yapılması ve kayıt altına alınması, hipertansiyon tanısında ve takibinde kullanılan ideal bir yöntemdir. Bu ölçüm için en sık kullanılan cihazlar, 1962'de Norman J. Holter tarafından geliştirilip klinik kullanıma sunulan ve geliştiricisinin adıyla anılan Holter cihazlarıdır. Hipertansiyon şüphesi olan

her hastada imkanlar el veriyorsa yapılmalıdır. Ancak eğer imkanlar kısıtlı ise muayene sırasında ve evde ölçülen kan basınçları arasında uyumsuzluk olması, dipping (normalde uykuda kan basıncının düşmesi) varlığının araştırılması, noktürnal hipertansiyon şüphesi, gündüz ve gece kan basıncı değişkenliğinin tespiti gibi özel nedenlerle ambulatuar kan basıncı ölçümü yapılabilir. Bu ölçüm yönteminin avantajları, ölçümlerin cihaz tarafından düzenli kaydedilmesinden dolayı daha objektif veri sağlaması, gece ve gündüz kan basıncı farklılıklarını göstermesi ve özellikle noktürnal hipertansiyonun ekartasyonunu sağlaması sayılabilir (65).

Ambulatuar kan basıncı ölçümünün prognostik önemini gösteren birçok araştırma yapılmış ve hipertansiyona bağlı izlenen sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima media kalınlığı ve diğer hedef organ hasarlarının tespitinde ofis kan basıncı ölçümüne göre daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (66, 67). Ayrıca yine yapılan bazı araştırmalara göre gece ölçülen kan basıncı değerlerinin, gündüz kan basıncı değerlerine oranla kardiyovasküler riskin öngörülmesi açısından daha duyarlı olduğu ve gece kan basıncı değerleri fizyolojik olarak düşmeyen (dipping izlenmeyen) hastalarda riskin daha yüksek olduğu saptanmıştır (68, 69).

Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon eşik değerleri Tablo 2-12'de gösterilmektedir (2).

Tablo 2-12: Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı (2).

Kategori	**Sistolik KB (mm Hg)**		**Diyastolik KB (mm Hg)**
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuar KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥85
Gece (veya uyurken)	≥120	ve/veya	≥70
24 saatlik ortalama	≥130	ve/veya	≥80
Evde KB	≥135	ve/veya	≥85

Beyaz Önlük (İzole Ofis) Hipertansiyonu

Beyaz önlük hipertansiyonu, kan basıncının tekrarlayan vizitlerde ofiste yüksek iken, ofis dışında gerek ambulatuar kan basıncı ölçümlerinde gerekse evde kan basıncı takibinde normal olması durumunu ifade eder. Toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %13 civarında olup, yaş, kadın cinsiyet ve sigara kullanmama ile ilişkilidir. Beyaz önlük hipertansiyonu izlenen kişilerin gerçek normotansif kişilerle eşit olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği halen tartışmalıdır. Ancak normotansif kişilerle karşılaştırıldığında bu hastalarda ofis dışı kan basıncı daha yüksek, sol ventrikül hipertrofisi (SVH) gibi klinik belirti göstermeyen hedef organ hasarları daha sık, metabolik risk faktörleri ve uzun vadede diyabet ve hipertansiyon gelişme riski daha fazla bulumuştur (70, 71).

Maskeli (İzole Ambulatuar) Hipertansiyon

Kan basıncı düzeylerinin ofiste normal olup, tıbbi ortam dışında anormal düzeyde yüksek olması durumu maskeli hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Toplumda görülme sıklığı beyaz önlük hipertansiyonu ile benzer olup yaklaşık olarak %13 civarındadır. Genç yaş, erkek cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel aktivite, egzersiz ilişkili hipertansiyon, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve ailede hipertansiyon öyküsü gibi birçok faktör maskeli hipertansiyon görülme sıklığını artırmaktadır.

Kardiyovasküler olay insidansının gerçek normotansif kişilere oranla iki kat daha fazla görülmesi, genellikle ofis ölçümlerinde tespit edilememesi nedeniyle hastaların geç tanı ve tedavi almaları sonucu olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda maskeli hipertansiyon, özellikle gece kan basıncı artışı oluyorsa daha yüksek nefropati riskiyle ilişkilidir (72-74).

Laboratuar Tetkikleri

Hipertansiyon tanısı sırasında hangi laboratuar tetkiklerin öncelikli olduğuna dair fikir birliği olmamakla birlikte, sekonder hipertansiyon ve hedef organ hasarını araştırmak ve kardiyovasküler riski değerlendirmek amacıyla her hastada temel bazı laboratuar tetkiklerin yapılması gereklidir. Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, açlık kan glukozu, rutin biyokimya ve elektrolit değerleri, lipit profili, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFR), elektrokardiyografi ve ekokardiyografi hipertansiyon tanısında rutin olarak istenebilecek tetkiklerden bazılarıdır.

2.2.4. EGZERSİZ İLİŞKİLİ HİPERTANSİYON

Egzersiz sırasında kan basıncının artışı fizyolojiktir. Özellikle sistolik kan basıncı artışı, diyastolik kan basıncına oranla daha fazla artar. Ancak bazı hastalarda egzersiz sırasında kan basıncı rölatif olarak çok daha yüksek değerlere ulaşabilir. Bu durum, egzersiz ilişkili hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma uyan herhangi bir tansiyon eşik değeri konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, yapılan birçok çalışma sonucu erkeklerde ≥210 mm Hg, kadınlarda ise ≥190 mm Hg sistolik kan basıncı değerleri egzersiz hipertansiyonu olarak genel kabul görmüştür (5, 76).

Egzersiz ilişkili hipertansiyon (EİH) ile ilgili yapılan birçok çalışmada, egzersiz sırasında kan basıncındaki bu aşırı artışın istirahat kan basıncı değerlerinden bağımsız olarak normotansif kişilerde hipertansiyon gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (5, 6). Ayrıca EİH izlenen hastalarda yine istirahat kan basıncı değerlerinden bağımsız olarak hedef organ hasarı, kardiyovasküler olay ve mortalitede artış daha fazla izlenmiştir. EİH ile maskeli (izole ambulatuar) hipertansiyon arasındaki ilişki nedeniyle, hastalarda EİH saptanması ambulatuar kan basıncı ölçümü için bir endikasyon olarak kabul edilmektedir (75).

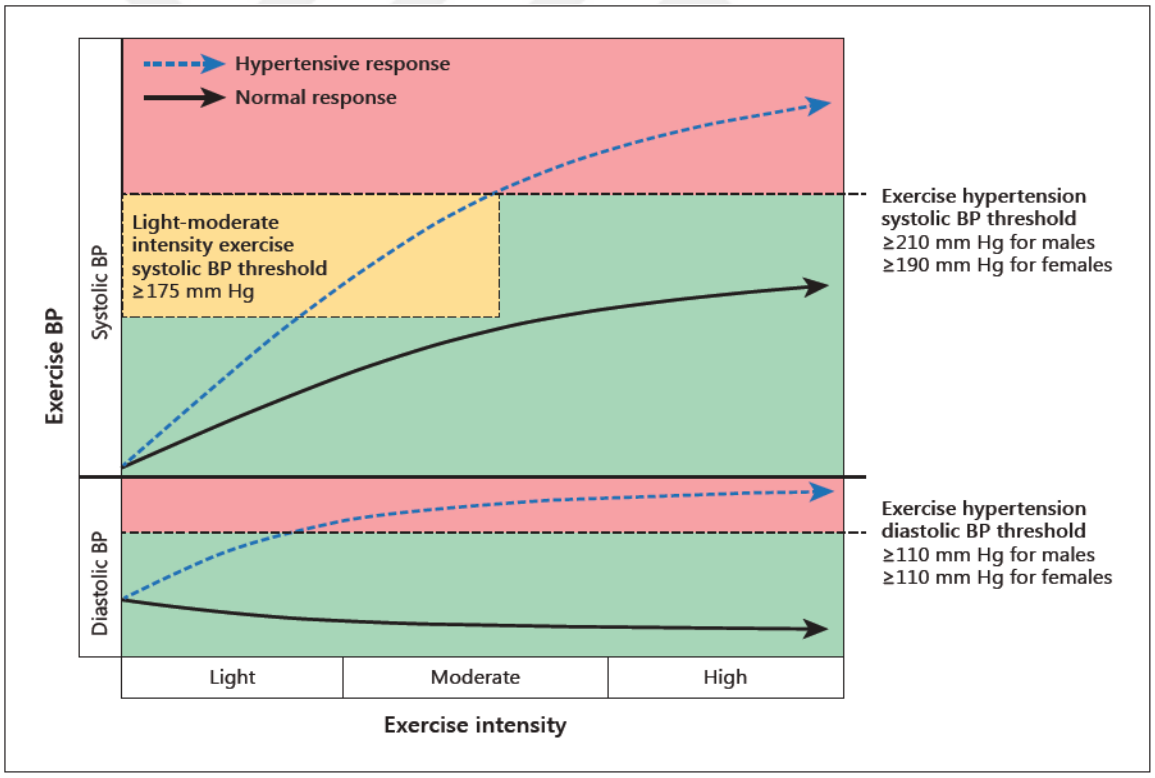
Günümüz klinik pratiğinde egzersiz testi sırasında izlenen hipertansif yanıt, klinik olarak istirahatte izlenen hipertansiyon kadar önemsenmese de, gerek prognostik açıdan gerekse de zayıf tansiyon kontrolünü göstermesi bakımından oldukça önem verilmesi gereken bir durumdur. EİH'un kesin oluşum mekanizması henüz net olmamakla birlikte, yapılan birçok çalışmada büyük arterlerin sertliği, artmış periferik direnç, nörodolaşım sistemi ve metabolik düzensizlikler gibi birçok faktörün bir araya gelmesi ile oluştuğu düşünülmektedir (76).

Egzersizde Normal Fizyolojik Yanıt

Dinamik egzersiz aktivitesinde (koşu veya bisiklete binme) fizyolojik olarak aktif çalışan kasların artmış metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için artan kan akımı ve bu kan akımını desteklemek için arteriyollerin vazodilatasyonu sonucu sistemik vasküler direncin azalması izlenmektedir. Bu kan akımı ihtiyacını karşılamak için ise sempatik aktivite ile birlikte kalp hızı ve kardiyak debi de artmaktadır. Normalde periferik vasküler direncin azalması kan basıncını azaltma yönünde etkiye sahip iken, kardiyak debinin artışı daha fazla olduğu için fiziksel aktivite sırasında ortalama kan basıncı fizyolojik olarak artar. Egzersiz testinde egzersizin miktarı artırıldıkça sistolik kan basıncı artışı korelasyon gösterirken, diyastolik kan basıncında rölatif olarak fazla artış izlenmemektedir (77).

Egzersiz İlişkili Hipertansiyonun Eşik Değeri ve Prevalansı

EİH ile ilgili eşik değer üzerinde henüz kesinleşmiş bir konsensüs sağlanamasa da, yapılan bazı araştırmalarda egzersiz hipertansiyonu için eşik değer (egzersiz yapmış olan yaş ve cinsiyete göre sınıflandırılmış sağlıklı erişkin grupta ≥90. persentil ve üzeri), erkeklerde ≥210 mm Hg, kadınlarda ise ≥190 mm Hg olarak belirlenmiştir. Egzersiz sırasında diyastolik kan basıncı artışı çok beklenen bir durum olmasa da, erkeklerde ve kadınlarda diyastolde ≥110 mm Hg ve üzeri artış tanıma eklenmiştir (78). EİH, egzersiz testi sonrası görülebildiği gibi testin sonunda toparlanma fazında da ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada egzersizin hafif-orta derece iş yükü olan evrelerinde (erken dönemde) sistolik kan basıncı ≥175 mm Hg ve üzerinde olan hastalarda, artmış kardiyovasküler risk ile ilişki tespit edilmiştir (79, 80).



Şekil 2-2: Dinamik egzersize normotansif ve hipertansif yanıt. Egzersizin hafif, orta ve ağır yoğunluktaki evrelerinde sistolik ve diyastolik tansiyon yanıtları gösterilmektedir. Hipertansif yanıtı gösteren kesikli çizgi iken, diğeri normotansif yanıtı göstermektedir. Hafif-orta yoğunlukta sistolik kan basıncı ≥175 mm Hg üzeri olan hastalardaki artmış kardiyovasküler risk ise ayrıca belirtilmiştir (Schultz et al. 79).

EİH prevalansı çalışmalarda farklılıklar gösterse de, çeşitli yaş, cinsiyet ve etnik kökenlerden sağlıklı erişkin gruplar incelendiğinde ortalama %3-4 olarak tespit edilmiştir (5). Ancak diyabetik hastaların araştırıldığı çalışmalarda, diyabet tanısı almış genç erişkin kadın ve erkeklerde ilginç bir şekilde bu oran %18'e, orta yaş grupta ise %40 civarına kadar yükseldiği izlenmektedir (81, 82). Yine birçok çalışmaya göre maskeli hipertansiyon tanısı almış olan hastaların arasında %40 ile %58 oranında EİH tespit edilmiştir (83, 84). Ayrıca yine başka bir çalışmada EİH tespit edilen hastalarda istirahat kan basıncı, egzersiz testinde normotansif yanıt izlenen hastalara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu durumda EİH olan hastalarda istirahat tansiyon değerlerinin ''yüksek normal veya prehipertansiyon'' sınıfında (130/85 ile 139/89 arası) olma ihtimali daha fazladır (85). Sonuç olarak EİH, esansiyel hipertansiyonun erken dönem bir göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ek olarak yine yapılan birçok çalışmada egzersiz ilişkili hipertansiyonun ileri yaş (78, 86), erkek cinsiyet (78), kondisyon yetersizliği (85, 86) ve mevsimsel değişiklikler ile ilişkili (soğuk havalarda daha sık) olduğu gösterilmiştir (87, 88).

Egzersiz İlişkili Hipertansiyonun Prognostik Değeri

EİH'un gelecekte esansiyel hipertansiyonun bir göstergesi olabileceğini gösteren birçok çalışma mevcut olsa da, bu çalışmalarda EİH'un tanımlanması, araştırma kapsamına alınan hastaların farklılıkları ve kullanılan kriterlerin farklı olmaları nedeniyle birçok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak çalışmaların bir çoğunda elde edilen bulgulara göre EİH saptanan hastaların istirahat kan basınçlarının normotansif hastalara göre daha yüksek olduğu (prehipertansiyon düzeyinde), bu hastaların prospektif takiplerinde hipertansiyon ve kardiyovasküler olay insidansının yine normotansif hastalara göre belirgin olarak arttığı saptanmıştır (89-91).

EİH ile hipertansif hastalarda hedef organ hasarı arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmanın sonucunda SVH saptanan hastalarda egzersiz hipertansiyonu ile normotansif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (92). Ancak buna rağmen yapılan birçok çalışmada sol ventrikül kitle indeksi ve rölatif duvar kalınlığı artışı ile EİH arasında anlamlı ilişkiler saptanmıştır. Özellikle geniş çaplı yapılan bir kohort çalışmasında egzersize hipertansif yanıt veren hastalarda normotansif yanıt verenlere oranla SVH prevalansı %67 olarak hesaplanmış, sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ise %10 daha fazla saptanmıştır (93). Artmış SVKİ ile fatal kardiyak aritmiler arasında ilişki olduğu göz önüne alındığında, bu çalışmalardan elde edilen bulgular EİH'un prognozu açısından önemlidir (94, 95).

Klinik ölçümlerde kan basıncı değerleri normal olduğu halde, ambulatuar kan basıncı değerleri yüksek olması maskeli hipertansiyon (MH) olarak tanımlanmış olup, yapılan birçok çalışmada MH ile EİH arasında %58'e varan oranda oldukça yüksek anlamlı ilişki saptanmıştır (79, 83, 84). Maskeli hipertansiyon hastalarındaki artmış kardiyovasküler olay ve mortalite insidansı göz önüne alındığında, EİH izlenen hastalarda normotansif hastalara oranla daha fazla kardiyovasküler olay ve mortalite olabileceği düşünülmektedir. Yine de bu alanda daha fazla geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (76).

Egzersiz İlişkili Hipertansiyon Etyoloji ve Patofizyolojisi

EİH, esansiyel hipertansiyonun bir öncüsü olarak kabul edildiğinden gerek etyolojisinde rol oynayan faktörler gerek oluşum mekanizması bakımından birbirine benzerdir. İleri yaş, erkek cinsiyet, kondisyon yetersizliği ve mevsimsel faktörler EİH görülme sıklığını artırdığı bilinmekle beraber, sigara, hiperlipidemi, obezite, insülin direnci, diyabetes mellitus gibi durumlarda da EİH riski oldukça yüksektir (96-98).

Egzersiz sırasında fizyolojik olarak sistemik vasküler direnç azalır. Ancak sistemik vasküler direncin patolojik olarak artışı, istirahat veya egzersiz kan basıncı değerlerinden bağımsız olarak gelecekte kardiyovasküler olayların görülmesinin en güçlü belirleyici faktörüdür. Anormal endotel bağımlı vazodilatasyon ve buna bağlı endotel disfonksiyonu da, bu duruma katkıda bulunan nedenlerden biridir (99, 100). Vücutta salınan nitrik oksidin egzersiz sırasında vasküler direnç üzerine etkisi, istirahat haline göre daha sınırlıdır (101). Bu da egzersiz kan basıncını artıran daha başka faktörler olduğunu göstermektedir. Özellikle bazı çalışmalarda C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyon faktörlerinin egzersizde sistolik kan basıncı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (102).

Vücudumuzda tansiyonu kontrol eden nörodolaşım kontrol mekanizması mevcuttur. Hem mekanoreseptörler hem de kemoreseptörler, sempatik sinir sisteminin aktivasyonu veya inaktivasyonu ile tansiyon kontrolünü sağlayan önemli yapılardır. Sağlıklı kişilerde egzersiz sırasında sempatik vazokonstriksiyonu sınırlayan ve böylece aktif kaslara kan akımının devamlılığını sağlayan fonksiyonel sempatolizis denilen koruyucu bir mekanizma mevcuttur. Ancak bu mekanizmanın bozulması ile sempatik etkiye bağlı periferik vazokonstrüksiyonda artış ve bunun sonucunda da egzersiz sırasında anormal hipertansif yanıt izlenmektedir (104, 105).

İlerleyen yaş ve çeşitli hastalıklara bağlı büyük arterlerin kompliyansında azalma meydana gelmektedir. Artmış arteryal sertlik, esansiyel hipertansiyonda olduğu gibi aynı zamanda EİH oluşumuna da katkıda bulunan mekanizmalardan biridir. Ayrıca egzersizin kendisi de, brakiyal arterde damar sertliğine neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (103). Dolayısıyla egzersiz sırasında artan kardiyak debiye ek olarak vasküler sertlikte de artış, totalde sistolik kan basıncının artışına neden olmaktadır.

Egzersiz Hipertansiyonunda Tedavi

EİH'da tedavi konusunda çeşitli fikirler mevcut olsa da, en sık önerilen hastalarda yaşam tarzı değişiklikleridir. Sigaranın bırakılması, aşırı alkol tüketiminden kaçınılması, kilo verilmesi, tuz tüketiminin azaltılması ve hareketli yaşam gibi öneriler bunlardan bazılarıdır. Yaşam tarzı değişikliklerinin EİH üzerine etkisi ile ilgili değişik çalışmalar mevcut olup; özellikle bu konuda yapılmış olan çalışmalardan birinde Tip 2 diyabet hastalarında 1 yıllık takip sonunda yaşam tarzı değişikliği (diyet ve egzersiz) uygulananlarda uygulanmayanlara göre EİH görülme sıklığının azaldığı izlenmiştir. Ancak bazalde EİH saptanmış olan hastalarda ise bu oranın çok değişmediği saptanmıştır (106). Bunun nedeni olarak bu hastalarda daha uzun süreli yaşam tarzı değişikliğine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

EİH'da ilaç tedavisi konusunda henüz bir konsensüs oluşturulamamıştır. Ancak bazı çalışmalarda beta blokör etkili ilaçların EİH üzerine oldukça etkili olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir (107). Başka bir çalışmada ise EİH mekanizmasında anjiotensin-2 hormununun etkisi olduğu gösterilmiş ve bu nedenle ACE inhibitörleri ve ARB grubu ilaçların daha etkili olduğu düşünülmüştür (108). Bütün bu çalışmalardan farklı olarak yine yapılan başka bir uzun dönem (>10 yıl) araştırma sonucu elde edilen bulgulara göre gerek istirahat kan basıncı kontrolünün sağlanmasında gerek EİH tedavisinde ilaç grupları arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (109).

Sonuç olarak EİH, kardiyovasküler olay ve mortalite ile ilişkili oldukça sık görülen bir klinik durumdur. Dolayısıyla yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaç tedavisinin uygulanması konusunda erken adım atılması, hastalarda esansiyel hipertansiyon gelişmesini önleyici ve prognozu iyileştirici etkiye sahip olabilir.

2.2.5 HİPERTANSİYONUN ETYOPATOGENEZİ

Etyoloji

Hipertansiyon, etyolojik sınıflandırmaya göre genel olarak primer (esansiyel veya idiyopatik) ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık %95'i) esansiyel grubu oluştururken, %5 kadarını ise nedeni bilinen faktörlere bağlı sekonder hipertansiyon oluşturmaktadır (Tablo 2-13). Sekonder hipertansiyon, sıklıkla 20 yaş altı ve 50 yaş üstü hastalarda izlenmektedir (111).

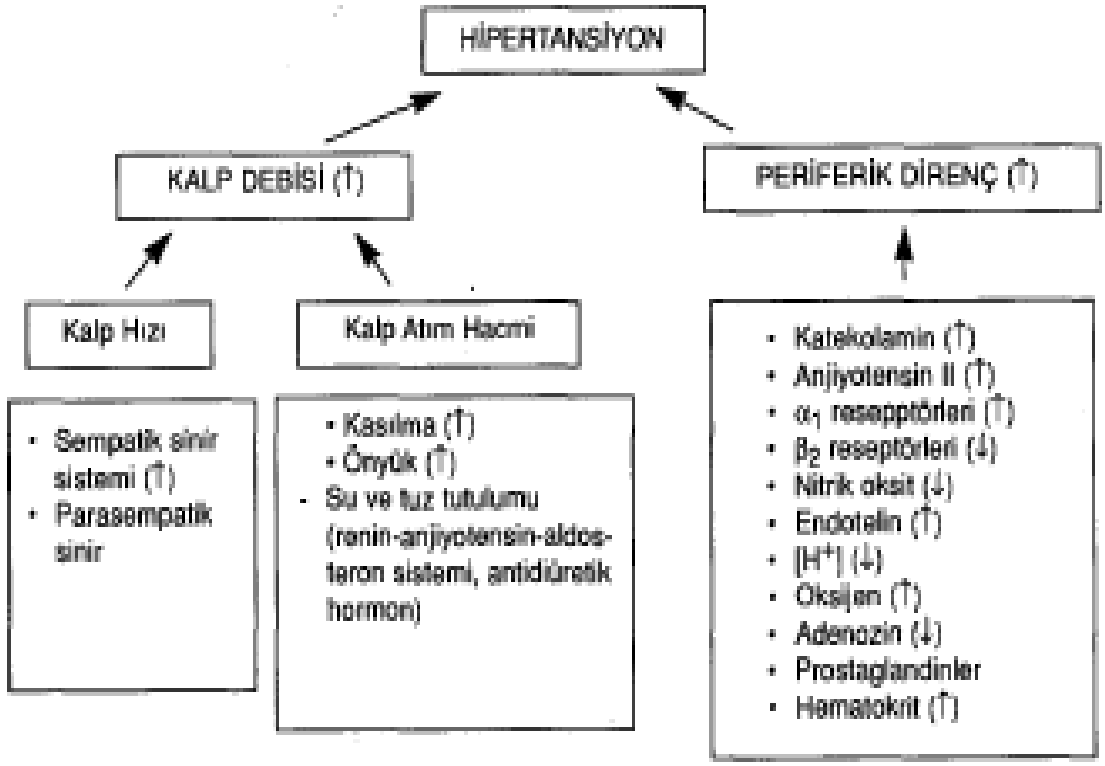
Tablo 2-13: Hipertansiyon nedenleri ve sıklığı (111).

Hipertansiyon Tipi	**Görülme Sıklığı**
Primer Hipertansiyon	%95
Sekonder Hipertansiyon •Kronik bobrek hastalığı •Renovaskuler hastalık •Aort koarktasyonu •Primer aldosteronizm •Cushing sendromu •Feokromasitoma •Oral kontraseptif kullanımı •Uyku apnesi (genellikle obstrüktif)	%5

Fizyopatoloji

Vücutta kan basıncını kontrol eden ve birbiriyle ilişki içerisinde olan birçok faktör vardır. Özellikle genetik olarak hipertansiyona eğilimli bir bireyde insülin direnci, sempatik sistem aktivasyonu ve tuz duyarlılığı arasında anlamlı birliktelik gözlenmiştir. Dolayısıyla hipertansiyon, hem genetik hem de çevresel faktörlerin oluşturduğu multifaktöryel bir hastalıktır (27).

Arteryal kan basıncının oluşum mekanizmasında iki temel faktör önemlidir: kalp debisi ve periferik vasküler direnç. Bu iki faktörün artışı veya azalışına göre vücutta kan basıncı değeri değişmektedir (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Kan basıncı oluşumunu etkiyelen faktörler (27)

Arteryal kan basıncı, kalp debisi ve periferik vasküler direnç, (**Kan basıncı = Kalp debisi x Periferik direnç**) şeklinde formülize edilebilir. Kardiyak debi ise (**Kalp debisi = Atım volümü x kalp hızı**) olarak hesaplanmaktadır. Dolayısıyla kalp debisi ve periferik vasküler direnci artıran bütün faktörler, aynı zamanda kan basıncını da artırarak hipertansiyon oluşumuna neden olabilirler.

Hipertansiyonun başlangıç dönemlerinde kalp debisi, kalp hızı, sol ventrikül kontraktilitesi ve periferik vasküler dirençte artma görülür. Bu dönemde hastada hiperkinetik hemodinami izlenmektedir. Hipertansiyon tedavi edilmediğinde ilerleyen yıllarda periferik vasküler dirençte artış daha fazla olmakta ve kalp debisinde ise azalma oluşmaktadır. Böylece hastalarda hipertansif kalp hastalığı ve komplikasyonları ortaya çıkmaktadır (110, 112).

Esansiyel hipertansiyonun fizyopatolojisinde sempatik aktivasyon, vasküler hipertrofi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ve endotel disfonksiyonu önemli yer tutmaktadır.

•Sempatik Aktivasyon:

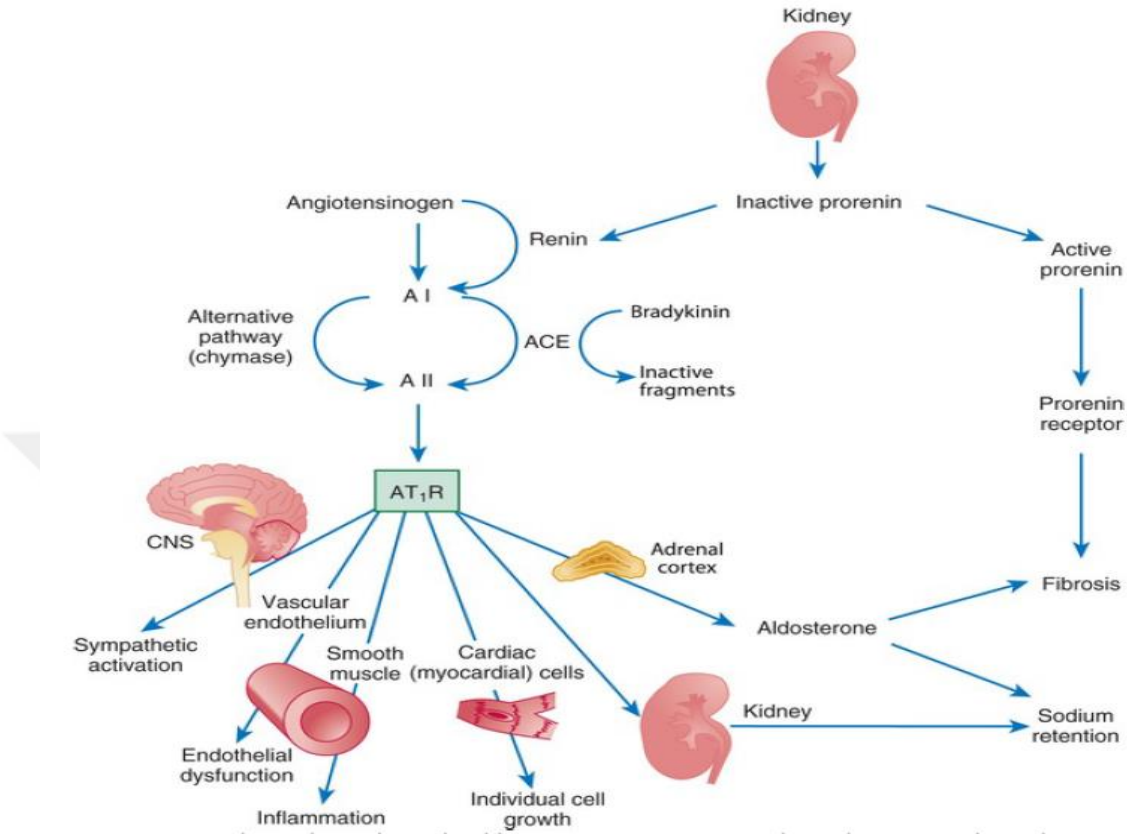
Sempatik sinir sistemi, hem normotansif hem de hipertansif hastalarda kan basıncının artışını sağlayan önemli bir mekanizmadır. Özellikle egzersiz sonrası kan basıncının artışından primer sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hipertansif hastalarda, dolaşımdaki katekolamin düzeylerinde artma, kaslarda sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış, daha yüksek kalp atım hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı vasküler reaktivitede artma sonucu kan basıncı yükselme eğilimindedir (113). Özellikle sabah saatlerinde sık izlenen kardiyovasküler mortalite ile morbidite artışında sempatik aktivasyonun rolü olduğu düşünülmektedir (114).

•Vasküler Hipertrofi:

Hipertansiyonun kontrol altına alınamadığı hastalarda ilerleyen zamanlarda vasküler reaktivite gelişir. Bu genellikle endotel üzerine uzun süreli stres sonucu vasküler yapıların gösterdiği bir kompansasyon mekanizmasına bağlı olmaktadır. Kronik hipertansiyonda küçük arterlerde ve arteriyollerde intimal kalınlaşmayla birlikte damar mediyal kesit çapı aynı kalırken (ötropik remodeling), büyük arterlerde hem intimal kalınlaşma hem de mediyal kesit çapı artışı (hipertrofik remodeling) izlenmektedir. Bu durum sonucu vasküler kompliyans azalır ve periferik direnç artar, dolayısıyla kan basıncı da artar (115).

• Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi:

Renin-Anjiotensin Aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu, hipertansiyon oluşumuna neden olan en önemli mekanizmalardan biridir. Renin, böbreklerde aferent arteriyol duvarında yer alan jukstaglomerüler hücrelerden salgılanır. Aferent arteriyollerde basıncın azalması, makula densada sodyum konsantrasyonunun düşmesi ve renal sempatik sistemin aktivasyonu sonucu salınımı artan renin, anjiotensinojen hormonunu anjiotensin-1'e dönüştürür. Anjiotensin-1'i anjiotensin-2 hormonuna katalize eden hormon ise anjiotensin dönüştürücü enzim (Angiotensin Converting Enzyme- ACE) olup, ağırlıklı akciğerlerde olmak üzere tüm vücutta vasküler düzeyde bulunmaktadır. Hipertansiyondan asıl sorumlu olan hormon ise anjiotensin-2'dir. ACE enzimi gibi görev yapan ve anjiotensin-1'i anjiotensin-2'ye dönüştüren diğer bir enzim ise ağırlıkla kalpte bulunan kimaz enzimdir (110).



Şekil 2-4: Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS). A I, anjiotensin I; A II, anjiotensin II; ACE, angiotensin dönüştürücü enzim; AT_1R, anjiotensin tip 1 reseptörü; CNS, santral sinir sistemi (110) (*Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, 2018)

Sistemin son ürünü olan anjiyotensin II hücre zarında iki tip reseptöre bağlanarak etkisi gösterir: Anjiyotensin tip 1 (AT_1) ve anjiotensin tip 2 (AT_2) reseptörleri. AT_1, anjiyotensin 2'nin bilinen tüm etkilerini oluşturan reseptördür. AT_2 ise vazodilatasyon, hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve apoptozun indüklenmesi gibi AT_1'in tam tersi etkilerden sorumludur. Anjiotensin-2'nin etkileri genel olarak Tablo 2-14'te gösterilmektedir (27).

Tablo 2-14: Anjiotensin-2'nin kan basıncı üzerine etkileri (27).
• Böbrekler ve ince bağırsaklarda sodyum ve su geri emilimi • Adrenal kortekste aldosteron salınımının indüklenmesi ile distal nefronlarda su ve tuz tutulumu • Damar düz kaslarında vazokonstrüksiyon ve hipertrofi • Endotelin salınımında artış • Plazminojen aktivatör inhibitor düzeyinde artış • Damar duvarında serbest radikal oluşumunun artması • Merkezi sinir sisteminde susuzluk hissi oluşumu • Vazopressin salınmasının artması • Sempatik sinir sisteminin uyarılması • Kalp kontraktilitesinde artış • Hücre proliferasyonu ve miyokard hipertrofisinin artması

• **Endoteliyal Hücre Disfonksiyonu:**

Damar endotel yapısının bozulması ve endotel disfonksiyonu, hipertansiyonun gelişimine neden olan önemli bir mekanizmadır. Endotel disfonksiyonu sonucunda vazodilatatör maddeler (nitrik oksit, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör, prostasiklin) azalırken, vazokonstrüksiyona yola açan maddeler (endotelin-1, anjiotensin-2, tromboksan A_2 ve prostaglandin H_2) ise artma eğilimindedir. Sonuçta vazokonstrüksiyon gelişimi nedeniyle periferik vasküler direnç artar ve kan basıncı yükselir (116). Endotel disfonksiyonu, hem hipertansiyonun bir nedeni hem de kronik hipertansiyonun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Hipertansiyon oluşumuna doğrudan veya dolaylı olarak birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Genetik yatkınlık (aile öyküsü), metabolik sendrom (artmış insülin direnci), diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hiperürisemi, gebelik, sigara ve alkol tüketimi, fiziksel inaktivite, obezite ve uyku apnesi gibi nedenler bunlar arasında sayılabilir.

2.2.6 HİPERTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI

Hipertansiyon, tedavi edilmediğinde veya kontrol altına alınamadığında orta ve uzun dönemde hastalarda birçok komplikasyonlara yol açmaktadır. Özellikle arteryal sistemde meydana gelen dejeneratif değişiklikler, birçok organda hipertansiyona sekonder olarak hedef organ hasarları oluşumunu tetikleyebilir. Bu organlarda oluşan hasarların tanısı ve tedavisinin erken dönemde yapılması, mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından klinik önem taşımaktadır. Tedavi edilmediği taktirde hipertansif hastaların yaklaşık %50'si koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği, %33'ünde inme ve %10-15'i ise böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilirler (110).

Hipertansiyona bağlı oluşan hedef organ hasarları, göz, beyin, böbrek, kalp ve damarların uygun tekniklerle detaylı bir şekilde değerlendirilmesiyle tespit edilebilirler.

Oftalmik Komplikasyonlar

Fundustaki vasküler değişikliklerin fundoskopi ile muayene edilmesi, hipertansiyona bağlı retinopatiyi ve kontrolsüz hipertansiyonu göstermesi bakımından oldukça değerlidir (117). Fundoskopik muayenede evrelere göre izlenen bulgular Tablo 2-15'te gösterilmektedir (118).

Tablo 2-15: Hipertansiyona bağlı retinopati bulguları (118).

EVRE 1	Fokal veya genel yapıdaki arteriyoler daralma
EVRE 2	Arteriyovenöz boğumlanma olarak izlenen arteriyoler duvar kalınlaşması ve/veya adventisya sklerozu
EVRE 3	Hemoraji ve eksüda ile seyreden küçük vasküler yapıların rüptürü
EVRE 4	Evre 3'e ek olarak papilla ödemi izlenmesi

Serebrovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon, hem iskemik inme hem de intraserebral hemoraji için majör bir risk faktörüdür. Hipertansiyona bağlı ortaya çıkan inmelerin yaklaşık %75'i emboli veya arteriyel tromboza bağlı iskemi sonucu, %25'i intraparankimal kanamaya bağlı olarak ve %5'i ise subaraknoid kanama sonucunda meydana gelmektedir. Hipertansiyona bağlı inmelerden özellikle sistolik hipertansiyon sorumlu olup, inmenin akut dönemlerinde genellikle daha fazla yükselme eğilimindedir. İnmenin akut döneminde kan basıncının hızlı düşürülmesi serebral perfüzyonun bozulmasına neden olabileceğinden, bu kritik dönem boyunca kan basıncının düşürülmesinde dikkatli olunması önerilmektedir (119).

Hipertansiyonun diğer bir serebral komplikasyonu da, özellikle yaşlı hastalarda uzun dönemde ortaya çıkabilen beyinde ak madde tutulumu ve sessiz enfarktüsler ile seyreden klinik tablodur. Bu enfarktüslerin büyük bir bölümü laküner enfarktüsler olup sıklığı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Genellikle asemptomatik seyreden ve kranyal MRG ile insidental olarak tespit edilen bu bulgular, uzun dönemde artan bilişsel bozulma ve demans ile ilişkilendirilmektedir (120, 121).

Renal Komplikasyonlar

Genellikle asemptomatik seyreden ve ancak laboratuar tetkikleri ile tanı konabilen renal disfonksiyon, hipertansiyonun hem gelişiminden sorumlu hem de komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Hipertansiyona bağlı görülen afferent arteriyollerdeki hiyalinizasyon ve skleroz, semptom olarak natriürez ve noktüri ile seyrederken, laboratuar tetkilerinde mikroalbüminüri ile tespit edilebilir. Ayrıca bu hastalarda serum ürik asit seviyeleri de genellikle yüksektir. Hipertansiyon tedavi edilemediğinde veya kontrol altına alınamadığında ise ilerleyen dönemlerde nefrosklerozis ve buna bağlı olarak nefropati derecesi artar ve plazma kreatinin seviyeleri yükselir. Sonuç olarak kronik böbrek yetersizliği gelişir (122).

Bazı çalışmalarda ise hipertansif hastalardaki mikroalbüminüri derecesi ile sol ventrikül hipertrofisi ve karotis aterosklerozunun orantılı olduğu tespit edilmiştir (123).

Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi en sık artıran komplikasyonlar genellikle kardiyak tutuluma bağlı olanlardır. Akut miyokard enfarktüs ve konjestif kalp yetmezliği, özellikle hipertansiyona bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (110).

Koroner arter hastalığı dışında ciddi semptom vermeyen ancak yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin izlenebildiği hedef organ hasarları da mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), hipertansiyona bağlı görülen en tipik kardiyak tutulumlardan birisidir. Hipertansif hastalarda SVH, genellikle artan art yüke bağlı olarak miyokard üzerine düşen stresin artması ve bunun sonucunda miyokard dokusunun kompansasyon mekanizması ile hipertrofiye uğraması ile olur. Konsantrik SVH, hastalarda artan riskin en güçlü habercisidir ve çoğunlukla hipertansiyonun diğer komplikasyonları da (nefropati, karotis aterosklerozu vb.) beraberinde eşlik edebilir (124, 125). SVH tanısı genellikle ekokardiyografi (EKO) ile konulurken bazı hastalarda EKG değişiklikleri ile de tespit edilebilir. Yapılan birçok çalışmada hipertansif hastalarda, etkin antihipertansif tedavi sonucu genel olarak SVH'ın gerilediği, sol ventrikül fonksiyonların düzeldiği ve morbiditenin azaldığı izlenmiştir (126).

Hipertansif hastalarda en erken ve genellikle en sık izlenen bulgu sol ventrikül diyastolik disfonksiyonudur (SDD). SDD tanısı genellikle EKO ile konulur. Bu hastalarda EKO'da E/A oranı daha düşük, ventriküllerin izovolümetrik gevşeme süresi daha uzundur (127). Genellikle hastaların çoğunluğunda asemptomatik olarak seyreden SDD, hipertansiyonun tedavi edilmediği hastalarda EF normal olsa da (korunmuş EF ile kalp yetersizliği) kalp yetersizliği belirtilerine neden olabilir (128). Özellikle bir çalışmada akut hipertansif akciğer ödemi ile seyreden olguların yaklaşık yarısında sistolik disfonksiyon yerine diyastolik disfonksiyonun sorumlu olduğu izlenmiştir (129).

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, azalmış sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı nedeniyle sol atriyum basıncının artması ve buna bağlı olarak da sol atriyum genişlemesi izlenebilir. Sol atriyal genişlemeye bağlı olarak ortaya çıkan aritmiler ve özellikle atriyal fibrilasyon, hipertansif hastalarda inmenin çok sık ve yaygın bir nedenidir (130).

Vasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon, hem büyük arterleri hem de küçük arter ve arteriyolleri yaygın olarak etkileyen bir hastalıktır. Özellikle kan basıncının artışına bağlı olarak damar endotel disfonksiyonu ve intimal kalınlaşmayla seyreden vasküler hipertrofi sıklıkla rastlanan bulgulardır.

Hipertansiyonun büyük arterler üzerine olan etkisi genel olarak genişleme ile seyreder. Özellikle hipertansiyon ile torasik ve abdominal aort genişlemesi arasında yakın ilişki mevcuttur. Aort anevrizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin >1.5 kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Aort anevrizmasının mortalitesi en yüksek komplikasyonu olan aort diseksiyonu ve rüptürü olgularının %70-80'inde hipertansiyon saptanmıştır. Dolayısıyla aort anevrizması olan hastalarda antihipertansif tedavi ve takibi, mortalite ve morbidite açısından önemli yer tutmaktadır (131). Aort anevrizmasının komplikasyonları olan diseksiyon ve rüptürün mortalitesi yüksek olmakla birlikte, tanı konulduğunda genel olarak tedavi acil cerrahi girişimdir.

Hipertansiyonun küçük arter ve arteriyoller üzerindeki komplikasyonları genel olarak asemptomatik seyretmekle beraber, ateroskleroza bağlı olarak koroner arter hastalığı en sık izlenen komplikasyonlardan biridir. Ayrıca karotis arter hastalığı tanısında önemli olan karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, aortik sertliğin ölçümünde kullanılan nabız-dalga hızı, ayak bileği-brakiyal arter indeksi ve brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD), hipertansiyonun vasküler hedef organ hasarlarının tespitinde kullanılan diğer yöntem ve parametrelerdir (2).

2.2.7. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI (KİMK) VE BRAKİYAL ARTER ENDOTEL FONKSİYONU (FMD) ÖLÇÜMÜ

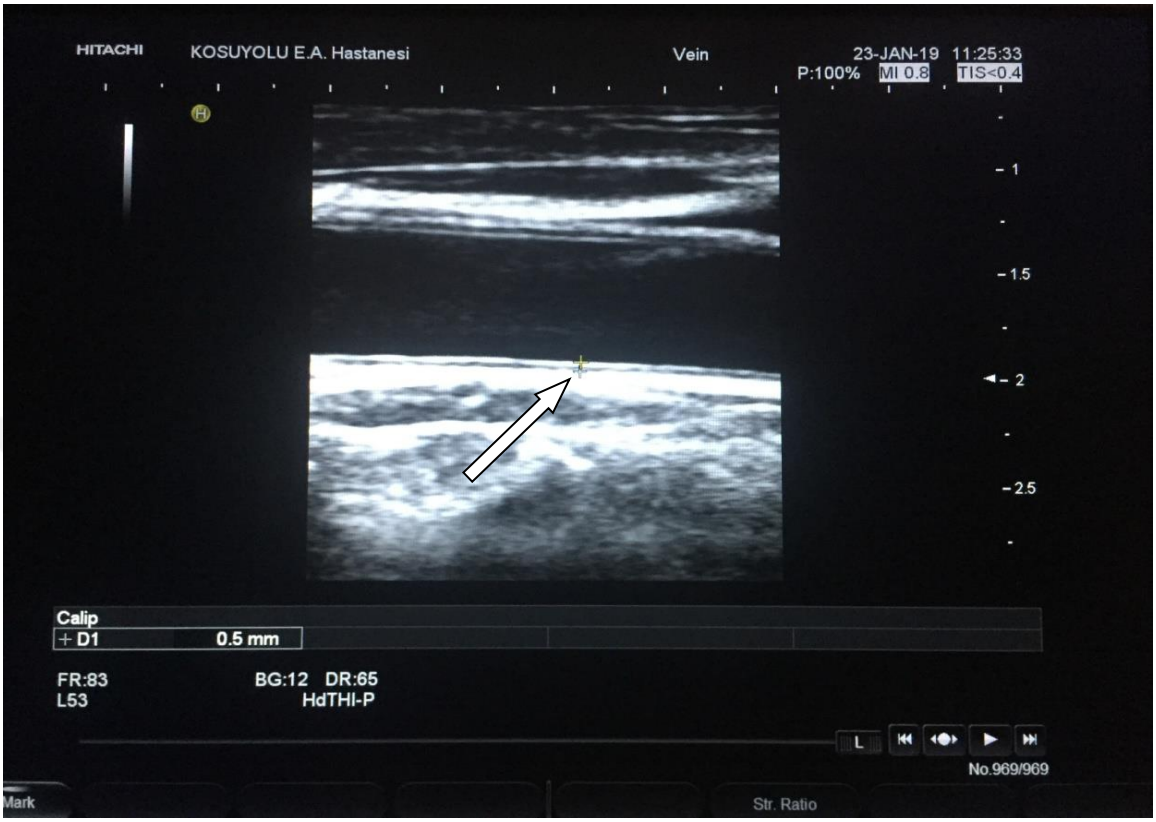
Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD) ölçümü, hipertansiyonun vasküler komplikasyonları ve hedef organ hasarlarının tespitinde kullanılan ve prognoz açısından prediktif değerlere sahip parametrelerdir (132).

Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK) Ölçümü

Karotis arterlerde KİMK ölçümü ve plak varlığı ile karotis arterlerin ultrasonografi (USG) yöntemi ile incelenmesinin geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak inme ve miyokard infarktüs gelişimini öngördüğü bazı çalışmalarda gösterilmiştir (132-134). KİMK ölçümlerinde net bir eşik değer olmasa da bazı çalışmalar sonucu >0.9 mm olarak belirlenmiştir. Ancak orta yaşlı ve yaşlılar üzerinde yapılan risk araştırmasında bu değer daha yüksek (orta yaş için 1.06, yaşlılar için 1.16) bulunmuştur (135, 136). KİMK ile yaş arasında korelasyon mevcut olup, her dekadda yaklaşık 0.1 mm artış izlenebilir. Karotiste plak varlığı ise KİMK değeri >1.5 mm veya kalınlıkta belirli bir bölgeye yoğunlaşmış lokalize 0.5 mm artış veya çevredeki KİMK değerinde %50 artış ile saptanabilir.

Fokal KİMK artışı ve plak varlığı, karotis aterosklerozunun göstergesi olup, hipertansif hastalarda genellikle asemptomatik seyreder ve insidental olarak USG ile saptanmaktadır. Karotis arter hastalığının hipertansiyon dışında başlıca önemli risk faktörleri sigara, yaş, erkek cinsiyet, diyabetes mellitus ve hiperlipidemidir (137).

KİMK ölçümünde birçok çalışmada değişik metodlar uygulanmıştır. Bazı çalışmalarda KİMK ölçümlerinde ağırlıkla ana karotis arter ölçümleri kullanılmış, bulbus ve internal karotis arter ölçümleri daha seyrek kullanılmıştır. Ancak günümüzde güncel konsept her iki ana karotis arter, bulbus ve internal karotis arterlerin hem ön hem arka yüzleri ölçülmek kaydıyla toplam 12 farklı yerden ölçümünü kapsamaktadır. Bu şekilde yapılan ölçümlerin tek bir bölgeden yapılan ölçümlere göre koroner arter hastalığını predikte etmede daha değerli olduğu tespit edilmiştir (138). Ölçümler sırasında dikkat edilmesi gereken diğer bir husus ise plak varlığıdır. Plak varlığı KİMK değerlerini etkileyebileceğinden günümüzde kabul gören görüş, plağın dışında kalan bölgelerden ölçüm yapılmasıdır (139). KİMK ölçümünün ultrasonografik görüntülemesinin örneği Şekil 2-5'te gösterilmiştir.



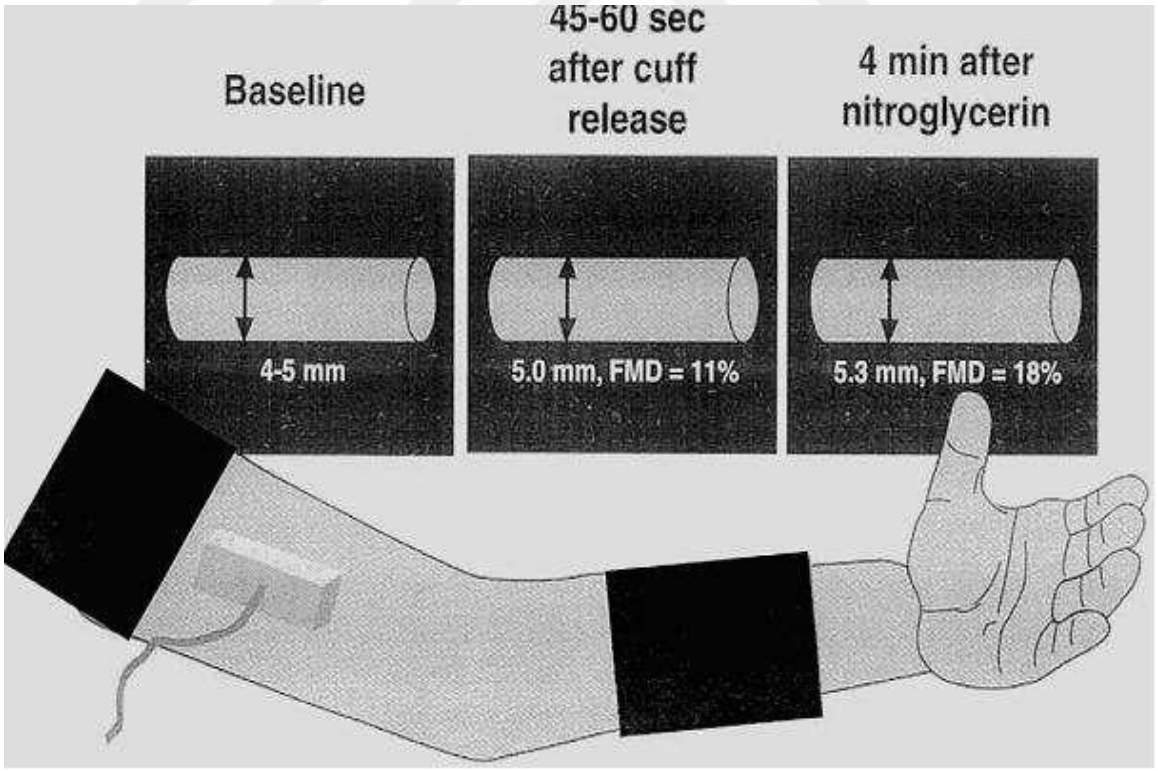
Şekil 2-5: KİMK ölçümünün USG görüntüsü. Şekilde okla gösterilen yer ana karotis arterin arka duvarıdır (Dr. Nuri Havan. SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH, Radyoloji Departmanı).

Brakiyal Arter Endotel Fonksiyonu (FMD) Ölçümü

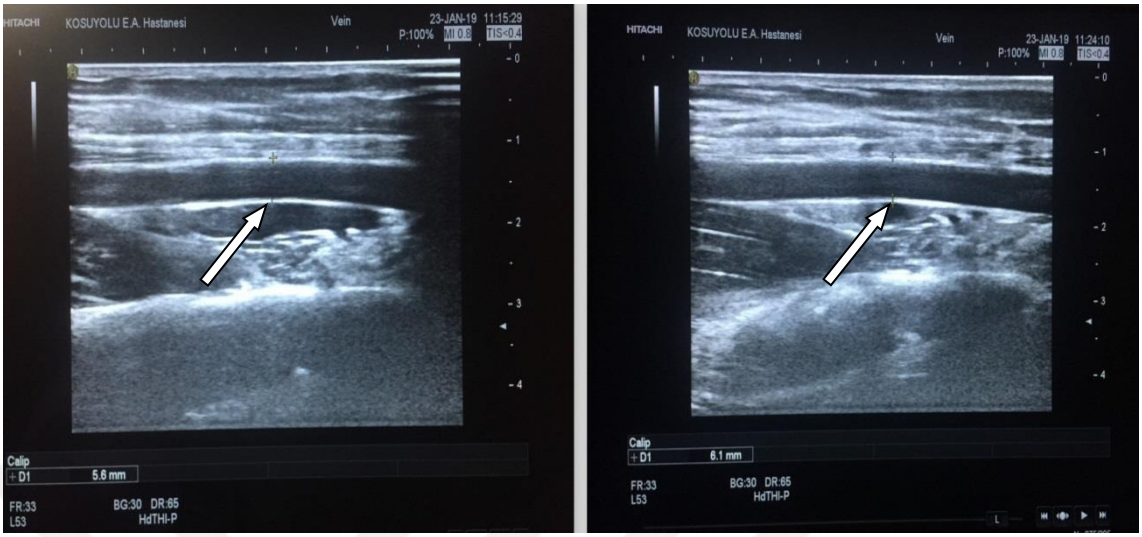
Damarlar yapıları itibariyle fiziksel ve kimyasal uyarılara karşı vazomotor tonus değişiklikleri yapabilir ve böylece kan akımını anlık olarak düzenleyebilirler. Birçok kan damarı shear strese karşı genel olarak vazodilatasyon ile yanıt verir. Bu duruma akım aracılı dilatasyon (flow mediated dilatation-FMD) adı verilir ve genellikle endotel kaynaklı nitrik oksit (NO) ile düzenlenir.

FMD değeri, endotel fonksiyonunu gösteren önemli parametrelerden biridir. Kolay ve pratik ölçüm sağlamasından dolayı genel olarak brakiyal arter üzerinden ölçüm yapılır. Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu sık olarak görüldüğünden bu hastalarda FMD değerleri de normotansif hastalara göre daha düşük izlenmektedir (140, 141).

FMD ölçümü, B-Mode ultrasonofografik görüntüleme ve yüksek frekanslı (5-10 Mhz) lineer prob kullanılarak yapılmaktadır. Ölçüm öncesi hastalarda yaklaşık 8-12 saatlik açlık olması, tüm vazoaktif ilaçların kesilmiş olması gereklidir. Ölçüm sırasında EKG monitörizasyonu yapılması, sistol ve diyastolde damar çapları arasındaki ölçüm farklarına dikkat edilmesi önemlidir. İşleme başlamadan önce bazal brakiyal arterin çapları ölçülür. Brakiyal arterde akım uyarımı oluşturabilmek için antekubital fossanın proksimaline veya ön kola manşon yerleştirilir ve ardından sfignomanometre sistolik tansiyonun en az 50 mm Hg üzerinde olacak şekilde (yaklaşık 250 mm Hg'ya kadar) şişirilir. Böylece antegrad kan akımı kesilir ve kısa süreli iskemi yaratılmış olur. Bunun sonucunda brakiyal arterde reaktif hiperemi ve vazodilatasyon oluşur. Yaklaşık 5 dk kadar beklendikten sonra sfignomanometre indirilir ve 45-60 sn sonra bazal ölçümün yapıldığı yerde tekrar brakiyal arter çapı ölçülür. FMD değeri, [**FMD= (Hiperemi sonrası çap – Bazal çap) /Bazal çap X 100**] formülüne göre hesaplanır. Çıkan değer bu oranların yüzdesidir (142, 143). FMD ölçüm tekniği ile ilgili örnekler Şekil 2-6 ve 2-7'de gösterilmiştir.



Şekil 2-6: FMD ölçümü sırasında manşonun ve USG probunun yerleşimini gösteren şematik çizim (144).



Şekil 2-7: FMD ölçümünün işlem öncesi (solda) ve işlem sonrası (sağda) USG görüntüleri. Okla gösterilen yerler brakiyal arterlerin çaplarının ölçüldüğü yerlerdir. (Örnekte solda bazal brakiyal arter çapı 5,6 mm, sağda 5 dk hiperemi sonrası 6,1 mm olarak ölçülmüş ve FMD değeri 8,92 olarak bulunmuştur). (Dr. Nuri Havan. SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH, Radyoloji Departmanı).

FMD ölçümü dışında ayrıca nitrogliserinle yapılan endotelden bağımsız vasodilatasyonun değerlendirilebilmesi için FMD ölçüm işleminden sonra en az 10 dakika beklenmelidir. Daha sonra hastaya 0,4 mg nitrogliserin sprey veya tablet olarak sublingual verilir ve brakial arter ultrasonografik olarak yukarıda belirtilen şekilde devamlı takip edilir. Azami vazodilatasyon nitrogliserinden 3-4 dakika sonra olmaktadır (144).

3. ARAÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI VE PROTOKOLÜ

Çalışmanın konusu ‘’Egzersiz İlişkili Hipertansiyon ile Karotis Arter İntima Media Kalınlığı ve Brakiyal Arter Endotel Fonksiyonu Arasındaki İlişki’’ olarak belirlendi. Çalışmaya SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği’ne başvuran ve bilinen koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, aritmi, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları olmayan 18 ile 65 yaş arası sağlıklı genç erişkin yaş grup hastalar alındı. Tüm hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip onamları alındı. Çalışma protokolü, SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD) ölçüm işlemleri öncesi, çalışmaya katılan gönüllü bütün hastalara ofis kan basıncı ölçümü, ekokardiyografi işlemi, egzersiz testi ve 24 saatlik ambulatuar tansiyon takibi işlemleri uygulandı.

Çalışma kriterlerine uyan ve onamları alınmış olan gönüllü tüm hastaların öncelikle ofis kan basınçları Endostall Perfect Aneroid tansiyon aleti ve 29-40 cm manşonu kullanılarak manuel olarak ölçüldü. Ölçüm öncesi hastalar 5 dk istirahat pozisyonunda oturtuldu. Ardından kol kalp hizasında ve el açık iken manşon bağlanarak sfignomanometre şişirildi. Bu işlem her iki kolda ve ikişer dakika arayla iki kez tekrarlandı ve tansiyon ortalaması >140/90 mm Hg olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Ofis kan basıncı değerleri normal olan hastalara rutin olarak ekokardiyografi işlemi yapıldı. Ekokardiyografi işlemi, Philips Epiq 7c Cardiac Ultrasound cihazı ve S5-1 Purewave transducer prob kullanılarak yapıldı. Her hastanın ejeksiyon fraksiyonu (EF), kapak fonksiyonları, kalp boşlukları, asendan aort çapı, diyastolik disfonksiyon varlığı ayrı ayrı değerlendirildi. Majör kapak patolojisi (orta ve ileri derece darlık veya yetmezlikler) veya sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma kriterlerine uyan ve ekokardiyografi işlemi sonrasında EF normal olan, majör kapak patolojisi izlenmeyen hastalar, egzersiz testi laboratuarına alındı. Egzersiz testinin yapıldığı ortamın oda sıcaklığının 22-25°C olması ve hastalarda en az 3-4 saatlik açlık olmasına dikkat edildi. Hastalara işlem öncesi rahat kıyafet giymeleri ve özellikle erkek hastalara göğüs kıllarının traş edilmesi konusunda önceden bilgi verildi. Egzersiz testi işlemi, Cardiac Science TM55 Treadmill cihazı kullanılarak ve Bruce

protokolüne uygun olarak yapıldı. Egzersiz testinin kan basıncı ölçümünde Sun Tech Tango plus tansiyon monitörü ve aynı firmanın Stress 100 model manşonu kullanıldı. Teste başlamadan önce tüm hastalara test hakkında bilgi verildi. Hastalardan test sırasında tırabzanlara tutunmamaları ve herhangi bir semptom hissettiklerinde operatöre bildirmeleri istendi. Test öncesi tüm hastaların kayıtları yapıldı, monitörize edildi, tansiyon manşonu bağlandı. Ardından istirahat durumunda ayakta dik pozisyonda 12 derivasyonlu EKG kaydı ve kan basıncı ölçüldü ve değerler kaydedildi. Test başladıktan sonra testin üçer dakikalık her evresinin sonuna doğru EKG kayıtları alındı ve kan basıncı değerleri not edildi. Test sırasında herhangi bir sorun olmadan evre 4'te 14,8 METs değerine ulaşan ve kalp hızı değeri ulaşılması gereken maksimal kalp hızının %85'ine ulaşan bütün hastaların testi negatif kabul edilip sonlandırıldı. Testin önceden sonlandırılmasını gerektiren iskemik EKG değişiklikleri ve aritmiler izlenmesi, hastanın semptomatik olması (şiddetli angina ve dispne olması), efor testini pozitifleştiren herhangi bir durum izlenmesi ve hastanın testi sonlandırma isteği durumlarında test sonlandırıldı ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Ofis kan basıncı değerleri normal, ekokardiyografide majör kapak patolojisi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptanmamış, egzersiz testi negatif olan hastalar, maskeli hipertansiyon ve noktürnal hipertansiyon ekartasyonu amacıyla 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümüne tabi tutuldu. Bu işlem için Custo Med Screen 100 Holter cihazı ve aynı firmanın 24-32 cm manşonu (obez hastalarda ise 32-40 cm manşonu) kullanıldı. Tansiyon manşonu hastaların dominant olmayan ekstremite koluna takıldı. İşlem öncesi hastalara işlemin prosedürü hakkında bilgi verildi. Cihaz ölçüm yaparken özellikle manşonun bağlı olduğu kolunu düz tutmaları, gün boyunca ağır egzersiz yapmamaları ve günlük rutin işlerine devam etmeleri istendi. 24 saatlik tansiyon Holter takibi sonucunda kan basıncı değerlerinin gece ve gündüz olarak ayrı ayrı ortalamaları alınarak değerlendirildi. Test sonucunda noktürnal hipertansiyon veya maskeli hipertansiyon saptanan hastalar, hipertansiyon hastası olarak kabul edilerek diyet ve ilaç tedavisi başlandı. Ayrıca bu hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya ofis kan basıncı ve 24 saatlik ambulatuar kan basıncı değerleri normal, egzersiz testi sırasında hipertansif olan ve olmayan 73 hasta alındı. Çalışmada egzersiz ilişkili hipertansiyon eşik değeri, hem erkek hem de kadınlar için sistolik kan basıncı 190 mm Hg olarak belirlendi. Sistolik kan basıncı 190 mm Hg ve üzeri ölçüm saptanan olgular hasta grubu, bu değerin altında olanlar ise kontrol grubu olarak belirlendi.

Çalışmaya alınmış olan 73 hastanın KİMK ve FMD ölçümleri, Radyoloji hekimi operatörlüğünde yapıldı. Ölçümlerin yapıldığı ortamın oda sıcaklığının 22-25°C olması ve hastalarda en az 8-12 saatlik açlık olmasına dikkat edildi. İşlem öncesi bütün

hastalar en az 10 dakika süreyle istirahatte oturur pozisyonda bekletildi. Ölçüm işlemleri, Hitachi Hi Vision ultrasonografi cihazı ve lineer array (10-5 Mhz) prob kullanılarak yapıldı. Bütün hastalarda KİMK ve FMD ölçümleri, sırasıyla aynı gün içerisinde aynı cihazla yapıldı.

KİMK ölçümü, en az 10 dakikalık istirahat sonrası hastalar supin pozisyonunda iken yapıldı. Her iki ana karotis, bulbus ve internal karotis arterleri ayrıntılı olarak değerlendirildi. Ölçümler, ultrasonografi cihazı yardımıyla karotis arterin yalnızca arka duvarından yapıldı ve ölçümler sırasında lümen-intima ve media-adventisya yüzeylerinin karakteristik ekojenitelerinden yararlanıldı. Aterosklerotik plak varlığı ve KİMK ayrı olarak değerlendirmeye alındı ve ölçümler plak alanının dışındaki segmentlerden yapıldı. Ayrıntılı olarak değerlendirilen karotis arter segmentlerinin herhangi bir yerinde KİMK değeri 0.9 mm ve üzerinde olması, fokal intimal kalınlaşma olarak kabul edildi. Plak veya fokal intimal kalınlaşma varlığı olan segmentler ayrıca not edildi.

KİMK ölçümleri tamamlandıktan sonra FMD ölçümü için hastalar istirahat ve oturur pozisyona alındı. İşlemlerin yapılacağı dominant ekstremiteye ait kol, kalp hizasına getirildi. İşleme bazal brakiyal arter çapları ölçülerek başlandı. Ölçüm sırasında ultrasonografik olarak sistol sonrası nabız dalgasında arterin en geniş olduğu an dikkate alındı. Ölçümün yapıldığı alanda anatomik olarak erken segmentasyon olup olmadığına dikkat edildi, erken segmentasyon izlenen hastalarda ölçümler brakiyal arterin proksimalinden yapıldı. Brakiyal arterin çapı ölçülürken damarın ön ve arka adventisya duvarları arası (dıştan dışa) hesaplandı. Bazal brakiyal arter çapları ölçümü tamamlandıktan sonra, daha önce ofis kan basıncı ölçümünde kullanılmış olan Endostall Perfect Aneroid marka tansiyon aletinin manşonu, hastaların dominant ekstremitesinin ön koluna yerleştirildi ve sfignomanometre yaklaşık 250 mm Hg'ya kadar şişirildi. Kronometre kullanılarak 5 dakika beklenildi ve sürenin sonunda sfignomanometre indirildi. 60 saniye beklendikten sonra brakiyal arter bazal çapın ölçüldüğü yer üzerinde tekrar brakiyal arter çapı ölçüldü. Bu değer hiperemi sonrası çap olarak kaydedildi. İşlem sonunda her iki değer, [**FMD= (Hiperemi sonrası çap – Bazal çap) /Bazal çap X 100**] formülü kullanılarak bütün hastaların FMD değerleri yüzde olarak hesaplandı ve kaydedildi.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler analiz edilmeden önce, hastalar arasında $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD değerlerinde uç değerlerin bulunup bulunmadığı kutu grafikleri oluşturularak incelendi. Sonraki aşamada $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile incelendi. Verilerin normal dağılıma sahip olduğu anlaşıldı. Bu doğrultuda katılımcılardan elde edilen ölçümler dikkate alınarak, hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırmak için parametrik analiz teknikleri kullanıldı. Gruplar ile Plak veya Fokal İntimal Kalınlaşma durumu ve sigara maruziyeti durumu arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. Veriler % 95 güven düzeyinde olup, SPSS 25.0 programı (IBM SPSS, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi.

4. BULGULAR

SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve bilinen kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, aritmi, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları olmayan 18 ile 65 yaş arası sağlıklı genç erişkin yaş grup hastalar arasında çalışma kriterlerine uygun olan 73 hasta çalışmamıza katıldı. Bu hastalara önce ofis kan basıncı ölçümü, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı ölçümü ve ekokardiyografi işlemi uygulandı. Kriterleri karşılayan hastalar, daha sonra egzersiz testine tabi tutuldu.

Egzersiz testinde her evrede düzenli olarak EKG ve kan basıncı değerleri ölçüldü ve kaydedildi. Test sırasında sistolik kan basıncı değerinin 190 mm Hg ve üzeri ölçülmesi, egzersize hipertansif yanıt olarak kabul edildi. Bu kriterlere göre başvuran 73 kişinin 56'sında egzersiz ilişkili hipertansif yanıt izlendi ve bu grup hasta olarak kabul edildi. Egzersize normotansif yanıt gösteren diğer 17 kişi ise kontrol grubu olarak kabul edildi. Egzersiz testi sırasında sistolik kan basıncı ≥190 mm Hg olan 56 hasta (47 erkek, 9 kadın) ile normotansif olan 17 hastadan (7 erkek, 9 kadın) oluşan toplamda 73 kişinin verileri istatistiksel analize tabi tutuldu. Bu hastalarda KİMK ve FMD değerleri ile birlikte yaş, cinsiyet, sigara, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, asendan aort çapı, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (SDD) varlığı, karotis arter hastalığı (plak veya fokal intimal kalınlaşma varlığı), istirahat ve maksimum sistolik kan basıncı değerleri de karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubu da kendi içerisinde değerlendirildi; sistolik kan basıncının ≥190 mm Hg izlendiği ilk egzersiz testi evresi (erken veya geç dönem) ile KİMK ve FMD değerleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı incelendi. Yine hasta grubu içerisinde erkek ve kadın cinsiyetler arasında da KİMK ve FMD değerleri karşılaştırılıp anlamlı fark olup olmadığına bakıldı.

Çalışmaya katılan 73 kişiden 56 kişilik hasta grubu ve 17 kişilik kontrol grubu oluşturularak, her iki grup karşılaştırılmış ve hastalar arasında hem erkeklerin hem de kadınların egzersiz hipertansiyonu eşik değeri ≥190 mm Hg olarak baz alınmıştır. Verilerin tabloları ve sonuçları ayrı ayrı değerlendirilerek paylaşılmıştır.

DEĞİŞKENLER	**GRUP**	**Frekans**	**Yüzde (%)**
CİNSİYET	ERKEK	54	74,0
	KADIN	19	26,0
HİPERLİPİDEMİ	VAR	13	17,8
	YOK	60	82,2
SİGARA MARUZİYETİ	VAR	42	57,5
	YOK	31	42,5
AİLE ÖYKÜSÜ	VAR	33	45,2
	YOK	40	54,8
	Toplam	73	100,0

Tablo 4-1. Katılımcıların Demografik Özelliklerine Göre Dağılımı.

Tablo 4-1 incelendiğinde katılımcıların %74'ünün erkek, %26'sının ise kadın olduğu anlaşılmaktadır. Katılımcıların büyük bir oranında (%82,2) önceden belirlenmiş bir hiperlipidemi tanısı bulunmamaktadır. Sigara maruziyeti (aktif içici veya bırakmış olanlar dahil) olan katılımcıların oranı ise %57,5'tir. Çalışmaya katılan hastalarda aile öyküsü (erkeklerde <45 yaş, kadınlarda < 55 yaş hipertansiyon varlığı) bulunan katılımcıların oranı ise %45,2'dir.

Veriler	Grup	N	$\bar{X}$	Ss	t	Sd	p
KİMK $_{ORTALAMA}$	Hasta	56	0,59	0,12	3,15	71	<0,01
	Kontrol	17	0,49	0,10			
FMD (%)	Hasta	56	5,13	3,34	-2,26	71	0,03
	Kontrol	17	7,37	4,34			

Tablo 4-2. $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD (%) Değerlerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4-2 incelendiğinde, $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD değerlerinin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). Hasta grubunun KİMK ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksek; hasta grubunun FMD (%) değerlerinin ortalaması ise kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı.

DEĞİŞKENLER	GRUP	N	$\bar{X}$	Ss	t	Sd	p
YAŞ	Hasta	56	44,82	9,88	3,85	71	<0,01
	Kontrol	17	34,41	9,36			
SİGARA PAKET/YIL	Hasta	35	17,83	13,81	2,34	40	0,02
	Kontrol	7	5,29	6,02			
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m^2)	Hasta	56	29,42	4,44	4,41	71	<0,01
	Kontrol	17	24,04	4,30			
İSTİRAHAT TA (mm Hg)	Hasta	56	132,36	10,64	3,24	71	<0,01
	Kontrol	17	120,47	19,79			
MAKSİMUM TA (mm Hg)	Hasta	56	208,13	14,53	11,42	71	<0,01
	Kontrol	17	155,65	22,27			
ASENDAN AORT ÇAPI (cm)	Hasta	56	3,28	0,37	3,19	71	<0,01
	Kontrol	17	2,98	0,27			
SAĞ ANA KAROTİS İMK (mm)	Hasta	56	0,55	0,13	3,04	71	<0,01
	Kontrol	17	0,45	0,10			
SOL ANA KAROTİS İMK (mm)	Hasta	56	0,58	0,13	3,57	71	<0,01
	Kontrol	17	0,45	0,11			
SAĞ BULBUS KİMK(mm)	Hasta	56	0,68	0,17	2,37	71	0,02
	Kontrol	17	0,58	0,13			
SOL BULBUS KİMK (mm)	Hasta	56	0,69	0,15	3,36	71	<0,01
	Kontrol	17	0,55	0,14			
SAĞ İNTERNAL KİMK (mm)	Hasta	56	0,55	0,17	1,85	71	0,07
	Kontrol	17	0,47	0,12			
SOL İNTERNAL KİMK (mm)	Hasta	56	0,51	0,13	0,94	71	0,35
	Kontrol	17	0,47	0,18			
SAĞ $KİMK_{ORTALAMA}$ (mm)	Hasta	56	0,59	0,13	2,85	71	0,01
	Kontrol	17	0,49	0,09			
SOL $KİMK_{ORTALAMA}$ (mm)	Hasta	56	0,59	0,12	3,09	71	<0,01
	Kontrol	17	0,49	0,13			

Tablo 4-3. Katılımcılardan Elde Edilen Farklı Ölçümlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması.

Tablo 4-3 incelendiğinde Yaş, İçilen Sigara Paketi Sayısı ve Vücut Kitle İndeksi ortalamalarının gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). Hasta grubunun yaş, içilen sigara paketi sayısı ve vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması anlamlı olarak daha yüksek idi.

İstirahat TA olarak ölçülen ofis kan basıncı, Maksimum TA olarak ise egzersiz testinde ulaşılan pik sistolik kan basıncı dikkate alınmıştır. Ayrıca ekokardiyografik olarak Asendan Aort çapı ve yine karotis USG'de KİMK ölçümlerinin anatomik yerlerine göre dağılımı tabloda belirtilmektedir. Tablo 4-3 incelendiğinde, Sağ İnternal KİMK ve Sol İnternal KİMK ortalamalarının gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). İstirahat TA, Maksimum TA, Asendan Aort Çapı, Sağ Ana KİMK, Sol Ana KİMK, Sağ Bulbus KİMK, Sol Bulbus KİMK, Sağ $KİMK_{ORTALAMA}$ ve Sol $KİMK_{ORTALAMA}$ değerlerinin ortalamalarının ise gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği belirlendi ($p<0,05$). Hasta grubunun İstirahat TA, Maksimum TA, Asendan Aort Çapı, Sağ Ana KİMK, Sol Ana KİMK, Sağ Bulbus KİMK, Sol Bulbus KİMK, Sağ $KİMK_{ORTALAMA}$ ve Sol $KİMK_{ORTALAMA}$ değerlerinin ortalamaları anlamlı olarak daha yüksek idi.

			Plak veya Fokal İntimal Kalınlaşma		Toplam	X^2	p
			Yok	Var			
Gruplar	Hasta	n	28	28	56	5,59	0,02
		%	50,0%	50,0%	100,0%		
	Kontrol	n	14	3	17		
		%	82,4%	17,6%	100,0%		
Toplam		n	42	31	73		
		%	57,5%	42,5%	100,0%		

Tablo 4-4. Gruplar ile Karotis Arter Hastalığı Durumu Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Hasta ve kontrol gruplarının KİMK ölçümleri sırasında karotis arter hastalığı (plak veya fokal intimal kalınlaşma) olan ve olmayan şeklinde sınıflandırma yapıldı. KİMK değeri ≥0,9 mm olması fokal intimal kalınlaşma olarak kabul edildi. Tablo 4-4 incelendiğinde hasta grubunun %50'sinde, kontrol grubunun ise %17,6'sında karotis arter hastalığı tespit edildi. Gruplar ile karotis arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Hasta grubunda karotis arter hastalığı durumunun var olma oranı daha yüksek bulundu.

			SDD (SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU)		Toplam	X^2	p
			Yok	Var			
Grup	Hasta	n	12	44	56	24,97	<0,001
		%	21,4%	78,6%	100,0%		
	Kontrol	n	15	2	17		
		%	88,2%	11,8%	100,0%		
Toplam		n	27	46	73		
		%	37,0%	63,0%	100,0%		

Tablo 4-5. Gruplar ile Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu (SDD) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 4-5 incelendiğinde hasta grubunun %78,6'sında, kontrol grubunun ise %11,8'inde sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SDD) tespit edildi. Gruplar ile SDD durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p<0,05$). Hasta grubunda SDD görülme oranı daha yüksek idi.

			Sigara Maruziyeti		Total	X^2	p
			Yok	Var			
Grup	Hasta	n	21	35	56	2,43	0,12
		%	37,5%	62,5%	100,0%		
	Kontrol	n	10	7	17		
		%	58,8%	41,2%	100,0%		
Total		n	31	42	73		
		%	42,5%	57,5%	100,0%		

Tablo 4-6. Gruplar ile Sigara Maruziyeti Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Çalışmada aktif sigara içenler ve sigarayı bırakmış olan hastalar tek bir grup olarak birleştirilmiş ve gruplar arasında sigara maruziyeti öyküsü olan ve olmayan olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Tablo 4-6 incelendiğinde hasta grubunun %62,5'inde, kontrol grubunun ise %41,2'sinde sigara maruziyeti durumu tespit edildi. Ancak gruplar ile sigara maruziyeti durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı gözlendi ($p>0,05$).

Grup	Veriler	Hipertansif Yanıt Evresi	N	$\bar{X}$	Ss	t	Sd	p
Hasta	$KİMK_{ORTALAMA}$	Erken	16	0,61	0,11	0,90	54	0,37
		Geç	40	0,58	0,12			
	FMD (%)	Erken	16	4,95	2,96	-0,26	54	0,80
		Geç	40	5,20	3,51			

Tablo 4-7. Hasta Grubunun $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD (%) Değerlerinin Hipertansif Yanıt Evresine Göre Karşılaştırılması.

Hipertansif Yanıt Evresi, egzersiz testi sırasında hastalarda hipertansif yanıtın (≥190 mmHg) görüldüğü ilk evre olarak değerlendirildi. Egzersiz testinde egzersiz yükünün hafif-orta derecede olduğu Evre 1 ve Evre 2 dönemlerine erken dönem, orta-ileri derecede egzersiz yükü olan Evre 3 ve Evre 4 ile test sonunda derlenme (recovery) dönemleri ise geç dönem olarak sınıflandırıldı. Tablo 4-7 incelendiğinde, hasta grubunda $KİMK_{ortalama}$ ve FMD (%) değerlerinin hipertansif yanıt evrelerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Hasta grubunda farklı hipertansif yanıt evreleri izlenen bireylerin, $KİMK_{ortalama}$ ve FMD değerleri birbirine yakın bulundu.

Grup	Veriler	Cinsiyet	N	$\bar{X}$	Ss	t	Sd	p
Hasta	$KİMK_{ORTALAMA}$	ERKEK	47	0,60	0,11	0,83	54	0,41
		KADIN	9	0,56	0,12			
	FMD (%)	ERKEK	47	5,27	3,38	0,72	54	0,47
		KADIN	9	4,39	3,15			

Tablo 4-8. Hasta Grubunun $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD (%) Değerlerinin Cinsiyete Göre Karşılaştırılması.

Tablo 4-8 incelendiğinde hasta grubunda $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD (%) değerlerinin cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi ($p>0,05$). Hasta grubunda yer alan kadın ve erkeklerin, $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD değerleri birbirine yakın bulundu.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipertansiyon, çağımızın en yaygın kronik hastalıklarından biridir. Ancak hipertansiyonun tanısı, tedavisi ve prognozunun takibinde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar vardır. Kliniğe başvuran ve ofis kan basıncı normal olan her hasta, normal yaşamında normotansif olmayabilir. Klinikte ofis kan basıncı normal olan ancak egzersiz testlerinde hipertansif yanıt izlenen hastaların bir kısmında ilerleyen zamanlarda başta esansiyel hipertansiyon olmak üzere birçok kardiyovasküler olay geliştiğini gösteren araştırmalar mevcuttur (5, 6, 52, 54, 145). Dolayısıyla egzersiz ilişkili hipertansiyon (EİH), bu çalışmaların sonucunda prehipertansiyon olarak tanımlanmış ve EİH saptanan hastaların gelecek yıllarda hipertansiyon hastalığına aday olduğu gösterilmiştir. Ancak EİH, kılavuzlarda esansiyel hipertansiyona verilen önem kadar kendine yer edinememiştir.

EİH hakkında, belki de kılavuzlarda yeterli yer edinememesine neden olan ve yapılacak detaylı araştırmalarla netlik kazandırılması gereken birçok husus vardır. Bunlardan biri de öncelikle egzersiz ilişkili hipertansiyonun eşik değerinin ne olduğu ile ilgilidir. Geçmişte yapılan birçok çalışmada egzersiz ilişkili hipertansiyonun eşik değeri erkeklerde ≥210 mm Hg, kadınlarda ise ≥190 mm Hg olarak tanımlanmıştı (5, 76, 78). Ancak Jae ve ark. yaptığı ve 2015'te yayınlanan bir araştırmaya göre, egzersiz testinde hipertansif yanıt gösteren sağlıklı Koreli erkek hastalarda ilerleyen yıllarda primer hipertansiyon gelişenlerin ortalama eşik değeri 181 mm Hg olarak bulundu (145). Yine aynı çalışmaya göre erkek hastalarda riskin, 190 mm Hg ve üzerinde belirgin derecede arttığı gösterildi. Dolayısıyla egzersiz ilişkili hipertansiyonun eşik değeri konusunda net konsensüs henüz sağlanamamıştır ve araştırmalar öncelikle bu konu üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Hipertansiyonun hedef organ hasarlarından olan karotis intima media kalınlığının artışı ve endotel disfonksiyonu, klinikte invazif olmayan yöntemlerle rahatlıkla gösterilebilen ve kantitatif olarak ölçülebilen parametrelerdir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK) artışı ile endotel disfonksiyonunu gösteren FMD değerinin azalışı, hipertansiyonun vasküler yapılara olan etkilerine bağlı olarak görülmektedir.

Hipertansif hastalarda vücudun bütün arteryal vasküler yapıları etkilenir. Bu etkilenme genel olarak damar duvarına olan shear strese karşı artmış hipertrofik yanıt ile olmaktadır. Benzer hipertrofik yanıt karotis arterlerde de izlenmektedir. Karotis arterlerde KİMK artışı ve aterosklerotik plak varlığı, karotis arter hastalığının en önemli göstergeleridir. Hipertansiyona bağlı görülen inmelerin yaklaşık %75'i iskemik kaynaklı olup bunların da önemli bir kısmının karotis aterosklerozuna bağlı olduğu saptanmıştır

(119). Dolayısıyla hipertansif hastalarda KİMK değeri, prognostik açıdan önem arz etmektedir.

Damar endotel fonksiyonu, kan basıncının regülasyonunda oldukça önemli bir yere sahiptir. Sempatik aktivasyonun arttığı (egzersiz gibi) durumlarda kasların ihtiyacı olan oksijeni sağlamak amacıyla kalp hızı ve debisi artar, periferik damar direnci ise fizyolojik olarak azalır. Normalde periferik vasküler direncin azalması kan basıncını azaltma yönünde etkiye sahip iken, kardiyak debinin artışı daha fazla olduğu için fiziksel aktivite sırasında ortalama kan basıncı fizyolojik olarak artar. Egzersiz testinde egzersizin miktarı artırıldıkça sistolik kan basıncı artışı korelasyon gösterirken, diyastolik kan basıncında rölatif olarak fazla artış izlenmemektedir (77).

Hipertansif hastalarda endotel disfonksiyonu net olarak kan basıncını etkileyen önemli nedenlerden biridir. Artmış periferik vasküler direnç ve artmış arteryal sertlik gibi nedenler, kan basıncını direkt etkileyen faktörlerdir. Endotel fonksiyonlarının ölçülmesinde kullanılan birçok yöntem vardır. Nabız-dalga hızı, ayak bileği-brakiyal arter indeksi ve brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD) ölçümleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD) ölçümü, brakiyal arterin beslediği alan üzerinde geçici olarak yaratılan iskemi sonucu salınımı artan nitrik oksit (NO) ve buna reaksiyon gösteren vasküler endotel yapısının incelenmesini kapsayan bir ölçüm tekniğidir. İskemide salınımı artan NO, normal endotel yapısında vazodilatasyon etkisine yol açarken, NO'nun bu etkisi anormal endotel fonksiyonu olan durumlarda azalmaktadır. Dolayısıyla FMD değerinin düşük olması, yeterli vazodilatasyonun olmadığını ve endotel disfonksiyonunu göstermektedir (140, 141).

Çalışmamıza SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne başvuran ve bilinen kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, aritmi, diyabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları olmayan 18 ile 65 yaş arası sağlıklı genç erişkin yaş grup hastalar arasında çalışma kriterlerine uygun olan 73 hasta katıldı. Tüm hastalara çalışmayla ilgili bilgi verilip onamları alındı. Çalışma protokolü, SBÜ Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas EAH Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan gönüllü bütün hastalara öncelikle Endostall Perfect Aneroid tansiyon aleti ile ofis kan basıncı ölçümü yapıldı. Philips Epiq 7c Cardiac Ultrasound cihazı ve S5-1 Purewave transducer prob kullanılarak ekokardiyografi işlemi yapıldı. Ardından Cardiac Science TM55 Treadmill cihazı ile egzersiz testi ve Custo Med Screen 100 Holter cihazı kullanılarak 24 saatlik ambulatuar tansiyon takibi işlemleri uygulandı. Ekokardiyografide sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ve majör kapak patolojisi olmayan, efor testini tamamlayan ve testi negatif olan, 24 saatlik ambulatuar kan basıncı takibi sonucu normal olan hastalarda daha sonra Hitachi Hi Vision ultrasonografi cihazı ve lineer array (10-5 Mhz) prob

kullanılarak karotis intima media kalınlığı (KİMK) ve brakiyal arter endotel fonksiyonu (FMD) parametreleri incelendi.

Çalışmamızda egzersiz ilişkili hipertansiyon ile KİMK ve FMD parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olup olmadığı araştırıldı. Veriler analiz edilmeden önce, hastalar arasında $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD değerlerinde uç değerlerin bulunup bulunmadığı kutu grafikleri oluşturularak incelendi. Sonraki aşamada $KİMK_{ORTALAMA}$ ve FMD verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile incelendi. Verilerin normal dağılıma sahip olduğu anlaşıldı. Bu doğrultuda katılımcılardan elde edilen ölçümler dikkate alınarak, hasta ve kontrol gruplarına göre karşılaştırmak için parametrik analiz teknikleri kullanıldı. Gruplar ile karotiste plak veya fokal intimal kalınlaşma durumu ve sigara maruziyeti durumu arasındaki ilişki ise ki-kare analizi ile incelendi. Veriler % 95 güven düzeyinde olup, SPSS 25.0 programı (IBM SPSS, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi.

Çalışmaya katılan 73 kişi, egzersiz testi sırasında gösterdikleri hipertansif veya normotansif yanıta göre hasta ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Egzersiz testinde hipertansif yanıt için eşik değer olarak her iki cinsiyet için 190 mm Hg olarak belirlendi. Egzersiz testinde hipertansif yanıt gösteren 56 kişi (47 erkek, 9 kadın) hasta grubuna, yine egzersiz testine normotansif yanıt gösteren 17 kişi (7 erkek, 10 kadın) ise kontrol grubuna alındı. Bu hastaların KİMK ve FMD değerleri dışında yaş, cinsiyet, sigara, hiperlipidemi, vücut kitle indeksi, aile öyküsü, asendan aort çapı, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon (SDD) varlığı, karotis arter hastalığı (plak veya fokal intimal kalınlaşma varlığı), istirahat ve maksimum sistolik kan basıncı değerleri de karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubu da kendi içerisinde değerlendirildi; egzersiz sırasında hipertansif yanıtın oluştuğu ilk egzersiz testi evresi (erken veya geç dönem) ile KİMK ve FMD değerleri arasında anlamlı ilişki olup olmadığı incelendi. Yine hasta grubu içerisinde erkek ve kadın cinsiyetler arasında da KİMK ve FMD değerleri karşılaştırılıp anlamlı fark olup olmadığına bakıldı.

Çalışmaya katılan 56 kişilik hasta ve 17 kişilik kontrol grubu karşılaştırıldığında KİMK ve FMD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Hasta grubunda KİMK değerleri daha yüksek ($p<0,01$), FMD değerleri ise daha düşük bulundu ($p=0,03$) (Tablo 4-2). Dolayısıyla egzersize hipertansif yanıt gösteren hastalarda da, hipertansif hastalarda olduğu gibi hedef organ hasarlarının etkilerinin olabileceği bu çalışma ile gösterildi.

Çalışmaya katılan hasta grubunun yaşı (ortalama 44±9), kontrol grubuna göre (ortalama 34±9) anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p<0,01$). Yine hasta grubunda içilen sigara paket/yıl sayısı daha yüksek iken vücut kitle indeksi (29,4±4,4) de, kontrol

grubunun vücut kitle indeksine (24±4,3) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$) (Tablo 4-3). Özellikle ileri yaş, uzun süreli sigara içme öyküsü ve obez hastalarda riskin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Çalışmada elde edilen diğer bir bulgu ise hasta grubunda istirahat sistolik kan basıncı değerlerinin (ortalama 132 mm Hg), kontrol grubunun istirahat sistolik kan basıncı değerlerine göre (ortalama 120 mm Hg) anlamlı olarak daha yüksek saptanmasıdır ($p<0,01$) (Tablo 4-3). Hasta grubunun istirahatte ortalama sistolik kan basıncı ortalamasının (132 mm Hg), yüksek normal TA sınırları içerisinde(130-139 mm Hg arası) olduğu izlendi. Çalışmamızda elde edilen bu bulguyu destekleyen ve geçmişte yapılan çalışmalar sonucu egzersiz ilişkili hipertansiyon izlenen hastaların istirahat tansiyonlarının normotansif kişilere göre daha yüksek olduğunu gösteren birçok araştırma mevcuttur (6, 76, 78). Bu durumda EİH'un prehipertansiyon olarak tanımlanması ve bu hastaların daha yakın takip edilmesi doğru bir karar olacaktır.

Çalışma sırasında yapılan ekokardiyografik ölçümlerde hasta grubunun asendan aort çapı ortalamalarının (3,28±0,37), kontrol grubunun değerlerine göre (2,98±0,27) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$) (Tablo 4-3). Hipertansif hastalarda asendan aort anevrizması ve diseksiyon riskinin daha yüksek olduğu bilinmekle birlikte, EİH görülen hastalarda asendan aort çapının normotansiflere göre daha fazla artma eğiliminde olması klinik olarak bu hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini destekleyen bulgulardan biridir.

Yine aynı hasta grubunda ekokardiyografik olarak gösterilmiş sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SDD) varlığı da istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha fazla olduğu saptandı ($p<0,01$). Hasta grubunun yaklaşık %78'inde, kontrol grubunun ise yalnızca %11'inde ekokardiyografide SDD izlendi (Tablo 4-5). Klinikte asemptomatik seyreden SDD varlığının hem hipertansif hastalarda hem egzersize hipertansif yanıt gösteren hastalarda daha sık görülmesi, bu iki klinik durumun patofizyolojik olarak ilişkili olduğunu gösterebilir. Hipertansif hastalarda bozulmuş olan sol ventrikül diyastolik kompliyansı durumu, benzer şekilde EİH görülen hastalarda da saptanmıştır.

Çalışmanın yine önemli sayılabilecek bulgularından biri de ultrasonografik olarak tespit edilen karotis arter hastalığının hasta grubunda daha sık izlenmesidir. Özellikle karotis arterlerde izlenen plak veya fokal intimal kalınlaşma varlığı, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,02$) (Tablo 4-4). Hasta grubunun %50'sinde, kontrol grubunun ise %17,6'sında karotis arter hastalığı tespit edildi. Bu durumda hipertansiyonda izlenen ve inmeye yol açan komplikasyonlardan biri olan karotis arter hastalığının, EİH izlenen hastalarda da

belirgin derecede arttığı gözlenmektedir. Dolayısıyla bu bulgulara göre egzersize hipertansif yanıt gösteren hastalarda, normotansif hastalara göre inme riskinin de korele olarak arttığı düşünülebilir.

Çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında elde edilen diğer bulgulardan birisinde de sigara maruziyeti öyküsü (aktif içici veya bırakmış) ile anlamlı bir ilişki saptanmamışken (p=0,12) (Tablo 4-6), içilen sigara paket/yıl miktarının hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunun izlenmesidir (p=0,02) (Tablo 4-3). Hasta grubunun %62,5'inde, kontrol grubunun ise %47,2'sinde sigara içme öyküsü bulunmaktadır. Ancak yıllara göre içilen sigara miktarının hasta grubunda daha fazla olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda sadece hasta ile kontrol grubu karşılaştırılmamış, aynı zamanda hasta grupları da kendi içerisinde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelerden birisi de hasta grubunda egzersiz testinde hipertansif yanıtın izlendiği evrenin (erken veya geç dönem olmasına göre), KİMK ile FMD değerleri ile olan ilişkisidir. Geçmişte yapılan çalışmalardan birinde egzersiz testi sırasında hipertansif yanıtın testin erken dönemlerinde izlendiği hastalarda (özellikle hafif-orta iş yükünde ≥175 mm Hg üzerinde yanıt izlenenlerde) kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu görüldü (76). Bu araştırmadan esinlenerek yaptığımız çalışma sonucu hastalarda egzersize hipertansif yanıtın (≥190 mm Hg sistolik kan basıncı) izlendiği evre 1 ve evre 2 dönemleri erken dönem olarak, diğer evreler ve testin sonundaki derlenme (recovery) dönemi ise geç dönem olarak sınıflandırıldı. Egzersizin erken döneminde hipertansif yanıt izlenen 16 hasta ile geç döneminde hipertansif yanıt gösteren 40 hasta karşılaştırıldı. Ancak hem KİMK değerleri (p=0,37) hem de FMD değerleri (p=0,80) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4-7).

Yine 56 kişilik hasta grubu içerisinde cinsiyetler arasında da KİMK ve FMD değerleri açısından anlamlı bir fark olup olmadığı araştırıldı. 47 erkek ve 9 kadın hasta arasında yapılan karşılaştırmada hem KİMK değerleri (p=0,41) hem de FMD değerleri (p=0,47) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 4-8). Hem erkek hastaların hem de kadın hastaların KİMK ve FMD değerleri birbirine yakın olarak izlendi.

Sonuç olarak egzersiz testinde hipertansif yanıt eşik değerinin 190 mm Hg olarak belirlendiği ve 73 kişiden oluşan bu çalışmada hasta grubunda KİMK değerleri anlamlı olarak yüksek, FMD değerleri ise anlamlı olarak düşük bulundu. Bu durumda EİH saptanan hastalarda, hipertansif hastalarda olduğu gibi asemptomatik hedef organ hasarlarının görülme riski normotansif hastalara göre daha yüksek bulundu. Dolayısıyla EİH saptanan hastalar, hem ilerleyen zamanlarda hipertansiyon gelişme riskinden dolayı hem de hipertansiyonun komplikasyonlarının görülme olasılığına karşı klinik olarak yakın takip altında olmalıdır. Gelecekte EİH ile ilgili yapılacak çalışmaların sayısı arttıkça bu hastalığın detayları daha fazla netleşecek, hastalığın klinik önemi kavranacak ve kılavuzlarda kendine daha fazla yer edinecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Dr. Mustafa Arıcı, Dr. Alparslan Birdane, Dr. Kerim Güler, Dr. Bülent Okan Yıldız, Dr. Bülent Altun, Dr. Şehsuvar Ertürk, Dr. Sinan Aydoğdu, Dr. Mert Özbakkaloğlu, Dr. Halil Önder Ersöz, Dr. Gültekin Süleymanlar, Dr. Tufan Tükek, Dr. Lale Tokgözoğlu, Dr. Yunus Erdem. Türk hipertansiyon uzlaşı raporu. Turkish hypertension consensus report. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2015;43(4):402–409 doi: 10.5543/tkda.2015.16243

2. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L. Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E. Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y. H. Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E. Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). European Heart Journal, August 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

3. Rosa Maria Bruno, Elisabetta Bianchini, Francesco Faita, Stefano Taddei and Lorenzo Ghiadoni. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. Cardiovascular Ultrasound 2014, 12:34. http://www.cardiovascularultrasound.com/content/12/1/34

4. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. Heart 2013; 99:1837–1842.

5. Le VV, Mitiku T, Sungar G, Myers J, Froelicher V. The blood pressure response to dynamic exercise testing: a systematic review. Prog Cardiovasc Dis 2008; 51:135–160.

6. Holmqvist L, Mortensen L, Kanckos C, Ljungman C, Mehlig K, Manhem K. Exercise blood pressure and the risk of future hypertension. J Hum Hypertens 2012;26: 691–695.

7. Balady GJ, Morise AP. Exercise Electrocardiographic Testing. Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, Pa: 19103-2899; 2018.

8. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. 3rd ed. Baltimore: A Wolters Kluwer Comp, 1999:10-56.

9. Ulubay G, Eyüboğlu FÖ. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006;54:90-98

10. Ceylan E. Cardiopulmonary exercise testing. Journal of Clinical and Experimental Investigations/ JCEI. 2014; 5 (3): 504-509. doi: 10.5799/ahinjs.01.2014.03.0448

11. Wilke NA, Sheldahl LM, Levandoski SG, et al: Weight carrying versus hangrip exercise testing in men with coronary artery disease. Am J Cardiol 1989; 64: 736

12. Ghilarducci LE, Holly RG, Amsterdam EA, Effects of high resistance training in coronary artery disease. Am J Cardiol 1989;64:866-70.

13. Guyton AC, Hall JE: Textbook of Medical Physiology. 10th edition. Philadelphia, WB Saunders, 2000.

14. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR: Age-predicted maximal heart rate revisited. J Am Coll Cardiol 37:153, 2001.

15. Cohn JN (ed). Quantitative exercise testing for the cardiac patient: The valve of monitoring gas exchange: Introduction. Circulation 1987; 76 (suppl. VI):1-2

16. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;122:191–225.

17. Froelicher VF, Myers J: Exercise and the heart. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000.

18. Ardehali A, and Posts T.A: Myocardial oxygen supply and demand. Chest 1990; 98:699.

19. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ et al: AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: Benefits, rationale, safety and prescription. An advisory from the Commitee on Exercise, Rehabilitation and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. Circulation 101:828, 2000.

20. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117.

21. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, et al. Assessment of health related quality of life in patients with interstitial lung disease. Chest 1999;116:1175-1182.

22. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:1384-1387.

23. Hambrecht RP, Schuler GC, Muth T et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. Am J Cardiol 1992; 70(2):141-146.

24. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:873–934.

25. American College of Sports Medicine. *Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 9th ed. Lippincott Williams Wilkins: Philadelphia; 2013.

26. Badruddin SM, Ahmad A, Mickelson J, et al: Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: A randomized singleblind crossover trial. J Am Coll Cardiol 33:1485, 1999.

27. Komşuoğlu B, Ural E, Ural D. Klinik Kardiyoloji. Birinci basım. Nobel Yayınları. Kocaeli Üniversitesi, 2004.

28. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–1892.

29. Kohli P, Gulati M. Exercise stress testing in women: going back to the basics. *Circulation*. 2010;122:2570–2580.

30. Mieres JH, Gulati M, Bairey Merz N, et al. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;130:350–379.

31. Morise AP, Jalisi F. Evaluation of pretest and exercise test scores to assess all-cause mortality in unselected patients presenting for exercise testing with symptoms of suspected coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2003;42:842-50.

32. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:e362–e425.

33. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e139–e228.

34. Krone RJ, Hardison RM, Chaitman BR, et al: Risk stratification after successfull coronary revascularization: The lack of a role for routine exercise testing. J Am Coll Cardiol 38:136, 2001.

35. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 ACC/AHA focused update on the management of patients with valvular heart disease: an update of the 2014 AHA/ACC guideline on the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 7:252–289.

36. Magne J, Lancellotti P, Pierard LA. Exercise testing in asymptomatic severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7:188–199.

37. Zipes DP, Link MS, Ackerman MJ, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities. Task Force 9: Arrhythmias and Conduction Defects. A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:2412–2423.

38. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management ofpatients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:e1–e76.

39. Page RL, Joglar JA, Caldwell MA, et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67:e27–e115.

40. Anderson JL et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013; 127:1425-43.

41. Gardner AW, Skinner JS, Cantwell BW, Smith LK. Progressive vs single-stage treadmill tests for evaluation of claudication. Med Sci Sports Exerc 1991; 23:402.

42. Stuart RJ, Ellestad MH: National survey of exercise stress testing facilities. Chest 77:94, 1980.

43. Hamm LF, Crow RS, Stull GA, Hannan P: Safety and characteristics of exercise testing early after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 63:1193, 1989.

44. Rywik TM, Zink RC, Gittings NS, et al: Independant prognostic significance of ischemic ST segment response limited to recovery from treadmill exercise in asymptomatic subjects. Circulation 97:2117, 1998.

45. Soto JR, Watson DD, Beller GA: Incidence and significance of ischemic ST-segment depression occuring during recovery after exercise testing. Am J Cardiol 88:670, 2001.

46. Akutsu Y, Shinozuka A, Nishimura H, et al: Significance of ST-segment morphology noted on electrocardiography during the recovery phase after exercise in patients with ischemic heart disease as analyzed with simultaneous dual-isotope single photon emission tomography. Am Heart J 144:335, 2002.

47. Mobilia G, Zanco P, Desideri A, et al: T wave normalization in infarct-related electrocardiographic leads during exercise testing for detection of residual viability: Comparison with positron emission tomography. J Am Coll Cardiol 32:75, 1998.

48. Miwa K, Nakagawa K, Hirai T, Inoue H: Exercise-induced U-wave alterations as a marker of well-developed and well functioning collateral vessels in patients with effort angina. J Am Coll Cardiol 35:757, 2000.

49. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011; 123:1010–1020.

50. Johnson NP, Goldberger JJ. Prognostic value of late heart rate recovery after treadmill exercise. *Am J Cardiol*. 2012; 110:45–49.

51. Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Lauer MS: Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiograhipc severity of coronary disease. J Am Coll Cardiol 42:831, 2003.

52. Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, et al. Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulation*. 2010; 121:2109–2116.

53. Fleg JL, Lakatta EG: Prevalance and significance of postexercise hypotension in apparently healthy subjects. Am J Cardiol 57:1380, 1986.

54. O'Neal WT, Qureshi WT, Blaha MJ, et al. Relation of risk of atrial fibrillation with systolic blood pressure response during exercise stress testing (from the Henry Ford Exercise Testing Project). *Am J Cardiol*. 2015; 116:1858–1862.

55. Ahmed HM, Al-Mallah MH, McEvoy JW, et al. Maximal exercise testing variables and 10-year survival: fitness risk score derivation from the FIT Project. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90:346–355.

56. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. N Engl J Med 346:793, 2002.

57. Snader CE, Marwick TH, Pashkow FJ, et al. Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. J Am Coll Cardiol 1997; 30:641.

58. Young DZ, Lampert S, Grayboys TB, Lown B: Safety of maximal exercise testing in patients at high risk for ventricular arrhythmia. Circulation 70:184, 1984.

59. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014;16:14–26.

60. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf?ua=1. Accessed March 25, 2015.

61. Onat A. TEKHARF Calışması 2001 Yılı Takibi Kısmi Sonucları: Erişkinlerimizde Kan Basıncı ve Kontrol Altında Tutulması Yönünde Gelişme. Türk Kardiyol Dern Arş. 2000; 30: 748-757.

62. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. J Hypertens 2005; 23:1817–23.

63. 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; 28:240–4.

64. Stergiou GS, Bliziotis IA. Home blood pressure monitoring in the diagnosis and treatment of hypertension: a systematic review. Am J Hypertens 2011;24:123–134.

65. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E, Fagard R, Graves J, Head G, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Mallion J-M, Mancia G, Mengden T, Myers M, Ogedegbe G, Ohkubo T, Omboni S, Palatini P, Redon J, Ruilope LL, Shennan A, Staessen JA, van Montfrans G, Verdecchia P, Waeber B, Wang J, Zanchetti A, Zhang Y, on behalf of the European Society of HypertensionWorking Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013; in press.

66. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30:1289–1299.

67. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. selfmeasurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26:1919–1927.

68. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51:55–61.

69. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011; 57:3–10.

70. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home and ambulatory blood pressure. Hypertension 2006; 47:846–853.

71. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens 2007; 25:2193–2198.

72. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, Valagussa F, Bombelli M, Giannattasio C, Zanchetti A, Mancia G. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). Circulation 2001; 104:1385–1392.

73. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. J Hypertens 2008; 26:1715–1725.

74. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, LindstromT, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52: 1258–1264.

75. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH. Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens 2011; 24:898–903.

76. Schultz MG, Sharman JE. Exercise Hypertension. Pulse 2013; 1:161-176. doi: 10.1159/000360975.

77. Klabunde R: Cardiovascular Physiology Concepts. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

78. Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT: Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. Mayo Clin Proc 1996; 71: 445–452.

79. Schultz MG, Hare JL, Marwick TH, Stowasser M, Sharman JE: Masked hypertension is 'unmasked' by low intensity exercise blood pressure. Blood Press 2011; 20: 284–289.

80. Sharman J: New insights into cardiovascular risk from the exercise central waveform. Artery Res 2008; 2:132–137.

81. Scott JA, Coombes JS, Prins JB, Leano RL, Marwick TH, Sharman JE: Patients with type 2 diabetes have exaggerated brachial and central exercise blood pressure: relation to left ventricular relative wall thickness. Am J Hypertens 2008; 21: 715–721.

82. Kramer CK, Leitao CB, Canani LH, Ricardo ED, Pinto LC, Gross JL: Blood pressure responses to exercise in type II diabetes mellitus patients with masked hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23: 620–622.

83. Sharman JE, Hare JL, Thomas S, Davies JE, Leano R, Jenkins C, Marwick TH: Association of masked hypertension and left ventricular remodeling with the hypertensive response to exercise. Am J Hypertens 2011; 24: 898–903.

84. Kayrak M, Bacaksiz A, Vatankulu MA, Ayhan SS, Kaya Z, Ari H, Sonmez O, Gok H: Exaggerated blood pressure response to exercise – a new portent of masked hypertension. Clin Exp Hypertens 2010; 32: 560–568.

85. Kokkinos PF, Andreas PE, Coutoulakis E, Colleran JA, Narayan P, Dotson CO, Choucair W, Farmer C, Fernhall B: Determinants of exercise blood pressure response in normotensive and hypertensive women: role of cardiorespiratory fitness. J Cardiopulm Rehabil 2002; 22: 178–183.

86. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J: Predictors of 7-year changes in exercise blood pressure: effects of smoking, physical fitness and pulmonary function. J Hypertens 1997; 15: 245–249.

87. Mundal R, Kjeldsen SE, Sandvik L, Erikssen G, Thaulow E, Erikssen J: Seasonal covariation in physical fitness and blood pressure at rest and during exercise in healthy middle-aged men. Blood Press 1997; 6: 269–273.

88. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Silber H, Ribak J: Exercise blood pressure changes between seasons. Blood Press Monit 1997; 2: 223–227.

89. Manolio TA, Burke GL, Savage PJ, Sidney S, Gardin JM, Oberman A: Exercise blood pressure response and 5-year risk of elevated blood pressure in a cohort of young adults: the CARDIA study. Am J Hypertens 1994; 7:234–241.

90. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S: Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with highnormal blood pressure. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1626–1631.

91. Tsumura K, Hayashi T, Hamada C, Endo G, Fujii S, Okada K: Blood pressure response after two-step exercise as a powerful predictor of hypertension: the Osaka Health Survey. J Hypertens 2002; 20: 1507–1512.

92. Fagard R, Staessen J, Amery A: Exercise blood pressure and target organ damage in essential hypertension. J Hum Hypertens 1991; 5: 69–75.

93. Lauer MS, Levy D, Anderson KM, Plehn JF: Is there a relationship between exercise systolic blood pressure response and left ventricular mass? The Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1992; 116: 203–210.

94. Weiner MM, Reich DL, Lin HM, Krol M, Fischer GW: Increased left ventricular myocardial mass is associated with arrhythmias after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2013; 27: 292–297.

95. Okin PM, Bang CN, Wachtell K, Hille DA, Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB: Relationship of sudden cardiac death to new-onset atrial fibrillation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013; 6: 243–251.

96. Sharman JE, Brown J, Holland DJ, Macdonald G, Kostner K, Marwick TH: Influence of altered blood rheology on ventricular-vascular response to exercise. Hypertension 2009; 54: 1092–1098.

97. Park S, Shim J, Kim JB, Ko YG, Choi D, Ha JW, Rim SJ, Jang Y, Chung N: Insulin resistance is associated with hypertensive response to exercise in non-diabetic hypertensive patients. Diabetes Res Clin Pract 2006; 73:65–69.

98. Kumagai S, Kai Y, Hanada H, Uezono K, Sasaki H: Relationships of the systolic blood pressure response during exercise with insulin resistance, obesity, and endurance fitness in men with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 2002; 51: 1247–1252.

99. Stewart KJ, Sung J, Silber HA, Fleg JL, Kelemen MD, Turner KL, Bacher AC, Dobrosielski DA, DeRegis JR, Shapiro EP, Ouyang P: Exaggerated exercise blood pressure is related to impaired endothelial vasodilator function. Am J Hypertens 2004; 17: 314–320.

100. Chang HJ, Chung J, Choi SY, Yoon MH, Hwang GS, Shin JH, Tahk SJ, Choi BI: Endothelial dysfunction in patients with exaggerated blood pressure response during treadmill test. Clin Cardiol 2004; 27: 421–425.

101. Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Yoshizawa M, Yokoi T, Otsuki T, Shimojo N, Miyauchi T, Maeda S, Tanaka H: Effect of systemic nitric oxide synthase inhibition on arterial stiffness in humans. Hypertens Res 2007; 30:411–415.

102. Jae SY, Fernhall B, Lee M, Heffernan KS, Lee MK, Choi YH, Hong KP, Park WH: Exaggerated blood pressure response to exercise is associated with inflammatory markers. J Cardiopulm Rehabil 2006; 26: 145–149.

103. Naka KK, Tweddel AC, Parthimos D, Henderson A, Goodfellow J, Frenneaux MP: Arterial distensibility: acute changes following dynamic exercise in normal subjects. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284:H970–H978.

104. Saltin B, Mortensen SP: Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. J Physiol 2012; 590: 6269–6275.

105. Choi HM, Stebbins CL, Lee OT, Nho H, Lee JH, Chun JM, Kim KA, Kim JK: Augmentation of the exercise pressor reflex in prehypertension: roles of the muscle metaboreflex and mechanoreflex. Appl Physiol Nutr Metab 2013; 38: 209–215.

106. Schultz MG, Hordern MD, Leano R, Coombes JS, Marwick TH, Sharman JE: Lifestyle change diminishes a hypertensive response to exercise in type 2 diabetes. Med Sci Sports Exerc 2011; 43: 764–769.

107. Haasis R, Bethge H: Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3h after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). Eur Heart J 1987; 8(suppl M):103–113.

108. Kim D, Ha JW. Hypertensive response to exercise: mechanisms and clinical implication. Clinical Hypertension (2016) 22:17 doi: 10.1186/s40885-016-0052-y

109. Omvik P, Lund-Johansen P: Long-term hemodynamic effects at rest and during exercise of newer antihypertensive agents and salt restriction in essential hypertension: review of epanolol, doxazosin, amlodipine, felodipine, diltiazem, lisinopril, dilevalol, carvedilol, and ketanserin. Cardiovasc Drugs Ther 1993; 7: 193–206.

110. Victor RG, Libby P. Systemic Hypertension. Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, Pa: 19103-2899; 2018.

111. Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H. Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. Tıpmed, 2005; 9: 15-19.

112. Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/ end-systolic stress relation in human hypertension. J Am Coll Cardiol, 1994; 23(6): 1444-51.

113. Esler M, Rumantir M, Lambert G, Kaye D: The sympathetic neurobiology of essential hypertension. Am J Hypertens 14 (Suppl): 139S, S2001.

114. Marfella R, Gualdiero P, Siniscalchi M, et al: Morning blood pressure peak, QT intervals and sympathetic activity in hypertensive patients. Hypertension 41:237, 2003.

115. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. *J Hypertens*. 2006; 24:983–991.

116. Ruschitzka F, Corti R, Noll G, et al. A rationale for treatment of endothelial dysfunction in hypertension. J Hypertens 1999; 17[Suppl 1]:25.

117. Breslin DJ, Gifford RW Jr., Fairbairn JF 2nd, Kearns TP: Prognostic importance of ophtalmoscopic findings in essential hypertension. JAMA 1966; 195:335-338.

118. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. N Engl J Med 2004;351: 2310–2317.

119. Spence DJ, Zarnke KB. Stroke and Hypertension. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2000; 277-286.

120. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. Brain 2002;125:765–772.

121. Vermeer SE, Longstreth WT Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet Neurology 2007; 6:611–619.

122. Spitalewitz S, Faubert PF, Porush JG**.** Chronic Renal Insufficiency In Hypertension : Slowing It's Progression. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1st Ed, Philadelphia: Saunders Co, 2000; 286-296.

123. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al: Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. J Hum Hypertens 16:399, 2002.

124. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, SavageDD,Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. Ann Intern Med 1991; 114:345–352.

125. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Paini A, Viola S, Poisa P, Rizzoni D, Castellano M, Agabiti-Rosei E. Left ventricular concentric geometry during treatment dversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. Hypertension 2004; 43:731–738.

126. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. J Am Coll Cardiol 1995; 25:871–878.

127. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al: Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. Am J Hypertens 14:106, 2001.

128. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics and prognosis. J Am Coll Cardiol 2004; 43:317–327.

129. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A-M, et al: The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Eng J Med 344:17, 2001.

130. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference research perspectives in AF. Eur Heart J 2009; 30:2969–2977c.

131. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest 2000; 117:1271-8.

132. Bruno RM, et al. Intima media thickness, pulse wave velocity, and flow mediated dilation. Cardiovascular Ultrasound 2014; 12:34. doi: 10.1186/1476-7120-12-34.

133. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96:1432–1437.

134. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. J Am Coll Cardiol 2010; 55:1600–1607.

135. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 1999; 340:14–22.

136. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, Hansson L, Magnani B, Rahn KH, Reid JL, Rodicio J, Safar M, Eckes L, Rizzini P. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002;106:2422–2427.

137. Mensah GA, Croft JB, Giles WH. The heart, kidney and brain as target organs in hypertension. Current Problem of Cardiology. Hypertension 2003; 28: 156- 93.

138. Crouse JR III, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. Circulation. 1995; 92:1141-1147.

139. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. J Intern Med. 1994; 236:551-553.

140. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. Br Heart J 1995; 74:247–53

141. Michel E, et al. The clinical impact of endothelial dysfunction. Am Coll Cardiol. 2003; 42:1149-1160.

142. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilatation using high-frequency ultrasound. Am J Physiol 1995; 268:H1397–H1404.

143. Uehata A, Lieberman EH, Gerhard MD, et al. Noninvasive assessment of endothelium-dependent flow-mediated dilation of the brachial artery. Vasc Med 1997; 2:87–92.

144. Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. Journal of the American College of Cardiology 2002 Vol. 39, No. 2, 257-265.

145. Jae SY, et al. Exaggerated Exercise Blood Pressure Response During Treadmill Testing as a Predictor of Future Hypertension in Men: A Longitudinal Study. Am J Hypertens. 2015 Nov;28(11):1362-7. doi: 10.1093/ajh/hpv036.