T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ İLE SERUM SİRTUİN 3 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Orhan KARAYİĞİT

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ
Klinik İdari Sorumlusu: Uzm. Dr. Feridun Vasfi ULUSOY
Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Mehmet İLERİ

HİPERTANSİYONU OLAN HASTALARDA SOL VENTRİKÜL KİTLE İNDEKSİ İLE SERUM SİRTUİN 3 DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Orhan KARAYİĞİT

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini bize aktaran değerleri hocalarımız Dr. Feridun Vasfi ULUSOY, Doç. Dr. Ender ÖRNEK, Doç. Dr. Mustafa ÇETİN'e,

Büyük bir ilgi ve özveriyle uzmanlık tezimi yürütmeme yardımcı olan ve asistanlık hayatım boyunca beni her konuda destekleyen, tez danışmanım, Doç. Dr. Hülya ÇİÇEKÇİOĞLU'na,

Asistanlık eğitimim sürecinde duruşuyla bize örnek olan, adeta sabır aşılayan, tezimin hayata geçirilmesinde büyük emeği olan başasistan Emrullah KIZILTUNÇ'a,

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemde özveri ve sabırları ile her zaman yanımda olan sevgili annem Zübeyde KARAYİĞİT ve babam Osman KARAYİĞİT'e,

İyi ve kötü günümde yanımda olan, beni her konuda destekleyen, sevgisini esirgemeyen biricik aşkım Burcunur ÇIRAKLI ve ailesine,

Beraber çalıştığım, güzel anılar biriktirdiğim tüm diğer Kardiyoloji bölümü uzmanlarına ve sevgili asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım

Dr.Orhan KARAYİĞİT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iii
TABLO LİSTESİ vi
ŞEKİL LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ VE YÖNTEM 54
4. BULGULAR 58
5. TARTIŞMA 70
6. SONUÇLAR 76
7. KAYNAKLAR 77
8. EKLER 90

KISALTMALAR

A	: Mitral Geç Diyastolik Dalga
ABKİ	: Ayak bileği Kol indeksi
ADEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKBÖ	: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü
Am:	Geç Diyastolik Negatif Dalga
ARB:	Anjiyotensin reseptör blokörü
ASH/ISH	: The American Society of Hypertension/The İnternational Society of Hypertension
AT	: Anjiyotensin
ATP	: Adenozin Trifosfat
Ca	: Kalsiyum
CW	: Continious Wave
DD	: Doku Doppler
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DZ	: Deselerasyon Zamanı
E	: Mitral Erken Diyastolik Dalga
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKBÖ	: Evde Kan Basıncı Ölçümü
EKG	: Elektrokardiyogram
Em	: Erken Diyastolik Negatif Dalga
ES	: Ejeksiyon Süresi
ESC	: The European Society of Cardiology
ESH	: The European Society of Hypertension
ETC	: Elektron Taşıma Sistemi
H_2O_2	: Hidrojen Peroksit
HbA1c	: Glikozile Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon

IR	: İskemi-Reperfüzyon
IVGZ	: İzovolümetrik Gevşeme Zamanı
IVKZ	: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
IVSK	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
JNC	: Joint National Comittee
KB	: Kan Basıncı
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KV	: Kardiyovasküler
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KY	: Kalp yetmezliği
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MPİ	: Miyokardiyal Performans İndeksi
Na	: Sodyum
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NMNAT3	: Nikotinamid Mononükleotid Adenil Transferaz 3
NO	: Nitrik Oksit
NT-proBNP	: N terminal pro-Brain Natriüretik Peptid
OPA-1	: Optik Atrofi 1
PAH	: Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
PARP-1	: Poli ADP-Riboz Polimeraz 1
PDK	: Posterior Duvar Kalınlığı
PDH	: Periferik Damar Hastalığı
PW	: Pulsed Waved
PWDD	: Pulsed Wave Doku Doppler
PWV	: Nabız Dalga Yayılım Hızı
RAAS	: Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS	: Serbest Oksijen Türleri
RWT	: Rölatif Duvar Kalınlığı
SA	: Sol atriyum

SIRT	: Sirtuin
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
Sm	: Miyokardiyal sistolik velosite
SOD2	: Süperoksit dismutaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SV	: Sol Ventrikül
SVDÇ	: Sol ventrikül Diyastolik Çap
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
SVKİ	: Sol Ventrikül Kitle İndeksi
TCA	: Trikarboksilik Asit
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. 2018 ESC/ESH Kan basıncı tanımları ve sınıflandırması 3
Tablo 2.2. JNC 8 Kan basıncı tanımları ve sınıflandırılması 4
Tablo 2.3. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular 8
Tablo 2.4. Ofis ve ofis kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı 14
Tablo 2.5. SVH tanısında M-Mod Ekokardiyografik Kriterler 29
Tablo 2.6. 2D Ekokardiyografi ile SVK'nın hesaplanması 29
Tablo 2.7. Kalp döngüsü 32
Tablo 2.8. PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri 42
Tablo 4.1. HT hastalarının demografik özellikleri 58
Tablo 4.2. HT hastalarının laboratuvar bulguları 59
Tablo 4.3. HT hastalarının ekokardiyografi bulguları 61
Tablo 4.4. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı 62
Tablo 4.5. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre laboratuvar bulgularının dağılımı 63
Tablo 4.6. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre ekokardiyografik bulguların dağılımı 65
Tablo 4.7. Serum sirtuin 3 düzeyi ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon ilişkisi 66
Tablo 4.8. Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre parametrelerin değişkenliği 67
Tablo 4.9. Antihipertansif ilaç sınıflarının SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre dağılımı 67
Tablo 4.10. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre Hipertansiyon süresi ... 68
Tablo 4.11. SIRT3 düzeyleri ile hipertansiyon süreleri arasındaki ilişki 68
Tablo 4.12. Antihipertansif tedavi sınıfına göre sirtuin 3 değişkenliği 68
Tablo 4.13. Sirtuin 3 düzeyleri ile sol ventrikül geometrisi arasındaki ilişki 69
Tablo 4.14. HT hastalarında SVKİ artışını öngören bağımsız prediktörler 69

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre HT sıklığı 5

Şekil 2.2. SVKİ ve kardiyovasküler olay ilişkisi 30

Şekil 2.3. Wiggers döngüsü.. 32

Şekil 2.4. Apikal dört boşluk görüntüde Doppler ekokardiyografi ile mitral anülüs üzerindeki örnekleme volümünün yerleştirilmesi ile elde edilen erken pik diyastolik velosite (E), pik atriyal velosite (A) görünümü 35

Şekil 2.5. Pulsed Doppler Ekokardiyografi ile transmitral erken diyastolik dalga ile yapılan ölçümler 35

Şekil 2.6. Sol ventrikül basıncı ile FPV (Vp)'nin gösterimi 37

Şekil 2.7. Pulsed wave doku doppler ile elde edilen dalgalar 38

Şekil 2.8. Mitral akım paternleri; A: Normal mitral akımlar B: Uzamış relaksasyon 44

Tablo 2.9. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması: Erişkinde Normal ve Anormal Değerler 44

Şekil 2.9. MPI'nın Klasik Mitral İnflow, Aort Akım Doppler Parametreleri ve Doku Doppler Tekniğiyle Hesaplanması……..45

Şekil 2.10. SIRT 3 aktivite artışının yararlı etkileri 48

Şekil 2.11. SIRT 3'ün kardiyovasküler etkileri 51

Şekil 4.1. Sol ventrikül kitle indeksi ile pro-BNP düzeyi arasındaki ilişki 64

Şekil 4.2. Sol ventrikül kitle indeksi ile serum Sirtuin 3 düzeyi arasındaki ilişki. 64

ÖZET

KARAYİĞİT O. Hipertansiyonu Olan Hastalarda Sol Ventrikül Kitle İndeksi İle Serum Sirtuin 3 Düzeyi Arasındaki İlişki. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Uygulama Ve Araştırma Merkezi. Ankara, 2019. SIRT3 (Sirtuin 3) kardiyomiyositleri oksidatif stres aracılı hücre hasarından koruyabilir ve kardiyak hipertrofinin gelişimini engelleyebilir. Çalışmamızda hipertansiyonu olan hastalarda sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ile serum SIRT3 düzeyi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Hipertansiyonu olan hastalarda sol ventrikül kitle indeksi ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Her hastadan SIRT3 değerlerinin incelenmesi için kan örnekleri alınmıştır ve ELISA kiti yoluyla ölçülmüştür. Tüm hastaların sol ventrikül kitle indeksleri Amerikan ekokardiyografi derneği formülüne göre hesaplanmıştır. Hastalar sol ventrikül kitle indeksine göre artmış SVKİ (erkeklerde >115 g/m2, kadınlarda >95 g/m2) ve normal SVKİ (erkeklerde ≤115 g/m2, kadınlarda ≤95 g/m2) olarak sınıflandırıldı. Hastaların %37.3'ünde (n:31) artmış SVKİ ve %62.7'sinde (n:52) normal SVKİ saptandı. Artmış SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortanca SIRT3 düzeyi (5.8 ng/ml karşı 5.4 ng/ml; p=0.914) arasında anlamlı farklılık saptanmadı, ortanca pro-BNP düzeyi (69 ng/ml karşı 41 ng/ml; p=0.019) yüksek saptandı. Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortanca sol atriyum çapı (3.6 cm karşı 3.5 cm; p=0.008), ortanca sol atriyum hacim indeksi (18.4 ml/m2 karşı 15.6 ml/m2; p=0.034), ortanca rölatif duvar kalınlığı (0.47 mm karşı 0.44 mm; p=0.024), bazal lateral mitral anüler bölge izovolümetrik kasılma zamanı (71 ms karşı 63 ms; p=0.041) yüksek, bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite (Sm) (7.5 cm/s karşı 8.6 cm/s; p=0.009) düşük saptandı. SIRT3 düzeyi ile Sm velositesi arasında pozitif yönde korelasyon saptanırken (r=0.338; p=0.002), diğer diyastolik ekokardiyografi parametreleri ile arasında anlamlı ilişki görülmedi. SIRT3 düzeyleri ile rölatif duvar kalınlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.327). Çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; total kolesterol düzeyi (OR=0.986; %95 GA: 0.972-0.999; p=0.040) ve hipertansiyon süresi (>5 yıl) (OR=4.920; GA: 1.495-16.194; p=0.009) SVKİ yüksek olan hastaları öngörmede bağımsız prediktörler olarak saptandı. Sonuç olarak, miyositleri hipertrofiden

koruyucu bir molekül olarak ileri sürülen SIRT3 serum düzeyleri miyokardiyal erken diyastolik disfonksiyon göstergesi olan Sm velositesi ile korele saptanmış olsa da sol ventrikül kitle indeksi ile ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelime: Hipertansiyon, Kitle indeksi, Sirtuin 3

ABSTRACT

KARAYIGIT O. The Relationship Between Left Ventricular Mass Index and Serum Sirtuin 3 Level in Patients with Hypertension. Republic of Turkey, University of Health Sciences, Ankara Numune Training and Research Centre. Ankara, 2019. SIRT3 (Sirtuin 3) can protect cardiomyocytes from oxidative stress-mediated cell damage and prevent cardiac hypertrophy development. This study aimed to evaluate the relationship between left ventricular mass index (LVMI) and serum SIRT3 levels in patients with hypertension. Left ventricular mass index was determined by echocardiography. Serum SIRT3 levels were determined by ELISA kits. Left ventricular mass index of all patients was calculated according to the formula of American echocardiography society. Patients were classified as those with increased LVMI (> 115 g/m2 in men, > 95 g/m2 in women) and normal LVMI (≤ 115 g/m2 in men and ≤ 95 g/m2 in women). Of the patients, 37.3% (n:31) was determined with increased LVMI and 62.7% (n:52) with a normal LVMI. There was no significant difference about median serum SIRT3 levels (5.8 ng/ml versus 5.4 ng/ml; p=0.914) between patients with increased LVMI and normal LVMI. Median serum pro-BNP levels (69 ng/ml versus 41 ng/ml; p=0.019) were found to be higher in patients with increased LVMI than in those with normal LVMI. Median left atrium diameter (3.6 cm versus 3.5 cm; p=0.008), median left atrium volume index (18.4 ml/m2 versus 15.6 ml/m2; p=0.034), median relative wall thickness (0.47 mm versus 0.44 mm; p=0.024), basal lateral mitral annular region isovolumetric contraction time (71 ms versus 63 ms; p=0.041) of the patients with increased LVMI were found to be higher than those with normal LVMI, myocardial systolic velocity which was measured from the basal septal region (Sm) (7.5 cm/s versus 8.6 cm/s; p=0.009) was found to be lower in patients with increased LVMI. A positive correlation between the SIRT3 levels and Sm velocity was determined (r=0.338; p=0.002), on the other hand there was no significant relationship between SIRT3 levels and other diastolic echocardiography parameters. There was no significant difference between SIRT3 levels and relative wall thickness (p=0.327). In the multi-variate logistic regression analysis, total cholesterol level (OR =0.986; 95% CI: 0.972-0.999; p=0.040) and hypertension duration (> 5 years) (OR = 4.920; CI: 1.495-

16.194; p=0.009) were determined as independent predictors of increased LVMI. In conclusion, serum levels of SIRT3, which was proposed as a protective molecule against myocardial hypertrophy, were correlated with myocardial early diastolic dysfunction indicator Sm velocity, but were not correlated with left ventricular mass index.

Keywords: Hypertension, Mass index, Sirtuin 3

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), dünyada ve ülkemizde önlenebilir ölüm nedenleri içerisinde önde gelen risk faktörlerinden biridir. HT kalp, böbrek, beyin, göz ve periferik damarlar gibi uç organlarda yol açtığı hasarlar sebebiyle mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık olup sağlık ve ekonomi alanında önemli bir yük oluşturan küresel bir halk sağlığı sorunudur (1). Dünya genelinde HT prevalansının yaklaşık 1 milyar kişi olduğu ve her yıl ölümlerin yaklaşık %13'ünün (7.1 milyon) hipertansiyona bağlı nedenlerden gerçekleştiği tahmin edilmektedir (2).

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), inme, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendromlar gibi kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite, mortalite ve ani kardiyak ölüm riskini artıran, hipertansiyonun oluşturduğu en ciddi hedef organ hasarıdır (3). Sistolik kan basıncında (SKB) 20 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncında (DKB) 10 mmHg artış, SVH ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır (4). Ekokardiyografik olarak ölçülen sol ventrikül kitlesi ve bunun vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), hipertrofiyi daha erken dönemde belirlememize yardımcı olur (5). SVH, hipertansif hastaların yaklaşık %30'unda görülmekte ve bu oran ciddi hipertansiyonu olan vakalarda %90'a ulaşmaktadır (6). Sistemik HT'de artmış ard yük ve aktive olan nörohormonal mekanizmaların sebep olduğu miyosit hipertrofisi, intramiyokardiyal koroner arterlerde mediyal hipertrofi ve kollajen birikimi sonucunda kalp dokusunda fibrozis gelişir. Tüm bu değişikliklere bağlı SVH meydana gelir. SVH, hipertansif hastalarda morbidite ve mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsüdür (7).

Sirtüinler, NAD+ bağımlı, SIRT 1-7 olmak üzere yedi farklı proteinden oluşan katalitik bir enzim ailesidir. Bu enzim ailesinin NAD+ bağlayıcı katalitik bölgesi büyük oranda benzerlik gösterirken N ve C terminalleri farklılık gösterir ve bu farklılıklar hücredeki yerleşimi, enzimatik aktiviteyi ve bağlanma hedeflerindeki değişiklikleri ortaya çıkarır. SIRT 1, 6 ve 7 genel olarak nükleer yerleşimli iken; SIRT 3, 4 ve 5 daha çok mitokondri yerleşimlidir; SIRT 2 ise temel olarak sitozolik bir proteindir (8). Özellikle SIRT 1, 3 ve 6'nın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri çeşitli deneysel ve klinik araştırmalar ile incelenmiştir. SIRT3 molekülü

mitokondride NAD+ bağımlı protein deasetilasyonunda görev alır. Mitokondriyal sirtüinler içerisinde deasetilaz aktivitesi en güçlü olandır ve metabolik döngüsü yüksek olan kalp, karaciğer, beyin, böbrek gibi organlarda yüksek oranda eksprese edilir (9). SIRT3, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler ve kalbi metabolik bozukluklardan koruyan miyokardiyal ATP seviyelerini korur. SIRT3 ayrıca önemli bir endojen antioksidan olan süperoksit dismutaz enziminin aktivitesini artırarak kardiyomiyositleri oksidatif stres aracılı hücre hasarından koruyabilir ve kardiyak hipertrofinin gelişimini engelleyebilir (10). SIRT3 düzeylerinin bozulmuş ekspresyonu veya NAD+ bağımlı azalmış aktivitesi oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal oksidatif stres ve mitokondriyal geçirgenlik artışına sebep olur ve kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve iskemi-reperfüzyon (IR) hasarı gibi klinik olarak önemli kardiyak patolojilerin altında yatan başlıca mekanizmalardır (11,12). SIRT3 düzeyi defektif farelerde yüksek derecede kalp fibrozu ve kardiyomiyosit hipertrofisinde daha belirgin bir artış, ejeksiyon fraksiyonunda (EF) belirgin bir düşüşle birlikte kontraktil fonksiyonlarda hızlı bir bozulma ve sistol sonu volümlerde belirgin bir artış gösterilmiştir (13). Dolayısıyla SIRT3'ün aşırı ekspresyonu veya farmakolojik aktivasyonu çeşitli kalp patolojilerindeki mitokondriyal düzensizliklerin iyileştirilmesi için ümit verici bir terapötik strateji olarak gündeme gelmiştir.

SIRT3 aktivitesinin artırılması ile aşırı basınç yüküne yanıt olarak kardiyak hipertrofi ve interstisyel fibrozisin iyileştirilebileceği hatta durdurulabileceği çeşitli deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu çalışmamızdaki amaç, hipertansiyonu olan hastalarda serum sirtuin 3 düzeylerinin kardiyak hipertrofi ile olan ilişkisini ve sol atriyal hacim, miyokardiyal erken diyastolik velosite, mitral anüler kasılma zamanı gibi diyastolik parametrelerle ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırılması

Hipertansiyon, ofis sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı (DKB) değerlerinin ≥ 90 mmHg olması yada kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmaktadır (14). KB değerleri bu seviyelerde olan hastalarda tedavi ile sağlanan KB düşüşlerinin yararlı olduğuna dair randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar esas alınarak bu tanımlama yapılmıştır. Klinik pratikte hem tanısal yaklaşımı basitleştirmek hem de tedavi kararını kolaylaştırmak için KB sınır değerleri herkes tarafından kullanılır. Avrupa Kardiyoloji ve Avrupa Hipertansiyon Derneklerinin 2018 ortak kılavuzunda (ESH/ESC 2018) ve Amerika kaynaklı Birleşik Ulusal Komite (Joint National Comitee)'nin 2013 Aralık ayında yayınlanan sekizinci kılavuzunda (JNC 8) önerilen HT sınıflandırması Tablo 2.1 ve Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. 2018 ESC/ESH Kan basıncı tanımları ve sınıflandırması

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB mmHg		DİYASTOLİK KB mmHg
OPTİMAL	<120	ve	<80
NORMAL	120-129	ve/veya	80-84
YÜKSEK NORMAL	130-139	ve/veya	85-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	ve/veya	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	160-179	ve/veya	100-109
EVRE 3 HİPERTANSİYON	≥180	ve/veya	≥110
İZOLE SİSTOLİK HİPERTANSİYON	≥140	ve	<90

Tablo 2.2. JNC 8 Kan basıncı tanımları ve sınıflandırılması

KB SINIFLAMA	SİSTOLİK KB (mmHg)		DİYASTOLİK KB (mmHg)
NORMAL	<120	ve	<80
PREHİPERTANSİYON	120-139	veya	80-89
EVRE 1 HİPERTANSİYON	140-159	veya	90-99
EVRE 2 HİPERTANSİYON	≥160	veya	≥100

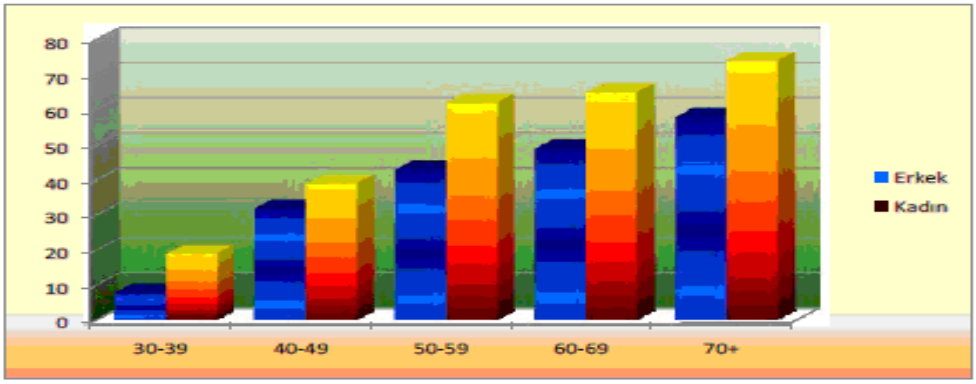
2.1.2. Hipertansiyon Prevalansı

Dünya genelinde HT prevalansı erişkinlerde %35–46 arasında bildirilmektedir. HT komplikasyonları dünyada her yıl yaklaşık 9.4 milyon ölüme neden olmaktadır. HT kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45'inden, inmeye bağlı ölümlerin %51'inden sorumludur (15). Yüksek HT prevalansının toplumlarda yaşlı nüfusun artışı, obezitenin artışı ve diyette fazla tuz alımı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (16).

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (PatenT) verilerine göre ülkemizde erişkinlerde hipertansiyon prevalansı %31.8, kadınlarda %36.1 ve erkeklerde %27.5 olarak bildirilmiş, 4 yıllık insidansı ise %21.4 (> 65 yaşta %43.3) olarak saptanmıştır (17). Taranan kişilerin %32.2'sinin öncesinde hiç KB ölçümü yaptırmadığı belirlenmiştir. 2012 yılında yapılan çalışmada ise bu oran %21.9 olarak bulunmuştur (18). 2003 yılında HT'si olanların %40.7'si hastalığının farkında iken 2012 yılında yapılan çalışmada bu oran %54.7 olarak saptanmıştır. İlaç tedavisi alanların oranı 2003'te %31.1 iken 2012'de %47.4'e ve KB kontrolü de %8.1'den %28.7'ye yükselmiştir (18).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasında toplam 11 milyon hastada (5 milyon erkek ve 6 milyon kadın olmak üzere) standart tanımlama ile hipertansiyon olduğu ve bu tahmine göre, tüm erişkin erkeklerin %30'unun, kadınların %35'inin yüksek KB'ye sahip olduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada her beş HT hastasından yalnızca üçünün ilaç kullandığı, hedef tansiyon değerlerine bu hastaların sadece %26'sında ulaşıldığı bildirilmiştir (19).

Erişkin toplum 10 yıllık yaş dilimleri ile cinsiyete göre değerlendirildiğinde, HT sıklığının yaşla birlikte arttığı ve her yaş diliminde kadınlarda erkeklerden daha sık görüldüğü saptanmıştır (Şekil 2.1). TEKHARF verilerine göre ülkemizde yaş arttıkça HT sıklığında artış izlenmektedir. TEKHARF çalışmasının 10 yıllık izlem süresi içinde görülen bir başka durum, KB ortalamalarının giderek arttığıdır. Erkeklerde ortalama SKB 4.4 mmHg, DKB 2.7 mmHg yükselirken, kadınlarda bu artışın sırasıyla 6.4 ve 4.2 mmHg olduğu saptanmıştır (19).



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

TÜRKSAHA çalışmasında ise 60 yaş üzeri popülasyonda KB kontrolü %12 seviyelerindedir (20). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasının (NHANES) 2012 yılı verilerine göre 18 yaş üzeri kişilerde HT prevalansının %29.1 olduğu ve bu oranın erkekler ve kadınlarda benzer bulunduğu bildirilmiştir (erkeklerde %29.7, kadınlarda %28.5) (21).

Bu veriler ülkemizde HT prevalansının yüksek olduğunu, son yıllarda tanı ve tedavi oranlarında artışa rağmen bu oranın hala yeterli olmadığını göstermektedir. HT prevalansını azaltmak ve HT kontrolünde etkili bir standart yaklaşım için pratik algoritmaların kullanılmasının yararı vurgulanmaktadır (22).

2.2. ESANSİYEL HİPERTANSİYON PATOGENEZİ

Hipertansiyon, etiyolojisine göre primer (esansiyel) HT ve sekonder HT olarak sınıflandırılır. Primer HT de kan basıncını yükselten belirli bir neden bulunmamaktadır ve hastaların %90-95'i bu grupta yer alır. Sekonder HT ise parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi altta yatan bir hastalığa bağlı olarak gelişir ve bütün hipertansif olguların %5'ini oluşturur.

Kan Basıncı; kalp debisi (kalp hızı x atım hacmi) x periferik direnç formülüyle ifade edilebilir. Kalp debisini ve periferik direnci etkileyen çeşitli faktörlerin düzensiz karşılıklı etkileşimi kalıcı yüksek KB'ye neden olmaktadır. Bu faktörler kişiye göre, hastalığın derecesine göre farklılık göstermektedir (23).

2.2.1. Genetik Yatkınlık

Hipertansiyon ailesel geçiş gösterir. Ebeveyinlerde hipertansiyon öyküsü varsa, özellikle her ikisi de hipertansif ise yaşam boyu hipertansiyon gelişme riski artar (24). Aile bireyleri ve ikizler arasında yapılan çalışmalarda HT oluşumuna genetik katkı %30–60 arasında değişmektedir (25). HT'nin üç nadir tipinin genlerle direk ilişkisi tespit edilmiştir. Bu gen defektine bağlı hastalıklar, monogenik anormallik, uygunsuz glukokortikoid salınımı ile giden hiperaldosteronizm ve Liddle Sendromu olarak sıralanabilir (26). Esansiyel HT klasik Mendelyan genetik geçişi göstermez. Bu bilgilerin doğrultusunda, esansiyel hipertansiyon, kan basıncı üzerinde küçük etkilere sahip çok sayıda genin katıldığı poligenik bir bozukluktur denebilir.

2.2.2. Fetal Gelişim

Çevresel etkenler hayatın çok erken döneminde rol oynamaktadır. Örneğin fetal hayatta nutrisyonel defekte bağlı düşük doğum ağırlığı nefron sayısında azalmaya neden olarak yaşamın ilerleyen yıllarında HT gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır (27).

2.2.3. Çevre

Çevresel faktörler etyopatogenezde önemli rol oynamakla birlikte tek başına KB yükselmesine neden olmamakta, bu faktörlerin çeşitli genlerle etkileşimi, sinerjistik etki ile kalıcı hipertansiyona neden olabilmektedir (23,25).

Sigara: Tütün, sempatik sinir uçlarından noradrenalin salınımını uyararak geçici olarak yaklaşık 7/4 mmHg yüksek kan basıncına neden olabilir. Ayrıca nitrik oksit (NO) bağımlı vazodilatasyonu bozar ve hem oksidatif stresi hem de plazma asimetrik dimetilarginin seviyesini arttırarak hipertansiyona katkıda bulunur (28,29).

İçki: Günde bir veya iki kadeh alkol tüketenlerin hipertansiyon riski, hiç alkol almayanlara göre daha düşüktür; fakat ağır içicilerde risk, kısa alkol çekilme periyotlarındaki sempatik aktivasyon nedeniyle doğrusal olarak artmaktadır (30).

Beslenme: Tuz; vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, plazma volümünde artış gibi mekanizmalarla kan basıncında yükselmeye neden olmaktadır. Klinik çalışmaların çoğunda tuzlu diyetin, kan basıncını yükseltmenin yanında hedef organ hasarı için bağımsız bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır. Bu durum inmeyi de içeren ölümcül kardiyovasküler olaylara, aortik sertleşmeye, kardiyak hipertrofi ile diyastolik disfonksiyona ve renal yetersizliğe yol açmaktadır (31). Yetersiz meyve tüketimi ve aşırı kalori alımı hipertansiyonun diğer önemli nedenlerindendir. Hipertansiyon prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğrusal bir ilişki gösterir ve hipertansiyon vakalarının % 50'den fazlası obezite kaynaklıdır (20). Ayrıca diyetteki potasyum ile kan basıncı arasında ters ilişki görünmektedir. Düşük potasyumlu diyet de, hipertansiyon ve inme için bir risktir (31). Kafein, vazodilatör adenozin reseptörlerini bloklar, ek olarak plazma noradrenalin seviyesini arttırarak kan basıncını akut olarak yükseltir ve bu yanıt hipertansiflerde daha fazla olma eğilimindedir (32).

2.2.4. Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda sodyum (Na) atılımında defekt mevcuttur. Bunun muhtemel sebepleri; kan basıncını normale döndürecek basınç - natriürezisinde eksiklik, artan Na yükünü atmak için daha yüksek KB'ye ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında doğumsal veya edinilmiş yetersizlik, afferent arteriyoler vazokonstriksiyon veya intrinsik lümen daralması ile

iskemik hale gelen nefron heterojenitesi, Na pompasında kazanılmış inhibisyon veya Na taşınmasında anormallikler ve natriüretik hormonun etkileridir (33). Ayrıca önemli miktarda bulgu esansiyel hipertansiyon oluşumunda sodyumun rolünü desteklemektedir (Tablo 2.3) (33).

Tablo 2.3. Esansiyel hipertansiyonda sodyumun rolüne ilişkin bulgular

Yaşla birlikte kan basıncı yükselmesi, artmış sodyum alımı ile doğru orantılıdır
Az sodyum tüketen (<50 mmol/gün) popülasyonlarda hipertansiyon çok az görülür veya hiç görülmez
Genetik yatkınlığı olan hayvanlara sodyum yüklemesi yapılırsa hipertansiyon gelişir
Kısa sürelerle yapılan sodyum yüklemeleri, bazı kişilerde vasküler dirençte ve kan basıncında artışa neden olur
Hipertansiflerin çoğunda damar dokusu ve kan hücrelerinde artmış sodyuma rastlanır
Çoğu kişide 100 mmol/gün'ün altındaki seviyeye kadar sodyum kısıtlaması kan basıncını düşürür

2.2.5. Vasküler Hipertrofi ve Endotel Disfonksiyonu

Pousielle kanununa göre, kan basıncı kardiyak debi ile doğru, damar çapı ile ters ilişkilidir. Bu yüzden damar çapındaki küçük değişikliklerin kan basıncı üzerine anormal etkileri vardır (34). Endotel birçok vazoaktif madde salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında birincil rol oynar. Fonksiyonu bozulmuş endotel, NO gibi endotel kaynaklı gevşeme faktörlerinin yetersiz salınımı ve yine endotel kaynaklı - konstriktör, proenflamatuar, protrombotik - endotelin ve büyüme hormonlarının aşırı salınımı ile karakterizedir. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir, dolayısıyla damar duvarında normal vazodilatasyonun bozulması periferik damarlarda direnç artışına neden olmaktadır. Esansiyel HT hastalarında NO üretiminde azalma olup, NO seviyeleri normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma mevcuttur (35). NO'yu baskılayan reaktif oksijen radikallerinin oluşumu endotel hücre disfonksiyonunun mekanizmalarındandır ve kronik yükseklikleri hipertansiyon, ateroskleroz ve diyabet gelişimi ile ilişkilidir (36).

İntravasküler basınç artışı, sempatik sistem ve anjiyotensin-2'nin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu hipertrofik yeniden şekillenmenin anahtarlarıdır. Reaktif oksijen radikalleri olan süperoksit ($O2^-$) ve hidrojen peroksitin (H_2O_2) aşırı üretimi hücre büyümesi, fibrozis, enflamasyon ve sonucunda vasküler yeniden şekillenmeye neden olur. Vasküler yeniden şekillenme hipertansiyonun erken dönemlerinde başlayabilir ve yüksek kan basıncının sonucu olduğu kadar nedeni de olabilir. Media kalınlığının lümen çapına oranla artışı hipertansif yeniden şekillenmenin ayırıcı özelliğidir (31).

2.2.6. Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi aktivite artışı, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal KB'si olan hastalarda tanımlanmıştır**.** Bu hastalarda dolaşımda katekolamin seviyelerinde yükselme, periferik postganglionik sempatik sinir uyarılmasında artış, daha yüksek kalp hızı ve alfa adrenerjik agonistlere karşı hassasiyet saptanmıştır (37). Renal sempatik sinirlerin sürekli aktivasyonu, sodyum tutulumunu arttırarak uzun dönem kan basıncı regülasyonunu etkiliyebilir. SSS uyarımında artış miyokardiyal dokularda hipertrofik etkilere yol açar. Noradrenalinin alfa -1 reseptörler üzerindeki etkisi kardiyak ve vasküler düz kas hipertrofisine neden olur. Hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda sempatik nöral aktivite artmıştır ve bu durum daha fazla hipertrofiye ve ani kardiyak ölüme yatkınlık yapmaktadır (31).

2.2.7. Renin – Anjiotensin – Aldosteron Sistemi

Renin anjiyotensin aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu; renal sodyum tutulumu, endotel hücre disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve yeniden şekillenme ile hipertansiyona katkıda bulunan en önemli mekanizmalardan biridir (38). Renin proteolitik bir enzim olup KB düştüğünde veya jukstaglomerüler hücreye ulaşan sodyum miktarı azaldığında prorenin olarak renal jukstaglomerüler hücrelerden sentezlenir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen renin tarafından anjiyotensin-1'e çevrilir. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir. Anjiyotensin-2; vazokonstriksiyon, reaktif oksijen türlerinin oluşması, vasküler enflamasyon, vasküler düz kaslarda hipertrofi ve aldosteron üretimi gibi

hipertansiyona katkıda bulunan ve hipertansif uç organ hasarını hızlandıran bir çok hücresel süreci aktive eder. Anjiotensin-2, birçok etkisini AT1 reseptörleri ile gösterir. Günlük tuz alımı azaldığında veya etkin plazma hacmi düştüğünde AT1 reseptörleri uyarılır. AT1 reseptörü uyarımı renal efferent arteriyollerde vazokonstrüksiyona, renal vasküler dirençte artışa ve sonuç olarak renal kan akımında azalmaya neden olur. Anjiotensin-2, sodyum geri emilimini direkt olarak proksimal tubüllerde tübüloglomerüler feedback cevabına duyarlılığı arttırarak ve aldosteron yoluyla arttırır. RAAS aktivasyonu, böbreklerden su ve tuz tutulumuna neden olur (39). Böylece intravasküler volüm artışı kan basıncı yükselmesi ile sonuçlanır. AT1 reseptörü ayrıca NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidazın aktivasyonunu azaltmakta, böylece damar duvarında reaktif oksijen radikalleri üretimini artmakta ve ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (40). Primer hipertansiyona, düşük veya baskılanmış plazma renin aktivitesinin eşlik etmesi beklenebilir. Geniş hipertansif popülasyonlar tarandığında sadece % 30'u düşük renin aktivitesine sahipken, % 50'si normal seviyelere, kalan % 20'si de yüksek seviyelere sahiptir (33). Bunu durumu açıklayabilecek nefron heterojenitesi kavramına göre; afferent arteriyoler daralma nedeni ile normal ve iskemik nefronlardan aşırı renin salınımı, reninin total kan seviyesini arttırabilmekte ve primer hipertansiyonlu hastalarda normal veya yüksek renin seviyelerine yol açabilmektedir (33).

2.2.8. İnsülin Direnci

HT, tip 2 DM'li ve obez hastalarda normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, birkaç sekilde hipertansiyona neden olur. Hiperinsülinemi böbrek sodyum geri emilimini ve sempatik aktiviteyi arttırır. İnsülin mitojenik etkisi ile vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofiye neden olur. Bu etkiye anjiotensin-2, endotelin ve vazopressin aracılık etmektedir. İnsülinin diğer bir etkisi ise intraselüler kalsiyum seviyesini arttırarak vasküler tonusu arttırmasıdır (41).

2.2.9. Kan Basıncı Yüksekliğine Katkıda Bulunan Diğer Faktörler

HT obez hastalarda daha sık görülmekte olup, insülin direnci, hiperinsülinemi, intravasküler volüm artışı ve sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasına bağlı olarak KB yükselir. Bir kilogram ağırlık azalması SKB'de yaklaşık 1.6 mmHg, DKB'de yaklaşık 1.3 mmHg düşüş sağlar. Obezlerde HT'ye katkıda bulunan faktörlerden bir diğeri obstruktif uyku apnesidir. Uyku apnesi sonucu gelişen sempatik aktivite artışı ve hipoksiye sekonder endotelin salınımında artış sonucu KB yükselebilir. Sedanter yaşam tarzı KB yükselmesine katkıda bulunur. Düzenli aerobik egzersiz, endotel bağımlı vazodilatasyonu artırarak KB'nin düşmesine yardımcı olur.

2.3. TANISAL DEĞERLENDİRME

Hipertansiyonu olan bir hastanın ilk değerlendirmesinde; kan basıncının kronik olarak yüksek olduğu doğrulanmalı ve düzeyi saptanmalı, sekonder hipertansiyonun var olup olmadığı araştırılmalı, hedef organ hasarının varlığı ve yaygınlığı değerlendirilmeli, prognozu ve tedaviyi etkileyebilecek diğer kardiyovasküler risk faktörleri araştırılmalıdır. Bunun için KB ölçümü, aile öyküsü de dahil olmak üzere tıbbi öykü, fizik muayene, laboratuvar incelemeleri ve ileri tanı testleri gerekmektedir. Bu incelemelerin bazıları tüm hastalarda, bazıları ise sadece belirli hasta gruplarında gerekir.

2.3.1. Kan Basıncı Ölçümü

Kan basıncı mevsimlere göre, ölçülen ortama göre ve gün içerisinde belirgin varyasyonlar gösterdiği için HT tanısı, belirli bir zaman aralığında, farklı zamanlarda yapılan birden çok KB ölçümüne dayanmalıdır (42).

Kan basıncı, doktor ofisinde, evde ya da ambulatuvar KB ölçümü (AKBÖ) ile yapılabilir. Tüm hastalarda, KB'nin geçerliliği kanıtlanmış bir cihaz (oskültatuar veya osilometrik yarı-otomatik cihazlar) ile ölçülmesi önemlidir. KB'nin üst koldan ölçülmesi tercih edilir ve manşon ve kese boyutları kol çevresine göre seçilmelidir.

2.3.1.1. Ofis veya Klinik Kan Basıncı Ölçümü:

Hastalar, KB ölçümüne başlamadan önce 5 dakika süreyle sakin bir ortamda rahat bir biçimde oturtulmalıdır. 1-2 dakika ara bırakılarak üç KB ölçümü yapılmalıdır ve ek ölçümler sadece, iki ölçüm arasında >10 mmHg farklılık olduğunda yapılmalıdır. KB, son iki ölçümün ortalaması olarak kaydedilir. Çoğu otomatik cihazın AF'li hastalarda KB ölçümü için geçerlilik çalışması yapılmamış olduğundan, oskültasyona dayalı manuel yöntemlerin kullanılması gereken AF'li hastalar gibi aritmiye bağlı değişken KB değerleri olan hastalarda doğruluğu artırmak için ek ölçümlerin yapılması gerekli olabilir. Standart bir manşon (12-13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanılmalı, ancak kalın (kol çevresi >32 cm) ve ince kollu kişiler için sırasıyla daha büyük ve daha küçük manşonlar bulundurulmalıdır. Manşon, kas kasılmasını ve KB'de izometrik egzersize bağlı artışları önlemek için sırt ve kollar desteklenerek kalp düzeyinde konumlandırılmalıdır. Oskültasyona dayalı yöntemlerde, sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) ölçülen değer sistolik, kaybolduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik KB olarak kabul edilmelidir. Kollar arasında farklılık olup olmadığını saptamak için, ilk vizitte her iki koldan KB ölçümü yapılmalıdır. Yüksek KV risk taşıdığı kanıtlanmış olan bu durum da, kollar arasında belirgin (>10 mmHg) ve tutarlı SKB farklılığı bulunması durumunda (43) KB değerleri daha yüksek olan koldaki ölçüm esas alınmalıdır. Kollar arasındaki farklar eş zamanlı kol ölçümü ile gösterildiğinde anlamlıdır; sıralı ölçümlerde kollar arasında bir fark görülürse bunun nedeni KB değişkenliği olabilir. Ortostatik hipotansiyonu dışlamak için, ilk ölçümde tüm hastalar oturur pozisyondan ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılmalıdır. Yaşlı hastalarda, diyabetik hastalarda ve ortostatik hipotansiyonun sık ortaya çıkabildiği başka durumların bulunduğu kişilerde daha sonraki vizitlerde de yatar pozisyonda ya da ayakta KB ölçümleri düşünülmelidir. Ayağa kalktıktan sonraki 3 dakikada SKB'de >20 mmHg veya DKB'de >10 mmHg düşüş olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyonun mortalite ve KV olaylar için daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (44). İstirahat kalp hızı değerleri HT dahil pek çok durumda KV morbidite veya ölümcül olayların bağımsız öngördürücüsü olduğundan KB ölçümleri daima kalp hızı ölçümü ile birlikte yapılmalıdır (45).

Ofis KB değerleri, KV olayların (inme, MI, ani ölüm, KY ve periferik arter hastalığı) insidansı ve son dönem böbrek hastalığı ile bağımsız ve sürekli bir ilişki içindedir (46). Bu durum tüm yaş ve etnik gruplar için geçerlidir (47). KB ile ilişki yüksek KB değerlerinden başlayarak, SKB için 110–115 mmHg ve DKB için 70–75 mmHg gibi nispeten düşük KB seviyelerine kadar devam eder. Elli yaş sonrasında; SKB'nin DKB'ye kıyasla olaylar açısından daha iyi bir gösterge olduğu düşünülmektedir (48) ve yaşlı bireylerde, nabız basıncının (SKB ve DKB değerleri arasındaki fark) ek prognostik önemi olabileceği belirtilmiştir (49). Bu durum ayrıca, yüksek SKB ve normal veya düşük DKB değerleri (izole sistolik hipertansiyon) olan hastalarda görülen belirgin derecede artmış KV riskle de ilişkilidir (50). KV olaylarla sürekli bir ilişki AKBÖ ve EKBÖ ile elde edilen sonuçlarda olduğu gibi ofis dışındaki KB değerlerinde de görülmektedir. KB ile KV morbidite ve mortalite arasındaki ilişki eşlik eden diğer KV risk faktörleri ile değişebilmektedir. Metabolik risk faktörleri, KB yüksekliğine daha fazla eşlik eder (51).

2.3.1.2. Ofis dışı kan basıncı ölçümü:

Ofis dışı KB ölçümünün en büyük avantajı klinik ortamdan uzak çok sayıda KB ölçümü sağlamasıdır ve bu da ofis KB'sine göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ofis dışı KB genellikle AKBÖ veya sıklıkla hastanın kendi ölçüm yaptığı evde kan basıncı ölçümü (EKBÖ) ile değerlendirilir. AKBÖ ve EKBÖ kişinin KB durumu ve taşıdığı risk konusunda farklı bilgiler sağladığından bu iki yöntem birbirlerine üstün tutulmamalı ya da birbirlerinin yerine değerlendirilmemeli, daha çok tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir. Ofis KB genelde ambulatuvar ve evde KB ölçümünden daha yüksek olup bu farklılık ofis KB arttıkça artar. Evde ve ambulatuvar KB için hipertansiyon tanımına yönelik, ESH KB İzleme Çalışma Grubunun belirttiği sınır değerleri Tablo 2.4'te belirtilmiştir (52). Ev ve AKBÖ değerleri ortalama olarak ofis KB değerlerinden daha düşüktür.

Tablo 2.4. Ofis ve ofis kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı

Kategori	Sistolik KB (mmHg)		Diyastolik KB (mmHg)
Ofis KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar KB			
Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥85
Gece (veya uykuda)	≥120	ve/veya	≥70
24-saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev KB	≥135	ve/veya	≥85

2.3.1.2.1. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü:

AKBÖ, belirli bir dönem, genellikle de 24 saat boyunca yapılan KB ölçümlerinin ortalamasını sağlar. Cihaz tipik olarak 15-30 dakikalık aralıklarla KB ölçümü yapmak için programlanmıştır. 24 saatlik KB hesaplamalarının doğruluğunu artırmak için KB ölçümleri arasında çok uzun aralıklar bırakılmamalıdır (53). Ortalama KB değerleri genellikle gündüz, gece ve 24 saat için elde edilir. Böylece, günlük aktiviteler ve gece uyku sırasında KB hakkında bilgi sağlanır. Cihaz takılırken alınan ilk değer ile operatörün yaptığı KB ölçümü arasındaki fark 5 mmHg'dan fazla olmamalıdır. Yüksek fark durumunda AKBÖ manşonu çıkarılmalı ve tekrar takılmalıdır. Hastaya normal günlük aktivitelerini yerine getirmesi ancak ağır egzersizden uzak durması, manşon şişirilirken hareketsiz durması, konuşmaması ve manşonu kalp seviyesinde tutması söylenir. Geçerli bir AKBÖ ölçümü seansı için, 24 saat boyunca uyanık dönemde yirmi ve uykuda yedi ölçüm alınması ve ölçümlerin belirtilen sayının <%70'i olması halinde ambulatuar kan basıncı ölçümünün tekrarlanması önerilir (54). AKBÖ hipertansif hastaların tedaviye yanıtını ve hipotansif epizodları değerlendirmede önemli rol oynar (55).

Gece-gündüz KB oranı ortalama gece ve gündüz KB arasındaki oranı temsil eder. KB normalde gece azalır ve buna 'dipping' adı verilir. Gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı <0,9) dipper olarak tanımlandığı bir sınır değer belirlenmiştir. Yakın zamanda daha

fazla dipping kategorisi önerilmiştir; dipping bulunmaması veya ters dipping, yani, gece KB artışı (oran>1.0); hafif dipping (0.9<oran<1.0); dipping (0.8<oran<0.9) ve aşırı dipping (oran <0.8) (56). Dipping kaybının olası sebepleri arasında uyku bozuklukları, tıkayıcı uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde aşırı tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBH, diyabetik nöropati ve yaşlılıktır bulunmaktadır.

Birçok çalışmada, hipertansif hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, artan karotis intima-media kalınlığı ve diğer organ hasarı belirteçlerindeki artışın ofis KB'ye kıyasla ambulatuvar KB ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir.(57). Ayrıca, 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB ile kıyasla morbid veya ölümcül olaylarla daha tutarlı bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (58). Diğer yandan ofis KB'nin ambulatuvar KB'ye benzer değere sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (59). Ancak, gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler (60) ambulatuvar KB'nin ofis KB'sine kıyasla, koroner morbidite veya ölümcül olaylar ve inme gibi KV sonuçlar için riskin öngörülmesinde daha duyarlı olduğuna dair kanıtlar sağlamaktadır. Ambulatuvar KB'nin ofis ölçümlerine üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, KV ve renal hastalık ve bu hastalıklar açısından yüksek riskli olan tüm hastalarda gösterilmiştir (61). Aynı istatistiksel modelde gece KB gündüz KB'ye kıyasla kardiyovasküler mortalite riskinin öngörülmesi açısından daha güçlü bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (62). Gece-gündüz oranı sonucun öngörülmesi açısından önemli olmakla birlikte 24 saatlik KB'ye ilave olarak çok az prognostik bilgi sağlar (63). Dipping paterni açısından en önemli bulgu; sınırlı tekrarının olması ve bu nedenle gruplar arası sonuçların güvenilirliğini kısıtlamasına rağmen (64) KV olay insidansının, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara kıyasla, daha az gece KB düşüşü yaşayan veya hiç yaşamayan hastalarda daha yüksek olduğu yönündedir (65).

2.3.1.2.2. Evde kan basıncı ölçümü:

Evde KB, her vizitten önce en az 3 gün, tercihen 7 ardışık gün boyunca, sabah ve akşam ölçümleriyle birlikte, yarı otomatik, geçerliliği kanıtlanmış bir KB ölçüm cihazıyla yapılan tüm KB kayıtlarının ortalaması olarak ölçülür. KB; hasta sessiz bir odada, sırtı ve kolu desteklenmiş halde oturur pozisyondayken, 5 dakikalık dinlenme

sonrasında ölçülmelidir. Her ölçüm, 1-2 dakika arayla iki ölçüm şeklinde yapılmalıdır. Bilek cihazları günümüzde önerilmemekle birlikte kol çevresi çok geniş olan obez hastalarda kullanımları uygun olabilir. Ofis KB ile karşılaştırıldığında EKBÖ, kişinin her zamanki ortamında birkaç gün veya daha uzun süreyle çok sayıda ölçüm almasını sağlar. Ambulatuvar KB ile kıyaslandığında daha uzun periyotlarda ölçüm yapmaya ve günler arasındaki KB değişkenliği izlemeye olanak sağlar, düşük maliyetlidir (66) ve daha yaygın ve daha kolay tekrarlanabilir. Diğer yandan, AKBÖ'nün aksine rutin günlük aktiviteler sırasında veya uykudayken KB ölçümü veya kısa süreli KB değişkenliğini izleme amaçlı ölçüm yapılamaz (67). EKBÖ, başta SVH olmak üzere hipertansiyon kaynaklı hedef organ hasarıyla ofis KB'ye kıyasla daha yakından ilişkilidir (56) ve güncel meta-analizler, KV morbidite ve mortalite öngörüsünün ofis KB'ye kıyasla EKBÖ ile anlamlı şekilde daha iyi olduğunu göstermektedir (69). Hem AKBÖ hem de EKBÖ ile yapılan çalışmalar evde KB'nin organ hasarıyla en az ambulatuvar KB kadar iyi korelasyon gösterdiğini (68) ve evde KB'nin prognostik öneminin yaş ve cinsiyet için düzeltmelerden sonra ambulatuvar KB'ye benzer olduğunu göstermiştir (70).

2.3.1.3. Ofis dışı kan basıncı ölçümü için klinik endikasyonlar:

Günümüzde ofis dışı KB'nin klasik ofis KB ölçümüne katkısı olmakla birlikte ofis KB ölçümü HT için tarama, tanı ve tedavide altın standart olmaya devam etmektedir. AKBÖ ve EKBÖ arasında önemli farklar olmasına karşın bu iki yöntem arasındaki seçim ulaşılabilirliğe, kolaylığa, kullanım maliyetine ve hasta tercihine dayanmaktadır. Bununla birlikte, EKBÖ'deki sınırda ve anormal bulguların, günümüzde ofis dışı KB için referans olarak kabul edilen AKBÖ ile doğrulanması önerilir (71). Ofis dışı KB ölçümü (AKBÖ veya EKBÖ); beyaz önlük veya maskeli hipertansiyonun belirlenmesi, tedavi etkilerinin değerlendirilmesi, ofis KB ölçümlerinde önemli değişkenlik olması ve yan etkilerin olası nedenlerinin saptanması (semptomatk hipotansiyon gibi) gibi bir dizi klinik endikasyon için spesifik olarak önerilmektedir. AKBÖ için özel endikasyonlar ise ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması, dipping durumunun değerlendirilmesi, uyku apnesi, kronik böbrek hastalığı (KBH) veya DM gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi, KB değişkenliğinin değerlendirilmesidir.

2.3.2. Tıbbi Öykü

Hipertansiyonu olan bir hastanın klinik değerlendirilmesi anamnezle başlar. Anamnezde; kan basıncı yüksekliğinin süresi ve daha önceki düzeyleri ile geçmişte uygulanan antihipertansif tedavinin sonuçları ve yan etkileri sorgulanmalıdır. Genel KV riski değerlendirebilmek için tüm hastaların KVH öyküsü dikkatli şekilde değerlendirilmelidir, HT özellikle eşlik eden hastalıklar varlığında renal ve KV komplikasyonların (KAH, KY, inme, periferik arter hastalığı, KV ölüm) riskinde artışa neden olur. Ailede erken HT ve/veya erken KVH öyküsü bulunması, ailesel (genetik) hipertansiyon ve KVH açısından önemli bir göstergedir. Bu sebeple HT, DM, dislipidemi, kalp yetersizliği, serebrovasküler olay veya böbrek hastalığı ile ilgili aile anamnezi önemlidir. Sekonder hipertansiyon nedenleri ayrıntılı şekilde sorgulanmalı, hastanın diyetteki yağ, tuz ve alkol alışkanlıkları, sigara öyküsü, fizik aktivite alışkanlıkları, kan basıncını arttırması olası ilaç ve maddeleri kullanıp kullanmadığı (örneğin oral kontraseptifler, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, meyan kökü, kokain, amfetamin türevleri, eritropoetin, siklosporinler, steroid hormonlar gibi), hipertansiyonun seyri ve sonuçlarına etki edebilecek kişisel psikososyal ve çevresel faktörler (örneğin aile yapısı, çalısma ortamı, eğitim düzeyi, sosyokültürel ve sosyoekonomik yapısı) sorgulanmalıdır (72).

2.3.3. Fizik Muayene

Fizik muayenede HT tanısının konulması veya doğrulanması, hipertansiyonun ikincil nedenleri için tarama yapılması ve genel KV risk hesaplamasının iyileştirilmesi amaçlanır. KB'de ciddi derecede yükselme (3. derece hipertansiyon gibi) yada asemptomatik organ hasarı için net bir bulgu (eksüda ve kanamanın eşlik ettiği hipertansif retinopati, SVH yada vasküler veya renal hasar) olmadığı sürece, HT tanısı tek bir ofis vizitinde yapılan tekil KB ölçümlerine dayandırılmamalıdır. Diğer tüm hastalarda, HT tanısı, tekrarlanan ofis vizitindeki KB ölçümlerine, EKBÖ yada AKBÖ'ye dayandırılmalıdır. KB'nin en az bir defa her iki koldan ölçülmesi gerekir. İki kol arasındaki farkın SKB için >20 mmHg ve/ veya DKB için >10 mmHg olduğu doğrulanırsa vasküler anomaliler konusunda şüphe uyandırmalıdır. Tüm hastalarda karotis arterler, kalp ve renal arterlerde oskültasyon yapılmalıdır. Üfürüm varlığı daha fazla araştırma yapılması gerektirir (duyulduğu

yere bağlı olarak karotis ultrasonu, ekokardiyografi, renal vasküler ultrason). Nabız palpasyonu ve kardiyak oskültasyon aritmileri gösterebilir.

2.3.4. Laboratuar Araştırmaları

Laboratuar incelemeleri, gerçekci bir risk belirlemesi yapılması, sekonder hipertansiyonun ekarte edilmesi ve hedef organ hasarının varlığının veya yokluğunun değerlendirilmesine yöneliktir. Bu araştırmalar en basit olandan komplike olana doğru ilerlemelidir. EKG'de SVH'ın saptanması durumunda bunun ekokardiyografi ile doğrulanması gereklidir. Kraniyal, renal veya periferik arter darlıklarından ya da aort anevrizmasından şüphe edilmesi durumunda bu damarlar ultrasonografi ile ayrıntılı bir şekilde incelenmelidir (72).

2.4. HEDEF ORGAN HASARI

HT'de organ hasarı başlangıçta klinik olarak asemptomatik olup, subklinik seviyede başlamaktadır. Başlıca kalp, böbrek, beyin, vasküler yapılar ve gözleri etkilemektedir. Subklinik organ hasarının genel KV riskin belirleyicisi olması nedeni ile, organ tutulumu bulguları dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Tedavi ile organ hasarında sağlanan gerilemeye, KV olay insidansında bir azalmanın da eşlik ettiği görülmüştür. Bu nedenle organ hasarı varlığını ortaya çıkarmak başlangıçta toplam KV riski ölçmek yanında tedaviye bağlı korunmayı da sağlamaktadır. Bu nedenle güncel kılavuzlar çeşitli organ anormalliklerinin temsil ettiği riske ve bunları saptama yöntemleri üzerine özel bir önem göstermektedirler (73).

Hipertansiyonun erken morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilen en sık durum aterosklerozdur. Kontrolsüz hipertansiyonun patolojik bir göstergesi olarak aterosklerozun hızlanması, kardiyovasküler hastalıkların erken ortaya çıkma olasılığını artırır. Küçük damarların arteriolar sklerozisi kombine sistolik - diyastolik hipertansiyonun sonucu olarak kabul edilirken, büyük damar aterosklerozunun primer sorumlusu yaşlılar arasında yaygın olan sistolik hipertansiyondur (31).

Böbrekte mikroalbüminüri, kalpte sol ventrikül hipertrofisi ve arteriyel sistemde karotis intima-media kalınlığında artış noninvaziv testlerle gösterilebilen subklinik organ hasarı belirtileridir (74). Bunların sıradan hipertansif bireylerdeki

prevelansının, yalnızca rutin incelemeler yapıldığında dahi gözlenenden çok daha yüksek olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur (75).

2.4.1. Kardiyak tutulum

Hipertansiyonda görülen en erken fonksiyonel değişim, diyastolik işlev bozukluğu olarak tanımlanan SV gevşeme ve dolumunda değişikliklerle ilişkilidir. İlk olarak, mitral erken diyastolik dalganın (E) geç diyastolik dalgaya (A) oranında azalma ve izovolümetrik gevşeme zamanında uzama görülür (76). Doku Doppler ile belirlenen erken diyastolik hızın (Em) azalması hipertansif kalp hastalığında tipik bir durumdur. E/Em oranı, SV dolum basınçlarındaki artışı tespit edebilir. Hipertansiyonda Em hızının prognostik değeri bilinmekte olup, hipertansif hastalarda E/Em oranı ≥13 olması, SVK ve göreceli duvar kalınlığından bağımsız şekilde artmış kardiyak risk ile ilişkilidir (77). Hipertansiyon kaynaklı diyastolik işlev bozukluğu konsantrik geometri ile ilişkilidir ve EF normal olsa da (korunmuş EF ile kalp yetmezliği) kalp yetersizliği belirtilerine neden olabilir (78). Sol ventrikül hipertrofisi duvar geriminin artmasına ve koronerlerdeki aterosklerozun hızlanmasına neden olur, böylece miyokart iskemisi olasılığı artar. Dolayısıyla hipertansif hastalarda miyokart enfarktüsü, aritmi ve kalp yetmezliği insidansı yüksektir (34). Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sürekli ve güçlü bir ilişki halindedir. Sempatik aktiviteyi artıran ajanlar hariç, tüm antihipertansif ilaçların, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır (79). Kontrolsüz HT ve uzun süre devam eden SVH sonucunda sistolik fonksiyonlarda da bir bozulma görülür. SV'de ilerleyici olarak gelişen dilatasyon ve pompa fonksiyonunun giderek azalması sonucunda hipertansif kalp hastalığının son evresi olan KKY ortaya çıkar. Framingham kohortunda, sistolik kan basıncında 20 mmHg'lık artış, kalp yetmezliği riskinde % 56'lık bir artışa işaret etmiştir (80).

2.4.2. Böbrek tutulumu

Hipertansiyon kaynaklı böbrek hasarı tanısı, azalan bir böbrek fonksiyonu bulgusu ve/veya albüminin artmış üriner atılımının tespitiyle yapılır (81). HT'ye

bağlı gelişen böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. İlki; HT afferent arteriyollerde daralmaya, glomerüler kan akımında azalmaya yol açar ve buna bağlı glomerüler iskemi gelişir. Glomerüler iskemi sonucu böbrek yetmezliği meydana gelir. İkincisi ise glomerül üzerinde sistemik basınç artışına bağlı direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar (82). Otoregülasyon sınırında olan hipertansiyon varlığında afferent vasküler yapılarda vazokonstriksiyon gelişmekte ve filtrasyon fraksiyonu artmakta; ancak renal kan akımı (glomerüler kapiller basınç) sabit kalmaktadır. Bu nedenle belirli bir KB'nin (sabit veya dalgalı) renal mikrovasküler sistemi etkilemesi; KB'nin ciddiyeti ve renal otoregülasyon kapasitesiyle ilgilidir. Afferent vazodilatasyon ve normal koruyucu renal otoregulatuvar mekanizmaların bozulmuş olduğu durumlarda (diabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi) KB' nin mikrovasküler yapıya aktarımı ve renal hasar daha belirgin olmaktadır. Mikroalbüminüri, böbrek hasarının duyarlı erken bir belirtecidir ve sistemik vasküler hastalığı yansıttığından kardiyovasküler hastalıkların güçlü, bağımsız bir öngördürücüsüdür. Diyabetik ve diyabetik olmayan hipertansif hastalarda mikroalbüminürinin artmış KV riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir (83). Ayrıca hipertansif hastalardaki mikroalbüminüri, sol ventrikül hipertrofisi ve karotis arter kalınlığı ile ilişkili bulunmuştur (84). Hipertansiyon böbrek afferent arteriyollerinde nefroskleroz ve hiyalinizasyona yol açar ve nefroskleroz ilerledikçe, plazma kreatinin seviyesi yükselir ve kaçınılmaz olarak böbrek yetersizliği gelişir. Hipertansif hastalarda böbrek hastalığı varlığı, kardiyovasküler olay riskini dramatik bir şekilde arttırmaktadır. Dolayısıyla, mikroalbüminüri için tarama, hem hipertansif hastalarda hemde metabolik sendromu olanlarda, KB düzeyi yüksek normal olsa bile, uygulanacak rutin bir işlem olarak kabul edilmelidir. Esansiyel HT'de renal otoregülasyon genellikle sağlanmaktadır, dolayısıyla malign HT gelişmedikçe renal hasar gelişmemektedir. Ayrıca KB'nin otoregülasyon sınırları içine düşürülmesi hedef organ hasarını önleyebilmektedir.

2.4.3. Vasküler tutulum

Hipertansif hastalarda karotis arterlerlerin ultrasonografik incelemesi ile intima-media kalınlığının ölçümü veya aterosklerotik plağın saptanması, geleneksel KV risk faktörlerinden bağımsız şekilde inme ve MI gelişimini öngörmektedir. Büyük arterlerde sertleşme ve dalga-yansıma fenomeni, izole sistolik hipertansiyon ve yaşla birlikte artan nabız basıncı artışının en önemli patofizyolojik belirleyicileri olarak tanımlanmıştır. Karotis-femoral PWV aortik sertliğin ölçülmesindeki altın standarttır (85). Aortik sertlik (PWV> 10 m/s) hipertansif hastalarda ölümcül ve ölümcül olmayan KV olaylar için bağımsız prediktif değere sahiptir (86). Sürekli dalga doppler cihazı ve KB için manometre kullanılarak ölçülen ayak bileği-brakiyal KB indeksinin <0.9 olması periferik arter hastalığı ve ilerlemiş aterosklerozun varlığına işaret eder. Düşük ABİ, KV olaylar için prediktif değere sahip olup, Framingham kategorisinde genel orana kıyasla 10 yıllık KV mortalite ve majör koroner olay için iki kat daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (87). Ayrıca, düşük ABİ ile tespit edilen klinik belirti göstermeyen PDH'nin bile, erkeklerde 10 yılda %20'ye yaklaşan KV morbid ve ölümcül olayların insidansıyla ilişkili olduğu saptanmıştır (87). Ayrıca aort dilatasyonu ve anevrizması ile HT arasında yakın bir ilişki mevcuttur. Aort anevrizmasının en ölümcül ve katastrofik komplikasyonu olan aort diseksiyonu ve aort rüptürü olgularının %70-80'inde HT tespit edilmiştir. İleri yaş ve HT, aort diseksiyonu için en önemli risk faktörleridir (88).

2.4.4. Serebrovasküler tutulum

Hipertansiyon, inme ve demansın majör risk faktörüdür ve inmelerin % 50'sine hipertansiyon eşlik etmektedir (23). Hipertansiyonu olan hastalarda görüntüleme yöntemleri ile gösterilen en yaygın beyin lezyonları, beyaz madde hiperintensitesi ve sessiz enfarktüslerdir, bu lezyonlar artan inme, bilişsel bozulma ve demans ile ilişkilendirilmiştir (89). Sessiz beyin enfarktüsleri, nöral bozukluk ve özellikle de bellek kaybı olan bütün hipertansif hastalarda araştırılmalıdır (90).

2.4.5. Göz tutulumu

Hipertansiyonun göz tutulumunda fundusta anlamlı değişiklikler meydana gelir. İlk olarak arteriyoler lümende daralma ve arteriyoler duvarda kalınlaşma izlenir

(evre 1-2). Hipertansiyonun ciddiyetine ve/veya süresine bağlı olarak bu ilk değişiklikleri hemoraji ve eksuda olarak görülen küçük damar rüptürü ve sonunda papilla ödemi izler (evre 3-4). Evre 3 ve 4 değişiklikler hipertansiyonun malign formunun göstergesi iken, hafif değişiklikler koroner arter hastalık riski ile orantılı bulunmuştur (34,91).

2.5. TEDAVİ

Esansiyel HT hastalarında tedavinin birincil hedefi, kardiyovasküler hastalığa ilişkin uzun dönemdeki toplam riskte en yüksek düzeyde azalma sağlanmasıdır. Bu da, yüksek kan basıncının kendisinin ve ilişkili tüm geri dönüşlü risk faktörlerinin tedavisini gerektirir. Kan basıncının düşüş derecesi ile uyumlu olarak hem kardiyovasküler mortalite de hem de MI ve inme morbiditesinde azalma bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda, düşük riskli hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek riskli hastalarda benzer kan basıncı düşüşü ile daha fazla fayda ve korunma sağlanmıştır. Evre 1 HT'li bir hastanın sistolik kan basıncınında yaklaşık 12 mmHg'lik azalma, 10 yıllık dönemde, tedavi edilen her 11 hastada 1 ölümü engelleyecektir. Kardiyovasküler hastalık veya hedef organ hasarı olanlarda ise tedavi edilen her 9 hastada 1 ölüm engellenecektir (34,92). Hipertansiyonu olan çoğu hasta için en uygun hedef kan basıncının 140/90 mmHg'nın altında tutulmasıdır. Diyastolik kan basıncının 80-85 mmHg'ye düşürülmesinden muhtemelen daha fazla yarar elde edilir ancak daha yoğun kan basıncı kontrolü, yararının ispatlanamamış olması bir yana, maliyette ve olası yan etkilerde artışa da neden olmaktadır (23). 65 yaş üzeri hastaların alındığı SHEP çalışmasında DKB 60 mmHg ve altına düşen hastalarda KV riskin arttığı gösterilmiştir.

Karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalar, hedef değerlere ulaşılan bireylerde (KB <140/90 mmHg) ortaya çıkan faydanın tedavi tipinden bağımsız olarak büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir (31). Beş antihipertansif ilaç sınıfı (diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEİ), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (KKB), alfa blokerler) tek başına veya kombinasyon halinde antihipertansif tedaviyi başlatmak ve sürdürmek için uygulama sırası farketmeden kullanılabilir.

Kılavuzlar ilaç tedavisi başlanırken, tedavi öncesi kan basıncı değerleri ve kardiyovasküler riske göre ilaç verilmesini önermektedir. İlaç seçiminde, bireylerin eşlik eden hastalıklarına göre öncelikli ilaç grupları göz önünde bulundurulmalıdır (23). KB kontrolünün hızını, etkinliğini ve öngörülebilirliğini artırmak için, çoğu hastada tedaviye iki ilaç içeren tek hap kombinasyonuyla başlanmalıdır. Monoterapi genellikle sadece şu durumlarda başlangıç tedavisi olarak kullanılmalıdır: evre 1 hipertansiyonu ve SKB<150 mmHg olan düşük riskli hastalarda; yüksek normal KB olan çok yüksek risk altındaki hastaların tedavi edilmesine karar verildiğinde; kırılgan yaşlı hastalarda (93).

2.5.1. Tedavide Yaşam Tarzı Değişiklikleri

Toplum sağlığı açısından yaşam tarzı değişiklikleri tüm hipertansif hastalar için endikedir; özellikle 120/80 mmHg üzeri tüm kan basınçlarında yaşam tarzı değişikliği şiddetle önerilmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri hipertansiyon gelişimini önlememekle birlikte geciktirmektedir (23). Sağlık Bakanlığı verilerinde ülkemizde erişkin populasyonun %64.9'unun normal vücut ağırlığının üzerinde olduğu (%34.6 fazla kilolu, %30.3 obez) bildirilmiştir (94). Hasta fazla kilolu ise uygun kiloya inmesi teşvik edilmeli veya en azından ağırlığının en az %5-10'u kadar kilo vermesi önerilmelidir.

Günlük Na alımı 2-2.4 g (5-6 g tuz) ile sınırlandırılmalıdır (95). Türkiye'de genel popülasyonda yapılan SALTURK çalışmasında günlük tuz tüketiminin oldukça yüksek olduğu (15-16 g/gün) ve bunun HT ile ilişkisi gösterilmiştir (96).

Hastaların diyetinde ağırlıklı olarak sebze ve meyve, az yağlı besinler, tam tahıl, sebze kaynaklı protein ve haftada en az iki kere balık yer almalıdır. Çabuk tüketilen, işlenmiş, aşırı yağ, rafine şeker ve tuz içeren yiyeceklerin tüketiminden kaçınılmalıdır. Hipertansif hastaların sigara kullanmamaları, kullanıyor ise bırakmaları konusunda teşvik edilmelidir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre ≥ 15 yaş yetişkinlerin %31.2'si (yaklaşık 16 milyon) halen sigara içmektedir. Sigara içme sıklığı erkekler hastalarda (%47.9) kadınlara oranla (%15.2) daha yüksektir (96). Hipertansif hastalar alkolden uzak durmalıdır, eğer alıyorlarsa alkol kullanımları erkekler için en fazla 20-30 g/gün etanol, kadınlar için en fazla 10-20 g/gün etanol ile sınırlandırılmalıdır.

Hastalara, kapasite ve yaşlarına uygun şekilde düzenli aktivite veya spor yapması tavsiye edilmelidir. Genel olarak haftada en az 5 kere 30 dakikadan az olmayan aktivite önerilmektedir. Buna ek olarak gün boyunca da hareketli bir yaşam tavsiye edilmelidir. Stres yönetimi, davranışların düzenlenmesi hakkında önerilerde bulunulmalıdır.

2.5.2. İlaç Tedavisi Başlanması ve Hedef Değerler

Hedef kan basıncı düzeylerine daha rahat ulaşabilmek için, antihipertansif tedaviye kardiyovasküler hasar gelişmeden önce başlanmalıdır. Fakat tedaviye başlama zamanı kılavuzlarda farklılık gösterebilmektedir.

'Yüksek normal' kan basıncı seviyesine sahip hastalarda ESC 2018 hipertansiyon kılavuzunda, bir önceki kılavuz olan ESC 2013 hipertansiyon kılavuzundan farklı olarak, yerleşik KVH, özellikle de KAH'a bağlı çok yüksek KV risk olduğunda ilaç tedavisi başlanabileceği belirtilmiştir. 2013 ESC kılavuzu Evre 1 hipertansiflerde eğer hastada hedef organ hasarı, DM, KVH veya KBY varsa yaşam şekli önerileri ile birlikte hemen ilaç kullanılmasını, risk faktörü yoksa ilaç başlamadan sadece yaşam şekli önerileri ile takip edilebileceği vurgulanmaktayken 2018 ESC kılavuzu farklı olarak düşük-orta düzeyde risk altında olan ve hedef organ hasarı kanıtı bulunmayan evre 1 HT'li hastalarda, belirli bir dönem uygulanan yaşam tarzı girişimlerinden sonra hasta hipertansif olmaya devam ediyorsa ilaç tedavisi önermektedir.

JNC 8'de 60 yaş altı popülasyon için kan basıncının ≥140/90 mmHg olması durumunda ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir. 60 yaş altı tüm hipertansif hastalarda tedavi hedefi 140/90 mmHg nın altında olacak şekilde benzerdir. JNC 8 ile hemen aynı anda yayınlanan Amerikan Hipertansiyon Derneği ile Uluslararası Hipertansiyon Derneklerinin birleşik kılavuzunda (ASH/ISH) ise AKB 140-149/90-99 mmHg arası olanlar yine Evre 1 hipertansif olarak sınıflandırılmış ve bu kılavuzda da 2018 ESC kılavuzuna benzer şekilde yaşam şekli değişikliğine rağmen kan basıncı hala >140/90 mmHg olan bireylerde farmakolojik tedaviye başlanması gerektiği belirtilmektedir.

2018 ESC kılavuzunda tüm hastalarda tedavinin ilk hedefi olarak KB'nin <140/90 mmHg'ye düşürülmesi gerektiği ve tedavinin iyi tolere edilmesi koşuluyla,

çoğu hastada tedavi altındaki KB değerlerinin 130/80 mmHg ya da daha düşük olarak hedeflenmesi önerilmektedir. <65 yaşındaki hastalarda, çoğu hasta için SKB'nin 120-129 mmHg aralığına düşürülmesi önerilir.

Yüksek riskli Evre 1 HT ile Evre 2 ve evre 3 HT hastalarında; 2013 ESC kılavuzu hedef organ hasarı, semptomatik KVH, DM veya Evre 3 KBY ya da ≥ 3 KV risk faktörü varsa yaşam tarzı değişikliği ile beraber hemen ilaç tedavisine başlanmasını önermektedir. 2 kardiyak risk faktörü varlığında dahi 1. ve 2. derece hipertansiyonda öncelikle yaşam tarzı değişikliğini, izlemde kan basıncı kontrol altında değilse farmakolojik tedaviyi önermektedir. Ancak ASH/ISH kılavuzunda KB ≥ 160/100 mmHg olan tüm hastalarda yaşam tarzı değişikliğinin sonuçlarını beklemeden ilaç tedavisine başlanması önerilmektedir. Ayrıca kan basıncı bu düzeyde olan hastalarda ilaca direk kombinasyon tedavisi ile başlanması da önerilmektedir.

DM ve/veya KBY'li hipertansif hastalarda 140/90 mmHg nın üzerinde ilaç tedavisine başlanmalıdır. Tedavi hedefi ise genel olarak bu gruplarda kan basıncının <140/90 mmHg altında tutulmasıdır. 2013 ESC kılavuzu diyabetik hastalarda DKB hedefinin <85 mmHg olmasını önerirken, 2018 ESC kılavuzu risk düzeyi ve eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak, tüm hipertansif hastalarda hedef DKB<80 mmHg olarak önermiştir.

Nüfusun gittikçe yaşlanması ve 60 yaş üzerindeki insanlarda HT görülme sıklığının %60-80'lere ulaşması yaşlı hastalarda hedef KB değerlerini daha değerli kılmaktadır. ESC/ESH 2013 kılavuzu yaşlı hastalarda tedaviye başlama sınırı olarak SKB'nin >160 mmHg olmasını, tedavi hedefi olarak ise de SKB'nin 140-150 mmHg aralığına düşürülmesini önermektedir. 2018 ESC kılavuzu ise yaşlı hastalarda (80 yaşından gençlerde) SKB hedefinin 130-139 mmHg aralığında olmasını, 80 yaşın üzerindeki kişilerde ise, tolere ediliyorsa, 130-139 mmHg aralığında bir SKB hedefi önermektedir.

JNC 8 kılavuzunda ise ≥ 60 yaş hastalarda 150/90 mmHg nın üzerinde ilaç tedavisine başlanmasını ve tedavi hedefinin yine bu değerlerin altına düşürülmesi gerektiği bildirilmiştir.

2.6. SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

SVH, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom ve ani kardiyak ölüm riskini artıran güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olup hipertansiyonun oluşturduğu en ciddi hedef organ hasarıdır (96). Ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül kitlesi ve bunun vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilen sol ventrikül kitle indeksi, hipertrofiyi daha erken dönemde belirlememize yardımcı olur. SVH üç şekilde sınıflandırılmıştır. Bunlar; konsantrik remodeling, konsantrik SV hipertrofisi ve eksantrik SV hipertrofisidir. Konsantrik yeniden şekillenme'de ventrikül hacminde belirgin artış olmaksızın duvar kalınlığı artabilir. Duvar stresi minimal olur ve sistolik fonksiyon korunur ancak diyastolik fonksiyon bozulmuştur (duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥0.42). Konsantrik SV hipertrofisi sistemik HT ve aort stenozunda olduğu gibi basınç yükünün neden olduğu duvar kalınlığı ve SV kütlesinde artış ile karakterizedir ancak SV diyastolik hacmi normaldir (duvar kalınlığının yarıçapa oranı ≥0.42) (15,97). Eksantrik SV hipertrofisi ise aort yetmezliği ve ilerlemiş kalp yetmezliğinde olduğu gibi hacim yüküne bağlı normal veya azalmış duvar kalınlığı, artmış SV kitlesi ile diyastolik hacim artışının birlikte olduğu ventrikülü tarif eder (duvar kalınlığının yarıçapa oranı <0.42) (15,97). Hipertansif hastalarda konsantrik hipertrofi, eksantrik hipertrofi ve konsantrik remodelinge göre daha fazla mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (98). Kişilerin boy ve kilolarına göre kitleleri değişim gösterdiğinden sol ventrikül kitlesinin bu değişkenlere göre düzeltilmesi gereklidir. Bu düzeltme amacıyla hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ), sol ventrikül kitlesi (SVK)' nin Du Bois formulü ile hesaplanan vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilir. Du Bois formulü aşağıdaki gibidir (99):

Vücut yüzey alanı (VYA) = (Kilo (kg) 0.425 x Boy (m) 0.725) x 0.007184

Avrupa Kalp Cemiyeti önerisine göre SVKİ'nin erkeklerde >115g/m2, kadınlarda >95g/m2 olması SVH olarak kabul edilmektedir (100).

Framingham Kalp Çalışması'nda sol ventrikül kitle artışının, diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklarla direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir (101). SVK ise bağımsız olarak yaş, kan basıncı, ırk, cinsiyet, antropometrik ölçümler gibi pek çok faktörden etkilenmektedir (102). 18-30 yaş arasındaki sağlıklı zenci ve beyaz ırkta yapılan bir çalışmada sol ventrikül

kitlesi vücut ağırlığı, subskapuler deri kıvrımı kalınlığı, boy ve sistolik kan basıncı ile yüksek şekilde korele bulunmuş, erkeklerde kadınlardan daha yüksek, zencilerde ise beyazlardan daha yüksek değerler saptanmıştır (103).

2.6.1. SVH'de Patofizyoloji

SVH prevalansı büyük ölçüde hipertansiyonun süresi ve ciddiyeti ile ilişkilidir. Obezite, ileri yaş, tuz alımı gibi faktörler SVH gelişimine katkıda bulunur. Miyosit hipertrofisi, kronik basınç ve hacim yüküne karşı temel bir yanıt olmakla birlikte hipertrofi mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hemodinamik yüklenmeye bağlı ventrikülün sistolik duvar stresinde artış, kardiyomiyositlerde adaptif bir cevap olarak hipertrofiye ya da maladaptif bir cevap olarak dilatasyon ve ventrikül yetersizliğine yol açabilir (104,105). Başlangıçta gevşeme oranında, diyastolik emmede ve SV pasif sertliğinde bozulmaya yol açan asemptomatik ve kompanse değişiklikler, sonrasında diyastolik doluşu ve miyosit kontraksiyonunu bozan kollajen liflerinin uzaysal oryantasyonunun değişimi ile semptomatik hale gelir (106). Ventrikül duvar stresindeki artışa yanıt olarak spesifik büyüme faktörleri aktive olmakta ya da üretilmektedir. Kardiyak renin anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ise interstisyum hacminde ve intramiyokardial kollajen hacminde artışa neden olmaktadır (107). Kollajen üretimindeki artış SV'de hipertrofiye neden olur ve böylece kardiyomiyosit apopitozu hızlanır. Bu durum SV dilatasyonu ve disfonksiyonunu hızlandırır. Ventriküller dilatasyon sonucu oluşan adrenerjik ve RAAS aktivasyonu miyokardiyal β reseptörlerinde down regülasyona ve sarkolemmal kalsiyum kanallarında inhibisyona yol açar (106). Ayrıca kollajen birikimi iskemik değişikliklere, ventriküller ve atriyal aritmilere neden olabilmektedir (106).

Benzer kan basıncı değerlerine sahip hipertansif hastalarda SV kitleleri arasında belirgin farklılıkların gözlenmesi SVH gelişiminde genetik yatkınlığın da rolü olabileceğini düşündürmüştür. Orta yaşlı erkek hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada ADE geninde DD genotipini taşıyan grupta doku ve plazma ADE düzeylerinin ve SVH gelişiminin arttığı saptanmıştır (108). SVH gelişimine yatkınlık oluşturan bir diğer genetik bozukluk ise bradikinin 2 reseptör gen (B2BKR) polimorfizmidir. Bu gen üzerinde 9 bp delesyonu olan (+9) hastalarda bradikinin ve

bradikinin reseptör konsantrasyonlarının daha düşük olduğu ve SVH derecesinin ise delesyon olmayan (-9) hastalara göre daha belirgin olduğu saptanmıştır (108).

2.6.2. SVH'de Tanı Yöntemleri

SV hipertrofisini tespit etmek için EKG'nin duyarlılığı düşük olsa da saptanan SV hipertrofisi kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücüsüdür (109). EKG ile SV hipertrofisinin belirlenmesi için birçok kriter belirlenmiştir. Bunlardan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

Sokolow-Lyon indeksi

- V1 S + V5 veya V6 (hangisi daha büyük ise) R ≥ 35 mm
- aVL'de R ≥ 11 mm

Cornell voltaj kriterleri

- V3 S + aVL R > 28 mm (erkekte)
- V3 S + aVL R > 20 mm (kadında)
- Cornell voltajı X QRS süresinin çarpımı >2440 mm.ms

Ekokardiyografi, EKG'de SVH saptanmayan hipertansif erkeklerin %13-24'ünde kadınların ise %20-25'inde hipertrofiyi saptamaktadır. Bu nedenle tanısal duyarlılığı EKG'ye göre daha fazladır (109). Ekokardiyografik olarak SVH tanısı artmış duvar kalınlığı ve/veya sol ventrikül kitlesine dayanır. Bunun dışında manyetik rezonans görüntülemede SVK tayininde yüksek hassasiyet göstermesine rağmen maliyet ve zorluklarından dolayı çalışmalarda kullanılmamaktadır.

Ekokardiyografide M-Mod ve 2D ölçüm metodları ve formülleri kullanılarak SVH saptanır. M-Mod ölçümlerde İVSK veya PDK'nın 1.1 cm'yi geçmesi SVH düşündürür ancak sensitivitesi düşüktür (%50). Sınır hipertansiyon vakalarında önce septumun kalınlaştığı diğer bir deyişle septum/arka duvar kalınlığı oranının arttığı daha sonraları ise bu asimetrik hipertrofinin simetrik hipertrofiye dönüştüğü gösterilmiştir (110). SVK'nin ekokardiyografik olarak hesaplanması duvar kalınlık ölçümlerine göre daha hassas bir metottur. M-Mod ekokardiyografi ile SVH değişik

formüllerle hesaplanır. SVKİ ölçümünde ve hipertrofi tanısında önerilen kriterler Tablo 2.5 ve Tablo 2.6'de özetlenmiştir (111) .

Tablo 2.5. SVH tanısında M-Mod Ekokardiyografik Kriterler

1. Septum ve/veya arka duvar kalınlığının >11 mm olması
2. SVK'nın hesaplanmasında kullanılan formüller
a. Penn Konvansiyonu SVK= 1.04 [(LVDD+PDK+IVSK)³-LVDD³]+0.6
b. Amerikan Ekokardiyografi Derneği Formülü SVK= 0.8 X1.04 [(LVDD+PDK+IVSK)³-LVDD³]+0.6
c. Devereux ve Reichek formülü SVK= 1.04 [(LVDD+PDK+IVSK)³-LVDD³]+13.6
d. Troy formülü LVM= 1.05 [(LVDD+PDK+IVSK)³-LVDD³]

İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, LVDD: Sol ventrikül diyastolik çapı, PDK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, SVK: Sol ventrikül kitlesi

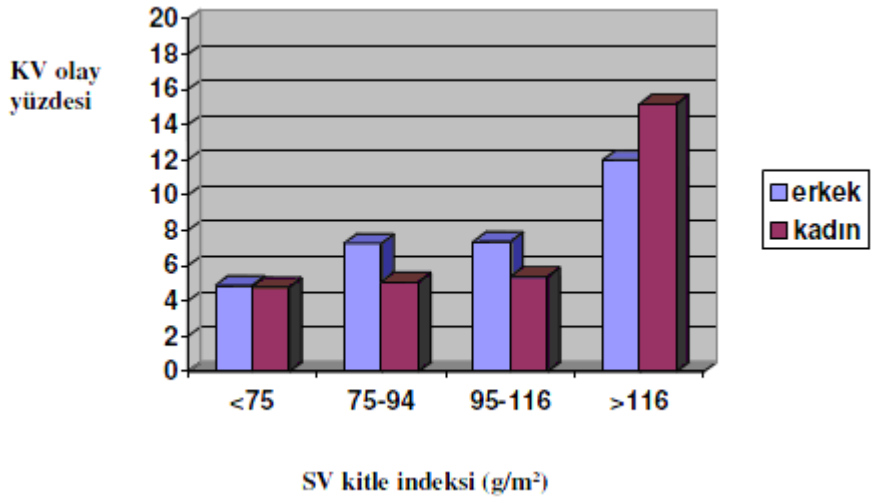
Tablo 2.6. 2D Ekokardiyografi ile SVK'nın hesaplanması

1. Salcedo formülü **SVK= ½ X [(L+2DK)XD$_1$+2DK) X (D$_2$+2DK) – LXD$_1$XD$_2$)] X 1.05**
2. Helak- Reichek formülü SVK= 1.05 X [⅝ X Am x L]

Am: Sol ventrikül kısa aks, D1: Anteroposterior minör aks, D2: Kısa transvers aks, DK: Duvar kalınlığı, L: Diyastol sonu uzun eksen, SVK: Sol ventrikül kitlesi

2.6.3. SVH'nin Klinik Önemi

SVH gelişimi ile kalp yetersizliği, ventriküler aritmi, miyokard enfarktüsü sonrası ölüm, ani kardiyak ölüm, aort kökü dilatasyonu ve inme insidansı belirgin olarak artmaktadır. SVH ile kardiyovasküler rişk ilişkisi şekil 2.2'de gösterilmiştir (112).



Şekil 2.2. SVKİ ve kardiyovasküler olay ilişkisi

50 yaş üzerindeki 1033 hipertansif hastayı içeren bir çalışmada ortalama 3 yıllık takipte kardiyovasküler olay oranı (fatal ve non-fatal MI, kardiyovasküler mortalite, ani ölüm, total mortalite, ciddi kalp yetersizliği, KBY) SVKİ yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve SVKİ'deki her 39 g/m²'lik artışın major kardiyovasküler olay oranını %40 arttırdığı saptanmıştır (113). SVH'ye bağlı gelişen kardiyak riskin temelinde miyokardial iskemi yatmaktadır. Hipertrofiye miyokardiyum tarafından dilate olması beklenen koroner arterlerin kısıtlanması ve endokardial kapiller düzeyde direkt basıya bağlı koroner rezervin azaldığı ve iskemi geliştiği düşünülmektedir (114,115). SVH ile ilişkili kalp yetersizliği sistolik ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna baglı olarak gelişebilir. İlerleyici sol ventrikül yeniden şekillenmesi klinik olarak kalp yetersizliği gelişmesine neden olmaktadır (115). SVH'si olan hastalarda çeşitli mekanizmalar ventriküler aritmilere yatkınlığı artırmaktadır. Bunlar arasında uniform olmayan aksiyon potansiyel uzamaları, repolarizasyon alternansı, QT dispersiyonu ve kolay uyarılabilen erken after depolarizasyon sayılabilir (116,117).

2.7. DİYASTOLİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

2.7.1. Diyastolik Fonksiyonların Fizyolojisi

1980'li yıllara kadar kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların büyük bölümünde altta yatan patolojinin sistolik fonksiyon bozukluğu olduğu kabul edilmekteyken, son yıllarda yapılan çalışmalarla kalp yetersizliği gelişiminde diyastolik fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (118). Konjestif kalp yetersizliği olan hastaların 2/3'ünde klinik tablo sistolik ve diyastolik disfonksiyonun bir kombinasyonu olarak karşımıza çıkmakla beraber, geriye kalan 1/3'ünde ise kalp yetmezliğinin primer sebebi sadece diyastolik disfonksiyondur. Bu nedenle diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, özellikle kalp yetmezliğinin erken teşhisi, takibi, tedavi ve prognozun belirlenmesi açısından klinik önem taşırlar (119).

İstirahatte ve egzersiz sırasında, sol ventrikülün diyastolde yeterince dolması ve bu sırada diyastolik basınçlarda artış olmaması, normal diyastolik fonksiyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu 40 yaş üzeri erişkinlerin %25'inden fazlasında görülmekte olup kalp yetersizliği olgularının %50'sinden fazlasında primer sebeptir (120). Diyastolik fonksiyonların ve SV dolum basınçlarının belirlenmesinde Doppler ekokardiyografi en önemli tanı aracıdır (121).

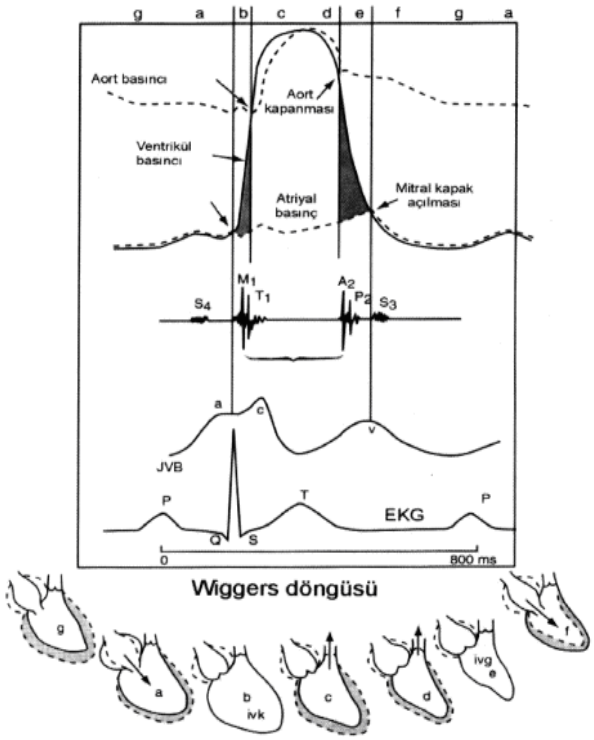
Gevşeme sırasında kontraktil miyoflamanlar olan miyozinin aktinden, Ca'nın Troponin-C'den ayrılabilmesi ve Ca'nın sarkoplazmik retikuluma geri alınabilmesi için enerjiye (ATP) ihtiyaç vardır. İskemi, hipoksi gibi patolojik durumlarda ATP azlığından dolayı miyokardiyal relaksasyon bozulabilir. Ayrıca, konsantrik hipertrofide ventriküler relaksasyonda bir yavaşlama söz konusudur. Neden olarak sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum geri alım pompasının miktarında azalma ileri sürülmüştür. Birçok deneysel çalışmada, hipertrofik veya yetmezlikli miyokardda, sitoplazma içi serbest kalsiyum düzeyinin azalmasında bir gecikmenin olduğu gösterilmiştir (122). Sol ventrikül hipertrofisinde, kapiller dansite veya vazodilatatör rezervde azalmaya bağlı olarak gelişen kronik subendokardiyal iskemi, relaksasyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Yine, MI'dan sonra gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğunun neden olduğu senkronizasyon kaybı, global olarak ventriküler relaksasyonu yavaşlatabilir (122). Son olarak kollajen sentezinde artış (yüklenme,

nörohormonal aktivasyon, büyüme faktörleri gibi) diyastolik disfonksiyona neden olabilir (122).

Her bir kalp atımı kontraksiyon, relaksasyon ve doluş fazı olmak üzere 3 bölümden oluşur. Bu sınıflama Wiggers tarafından tanımlanmıstır ve Wiggers döngüsü olarak da anılır (123) (Tablo 2.7 ve Şekil 2.3).

Tablo 2.7. Kalp döngüsü

1.Kontraksiyon (kasılma)
a.İzometrik kasılma
b.Maksimal ejeksiyon
2.Relaksasyon (gevşeme)
a.Sistolik relaksasyon
b.İzometrik relaksasyon
c.Hızlı doluş
d.Yavaş doluş
e.Atriyal sistol



Şekil 2.3. Wiggers döngüsü. b ve c sistol; d,e,f,g ve a diyastole ait bölümleri göstermektedir. Eş zamanlı basınç, fono ve EKG beraberliğinde her atımda gerçekleşen olaylarla ilişkisi belirtilmiştir.

Diyastolik periyodu, hemodinamik olarak mitral kapağın açılmasından, aort kapağının kapanmasına kadar geçen faz olarak tanımlayabiliriz. Diyastolik faz dört evreden oluşur:

a. İzovolümetrik gevşeme fazı: Aort ve mitral kapağın kapalı olduğu durumdaki fazdır. Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içerisinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aortik basıncın altına düştüğünde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç sol atriyum basıncından hala yüksek

olduğundan mitral kapak kapalıdır. Sistol sonunda aktive olmuş fosfolambanın etkisiyle, sarkoplazmik retikulum içine kalsiyum alımı olur ve sitozolik kalsiyum iyon konsantrasyonu düşmeye başlar, böylelikle miyofibriller gevşeme durumuna geçer. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90-110 msn arasındadır (97).

b. Erken (hızlı) doluş fazı: Mitral kapağın açık, aort kapağın kapalı olduğu fazdır. Mitral kapak açılması ile başlayan bu faz ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Erken doluş fazı SA ve SV arasındaki basınç farkı tarafından yönetilir ancak kan akımının hızı atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine de bağlıdır. Bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir ve her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir, dolayısıyla bu fazda ATP harcanır. Erken doluş fazı pulsed-wave doppler sinyalinin diyastolde açılan mitral kapak küspislerinin ucuna yerleştirilmesi ile oluşan "E" dalgası ile temsil edilir (97). Normal ventriküler diyastolik doluşun yaklaşık olarak %80'i bu fazda olmaktadır (124).

c. Diyastazis (ayrışma) fazı: SA ve SV basınçlarının hemen hemen eşitlendiği fazdır ve pulmoner venlerden sol atriyuma gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir. Ventrikül doluşunun % 5'i bu fazda gerçekleşir. Egzersizde olduğu gibi yüksek kalp hızlarında bu faz kısalır (97).

d. Atriyal kontraksiyon fazı: Atriyal kasılma diyastazis fazında yarı açık konuma gelen mitral kapakları tekrar açarak yeni bir transmitral basınç farkı oluşturur ve kanın geç diyastolde atriyumdan ventriküle geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-25'i bu dönemde gerçekleşir. EKG'deki PR süresi, atriyumun inotropi yeteneği, atriyal ön yük ve ard yük, otonom sistem aktivitesi ve kalp hızı bu fazı etkiler. Bu faz doppler ekokardiyografide mitral diyastolik akım örneğinde kaydedilen "A" dalgası

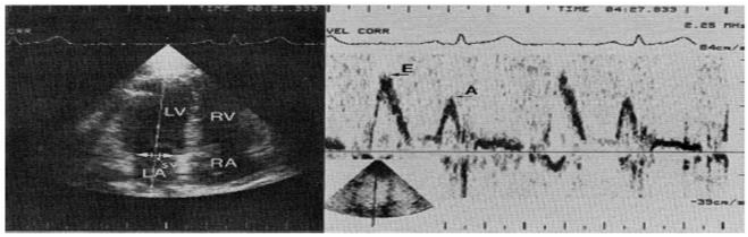
ile temsil edilir (97). Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi ile A dalgası arasındaki yakın ilişki atriyal katkının öneminin sol ventrikül hipertrofisine paralel olarak arttığını göstermiştir, öyleki anormal miyokard esneyebilirliği bulunan hastalarda atriyal kasılma sol ventrikül atım hacmine %35 katkı yapabilir (125).

2.7.2. Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde tanı, tedavi ve takip sürecinde yaygın olarak kullanılan, güvenilir, tekrarlanabilir, invazif olmayan bir tanı yöntemidir (126). Diyastolik fonksiyonların, transmitral akım üzerinden PW Doppler ile değerlendirilebileceği ilk kez 1982 de Kitabake ve ark. tarafından gösterilmiştir (127). Mitral akım, ventriküler relaksasyonun derecesi, atrial ve ventriküler kompliyans, ön yük, kalp hızı, sistolik fonksiyonlar ve sol atriyum basıncı gibi birbiri ile ilişkili birçok faktöre bağlıdır.

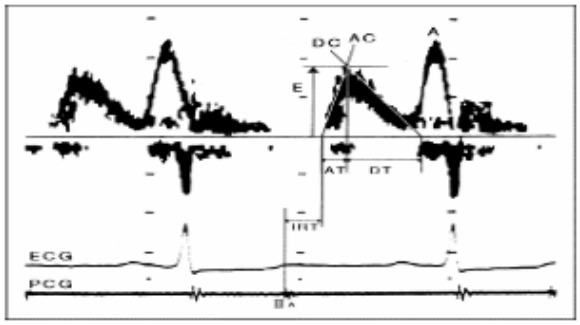
2.7.2.1. Diyastolik Mitral Akımın PW Doppler Analizi:

Mitral akım ölçümleri pik erken diyastolik doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ) ve IVGZ'dan (izovolümetrik gevşeme zamanı) oluşur. Sol ventriküler doluşu değerlendirmek için mitral akımın PW Doppler trasesi genellikle apikal dört ya da iki boşluk pencereden elde edilir. PW Dopplerin mitral anüler çizginin 1 cm üstündeki mitral yaprak uçlarına denk gelen noktaya konması tercih edilir. Sinüs ritminde, diyastol boyunca iki belirgin velosite piki kaydedilmelidir. Mitral kapağın açılması ile birlikte diyastolik akım başlar. Erken diyastol sırasında kan akım hızı pik değere ulaşır, sonra taban değere iner. Bu ilk velosite dalgasını karşılayan periyoda erken diyastolik dolum periyodu (E) denir. Bu periyodu, diyastazis denen sıfıra yakın kan akım hızındaki periyod izler. Daha sonra atrial kontraksiyona karşılık gelen, geç diyastolik akım periyodu (A) velosite artışı ve azalışı oluşur (Şekil 2.4) (128).



Şekil 2.4. Apikal dört boşluk görüntüde Doppler ekokardiyografi ile mitral anülüs üzerindeki örnekleme volümünün yerleştirilmesi ile elde edilen erken pik diyastolik velosite (E), pik atriyal velosite (A) görünümü (LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül, RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül)

Erken diyastolde E dalgasının doppler ile tayin edilen azalma hızı (DZ), ventrikül basıncının artış hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süreye denk gelir (Şekil 2.5). DZ mitral kapak açıldığındaki atriyoventriküler basınç gradienti, sol atrium kompliyansı, sol ventriküler kompliyans, relaksasyon hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama–gerilme ve sol–sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir (129-131).



Şekil 2.5. Pulsed Doppler Ekokardiyografi ile transmitral erken diyastolik dalga ile yapılan ölçümler (A: Atriyal sistolik dalga, AC: Erken diyastolik dalganın akselerasyonu, AT: Erken diyastolik dalga başlangıcından erken diyastolik dalga pikine kadar akselerasyon zamanı, DC: Erken diyastolik dalganın deselerasyonu, DT: Erken diyastolik dalga pikinden erken diyastolik dalga bitimine kadar geçen deselerasyon zamanı, E: Erken diyastolik dalganın pik velositesi, IRT: 2. kalp sesinin aortik komponentinden erken diyastolik dalga başlangıcına kadar geçen zaman)

Mitral akım doppler ölçümleri yaş, kalp hızı, PR intervali, solunum, ön ve ard yük gibi fizyolojik değişkenlerden etkilenir (132). Yaşın ilerlemesi ile birlikte diyastolik fonksiyonlarda azalma olur. E dalgası amplitüdü ve E/A oranı azalır, DZ ve A dalgası amplitüdü artar. Diyastolik fonksiyonlardaki bozulma, duvar kalınlığında artma, gevşeme ve esneyebilirlikteki azalma ve SV kitle indeksindeki artma ile ilgili bulunmuştur (132). Solunumun transmitral akıma başlıca etkisi inspiryumda önyükün azalmasına bağlı E dalga velositesinde azalmadır. Triküspit kapak üzerinde ise E ve A dalga zirve hızları artar. Bu sebeple kayıtlar ekspiryum sonunda alınmalıdır (132). Kalp hızındaki artış ile birlikte E dalga hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik gözlenmezken A dalga hız ve integralinde artma olmaktadır. Kalp hızının 100/dk üstüne çıktığı durumlarda E ve A dalgalarında füzyon izlenmektedir (132). PR mesafesi özellikle >250 msn oldugunda E dalga hızında düşme, A dalga hızında artma olmakta ve büyük A paterni gözlenmektedir (132).

İzovolümetrik relaksasyon zamanı (IVGZ): Sol ventrikül relaksasyonu ile ilgili bir parametredir ve PW Dopplerle tayin edilebilir. Ayrıca continious wave (CW) Doppler ile eş zamanlı aort ve mitral akım kayıtları alınarak hesaplanabilir. SV volümü sabit kalmak koşulu ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen periyodu tanımlar. SA doluş basıncı artmadan ve E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma IVGZ'de olmaktadır. Miyokardiyal relaksasyon bozulduğunda SV basıncının SA basıncının altına düşme süresi gecikir. Bu yüzden mitral kapak açılması gecikir ve IVGZ uzar. Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltır.

2.7.2.2. Doku Doppler (DD) Yöntemi:

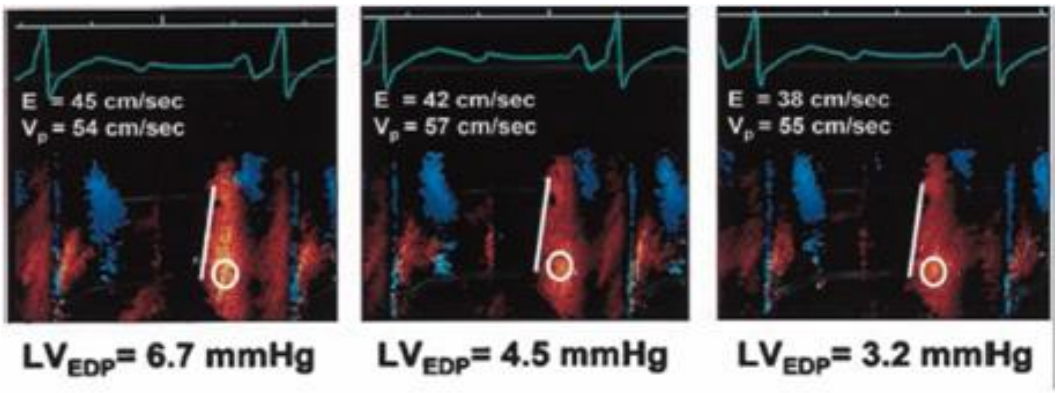
Konvansiyonel doppler ile yüksek frekanslı ve düşük amplitüdlü kan hücrelerinin hızı analiz edilirken, DD ile düşük hız ve yüksek amplitüde sahip miyokarddan gelen sinyaller ölçülür. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde doku doppler yönteminin konvansiyonel doppler yönteminden iki temel farkı vardır. DD yöntemi ile dopplerin yerleştirildiği yere ait hızlar kaydedildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında bilgi edinilir. Bu özelliği ile iskemik kalp hastalığının tanısında kullanım alanı bulmuştur. İskemik kalp hastalıklarında özellikle iskeminin tetiklendiği bölgelerde öncelikle diyastolik hızların ve ardından

sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir (132). İkinci fark ise DD ile elde edilen diyastolik parametrelerin geleneksel yöntemlere göre önyükten veya doluş basıncından daha az etkilenmesidir. Dolayısıyla DD ile kombine uygulanan PW Doppler uygulaması diyastolik fonksiyon bozukluklarının tanımlanmasında ve evresinin tesbitinde sadece geleneksel PW Doppler kullanımına göre daha duyarlı ve güvenilir veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (132).

Doku Doppler görüntüleme, Pulsed wave doku Doppler (PWDD) ve renkli doku Doppler olmak üzere iki şekilde incelenir:

1. Renkli doku Doppler: İki boyutlu renkli doku Doppler ve renkli M-mode doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılır. Bu tekniklerde duvar hareketleri yön ve hızlarına göre farklı renklerle kodlanırlar. Renkli M-mod Doppler, SV relaksasyonunun intraventriküler basınç gradiyentleri üzerine etkisini ve sol ventrikül kavitesi içinde kan akımı propagasyonunu ölçer (133).

Akım yayılım hızı; ventriküler erken doluş akımının renkli M-mode ile ölçülen kavite içerisine yayılım hızıdır (Flow propagation velocity, FPV, Vp). Sol ventrikülün gevşeme indeksi olarak da kullanılmaktadır. Normal değeri gençlerde >55 cm/sn iken, erişkinlerde >45 cm/sn'dir (Şekil 2.6). Pseudonormal paternde de <45 cm/sn bulunması normal paternden ayrılmasında önemli bir bulgudur. Mitral E akım hızı E/ Vp >1.5 ise SA doluş basıncı artmıştır (134).



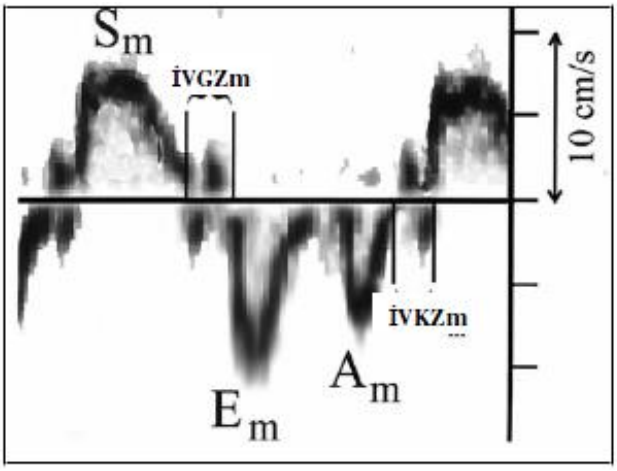
Şekil 2.6. Sol ventrikül basıncı ile FPV (Vp)'nin gösterimi

(FPV (Vp): Flow propagation velocity, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı)

2. Pulsed Wave doku Doppler: PW Doppler incelenecek miyokard segmenti üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Mitral annulusdaki longitudinal lifler bölgesel anormalliklerden daha az etkilenir ve global sol ventrikül gevşemesini diğer miyokard bölgelerinden daha iyi gösterir. Mitral anüler velositelerin ölçümü apikal dört boşluk görüntülerde mitral anülüsün lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm PW doppler yerleştirilerek yapılır. Global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anülüsün septal ve lateral taraflarından doku Doppler ölçümlerinin ortalaması alınır (134).

Pulsed wave doku Doppler tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Bu dalgaların pik hızları ve oluşum süreleri, kalbin segmentleri ve seviyeleri arasında farklılık gösterir. Kalp siklusu boyunca apeksin pozisyonu rölatif olarak sabittir. Kalp sistol sırasında uzun eksen boyunca hafif rotasyon ile birlikte apikale doğru hareket eder. Bu nedenle sistolik ve diyastolik miyokard hızları bazal ve lateral segmentlerde en yüksek, apeksde ise en düşüktür (136).

Pulsed wave doku Doppler ile kalp siklusu boyunca erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am) ve sistolik (Sm) olmak üzere 3 dalga elde edilir. (Şekil 2.7) (136,137).



Şekil 2.7. Pulsed wave doku doppler ile elde edilen dalgalar

(A: Geç diyastolik negatif dalga, E: Erken diyastolik negatif dalga, S: Ejeksiyon dalgasının velositesi)

İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVKZ) ve izovolumik gevşeme zamanı (IVGZ) sırasında ise düşük hızlı, çok kısa süreli, ünifazik veya bifazik dalgalar

izlenir. Bu dalgaların kalbin rotasyonel hareketine bağlı ortaya çıktığı izah edilmektedir (137). PWDD ile her segment ayrı değerlendirildiğinden bölgesel izovolemik relaksasyon zamanı (IVGZ), mitral akımdan ölçülen global izovolemik relaksasyon zamanından daha kısadır. Çünkü sol ventriküler doluşu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başlar. Yine benzer şekilde PWDD ile kaydedilen Em dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Sağlıklı kişilerde bölgesel IVGZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını desteklemektedir (138).

Em dalgası, izovolümetrik gevşemeyi takiben erken diyastolik doluş fazında, kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu bir dalgadır. Oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup ön yükten kısmen bağımsızdır (139,140). Em velositesi, diyastolik doluş paternlerinin sınıflandırılması ve doluş basınçlarının tahmininde önemli rol oynamaktadır. Miyokard relaksasyonunun bozulduğu hastalarda Em dalgası azalır. Em velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken belirteçlerinden biridir. Em velositesinde yaşla birlikte fizyolojik bir azalma gözlenmekte olup, bu azalma mitral E dalgasının azalmasından bile önce gerçekleşmektedir. DD ile gösterilen bozulmuş gevşemenin erken evrelerinde IVGZ'de uzama, Em'de belirgin azalma ve Am'de hafif artış izlenir ve Em/Am<1 haline gelir (141,142). Restriktif doluş paterni izlenen daha ileri diyastolik disfonksiyon evrelerinde ise Am'de azalır. Lateral anülüs Em velositesi, medial anülüs Em velositesinden daha yüksektir. Egzersiz veya ön yük artışı gibi transmitral gradiyentin arttığı durumlarda Em dalgası artış gösterir. E/Em oranı, SV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir. E/Em oranı <8 ise normal, >15 ise artmış dolum basınçlarını gösterir. 8-15 arası ise gri alan olarak adlandırılır ve geleneksel pulsed wave Doppler parametreleri ve sol atriyal hacim gibi ek parametreler değerlendirmeye eklenmelidir (143,144). Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardda herhangi bir hareket gözlenmediği için PWDD ile herhangi bir dalga elde edilmez. Ciddi anüler kalsifikasyon, cerrahi ringler, mitral darlık ve mitral protez kapak gibi durumlar genellikle Em velositesini azaltır. Orta-ileri mitral yetersizliğinde regürjitan jetin

kapağa doğru artmış akımı yüzünden relaksasyon normal olsa da Em velositesi artmıştır. Konstriktif perikarditte lateral ve anteroposteriyor diyastolik gevşeme kısıtlandığı ve longitudinal genişleme korunmuş olduğu için septal Em dalgası sıklıkla artmıştır (145).

Am dalgası, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu bir dalgadır. Atriyal sistolle birlikte ventrikül genişlemesi pasif olduğundan, Am dalgası, miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Bu sebeple PWDD ile elde edilen Am dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar (136). Sağlıklı kişilerde aktif ventriküler gevşeme ve doluş atriyal katkıdan daha önemlidir ve Em dalgası Am dalgasından daha yüksektir. Buna bağlı olarak Em/Am>1 olarak hesaplanır (141,142).

Sm dalgası, segmenter sistolik fonksiyonların değerlendirmesinde kullanılan bir parametredir. Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6±2.3 cm/sn ile en yüksek, anteriyor duvarda 9.2±1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir.

PWDD, mitral akım Doppler ölçümleri gibi fizyolojik değişkenlerden etkilenmemektedir. Dolayısıyla, başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır (146,147). Psödonormal paternde E/A>1 olduğu halde Em/Am<1 olur. Restriktif paternde ise E/A ≥ 2 olmasına karşın Em, Am ile birlikte azalmaya devam eder ve Em/Am hiçbir zaman 1'i geçmez (148).

Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması transmitral akım hızlarında olduğu gibi PWDD ile elde edilen miyokardiyal velositelerde değişikliğe neden olur. Yaşlanmayla birlikte zirve Em hızı azalır, zirve Am hızı artar, Em/Am oranı küçülür, bölgesel IVGZ'nin ise uzadığı gösterilmiştir (149).

PWDD yöntemi ile hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, valvüler kalp hastalıkları, hipertrofik kardiyomyopati ve miyokardiyal tutulum gösteren çeşitli hastalıklarda meydana gelen diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanabilir (147). İskemik kalp hastalığında ventrikülün diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu disfonksiyon globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, ventrikülün sistolik fonksiyonları ve

transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Em dalgası ve Em/Am oranı küçülmüş, bölgesel IVGZ uzamış olarak bulunmuştur (150).

Miyokardiyal iskemi veya canlılığın değerlendirilmesi amacı ile yapılan stres ekokardiyografide dobutamin infüzyonu ile Em ve Am velositelerinde elde edilen artışın, iskemik segmentlerde iskemisi olmayan segmentlere göre daha az olduğu görülmüştür. Canlılığını kaybetmiş segmentlerde ise miyokardiyal hızlardaki artış daha düşük oranda olmuştur. Dolayısıyla, stres ekokardiyografi sonuçlarının sağlıklı bir şekilde yorumlanmasına PWDD'nin katkısı olduğu gösterilmiştir (151).

İskemik kalp hastalıklarında bölgesel sistolik disfonksiyon PWDD ile belirlenebilir. Sm hızı infarkt alanlarında daha düşük bulunmuştur. İnfarkt oluşmamış iskemik segmentlerde de Sm değerleri kontrollere nazaran daha düşük bulunmuştur. Dilate kardiyomyopati, hipertrofik kardiyomiyopati, valvüler kalp hastalığı veya hipertansif kalp hastalığı bulunan hastalarda da Sm değerleri daha düşük bulunmuştur (152).

2.7.3. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon hafiften ciddiye doğru 5 aşamalı patern gösterir.

a. Normal Patern:

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen bu paternde E/A>1, DZ 200 ± 40 msn'dir.Yapılan çalışmalarla transmitral akım paterninin yaştan etkilendiği ortaya konmuştur. Yaş ilerledikçe özellikle 50 yaş üzerinde E/A oranı küçülmeye başlar, E/A<1 olabilir. DZ normal değerlerin üzerine çıkabilir (153-155).

Tablo 2.8. PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri

Parametre	3. Dekad	4. Dekad	5. Dekad	6. Dekad	7. Dekad	≥ 8. Dekad
Zirve E (cm/sn)	75±12	67±14	72±14	62±10	62±13	64±19
Zirve A (cm/sn)	36±9	39±10	46±9	49±8	62±11	67±17
E/A	2,2±0,7	1,7±0,4	1,6±0,4	1,3±0,2	1,0±0,2	1,0±0,4
DZ (msn)	182±19	176±19	177±23	201±22	214±41	219±42
IVGZ (msn)	71±11	79±8	79±13	88±18	94±17	86±15

DT: Deselerasyon zamanı, İVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı

b. Evre I Diyastolik Disfonksiyon (Uzamış Gevşeme Paterni):

E akım hızında azalma, A akım hızında artma (E/A<1), DZ ve IVGZ'de uzama ile karakterizedir. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun en erken safhası olarak kabul edilir. E/A oranı 1'den küçük olduğu zaman genellikle bozulmuş relaksasyon bulunur ve E/Em oranı 8 veya altındadır. Sol ventrikül relaksasyon hızındaki azalma, sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki erken diyastolik basınç farkını azaltır, bu da erken doluş hızında azalmaya ve uzamış gevşemeye neden olur. A dalgası akım hızındaki yükselme atrium katkısının arttığını gösterir. Tipik olarak SVH, miyokardiyal iskemisi ve artan yaşla birlikte görülür. Eş zamanlı yapılan kateterizasyon çalısmalarında bu evrede SV diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur (153-155).

c. Evre II Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern):

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın eşlik etmesi ile oluşur. SV diyastol sonu basıncı normalin üst sınırını aşmıştır, doluş basıncı genellikle >15 mmHg'dır. Diyastolik disfonksiyondaki progresyona karşın mitral akım velositeleri normal doluş paternine benzer. E/A oranı 1-2 arasında, IVRT <90 msn olup DZ normal değerlerine (160-240 msn) dönmüştür, ekokardiyografide ise sol atriyum genişlemiştir. Normal doluş paterninden ayırmak için Em 7 cm/sn'den küçük ve

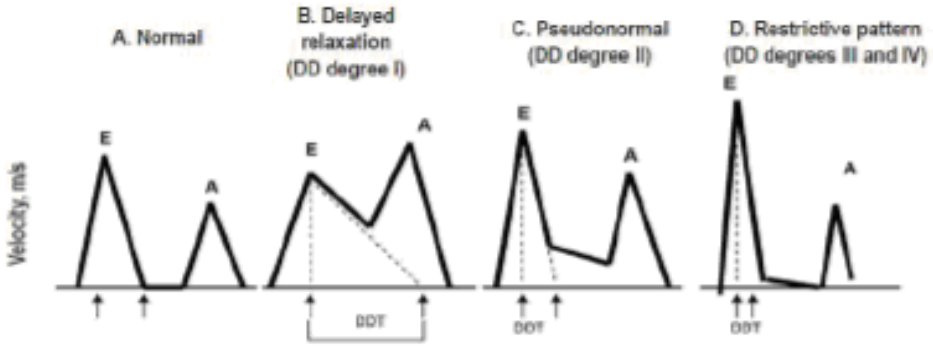
E/Em oranı 15'den büyük olması, preloadı azaltan valsalva manevrası yaptırılması veya dil altı nitrogliserin verilmesi E/A oranın ters dönerek 1'in altına düşmesi önemli bulgulardır (97).

d. Evre 3 Diyastolik Disfonksiyon (Geri Dönüşümlü Restriktif Patern):

Sol ventrikülün relaksasyon ve komplians (esneyebilme) fonksiyonlarının kaybolduğu bu aşamada miyokardiyal katılık (stiffness) ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artış, yüksek SA basıncına ve mitral kapakta daha erken kapanmaya neden olur. IVGZ kısalır (<70 msn) ve transmitral gradiyentte artış görülür. SV kompliyasındaki azalma ile beraber sol ventrikül ve sol atriyum basınçları erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenir ve buna bağlı olarak da DZ'da kısalma görülür (<150 msn). Atriumun katkısı yükselen SV diyastol sonu basıncı nedeni ile oldukça azalmıştır, A velositesi kısalır, E velositesi artar. Tipik olarak E/A oranı >2'dir. SA basıncının artması ve SV kompliyansının azalması sonucunda pulmoner ven sistolik ileri akım velositesi azalmıştır. Mitral anülüs Em azalmış (<7 cm/sn) bulunur. E/Em çoğunlukla 15'ten büyüktür. Ön yükü azaltan valsalva manevrası ile E/A oranının azalması, restriktif paternde tedavi ile geriye dönüşün olabileceğinin bir göstergesi olarak kabul edilir (153-156).

e. Evre 4 Diyastolik Disfonksiyon (Geri Dönüşümsüz Restriktif Patern):

SV diyastolik basıncı SA basıncını aşmıştır, dolayısıyla A akım velositesi neredeyse kaybolmustur. Yapılan çalışmalarda A dalgasının kaybolmasının nedeninin atrium fibrozisi ve buna bağlı olarak gelişen atriyal sistolik yetersizliğinin oldugu gösterilmiştir. Bu patern, SV sistolik işlev bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognoz göstergesidir (154,155).



Şekil 2.8. Mitral akım paternleri; A: Normal mitral akımlar B: Uzamış relaksasyon (I. derece diyastolik disfonksiyon) C: Psödonormal patern (II. Derece diyastolik disfonksiyon) D: Restriktif patern (III. ve IV. derece diyastolik disfonksiyon)

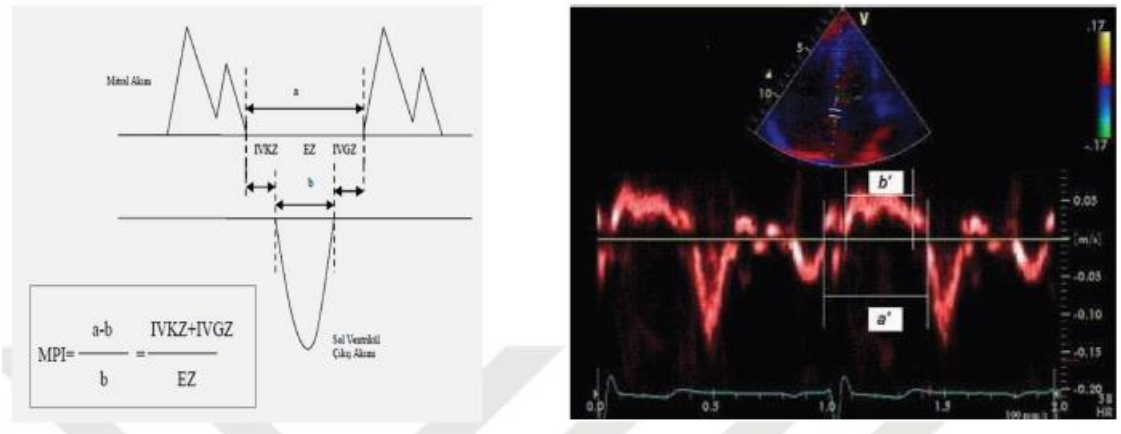
Tablo 2.9. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması: Erişkinde Normal ve Anormal Değerler

Değişken	Birim	Normal	Evre I Bozulmuş Gevşeme	Evre II Yalancı Normal	Evre III Restriktif Doluş (Geri Dönüşümlü)	Evre IV Restriktif Doluş (Geri Dönüşümsüz)
İVGZ	ms	70-90	>90	60-90	<70	<70
E/A oranı		0,9-1,5	<0,9	0,9-1,5	>1,8	>2
E/A valsalva ile değişikliği	%	E ve A azalır oran değişmez	E ve A azalır oran değişmez	E azalır A artar oran tersine döner	Oran azalır ancak hala >1	Yanıt yok
DT	ms	140-240	>240	140-240	<140	<130
e' (septum)	cm/s	>10	<10	<8	<5	<5
e' (lateral)	cm/s	>12	<10	<8	<8	<8
E/e' (septum)		5-10				
E/e' (ortalama)			<8	9-12	>15	>15
Pulmoner ven akımı S/D		S≥D	S>D	S≤D	S<<D	S<<D
Ar-A	ms	<0	Değişik	>30	>30	>30
Yayılım hızı	cm/s	>50	<50	<50	<50	<50
SI hacim indeksi	ml/m2	16-28	>28	>28	<35	<35

Ar-A: Atriyal retrograd doluş süresi, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, S/D: Pulmoner ven sistol/diyastol oranı

2.7.4. Miyokardiyal Performans İndeksi

Miyokardiyal performans indeksi (MPİ) sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını içeren, global sol ventrikül performansını değerlendirmek amacıyla tasarlanmış bir parametredir (157). Sistolik fonksiyon bozukluğu ejeksiyon öncesi dönemin uzaması (izovolümetrik kasılma zamanı, IVKZ) ve ejeksiyon süresinin (ES) kısalması ile sonuçlanır. Hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğunda miyokard gevşeme bozukluğu ile gevşeme periyodu uzar. MPİ, (IVKZ + IVGZ) / (ES) şeklinde tanımlanan formül aracılığıyla hesaplanabilir. Burada hesaplanması gereken zaman aralıkları Doppler ekokardiyografi ile kolaylıkla elde edilebilir. (Şekil 2.9) Mitral kapağın kapanmasından açılmasına kadar olan süre (a), iki ardışık transmitral akım dalgasının bitişi ile başlangıcı belirlenerek ölçülür. Sol ventrikül ES, sol ventrikülden atılan ejeksiyon dalgasının süresi (b) olarak ölçülür. Bu değerler kullanılarak MPİ, (a-b) / (b) kısa formülüyle hesaplanabilir.



Şekil 2.9. MPİ'nın Klasik Mitral İnflow, Aort Akım Doppler Parametreleri ve Doku Doppler Tekniğiyle Hesaplanması (Normal değer: 0.39±0.05)

2.7.5. Sol Atriyal Volüm İndeksi

Sol atriyum sağ atriyuma göre daha küçük hacimli olmasına rağmen duvar kalınlığı daha fazladır. Sol atriyum boyutunun ölçülmesi diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun en erken göstergelerinden biri sol atriyal genişlemedir. Sol atriyal genişlemenin diyastolik disfonksiyonun süresini ve ciddiyetini

değerlendirmedeki rolü diyabet ve HbA1c arasındaki ilişkiye benzer değerdedir. Sol atriyal volüm yapısal kalp hastalığı, kapak hastalığı ve eşlik eden atriyal aritmiler olmadıkça diyastolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesinde önemli bir parametredir. Diyastol sırasında sol atriyum azalmış kompliyansı sebebiyle direk olarak artmış basınca maruz kalır. Ventriküler artmış basınca karşı yeterli dolumu sağlayabilmek adına atriyal duvar basıncı artar. Bu da atriyal miyokardın gerilip genişlemesine neden olur. Dolayısıyla sol atriyal volüm, sol atriyumun ne kadar süre zarfında yüksek ventrikül basıncına maruz kaldığının bir göstergesidir. Sol atriyal volümün değerlendirilmesinde çeşitli metodlar kullanılsa da hiçbiri standardize edilmemiştir. İlk ve en sık kullanılan yöntem modifiye simpson yöntemiyle sol atriyum endokard yüzeyinin taranarak sol atriyal volümün elde edilmesidir. İkinci yöntem ise eliptik yöntemdir. Bu yöntemde apikal 4 boşluk diyastol sonu uzun aks boyutu ile apikal 4 boşluk diyastol sonu kısa aks boyutu alınır ve aşağıdaki formülle sol atriyal volüm hesaplanır. Sol atriyal volüm indeksi de sol atriyal volümün vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplanır.

LAV= (π/6).LAD.(Lx) .(Sx), LAVi=LAV/BSA (vücut yüzey alanı)

(LAD; parasternal uzun aks M–mod diyastol sonu antero posterior boyutu, Lx; apikal 4 boşluk diyastol sonu uzun aks boyutu, Sx; apikal 4 boşluk diyastol sonu kısa aks boyutu)

2.7.6. Diyastolik Disfonksiyonun Klinik Önemi ve Tedavi

Diyastolik kalp yetersizliği veya semptomlar gelişmeden çok önce diyastolik fonksiyon bozukluğu başlar. Erken tanı ve altta yatan nedenlerin (hipertansiyon gibi) tedavisi ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir ya da yavaşlatılabilir. Prognoz, genç yaştaki hastalarda sistolik kalp yetersizliğine kıyasla daha iyi olmakla beraber ileri yaşla birlikte (özellikle 70 yaş ve üzerinde) mortalite oranları sistolik kalp yetersizligi ile eşitlenmektedir (153,158). Tedavide iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları veya atrial fibrilasyon gibi altta yatan hastalıklara yönelik yaklaşım esastır.

Hipertansiyona bağlı SVH, ilerleyici interstisyel fibrozis ile birliktedir. Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu ile fibroblastlar tarafından üretilen kollajen miktarındaki artış (ve/veya yıkımında azalma) miyokardiyal bağ

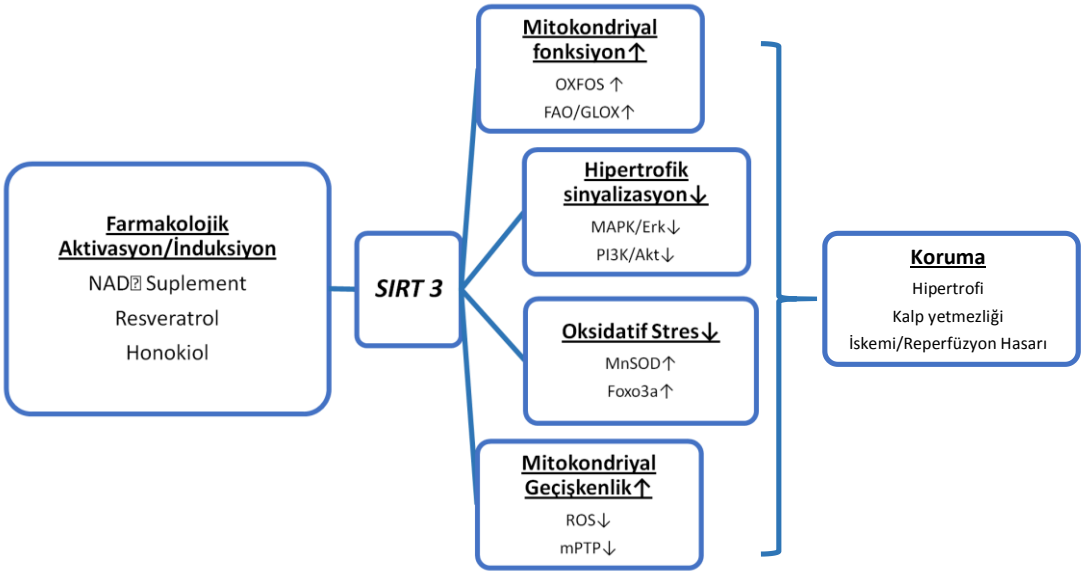
dokusunda anormal kollajen fibrillerin birikimine neden olur. İnterstisyel bağ dokusunda ve perivasküler dokuda gelişen ilerleyici fibrozis sonucu miyokard katılığı artar ve koroner akım rezervi azalır (155). Deneysel çalışmalarda ADE inhibitörleri veya aldosteron antagonistlerinin fibrozis gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (159). Beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri diyastolik doluş basıncını azalttıkları, SV gevşemesini kolaylaştırdıkları, ek olarak taşikardiye bağlı diyastolik fonksiyonlardaki bozulmayı önledikleri için diyastolik kalp yetersizliği tedavisinde tercih edilmektedirler. Ayrıca dihidropiridin grubu KKB'lerinin ardyükü azaltmaları nedeniyle olumlu etkileri vardır (153,160).

2.8. SİRTUİN 3'ÜN KARDİYAK FİZYOLOJİDEKİ ROLÜ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenleridir ve mitokondriyal fonksiyonlardaki bozukluklar büyük ölçüde KVH oluşumuna katkıda bulunur. NAD+ bağımlı sınıf III deasetilaz enzimler olarak bilinen Sirtuinler (SIRT), SIRT 1-7 olmak üzere yedi farklı proteinden oluşan katalitik bir enzim ailesidir. İlk sirtuin geni Klar ve arkadaşları tarafından Saccharomyces cerevisiae mayasında bulunmuştur . Sirtuin ismi ise ilk kez SIRT1 ile 5 arasındaki beş SIR2 insan homoloğunu tanımlayan Roy Frye tarafından 1999 yılında verilmiştir (161). Bu enzim ailesinin NAD+ bağlayıcı katalitik bölgeleri büyük oranda benzerlik gösterirken N ve C terminalleri farklılık gösterir ve bu farklılıklar hücredeki yerleşimi, enzimatik aktiviteyi ve bağlanma hedeflerindeki değişiklikleri ortaya çıkarır. SIRT 1, 6 ve 7 genel olarak nükleer yerleşimli iken; SIRT 3, 4 ve 5 daha çok mitokondri yerleşimlidir; SIRT 2 ise temel olarak sitozolik bir proteindir (8). Sirtuinler ile ilgili olarak çeşitli hastalıklardaki potansiyel rolleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

SIRT3 molekülü mitokondriyal sirtüinler içerisinde deasetilaz aktivitesi en güçlü olandır. Metabolik döngüsü ve mitokondiyal içeriği yüksek olan kalp, karaciğer, beyin, böbrek gibi organlarda fazla oranda ekprese edilir (9). SIRT3 düzeylerinin azalmış ekpresyonu veya NAD+ bağımlı bozulmuş aktivitesi oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal oksidatif stres ve mitokondriyal geçiş gözeneklerinde geçirgenlik artışına sebep olur ve kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve iskemi-reperfüzyon (IR) hasarı gibi klinik olarak önemli kardiyak patolojilerin altta yatan

mekanizmalarına katkıda bulunur (11,12). Son kanıtlar SIRT 3'ün bu mitokondriyal fonksiyonları, geri dönüşümlü olarak proteinlerin aminogruplarındaki lizin aminoasitlerinin deasetilasyonu ile düzenlediğini göstermiştir. Deneysel bir çalışmada transvers aortik daralmayı takiben basınç yükü artışı SIRT3 düzeyi defektif farelerde kontrollerle karşılaştırıldığında kardiyomiyosit hipertrofisinde belirgin bir artışa ve yüksek derecede kardiyak fibrozise yol açmıştır. Ayrıca bu farelerde ejeksiyon fraksiyonunda (EF) belirgin bir düşüşle birlikte kontraktil fonksiyonlarda hızlı bir bozulma ve sistol sonu volümlerde belirgin bir artış gösterilmiştir. Tersine Sundaresan ve ark. anjiyotensin-2 infüzyonu sonrası SIRT3'ün kardiyomiyosite özgü aşırı ekspresyonu ile kardiyak kasılma fonksiyonunun düzeldiğini ve fibrozisin derecesinin azaldığını hatta iyileştiğini göstermişlerdir (13). Dolayısıyla, SIRT3'ün aşırı ekspresyonu veya NAD+ seviyelerini artırarak farmakolojik aktivasyonu, çeşitli kalp patolojilerindeki mitokondriyal düzensizliklerin iyileştirilmesi için ümit verici bir terapötik strateji olarak gündeme gelmştir.



Şekil 2.10. SIRT 3 aktivite artışının yararlı etkileri

(FAO, yağ asidi oksidasyonu; GLOX, glikoz oksidasyonu; MnSOD, mangan süperokside dismutaz;; mPTP, mitokondriyal geçiş gözenekleri, OXFOS, oksidatif fosforilasyon; ROS, reaktif oksijen türleri)

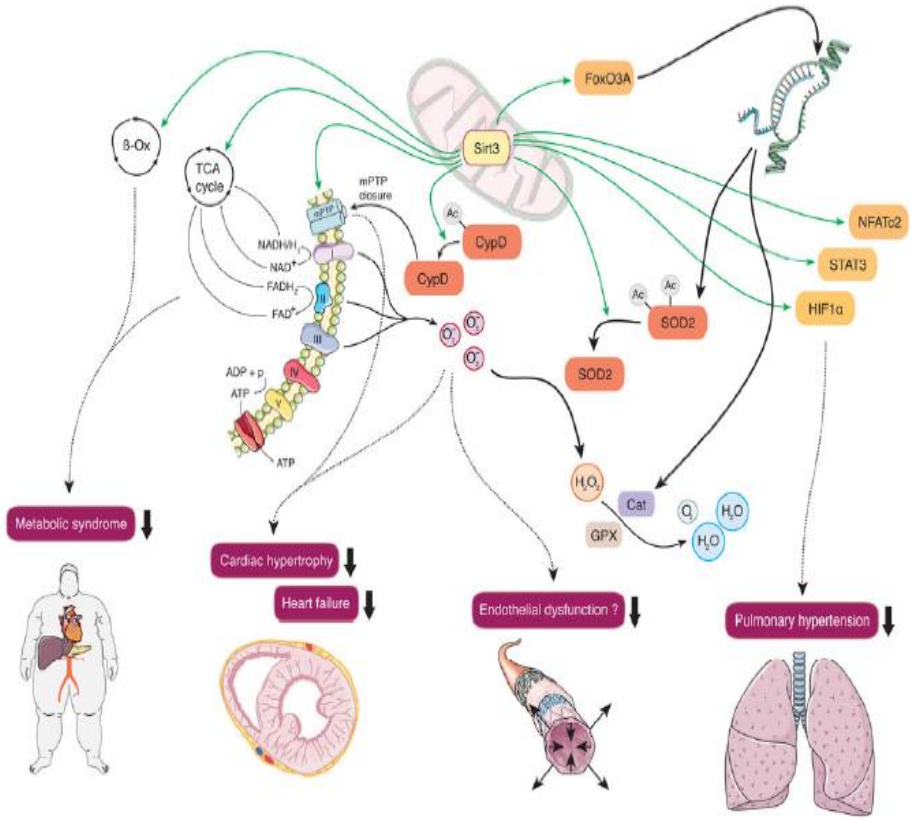
SIRT3, glikoz ve lipid metabolizmasını düzenler ve kalbi metabolik bozukluklardan koruyan miyokardiyal ATP seviyelerini korur. SIRT3'ün deasetilasyon hedefleri arasında, yağ asidi oksidasyonu (FAO), glikoz oksidasyonu (GLOX), elektron taşıma zincirinin (ETC) protein alt birimleri ve mitokondriyal bütünlüğün korunmasında görev alan metabolik enzimler bulunur. Hirschey ve ark. SIRT3 düzeyi defektif farelerin kardiyak doku örneklerinde azalmış palmitat oksidasyonu ve düşük kardiyak ATP seviyeleri olduğunu bildirmişlerdir (9). SIRT3, oksidatif fosforilasyonda anahtar enzimlerin aktivitesini deasetilasyon yoluyla düzenler, böylece mitokondriyal enerji metabolizmasını düzenler. Azaltılmış SIRT3 seviyeleri iki mekanizma yoluyla glikolizi arttırır. İlk olarak, glikolitik bir enzim olan heksokinaz II'yi (HK2) aktive eden peptidilprolil izomeraz D (siklofilin D) SIRT3'ün yokluğunda oldukça asetillenmiş bir durumdadır. İkincisi, SIRT3 kaybı, hipoksi indüklenebilir faktör-la (HIF-1a)'yı stabilize eden ROS üretimini arttırır, bu da glikolitik gen ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür (10). SIRT3-aracılı deasetilasyon, yağ asiti β oksidasyonunun anahtar enzimi olan uzun zincirli açil-CoA dehidrojenazını aktive eder. Ek olarak, SIRT3, keton biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril CoA sentaz 2'nin (HMGCS2) deasetillenmesi ve aktive edilmesiyle keton vücut üretimini düzenler (10). SIRT3 aracılı deasetilasyon, glutamattan α-ketoglutarat üreten ve hem TCA döngüsü hem de amonyak metabolizmasında rol oynayan enzim olan glutamat dehidrogenaz 1'i aktive eder (10). SIRT3 ayrıca üre döngüsünü, anahtar enzim olan ornitin transkarbamilazın (OTC) deasetilasyonu ve aktivasyonu yoluyla da düzenleyebilir, bu da SIRT3'ün metabolik stres dönemlerinde amino asit katabolizmasını ve amonyak detoksifikasyonunu arttırdığını gösterir (10).

SIRT3 kardiyomiyositleri oksidatif stres aracılı hücre hasarından koruyabilir ve kardiyak hipertrofinin gelişimini engelleyebilir (10). Oksidatif stres, hücre içi ROS'un yoğun birikimine neden olur. ROS'lar kardiyak hipertrofi, koroner ateroskleroz, hiperlipidemi, diyabet ve diğer hastalıklarla yakından ilişkilidir. Mitokondriyal ETC, ROS'un ana kaynağıdır ve SIRT3, mitokondrilerin ROS ile başa çıkma yeteneklerini çeşitli şekillerde arttırır. Önemli bir endojen antioksidan olan Mangan süperoksit dismutaz (SOD2), süperoksit üretimini azaltabilir ve oksidatif strese karşı koruyabilir. SIRT3, SOD2'nin aktivitesini doğrudan deasetilasyon ile

düzenler (10). Dahası, SIRT3, SOD2'nin ve antioksidasyona dahil olan diğer anahtar genlerin transkripsiyonunu arttırmak için çekirdek içindeki transkripsiyon faktörü FOXO3A'nın aktivitesini artırabilir. SOD2 ve katalaz'ın transkripsiyonel indüksiyonunun kardiyak hipertrofiyi önlediği gösterilmiştir (161). Ayrıca, SIRT3 eksikliği olan fareler, mitokondriyal geçiş gözeneklerinin geçirgenlik artışı yoluyla yaşa bağlı ve trans aortik daralmaya bağlı sol ventrikül hipertrofisine daha duyarlı olmuştur (162). İkinci olarak, SIRT3, TCA siklüs enzimi izositrat dehidrogenaz 2'yi aktive ederek NADPH'nin mitokondri içi yenilenmesine yardımcı olur (10). NADPH, hücresel oksidatif strese karşı antioksidan savunma sisteminin önemli bir parçası olan glutatyon reduktaz enziminin kofaktörüdür (10). Ek olarak SIRT3, ETC kompleksi bileşenlerinin deasetilasyonu yoluyla elektron transportunu etkili şekilde düzenler ve bu da ROS üretimini dolaylı olarak azaltır (10). Bu bağlamda SIRT3 kaybı, genomik ve mitokondriyal DNA instabilitesine katkıda bulunan hücresel ROS seviyelerini arttırır.

Mitokondri, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının patogenezinde önemli bir rol oynar. SIRT3 düzeyinin azalması koroner mikrovasküler disfonksiyona yol açar ve miyokardiyal iskemi sonrası kardiyak iyileşmeyi bozar. SIRT3 downregülasyonu, kardiyomitlerin IR hasarına duyarlılığını artırır ve yaşlı kalpte daha yüksek bir IR hasarına katkıda bulunabilir (10). Bozulmuş oksidatif fosforilasyon, mitokondriyal oksidatif stres ve mitokondriyal geçiş gözeneklerinde geçirgenlik artışı, iskemik atak sonrasında miyokardiyal infarkt boyutunu ve kontraktil fonksiyonun iyileşmesini belirler (9). SIRT3 ekspresyonu ve NAD+ seviyelerinin farelerin çeşitli organlarında (böbrek, beyin, aort kapak dokusu) artan yaşla birlikte azaldığı bildirilmiştir (9). Bu nedenle, azaltılmış SIRT3 ekspresyonu ve aktivitesinin bir kombinasyonu, artan yaşla birlikte daha büyük bir IR hasarı yaratabilir. Klishadi ve ark. sol anterior inen arter tıkanıklığı ile indüklenen IR'den sonra SIRT3 düzeylerinin azaldığını bildirmişlerdir (163). RAAS iskemik hasarda yer alır. Anjiyotensin-2, SIRT3'ü downregüle eder. RAAS'ı doğrudan inhibe eden ilaçlarla iskemik miyokardda SIRT3 seviyelerinin normalize edilmesi kardiyak fonksiyonlarının artmasını sağlar (10). Bununla birlikte, akut iskemi sırasında RAAS'ın SIRT3 üzerindeki anlık etkisi ile ilgili veriler mevcut değildir.

Hipertansiyon, dünya çapında erken ölüm ve sakatlıklar için önemli bir risk faktörü haline gelmiştir. Hipertansiyonda SIRT3'ün rolleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Waypa ve arka. SIRT3 delesyonunun, pulmoner arteriyel düz kas hücrelerinin sitoplazmasında hipoksinin neden olduğu ROS sinyallemesini ve bunun sonucunda pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gelişimini arttırdığını göstermiştir (10). Bununla birlikte, Paulin ve ark. daha yakın zamanda SIRT3'ün PAH geliştirilmiş fare modellerinde ve insan PAH dokularında downregüle olduğunu bildirmiştir. SIRT3 eksikliği olan farelerin pulmoner arter düz kas hücrelerinden izole edilen mitokondri, kontrollere kıyasla azalan oksijen tüketimi sergilemiştir. SIRT3 gen terapisi in vivo farelerde ve in vitro insan vasküler hücrelerinde PAH'ı tersine çevirmiştir. Dikalova ve ark. SIRT3'ün downregülasyonunun SOD2 inaktivasyonuna yol açtığını ve hipertansiyonun patogenezine katkıda bulunduğunu göstermiştir (10).



Şekil 2.11. SIRT 3'ün kardiyovasküler etkileri

Hipertrofi, artmış kardiyak basınca veya aşırı hacim yüklenmesine bağlı kompansatuvar bir yanıttır. Miyokardiyal hücrelerde oluşturduğu yapısal değişiklikler nedeniyle kardiyomiyosit ölümü, fibrozis ve kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir (10). Artan çok sayıda çalışma, azalmış SIRT3 aktivitesinin kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliğinin nedenlerinden biri olabileceğini ortaya koymuştur (10). SIRT3 aktivitesinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan azalmış oksidatif fosforilasyon ve miyokardiyal enerji tüketimi, kontraktil disfonksiyona katkıda bulunan makul bir mekanizma olabilir (9). Bir başka önemli mekanizma, ROS üretimi ile antioksidatif enzimler arasındaki bir dengesizlik oksidatif stres ile sonuçlanabilir. SIRT3 eksikliği olan fareler artan oksidatif stres belirtileri gösterirler (9). SIRT3'ün aşırı ekspresyonu, muhtemelen FOXO3'a aracılığı ile hipertrofi sırasında ROS birikimini önler. Oksidatif strese karşı koruma kalp hipertrofisinin gelişiminde önemli rol oynadığı bilinen ROS'a duyarlı sinyal yollarının aktivasyonunu hafifletebilir (9). Bir başka mekanizma NAD+ tükenmesi veya NAD + / NADH oranında azalma olabilir. PoliADP-riboz polimeraz 1 (PARP-1) kalp yetmezliğinde aşırı aktifleşmiş bir DNA onarım enzimidir ve PARP-1 de substrat olarak NAD+ kullanır (9). PARP-1'in aşırı aktivasyonu, hücresel NAD + tükenmesine yol açar ve potansiyel olarak SIRT3 aktivitesinin bozulmasına neden olur (9). NAD+ / NADH oranında bir düşüş, aynı zamanda mevcut olan mitokondriyal disfonksiyondan da kaynaklanabilir. Karamanlidis ve ark. kompleks I eksikliğine sahip bir fare modelinde NAD+ / NADH oranında bir azalma olduğunu ve kalp yetmezliğine neden olduğunu göstermişlerdir (9). NADH oranı, kompleks I eksikliğine bağlı olarak önceden var olan mitokondriyal disfonksiyonu daha da bozacak olan mitokondriyal proteinlerin hiperasetilasyonuna neden olmuş olabilir. Gerçekten de, nikotinamid mononükleotid (NMN) tedavisi ile NAD+ / NADH oranının restorasyonu, kompleks I eksikliği olan farelerde mitokondriyal protein asetilasyonunu azaltmıştır (9). Bu nedenle SIRT3'ün ekspresyonunun azalması ve/veya NAD+ miktarında bir düşüş, kalp yetmezliğinde bozulmuş SIRT3 aktivitesine katkıda bulunabilir. Ek olarak, kardiyak hipertrofisi ve kalp yetmezliği patogenezinde rol alan RIP140, SIRT3'ü de inhibe eder (10). Son zamanlardaki çalışmalar SIRT3'ün enerji metabolizmasını düzenlediğini, oksidatif strese direnç gösterdiğini ve kardiyak hipertrofiyi önlediğini göstermektedir (10). Nikotinamid

mononükleotid adeniltransferaz 3 (NMNAT3), mitokondriyal matrikste lokalize olan NAD+ sentez yolağının bilinen tek enzimidir. NMNAT3, NAD+'yı sağlayarak kardiyomiyositlerde SIRT3 aracılı antihipertrofik etkilere katkıda bulunur (10).

Günümüzde SIRT3 ve apoptozis arasındaki ilişki net değildir ve SIRT3'ün apoptozisi inhibe edip etmediği hala tartışmalıdır. Ancak, SIRT3'ün çoğu çalışmada kardiyomiyosit apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Daha önce de belirtildiği gibi SIRT3, oksidatif stresi düzenleyerek apoptozu inhibe edebilir. Ayrıca SIRT3 çeşitli yollarla apoptozisi inhibe edebilir. İlk olarak SIRT3, optik atrofi 1'i (OPA1) deasetile eder ve aktive eder. OPA1'in kaybı mitokondriyal füzyonu bozar, krista yapısını bozar ve hücrelerin apoptoza doğru duyarlılığını artırır (10). İkinci olarak, SIRT3 deasetilasyon ile Ku70'i aktive eder. Aktive edilen Ku70 Bax'a bağlanır, bu da Bax tarafından indüklenen kardiyomiyosit apoptozunu inhibe eder (10). Üçüncü olarak, SIRT3 siklofilin D'yi deasetile eder ve mitokondrinin normal morfolojisini korumak ve böylece apoptozu inhibe etmek için mitokondriyal permeabilite geçiş gözeneğini (mPTP) kapatır (10).

Birçok çalışma SIRT3'ün vasküler inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynadığını göstermiştir. SIRT3'ün aşırı ekspresyonunun hücrelerde koruma sağladığı gösterilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması; 2013 yılında güncellenmiş Helsinki Deklerasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar kurallarına uygun olarak planlanmış ve T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Komisyonu tarafından E-18-2103 karar numarası ile 26.06.2018 tarihinde onaylanmıştır (Ek 1).

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu tez çalışması 01.04.2018-01.10.2018 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran toplam 83 hastanın ardışık olarak alındığı kesitsel bir çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar, Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülü kullanılarak hesaplanan Sol Ventrikül Kitle İndeksi (SVKİ)'ne göre SVKİ artmış olanlar (erkeklerde >115g/m2, kadınlarda >95g/m2) ve normal olanlar (erkeklerde ≤115g/m2, kadınlarda ≤95g/m2) olarak iki gruba ayrıldı.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya 18 yaşın üzerinde, bilinen hipertansiyonu olan (aktif olarak anti hipertansif tedavi alan hastalar) veya yeni tanı hipertansiyonu olup medikal tedavi başlanan (JNC-8 kriterlerine göre ofis kan basıncı ölçümü ≥ 140/90 mmHg) 83 hasta dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışmadan dışlama kriterleri

Çalışmaya girmek için onam vermeyen hastalar, 18 yaş altı hastalar, sistemik inflamatuar hastalığı olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan (serum kreatinin düzeyi 1.4 mg/dL'nin üzerinde olanlar), kronik karaciğer hastalığı olan (aspartat ve alanin transaminaz normalin üst sınırının 3 katının üstü), aktif enfeksiyonu olan hastalar, hipertrofiye sebep olabilecek kalp kapak hastalığı veya kardiyomiyopatisi olan hastalar, atriyal fibrilasyonu olan, liflet hareketlerini kısıtlayan kalsifikasyonu olan, daha önceden bilinen kalp yetmezliği öyküsü olan (EF<%50), sekonder HT'si

olan, koroner arter köprüleme tedavisi yada perkütan koroner girişim ile koroner revaskülarizasyon öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.1.3. Çalışmada bakılan parametreler

Hastaların yaş, cinsiyet, geçmiş tıbbi öykü, KV risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar, fizik muayene bulguları ve laboratuvar analizleri (tam kan sayımı ve standart biyokimyasal parametreler dahil) elektronik olarak dosyalarına kaydedildi. Tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ve vücut yüzey alanı hesaplandı. Hastaların 8-12 saatlik açlık sonrası vakumlu tüpler yardımıyla antekübital veninden yaklaşık 15 ml periferik kan alındı ve örnekler laboratuvarda çalışıldı. WBC (White blood cell) (Beyaz kan hücresi), Hgb (Hemoglobin) ve Plt (Platelet) gibi tam kan sayımı değişkenlerini analiz etmek için otomatikleştirilmiş bir kan hücre sayacı (Beckman Coulter LH 750; Beckman Coulter, Inc., ABD) kullanıldı. Beckman Coulter AU 5800 otoanalizörü kullanılarak glukoz, üre, ürik asit, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, trigliserid, kreatinin ve sodyum ölçümü yapıldı (Beckman Coulter Inc., ABD). Friedewald eşitliği kullanılarak düşük dansiteli lipoprotein hesaplandı.

Sirtüin 3 için alınan kan örnekleri 20 dakika süreyle 2000 rpm seviyesinde santrifüje edildi. Platelet yönünden fakir plazma ayrıldı ve analize kadar -80 derecede depolandı. Serum SIRT 3 düzeyleri; ticari ELISA (SunRed Biotechnology Campany, Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd. Hu Tai Road. Baoshan District. Sanghani, China., CAT No: 201-12-2560, REF No: DZE201122560, LOT : 201811) kiti ile ölçüldü. Ölçüm aralığı 0.15-40ng/mL'dir. Sensitivitesi 0.146 ng/mL ve çalışma içi değişkenliği <%10, çalışmalar arası değişkenliği <%12'dir.

3.1.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılan tüm hastalardan periferik kan alımı sonrası aynı kardiyolog tarafından Vivid 7 Dijital ultrason cihazı (Horten, Norway, GE) ile 3.5 MHz S5-1 transduser kullanılarak 2 boyutlu, M-mod, doku Doppler ekokardiyografik parametreler elde edilmiştir. Ekokardiyografik değerlendirme, hastalar sol lateral pozisyonda yatırılarak, parasternal ve apikal görüntülerden gerçekleştirilmiştir. EKG kayıtları ile birlikte SV boyutları, interventriküler septum (IVS) ve SV arka duvar (PW) ölçümleri mitral yaprak uçlarından uzun eksenin M-mod ile dik kesilmesiyle

elde edilmiştir. SV miyokard kitlesi ([0.8 x [1.04 x ((LVDS çapı + IVS + PW)3 – (LVDS)3)] +0.6]) ve SV miyokard kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle elde edilen SV kitle indeksi Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülü kullanılarak hesaplanmıştır. SVKİ'nin erkeklerde >115g/m2, kadınlarda >95g/m2 olması SVH olarak kabul edildi (100). HT'li hastalarda rölatif duvar kalınlığı, RWT = 2x PDK/SVDÇ formülüne göre geometri analizi için hesaplandı. Hastalar normal SV geometrisi, konsantrik remodeling, konsantrik hipertrofi ve eksantrik hipertrofi olarak sınıflandırıldı. SV hipertrofisi olmayanlarda RWT <0.42 normal geometri, RWT ≥0.42 değeri ise konsantrik remodeling; SV hipertrofisi olan hastalarda RWT <0.42 ise eksantrik hipertrofi, RWT ≥0.42 ise konsantrik hipertrofi kabul edildi (15, 97). Diyastolik disfonksiyon parametrelerinden mitral erken ve geç doluş velositeleri (E ve A dalgası) ve deselerasyon zamanı (DZ) apikal dört boşluk görüntüden sample volüm mitral leafletlerin uçlarındayken 1 ila 3 mm örneklem hacmi kullanılarak PWDD ekokardiyografi ile elde edilmiştir. Tüm parametreler için ardışık üç sinüs vuruşu esnasında ölçülen değerler kayda alınmış ve bunların ortalamaları istatistiki hesaplamada kullanılmıştır. Septal ve lateral mitral anülüs sistolik (Sm) ve diyastolik fonksiyon (Em ve Am) parametreleri, IVKZ, KZ, IVGZ doku Doppler kullanılarak tespit edilmiştir. Global sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılan MPİ, bazal septal bölgeden değerlendirilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama ± standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (Interkuartil aralık 25-75) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-kare ve Fisher's exact testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki kıyaslamasında Bağımsız örnekler t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Sirtüin 3 düzeyilerinin SV kitle indeksi ve diğer rakamsal parametler ile arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Artmış sol ventrikül kitle

indeksinin bağımsız ön gördürücü faktörlerini tespit edebilmek için tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri yapıldı.

İstatistiksel testlerden elde edilen sonuçlarda, %95 güvenlik aralığı ile p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonuna HT tanılı ardışık 83 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 56.4±10.1 idi. Hastaların %49.4'ü (n:41) erkek idi. Hastaların %26.5'inde (n:22) sigara kullanımı mevcuttu. Hastaların %19.3'ünde (n:16) DM saptandı. Hastaların sistolik KB 137-165 mmHg aralığında değişmekte olup ortancası 150 mmHg, diyastolik KB 80-99 mmHg aralığında değişmekte olup ortancası 90 mmHg idi. Hastaların VKİ 27-33.4 aralığında değişmekte olup ortancası 29.1 kg/m2 idi. Hastaların kalp hızı 71-84 aralığında değişmekte olup ortancası 76/dk idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. HT hastalarının demografik özellikleri

Demografik özellikler	**n:83**
Yaş (yıl)	56.4±10.1
Cinsiyet	
Erkek	41 (49.4)
Kadın	42 (50.6)
Sigara kullanımı	
Kullanan	22 (26.5)
Kullanmayan	54 (65.1)
Eski kullanıcı	7 (8.4)
Diyabetes Mellitus	
Var	16 (19.3)
Yok	67 (80.7)
Sistolik KB (mmHg)	150 (137-165)
Diyastolik KB (mmHg)	90 (80-99)
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m2)	29.1 (27.0-33.4)
Kalp hızı (atım/dk)	76 (71-84)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ±standart sapma olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Hastaların açlık kan şekeri değeri 95-121 mg/dl aralığında değişmekte olup ortancası 103 mg/dl, üre değeri 25-36 mg/dl aralığında olup ortancası 31 mg/dl, kreatinin değeri ortalaması 0.81±0.18 mg/dl, sodyum değeri ortalaması 140±2.3 mmol/L, potasyum değeri ortalaması 4.4±0.3 mmol/L, trigliserid değeri 105-215 mg/dl aralığında olup ortancası 146 mg/dl, HDL değeri 39-56 mg/dl aralığında olup ortancası 46 mg/dl, LDL değeri ortalaması 116±12 mg/dl, WBC değeri 6.4-9.6

(*10³/µL) aralığında olup ortancası 8 (*10³/µL), nötrofil değeri 3.7-5.8 (*10³/µL) aralığında olup ortancası 4.8 (*10³/µL), lenfosit değeri 2.0-2.8 (*10³/µL) aralığında olup ortancası 2.3 (*10³/µL), monosit değeri 0.5-0.7 (*10³/µL) aralığında olup ortancası 0.6 (*10³/µL), hemoglobin değeri 13.6-15.7 g/dl aralığında olup ortancası 14.6 g/dl, trombosit değeri ortalaması 281.0±70.3 (*10³/µL), MPV değeri 10-11 fL aralığında olup ortancası 10 fl, Sirtuin değeri 3.3-10.5 ng/ml aralığında olup ortancası 5.7 ng/ml, hs-CRP değeri 1.5-5.8 mg/l aralığında olup ortancası 2.8 mg/l, pro-BNP değeri 27-95 ng/ml aralığında olup ortancası 56.5 ng/ml idi. (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. HT hastalarının laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	**n:83**
Açlık Kan Şekeri (AKŞ)(mg/dl)	103(95-121)
Üre (mg/dl)	31(25-36)
Kreatinin (mg/dl)	0.81±0.18
Sodyum (mmol/L)	140±2.3
Potasyum (mmol/L)	4.4±0.3
Trigliserid (mg/dl)	146(105-215)
Total kolesterol (mg/dl)	199±37
Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) (mg/dl)	46(39-56)
Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) (mg/dl)	116±12
Beyaz küre sayısı (WBC) (*10³/µL)	8.0(6.4-9.6)
Nötrofil sayısı (*10³/µL)	4.8(3.7-5.8)
Lenfosit sayısı (*10³/µL)	2.3(2.0-2.8)
Monosit sayısı (*10³/µL)	0.6(0.5-0.7)
Trombosit sayısı (*10³/µL)	281.0±70.3
Hemoglobin (g/dl)	14.6(13.6-15.7)
Ortalama trombosit hacmi (MPV) (fL)	10(10-11)
Tiroid stimülan hormon (TSH) (µIU/ml)	1.8(1.1-2.5)
Sirtuin 3 (ng/ml)	5.7(3.3-10.5)
High sensitif C-reaktif protein (hs-CRP) (mg/l)	2.8(1.5-5.8)
Pro B-tipi NatriüretikPeptit (proBNP) (ng/ml)	56.5(27.0-95.0)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (IQR 25-75) olarak gösterildi.

Hastaların SA çapı 3.3-3.8 cm aralığında olup ortancası 3.6 cm, SA hacmi 26.0-38.8 ml aralığında olup ortancası 30.3 ml, SA hacim indeksi 14.3-19.4 ml/m2

aralığında olup ortancası 16.4 ml/m2, deselerasyon zamanı 206-306 ms aralığında olup ortancası 238 ms, miyokardiyal performans indeksi 0.45-0.58 aralığında olup ortancası 0.49, rölatif duvar kalınlığı 0.42-0.48 mm aralığında olup ortancası 0.45 mm, bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite 6.9-9.7 cm/s aralığında olup ortancası 8.1 cm/s, bazal septal mitral anüler bölge kasılma zamanı ortalaması 277.2±28.8 ms, bazal lateral mitral anüler bölge kasılma zamanı ortalaması 273.4±29.0 ms, miyokardiyal erken diyastolik velosite 0.07-0.11 cm/s aralığında olup ortancası 0.09 cm/s, bazal septal mitral anüler bölge izovolümetrik kasılma zamanı 54-75 ms aralığında olup ortancası 67 ms, bazal lateral mitral anüler bölge izovolümetrik kasılma zamanı 54-83 ms aralığında olup ortancası 67 ms, bazal septal mitral anüler bölge izovolümetrik gevşeme zamanı 67-96 ms aralığında olup ortancası 79 ms, bazal lateral mitral anüler bölge izovolümetrik gevşeme zamanı 63-83 ms aralığında olup ortancası 71 ms, mitral akım E dalgası 58-86 cm/s aralığında olup ortancası 67 cm/s, E/Em oranı 6.0-9.1 aralığında olup ortancası 7.5 idi. Miyokard hipertrofisinin en önemli göstergelerinden biri olan ortalama SVK ve SVKİ sırasıyla kadınlarda 175±38 g ve 93±19 gr/m², erkeklerde ise sırasıyla 210±56 g ve 107±29gr/m² olarak hesaplandı. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. HT hastalarının ekokardiyografi bulguları

Ekokardiyografi bulguları	n:83
Sol atriyum çapı (cm)	3.6 (3.3-3.8)
Sol atriyum hacmi (ml)	30.3 (26.0-38.8)
Sol atriyum hacim indeksi (ml/m2)	16.4 (14.3-19.4)
Deselerasyon zamanı (DZ) (ms)	238 (206-306)
Sol ventrikül kitlesi (SVK) (g)	
Kadın	175±38
Erkek	210±56
Sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) (g/m2)	
Kadın	93±19
Erkek	107±29
Rölatif duvar kalınlığı (RWT)	0.45(0.42-0.48)
Miyokardiyal performans indeksi	0.49(0.45-0.58)
Bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite (Sm) (cm/s)	8.1(6.9-9.7)
Miyokardiyal erken diyastolik velosite (Em) (cm/s)	0.09 (0.07-0.11)
Bazal septal mitral anüler bölge kasılma zamanı (ms)	277.2±28.8
Bazal lateral mitral anüler bölge kasılma zamanı (ms)	273.4±29.0
Bazal septal mitral anüler bölge izovolümetrik kasılma zamanı (ms)	67 (54-75)
Bazal lateral mitral anüler bölge izovolümetrik kasılma zamanı (ms)	67 (54-83)
Bazal septal mitral anüler bölge izovolümetrik gevşeme zamanı (ms)	79 (67-96)
Bazal lateral mitral anüler bölge izovolümetrik gevşeme zamanı (ms)	71 (63-83)
Mitral akım E dalgası (cm/s)	67 (58-86)
E/Em oranı	7.5 (6.0-9.1)

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (IQR 25-75) olarak gösterildi.

4.1. YÜKSEK VE NORMAL SVKİ OLAN HASTALAR

Hastaların yaklaşık %37.3'ünde Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülüne göre SVKİ artmış idi.

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla yaş ve cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05). Kadınların %58.1'inde SVKİ >95 g/m2 iken, erkeklerin %41.9'unda SVKİ >115 g/m2 idi (Tablo 4.4).

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla sigara kullanımı anlamlı farklılık göstermedi (p=0.805) (Tablo 4.4).

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla DM olan hastaların oranı anlamlı farklılık göstermedi (p=0.575) (Tablo 4.4).

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla SKB, DKB ve VKİ anlamlı farklılık göstermedi (p>0.05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre demografik özelliklerin dağılımı

Demografik özellikler	**SVKİ yüksek n=31 (37,3)**	**SVKİ normal n=52 (62,7)**	**p**
Yaş (yıl)	58.3±11.3	55.2±9.3	0.171
Cinsiyet			
Erkek	13(41.9)	28(53.8)	0.294
Kadın	18(58.1)	24(46.2)	
Sigara kullanımı	7(22.6)	15(28.8)	0.805
DM	5(16.1)	11(21.2)	0.575
SKB (mmHg)	150(131-173)	150(138-160)	0.654
DKB (mmHg)	85(80-99)	90(77-99)	0.854
VKİ (kg/m2)	29.0(26.6-33.8)	29.1(27.0-33.3)	0.767

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: DKB: Diyastolik Kan Basıncı, DM: Diyabetes Mellitus, SKB: Sistolik Kan Basıncı, SVKİ: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Tablo 4.5. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre laboratuvar bulgularının dağılımı

Laboratuvar bulguları	SVKİ yüksek n:31	SVKİ normal n:52	p
AKŞ (mg/dl)	102(93-120)	104(96-126)	0.537
Üre (mg/dl)	30(25-36)	32(26-36)	0.604
Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.2	0.8±0.1	0.950
Sodyum (mmol/L)	141±2	140±2	0.373
Potasyum (mmol/L)	4.2±0.3	4.4±0.3	0.041*
Trigliserid (mg/dl)	131(102-224)	162(113-215)	0.225
Total kolesterol (mg/dl)	189±35	205±38	0.048*
HDL (mg/dl)	46(37-59)	46(40-55)	0.955
LDL (mg/dl)	108±27	122±32	0.058
WBC (*10³/µL)	8.2(6.8-9.6)	7.9(6.2-9.4)	0.914
Nötrofil sayısı (*10³/µL)	4.6(3.7-5.9)	4.8(3.7-5.7)	0.569
Lenfosit sayısı (*10³/µL)	2.4(2.1-2.9)	2.3(1.8-2.8)	0.434
Monosit sayısı (*10³/µL)	0.6(0.5-0.7)	0.6(0.5-0.7)	0.691
Trombosit sayısı (*10³/µL)	271±73	287±68	0.309
Hemoglobin (g/dl)	14.4(13.5-15.7)	14.6(13.8-15.8)	0.862
MPV (fl)	11(10-11)	10(10-11)	0.149
TSH (µIU/ml)	1.9(1.3-2.5)	1.7(1.0-2.6)	0.556
Sirtuin 3 (ng/ml)	5.8(3.2-13.0)	5.4(3.3-10.4)	0.914
hs-CRP (mg/l)	3.0(1.4-5.2)	2.8(1.6-6.0)	0.989
proBNP (ng/ml)	69(37-164)	41(25-81)	0.019*

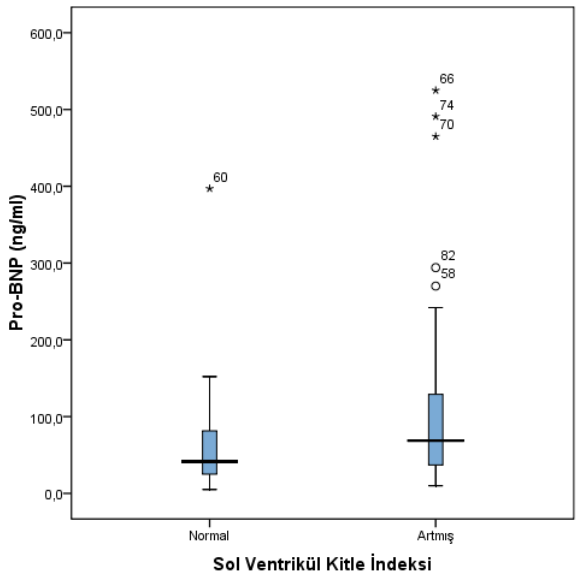
*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (IQR 25-75) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: AKŞ: Açlık kan şekeri; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; hs-CRP: high sensitif C-reaktif protein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; MPV: Ortalama trombosit hacmi; proBNP: pro b-tipi natriüretik peptit, TSH: Tiroid uyarıcı hormon

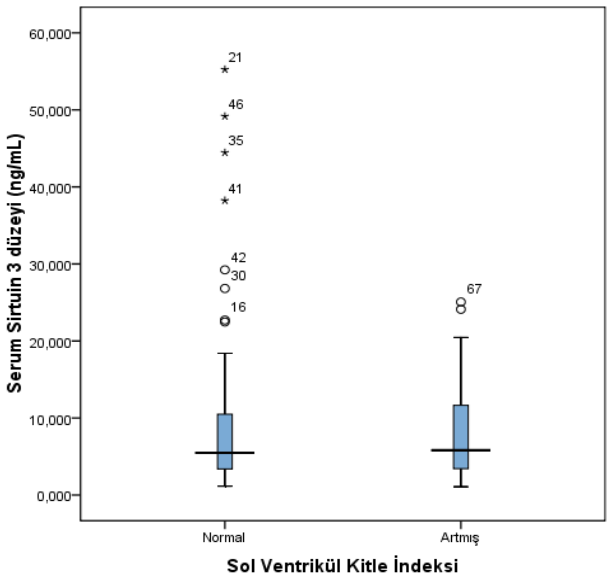
Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortalama potasyum düzeyi (4.2±0.3 mg/dl karşı 4.4±0.3 mg/dl; p=0.041), ortalama total kolesterol düzeyi (189±35 mg/dl karşı 205±38 mg/dl; p=0.048) daha düşük saptandı (Tablo 4.5).

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortanca pro-BNP düzeyi (69 ng/ml karşı 41 ng/ml; p=0.019) yüksek saptandı (Tablo 4.5) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Sol ventrikül kitle indeksi ile pro-BNP düzeyi arasındaki ilişki

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortanca SIRT3 düzeyleri (5.8 ng/ml karşı 5.4 ng/ml; p=0.914) arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Sol ventrikül kitle indeksi ile serum Sirtuin 3 düzeyi arasındaki ilişki

SVKİ yüksek ve normal olan gruplarda diğer laboratuvar bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.5).

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla ortanca SA çapı (3.6 cm karşı 3.5 cm; p=0.008), ortanca SA hacim indeksi (18.4 ml/m2 karşı 15.6 ml/m2; p=0.034), ortanca rölatif duvar kalınlığı (0.47 mm karşı 0.44 mm; p=0.024), bazal lateral mitral anüler bölge IVKZ (71 ms karşı 63 ms; p=0.041) yüksek, bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite (7.5 cm/s karşı 8.6 cm/s; p=0.009) düşük saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre ekokardiyografik bulguların dağılımı

Ekokardiyografi bulguları	SVKİ yüksek n:31	SVKİ normal n:52	p
SA çapı (cm)	3.6 (3.5-4.0)	3.5 (3.2-3.7)	0.008*
SA hacmi (ml)	33 (25-41)	29 (26-35)	0.130
SA hacim indeksi (ml/m2)	18.4 (14.5-22.3)	15.6 (14.3-18.7)	0.034*
DZ (ms)	222 (200-250)	244 (217-312)	0.060
RWT (mm)	0.47 (0.44-0.49)	0.44 (0.40-0.47)	0.024*
MPI	0.53 (0.47-0.60)	0.4+(0.45-0.57)	0.216
Sm (cm/s)	7.5 (6.5-8.7)	8.6 (7.8-10.0)	0.009*
Em (cm/s)	0.08 (0.07-0.10)	0.10 (0.08-0.11)	0.108
Bazal septal mitral anüler bölge kasılma zamanı (ms)	282.7±32.0	273.9±26.5	0.179
Bazal lateral mitral anüler bölge kasılma zamanı (ms)	273.1±30.4	273.6±28.4	0.939
Bazal septal mitral anüler bölge IVKZ (ms)	67 (58-75)	65 (54-75)	0.685
Bazal lateral mitral anüler bölge IVKZ (ms)	71 (58-92)	63 (50-73)	0.041*
Bazal septal mitral anüler bölge IVGZ (ms)	79 (63-100)	79 (67-94)	0.738
Bazal lateral mitral anüler bölge IVGZ (ms)	71 (63-83)	72 (63-88)	0.716
E dalgası (cm/s)	72 (60-91)	66 (54-82)	0.281
E/Em oranı	8.5 (6.3-10.4)	7.2 (6.0-8.1)	0.052

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (IQR 25-75) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: DZ: Deselerasyon zamanı, Em:Miyokardiyal erken diyastolik velosite, ICT:İzovolümetrik kasılma zamanı, IVRT: İzovolümetrik gevşeme zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, SA: Sol atriyum, Sm: Bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyalsistolik velosite, SVK: Sol ventrikül kitlesi, RWT: Rölatif duvar kalınlığı

SVKİ yüksek ve normal olan gruplarda diğer ekokardiyografi bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.6).

Serum sirtuin 3 düzeyi ile PWDD'den elde edilen Sm velositesi arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (p=0.002). Ancak diğer ekokardiyografi parametreleri ile sirtuin 3 düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Serum Sirtuin 3 düzeyi ile ekokardiyografik parametrelerin korelasyon ilişkisi

Değişkenler	r	p değeri
Yaş	-0.037	0.743
VKİ (kg/m2)	0.059	0.595
SKB (mmHg)	-0.060	0.587
DKB (mmHg)	0.077	0.486
KH (atım/dk)	0.176	0.110
SA çapı (cm)	0.135	0.224
SA hacim (ml)	0.021	0.851
SA hacim indeksi (ml/m2)	-0.048	0.669
RWT	0.109	0.327
SVK (g)	0.165	0.136
SVKİ (g/m2)	0.095	0.395
Septal MPİ	-0.011	0.918
E/Em	0.080	0.470
Sm (cm/s)	0.338	0.002*
Em (cm/s)	0.075	0.502
Septal İVKZ (ms)	-0.145	0.192
Septal KZ (ms)	0.039	0.728
Septal IVGZ (ms)	-0.075	0.500
Lateral IVKZ (ms)	0.056	0.617
Lateral KZ (ms)	-0.080	0.472
Lateral IVGZ (ms)	-0.199	0.071
Deselerasyon zamanı (ms)	0.152	0.169

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Kısaltmalar: DKB: Diyastolik kan basıncı, DZ: Deselerasyon zamanı, Em:Miyokardiyal erken diyastolik velosite, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, IVKZ: İzovolümetrik kasılma zamanı, KH: Kalp hızı, KZ: Kontraksiyon zamanı, MPI: Miyokardiyal performans indeksi, r: Korelasyon katsayısı, RWT: Rölatif duvar kalınlığı, SA: Sol atriyum, SKB: Sistolik kan basıncı, Sm: Bazal septal bölgeden ölçülen miyokardiyal sistolik velosite, SVK: Sol ventrikül kitlesi, VKİ: Vücut kitle indeksi

Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre değerlendirmede SIRT3 düzeyleri ile elde edilen değerler evrelere göre anlamlı bulunmadı (p=0.414). Ancak pro-BNP düzeyleri ile elde edilen değerler evrelere göre anlamlı düzeyde bulundu (p=0.017) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre parametrelerin değişkenliği

	Evre 0 DDF n=37	**Evre 1 DDF n=44**	**Evre 2 DDF n=2**	**P değeri**
Sirtuin 3	5.72(4.03-10.58)	4.46(1.84-11.29)	5.36(4.80-5.93)	0.414
pro-BNP	43(22-74)	68(37-114)	187(81-294)	0.017*
hs-CRP	2.4(0.9-5.6)	3.6(1.8-6.4)	1.7(1.6-1.8)	0.151

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (IQR 25-75) olarak gösterildi.

Kısaltmalar: hs-CRP: high sensitif C-reaktif protein; proBNP: pro b-tipi natriüretik peptit

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla tedavi alan hasta sayısı arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). SVKİ yüksek olan grubun 4'ü ADE inh/ARB (%12.9), 6'sı KKB (%19.4), 11'i ADE inh/ARB-Diüretik kombinasyonu (%35.5), 2'si ADE inh/ARB-KKB kombinasyonu (%6.5), 1'i ADE inh/ARB-KKB-Diüretik Kombinasyonu (%3.2) kullanmakta idi. Gruplar arasında ilaç kullanımı açısından istatistiki olarak anlamlı sonuç elde edilmedi (p>0.05) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Antihipertansif ilaç sınıflarının SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre dağılımı

İlaç sınıfları	**SVKİ yüksek n:31**	**SVKİ normal n:52**	**P**
Tedavi alan	24(77.4)	30(57.7)	0.068
Tedavi almayan	7(22.6)	22(42.3)	
ADE inh. / ARB	4(12.9)	7(13.5)	
ADE inh./ARB-Diüretik Kombinasyonu	11(35.5)	11(22.2)	
ADEİ/ARB-KKB Kombinasyonu	2(6.5)	6(11.5)	0.140
KKB	6(19.4)	3 (5.8)	
Diüretik	0	1(1.9)	
ADEİ/ARB-KKB-Diüretik Kombinasyonu	1(3.2)	0	

Kısaltmalar: ADEİ.:Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

Yüksek SVKİ olan hastalarda normal SVKİ olan hastalara kıyasla hipertansiyon süreleri arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0.016). 5 yıl ve üzeri HT öyküsü olan hasta sayısı SVKİ yüksek olan grupta SVKİ normal olan gruba göre (%45.2 karşı %15.4) daha yüksek saptandı (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. SVKİ yüksek ve normal olan gruplara göre Hipertansiyon süresi

	SVKİ yüksek n:31	SVKİ normal n:52	p
Hipertansiyon Süresi			
Yeni Tanı	9 (29.0)	25 (48.1)	
<1 yıl	1 (3.2)	7 (13.5)	0.016*
1-5 yıl	7 (22.6)	12 (23.1)	
>5 yıl	14 (45.2)	8 (15.4)	

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Kısaltmalar: SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

Hipertansiyon süreleri ile SIRT3 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p=0.383) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. SIRT3 düzeyleri ile hipertansiyon süreleri arasındaki ilişki

	Tedavi Almayan n:34	**<1 Yıl n:8**	**1-5 Yıl n:19**	**>5 Yıl n:22**	**p**
Sirtuin 3	5.10(3.41-8.00)	4.60(1.30-6.38)	6.90(3.94-13.28)	6.14(3.34-15.03)	0.383

ADEİ/ARB alan (n:44) hastalarla karşılaştırıldığında ADEİ/ARB almayan (n:10) veya tedavi almayan (n:29) hastalar arasında sirtuin 3 düzeyleri değişiklik göstermedi (p=0.976). Benzer şekilde KKB alan (n:20) hastalara kıyasla KKB almayan (n:34) veya tedavi almayan (n:29) hastalarda sirtuin 3 düzeyleri arasında farklılık saptanmadı (p=0.797) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Antihipertansif tedavi sınıfına göre sirtuin 3 değişkenliği

	Tedavi Almayan n:29	**ADEİ/ARB Alan n:44**	**ADEİ/ARB Almayan n:10**	**p**
Sirtuin 3	5.12(3.60-8.00)	5.74(2.09-15.00)	5.30(4.15-6.61)	0.976
	Tedaci Almayan n:29	**KKB Alan n:20**	**KKB Almayan n:34**	**p**
Sirtuin 3	5.12(3.60-8.00)	5.03(3.42-6.56)	5.86(1.65-15.03)	0.797

Kısaltmalar: ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokörü, KKB: Kalsiyum kanal blokörü

HT hastalarının 21'inde normal geometri, 31'inde konsantrik remodeling, 25'inde konsantrik hipertrofi, 6'sında eksantrik hipertrofi saptandı. Gruplar değerlendirildiğinde sirtuin 3 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.912) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Sirtuin 3 düzeyleri ile sol ventrikül geometrisi arasındaki ilişki

	Normal Geometri n:21	**Konsantrik remodeling n:31**	**Konsantrik hipertrofi n:25**	**Eksantrik hipertrofi n:6**	**p**
Sirtuin 3	5.12(3.50-8.00)	6.25(2.53-13.28)	5.81(3.25-10.18)	5.72(3.60-20.45)	0.912

Yüksek SVKİ ile ilişkili bulunan olası risk faktörleri olarak potasyum düzeyi, total kolesterol düzeyi, LDL kolesterol düzeyi, pro-BNP düzeyi, hipertansiyon süresi (>5 yıl) ve antihipertansif ilaç kullanımı saptandı. Buna göre; olası risk faktörlerinin dahil edildiği çok değişkenli lojistik regresyon modelinde; total kolesterol düzeyi (OR=0.986; %95 GA: 0.972-0.999; p=0.040) ve hipertansiyon süresi (>5 yıl) (OR=4.920; GA: 1.495-16.194; p=0.009) SVKİ yüksek olan hastaları öngörmede bağımsız prediktörler olarak saptandı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. HT hastalarında SVKİ artışını öngören bağımsız prediktörler

Risk faktörleri	**Univariable Regresyon**			**Multivariable Regresyon**		
	OR	**%95 GA**	**p**	**OR**	**%95 GA**	**p**
Potasyum	0.286	0.084-0.978	0.046*			
Total Kolesterol	0.987	0.974-1.000	0.054	0.986	0.972-0.999	0.040*
LDL Kolesterol	0.596		0.023*			
pro-BNP	1.007	1.001-1.013	0.021*			
Hipertansiyon süresi (>5 yıl)	4.861	1.531-15.436	0.007*	4.920	1.495-6.194	0.009*
Antihipertansif ilaç kullanımı	0.596		0.023*			

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.Kısaltmalar: GA: Güven aralığı, OR: Odds ratio, pro-BNP: pro b-tipi natriüretik peptit, SVKİ: Sol ventrikül kitle indeksi

5. TARTIŞMA

HT kalp, böbrek, beyin, göz ve periferik damarlar gibi uç organlarda yol açtığı hasarlar sebebiyle mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır (1). SVH, hipertansiyonun oluşturduğu en ciddi hedef organ hasarıdır (3,7). Ekokardiyografik olarak ölçülen sol ventrikül kitlesi ve bunun vücut yüzey alanına bölünmesi ile hesaplanan sol ventrikül kitle indeksi, hipertrofiyi daha erken dönemde belirlememize yardımcı olur (5). SVKİ artışının kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışına yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (164). SIRT3 düzeylerinin bozulmuş ekpresyonu veya NAD+ bağımlı azalmış aktivitesi mitokondriyal oksidatif stres ve oksidatif fosforilasyonda artışa sebep olur ve kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi klinik olarak önemli kardiyak patolojilerin altında yatan başlıca mekanizmalardır (11,12). SVK ve SVKİ'nin düşürülmesinin esansiyel HT hastalarında kardiyovasküler olay riskini azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda hipertansif hastalarda sol ventrikül kitle indeksi ile deneysel çalışmalarda myositleri hipertrofiden koruduğu gösterilen SIRT3 molekülünün serum düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Serum sirtuin 3 düzeyleri ekokardiyografide erken diyastolik disfonksiyon göstergesi olan Sm velositesi ile korele saptansa da sol ventrikül kitle indeksi ile serum SIRT3 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Sol ventrikül kitle indeksi pro-BNP düzeyleri ile korele saptanmıştır. Çalışmamızda SV kitle indeksi artışını öngördüren en güçlü parametre, hastaların 5 yıldan daha uzun süreli hipertansiyon öyküsüne sahip olmalarıdır.

SIRT3 kardiyomiyositleri oksidatif stres aracılı hücre hasarından koruyabilir ve kardiyak hipertrofinin gelişimini engelleyebilir (10). Oksidatif stres, hücre içi ROS'un yoğun birikimine neden olur. SIRT3 eksikliği SOD2 hiperasetilasyonunu artırarak oksidatif stresin artışına, endotelyal nitrik oksit salınımda azalmaya ve sonuç olarak HT gelişimine katkıda bulunur (165). SIRT3 aktivitesinin artırılması ile aşırı basınç yüküne yanıt olarak kardiyak hipertrofi ve interstisyel fibrozisin iyileştirilebileceği hatta durdurulabileceği çeşitli deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir. Koentges ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada transvers aortik daralmayı takiben basınç yükü artışı SIRT3 aktivitesi defektif farelerde kontrollerle

kıyaslandığında kardiyomiyosit hipertrofisinde belirgin bir artışa ve yüksek derecede kardiyak fibrozise yol açmıştır. Ayrıca bu farelerde ejeksiyon fraksiyonunda (EF) belirgin bir düşüşle birlikte kontraktil fonksiyonlarda hızlı bir bozulma ve sistol sonu volümlerde belirgin bir artış gösterilmiştir. Benzer şekilde Sundaresan ve ark. anjiyotensin-2 infüzyonu sonrası SIRT3'ün kardiyomiyosite özgü aşırı ekspresyonu ile kardiyak kasılma fonksiyonunun düzeldiğini ve fibrozis derecesinin azaldığını hatta iyileştiğini göstermişlerdir (13). Ancak bizim çalışmamızda SVH olan ve olmayan gruplar arasında SIRT3 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sistemik HT'de artmış ard yük ve aktive olan nörohormonal mekanizmalara adaptif bir cevap olarak miyosit hipertrofisi, intramiyokardiyal koroner arterlerde mediyal hipertrofi ve kollajen birikimi sonucu kalp dokusunda fibrozis gelişir, böylece bunun klinik yansıması olarak SVH meydana gelir. Başlangıçta kompansatuvar olan RAAS, otonom sinir sistemi gibi nörohormonal mekanizmalar, SIRT3 eksikliğine bağlı ilerleyen zamanla birlikte kardiyak yeniden yapılanmada progresyona ve ekokardiyografi ile saptanabilen belirgin kardiyak fonksiyon bozukluğuna (SV dilatasyonu, artmış fibrozis gibi) yol açabilir. Yapılan deneysel çalışmalarda SIRT3 düzeyi defektif farelerin kalp fonksiyonlarında (özellikle sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonunun eşlik ettiği) yaşa bağlı azalma olduğu ileri sürülmüştür. Benzer şekilde insanlarla yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş hastalarda SIRT3 ekspresyonunun hipertansiyon ve metabolik durumların artan insidansına paralel olarak %40 azaldığı gösterilmiştir (165). Koentges ve ark. tarafından 8 haftalık SIRT3 düzeyi defektif farelerde kontrollere kıyasla EF ve fraksiyonel kısalma da bir farklılık saptanmamış ancak 24 haftalık yaşlı SIRT3 defektif farelerde kontrol gruplarına göre EF ve fraksiyonel kısalmada azalma ve sistolik-diyastolik volümlerde belirgin bir artış gösterilmiştir (9). Bizim çalışmamızda hastaların hipertansiyon süreleri ve sirtuin düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştır. Bunun sebeplerinden biri yeni tanı hipertansiyon hastalarının hipertansiyon tanısı alana kadar hipertansif geçirdiği süreyi bilememiz olabilir.

Hipertrofiye ilave olarak sol ventrikülde meydana gelen yeniden şekillenme klinik olarak kalp yetersizliği gelişmesine neden olmaktadır. SVH ile ilişkili kalp yetersizliği sistolik ve/veya diyastolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gelişebilir (115). HT'de reaktif ve ilerleyici interstisyel ve perivasküler fibrozis, miyokard

sertliğine ve diyastolik fonksiyon bozukluğuna ve daha da ilerlerse diyastolik KY'ne neden olmaktadır. Fibröz doku birikiminin sürekli artmaya devam etmesi durumunda da zamanla miyosit kontraksiyonu bozularak sistolik KY gelişebilmektedir (166). Yapılan çalışmalarda NT-proBNP değerlerinin hipertansif hastalarda arttığı, korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği olan hipertansif hastalarda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir (167, 168). Bilinen kalp hastalığı olmayan normotansif bireylerin 9,5 yıl kadar izlendiği bir çalışmada hipertansiyon tanısı konulmadan önce hastaların NT-proBNP değerlerinde yükselme olduğu gözlenmiştir (169). Çalışmamızda SVKİ yüksek olan hipertansif hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre NT-proBNP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.

Konvansiyonel PW doppler ekokardiyografiden farklı olarak doku Doppler ile kombine uygulanan PW Doppler ekokardiyografi ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde daha duyarlı ve güvenilir veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (132). PWDD, miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlamaktadır. Bu sayede HT'nin neden olduğu altta yatan kompleks fizyopatolojik ve histopatolojik mekanizmaların miyokardiyal doku düzeyinde etkilerini tespit edebilme şansı elde edilmektedir. İskemik kalp hastalığında ventrikülün diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu disfonksiyon globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. yaptıkları bir çalışmada, ventrikülün sistolik fonksiyonları ve transmitral akım paterni bozulmadan önce PWDD ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Em dalgası ve Em/Am oranı küçülmüş, bölgesel IVGZ uzamış olarak bulunmuştur (150). SVKİ artmış olan hipertansif hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre bölgesel miyokardiyal pik sistolik doku hızları açısından farklılık olup olmadığını değerlendirdiğimizde, SVKİ artmış olan hastalarda, olmayanlara göre bazal septal bölgede miyokardiyal sistolik fonksiyonu gösteren Sm değerinin daha düşük olduğu tespit edildi. Bu da bazal septal bölgenin HT'ye sekonder gelişen SVH'da ilk etkilenen bölge olduğunu göstermektedir (170). Benzer şekilde çalışmamızda sirtuin 3 düzeyi ile Sm velositeleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmıştır.

Hipertansif kalp hastalığında doku Doppler ile belirlenen erken diyastolik hızın (Em) azalması tipik bir durumdur. Hipertansiyonda Em hızının prognostik değeri bilinmekte olup, hipertansif hastalarda E/Em oranı ≥13 olması, SVK ve göreceli duvar kalınlığından bağımsız şekilde artmış kardiyak risk ile ilişkilidir (77). Çalışmamızda SVKİ artmış olan hipertansif hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre E/Em oranının istatistiksel anlamlılığı sınırda olup daha yüksek saptanmıştır.

Hipertansif hastalarda SV'de fonksiyonel ve morfolojik birçok değişiklik izlenir. Başlangıçta konsantrik remodeling ve SV diyastolik disfonksiyonu olurken; daha sonra konsantrik SV hipertrofisi gerçekleşir. İlerleyen süreçte eksantrik SV hipertrofisi ve SV dilatasyonu; bunu takiben de SV sistolik disfonksiyonu gelişir. Hipertansif hastalarda konsantrik hipertrofi, eksantrik hipertrofi ve konsantrik remodelinge göre daha fazla mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (98). Çalışmamızda SVKİ yüksek olan hipertansif hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre rölatif duvar kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Ancak sirtuin 3 düzeyleri ile sol ventrikül geometrisi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun en erken göstergelerinden biri sol atriyal genişlemedir. Sol atriyumda fonksiyonel değişiklikler sol ventrikül hipertrofisinden önce başlamaktadır. Yapılan çalışmalarda SVH ile ilişkili olarak sol atriyal hacimde artış kaydedilmiştir (171). Hipertansiyona sekonder gelişen sol atriyal basınç ve hacim değişiklikleri sol atriyumda yapısal ve fonksiyonel yeniden şekillenmeye yol açarak ilerleyen dönemlerde hastalarda kardiyovasküler hastalık ve atriyal fibrilasyon gelişme riskini arttırmaktadır (172). Çalışmamızda SVKİ yüksek olan hipertansif hastalarda, SVKİ normal olan hipertansiflere göre SA çapı ve SA hacim indeksi yüksek tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu parametreler SVH gelişmeden önce SV diyastolik fonksiyon bozukluğunun erken tespitinde kullanışlı olabilirler.

Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı, kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile sürekli ve güçlü bir ilişki halindedir. Sempatik aktiviteyi artıran ajanlar hariç, tüm antihipertansif ilaçların, sol ventrikül hipertrofisinin gerilemesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Gerileme ile birlikte sol ventrikül fonksiyonları genellikle düzelir ve kardiyovasküler morbidite azalır (79). Randomize kontrollü çalışmalarda, düşük

riskli hastalar ile karşılaştırıldığında yüksek riskli hastalarda benzer kan basıncı düşüşü ile daha fazla fayda ve korunma sağlanmıştır (92). Karşılaştırmalı rastgele yöntemli çalışmalar, hedef değerlere ulaşılan bireylerde (KB <140/90 mmHg) ortaya çıkan faydanın tedavi tipinden bağımsız olarak büyük ölçüde kan basıncındaki düşüşün kendisinden kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir (31). Bu çalışmaların aksine yapılan bir çalışmada metoprolol ile antihipertansif tedavinin sol ventrikül kitlesini ADE inhibitörü olan kaptopril alan hipertansif hasta grubuna göre daha az gerilettiği görülmüştür. Benzer şekilde Galzerano ve ark. telmisartan ve karvedilolün benzer oranda kan basıncı düşüşü sağlamasına rağmen telmisartanın, karvedilolden daha etkin SVH'ı gerilettiğini, SVKİ'de daha fazla gerileme sağladığını bildirmişlerdir (173). Çalışmamızda SVKİ artmış olan hipertansif hastalar SVKİ normal olan hastalara kıyasla ilaç sınıfları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Benzer şekilde sirtuin 3 düzeyleri ile ilaç sınıfları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

SVH prevalansı büyük ölçüde hipertansiyonun süresi ve ciddiyeti ile ilişkiliyken, HT nadiren tek başınadır, çoğu defa (%80) diğer aterojenik faktörler ile birliktedir. Epidemiyolojik çalışmalarda hiperkolesteroleminin artmış sol ventrikül (LV) kitlesi ile ilişkili olduğu ve hiperlipidemik hastalarda serbest radikallerin arttığı gösterilmiştir. Lee TM ve ark. yaptıkları bir çalışmada lipit düşürücü tedavi pravastatin ile 6 aylık tedavi sonrası muhtemelen serbest radikal oluşumunun azalması yoluyla LV kitle indeksinde azalma olduğunu göstermişlerdir (174). Bizim çalışmamızın çok değişkenli lojistik regresyon modelinde total kolesterol düzeyi (OR=0.986; %95 GA: 0.972-0.999; p=0,040) SVKİ yüksek olan hastaları öngörmede bağımsız bir prediktör olarak saptandı ve söz konusu literatür ile uyumsuz olduğu görüldü. Bunun sebebi hastalarımızın bazal demografik özelliklerinde hiperlipidemi öykülerinin kayıt altına alınmaması ve bu hastaların statin tedavisi kullanıyor olmaları olabilir.

5.1. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Bu çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezli bir çalışma olması ve hasta sayısının nispeten azlığı en önemli kısıtlılıklarıdır. Özellikle sol ventrikül kitle indeksi yüksek olan hasta sayısının az olması gruplar arası istatistiksel

anlamlı farklılığa yol açmamış olabilir. Bir diğer durum serum SIRT3 düzeyleri miyositlerdeki sirtuin molekülünün fonksiyon ve ekspresyonunu yansıtmayabilir. Bu nedenle muhtemel bir ilişkiyi gösterememiş olabiliriz. Ayrıca 3 D Ekokardiyografi ile daha farklı SVH ve diyastolik disfonksiyon parametrelerinin bakılması 2D ekokardiyografiye göre serum SIRT3 düzeyleri ile anlamlı farklılık oluşturabilirmiydi sorusunun cevabını bilmemekteyiz.

6. SONUÇ

Miyositleri hipertrofiden koruyucu bir molekül olarak ileri sürülen SIRT3 molekülünün serum düzeyleri miyokardiyal erken diyastolik disfonksiyon göstergesi olan Sm velositesi ile korele saptanmış olsa da sol ventrikül kitle indeksi ile ilişki saptanmamıştır. Çalışmamız SV kitle indeksi ile serum SIRT3 düzeylerini ve klinik önemini inceleyen öncül çalışmalardan biri olarak değerlendirilmeli ve bulgular daha büyük ölçekli çalışmalarla desteklenmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Andros V. Uncontrolled blood pressure in a treated, high-risk managed care population. Am J Manag Care, 2005; 11: 215-219.
2. World Health organization WH. Global Health Risks-Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Cancer. 2017.
3. Deveroux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for of left ventricular hypertrophy. Application to hypertensive heart disease. Eur Heart J 1993;14:8-15.
4. Kannel WB, Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham Study. Cardiology, 1992; 81(4-5):291-8.
5. Mosteller RD. "Simplified calculation of body-surface area". N Engl J Med 1987;317:1098.
6. A Textbook of Cardiovascular Medicine, Braunwald, 7.edition.
7. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial Stiffness a new cardiovascular risk factor. Am J Epidemiol 1994; 140: 669-82.
8. Zhen Mei, Xian Zhang, Jiarong Yi, Junjie Huang, Jian He, Yongguang Tao. Sirtuins in metabolism, DNA repair and cancer. J Exp Clin Cancer Res. 2016; 35: 182.
9. Christoph Koentges, Christoph Bode, Heiko Bugger. SiRT3 in Cardiac Physiology and Disease. Front Cardiovasc Med. 2016; 3: 38.
10. Wei Sun, Caixia Liu, Qiuhui Chen, Ning Liu, Youyou Yan, Bin Liu. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 7293861.
11. Stride N, Larsen S, Hey-Mogensen M, Sander K, Lund JT, Gustafsson F, et al. Decreased mitochondrial oxidative phosphorylation capacity in the human heart with left ventricular systolic dysfunction. Eur J Heart Fail (2013) 15(2):150–7.
12. Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I. The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning. Biochim Biophys Acta (2007) 1767(8):1007–31.
13. Koentges C, Pfeil K, Schnick T, Wiese S, Dahlbock R, Cimolai MC, et al. SIRT3 deficiency impairs mitochondrial and contractile function in the heart. Basic Res Cardiol (2015) 110(4):36.
14. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013.
15. Roger VL, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics 2011 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation 2011,123.
16. 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.

17. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. Journal of hypertension. 2005;23:1817-1823.

18. Go AS, Bauman MA, Coleman King SM, Fonarow GC, Law- rence W, Williams KA, et al. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease.

19. Onat A. Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon, TEKHARF çalışması. 2009;6:74-88.

20. Abaci A, Oguz A, Kozan O, Toprak N, Senocak H, Deger N, et al. Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study). Journal of human hypertension. 2006;20:355.

21. Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National health and nutrition examination survey, 2011–2012. 2013.

22. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, Forsberg L, Svensson R, de Faire U et al. Repeated blood pressure measurments in a sample of Swedish twins: Heritabilities and associatons with polymorphisms in the reninanjiotensin–aldosterone system. J Hyper.

23. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Ninth Edition. Saunders, chapter 45-6, 2011.

24. Wang NY, Young JH, Meoni LA, et al. Blood pressure change and risk of hypertension associated with parental hypertension: the Johns Hopkins Precursors Study. Arch Intern Med 168: 643-8, 2008.

25. Iliadou A, Lichtenstein P, Morgenstern R, et al.Repeated blood pressure measurements in a sample of Swedish twins: heritabilities and associations with polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system. J Hypertens 20: 1543- 50, 2002

26. Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the ethiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Disease, 1994;23:171-5.

27. Uzu T, Fujii T, Nishimura M, Kuroda S, Nakamura S, Inenaga T et al. Determinants of circadian blood pressure rhythm in essential hypertension. Am J Hypertens, 1999;12:3.

28. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. J Hypertens 13: 1209-15, 1995.

29. Zhang WZ, Venardos K, Chin-Dusting J, et al. Adverse effects of cigarette smoke on NO bioavailability: role of arginine metabolism and oxidative stress. Hypertension 48: 278-85, 2006.

30. Kloner RA, Rezkalla SH. To drink or not to drink? That is the question. Circulation 116: 1306-17, 2007.

31. Norman M. Kaplan, Ronald G. Victor. Kaplan's Clinical Hypertension. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, chapter 1-3, 2010.

32. Bonita JS, Mandarano M, Shuta D, et al. Coffee and cardiovascular disease: in vitro, cellular, animal, and human studies. Pharmacol Res 55: 187-98, 2007.

33. Duprez DA. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in vascular remodeling and inflammation: a clinical review. J Hypertens 24: 983-91, 2006.

34. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. Seventh Edition. Elsevier Saunders, chapter 37-38, 2005.

35. White M, Fourney A, Mikes E, Leenen FH. Effects of age and hypertension on cardiac responses to the alfa-1 agonist phenylephrine in humans. Am J Hypertens, 1999;12:151.

36. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension: clinical implications and therapeutic possibilities. Diabetes Care 31: 170-80, 2008.

37. Brunner HR, Sealey JE, Laragh JH. Renin subgrubs in essential hypertension. Further analysis of their pathophysiological and epidemiological characteristics. Circ Res, 1973;32:99-105.

38. Marchesi C1, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. Trends Pharmacol Sci 29: 367-74, 2008.

39. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Hypertension, 1997;30:1144-9.

40. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. Hypertension. 2001;37:1047-1052.

41. Williams GH. Hypertensive vascular disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine (Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL ed). 15th edition. McGraw Hill, 2001;Vol 2:1414-1430.

42. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53:96–104.

43. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. Hypertension, 2010;56: 56–61.

44. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A,Weber MA, McInnes GT, Brunner HR, Mancia G, Schork MA, Hua TA, Holzhauer B, Zappe D,

Majahalme S, Jamerson K, Koylan N. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk.

45. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Seco.

46. BrownDW, Giles WH, Greenlund KJ. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens 2007;20:338–341.

47. Franklin SS, Gustin WIV,Wong ND, Larson MG,Weber MA, Kannel WB, Levy D. Haemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation, 1997;96:308–315.

48. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetieere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997;30:1410–1415.

49. Kannel WB,Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Sys- tolic blood pressure arterial rigidity risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981; 245:1225–1229.

50. Kannel WB. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framing- ham Study. Am J Hypertens, 2000;13:3S–10S.

51. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaboratin G group. Chin Med.

52. Johnson, Toby, et al. Blood pressure loci identified with a gene-centric array. The American Journal of Human Genetics, 89.6 (2011): 688-700.

53. Di Rienzo M, Grassi G, Pedotti A, Mancia G. Continuous vs intermittent blood pressure measurements in estimating 24-hour average blood pressure. Hypertension 1983;5:264–269.

54. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2013;31:1731-68.

55. Head, Geoffrey A, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. BMJ,340 (2010): c1104.

56. GaborieauV, 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.

57. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D,de Leeuw PW, Mancia G. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients w,th systolic hypertension. Systolic hypertension in europe trial investigators., JAMA 1999;282:539-546.

58. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with

office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Lo.

59. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascula disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens, 2008;26:1290–1299.

60. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure.

61. 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.

62. 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.

63. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens, 2009;23:645–653.

64. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano FQ, Grassi G, Sega R. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro As- sociazioni Study. Hypertension.

65. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. Hypertension 2010;55:1301-1303.

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. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp- Pedersen C, Olsen MH. Thresholds for pulse wave velocity, urine

albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. J Hypertension.

72. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC VI report. Arch Intern Med, 1997;157:2413-2446.

73. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. Lancet, 2001;358:1033-41.

74. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patiens with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program.

75. COSSACS (Continue or Stop Post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study): rationale and design. J Hypertens, 2005;23:455-8.

76. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. Am J Hypertens 14: 106-13, 2001.

77. Sharp AS, Tapp RJ, Thom SA, Francis DP, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, O'Brien E, Chaturvedi N, Lyons S, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J. Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT sub-study. Eur Heart J 2010;31:747–752.

78. 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.

79. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 97: 48-54, 1998.

80. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, et al. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 138: 10-6, 2003.

81. Stevens LA, Coresh J, GreeneT, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med 2006;354:2473–2483.

82. Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogates in essential hypertension. Clinical and Experimental Hypertension. 1999;21:609-614.

83. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, et al. Telmisartan ton prevent recurrent stroke and cardiovascular events. N Engl J Med, 2008;359:1225-37.

84. Leoncini G, Sacchi G, Ravera M, et al. Microalbuminuria is an integrated marker of subclinical organ damage in primary hypertension. J Hum Hypertens 16: 399-404, 2002.

85. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006;27:2588–2605.

86. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic reviewand meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2010;55:1318–1327.

87. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht JC, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CD, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Witteman JC, Breteler MM, Hunink MG, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA 2008;300:197–208.

88. Meszaros I, Morocz J, Szlavi J, et al. Epidemiology and clinicopathology of aortic dissection. Chest 2000;117:1271-1278.

89. Longstreth WT Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, O'Leary D, Fried L. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke 1996;27:1274-1282.

90. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, Lacolley P, Benetos A, Zannad F. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. Stroke 2009;40:1229-1236.

91. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA 287: 1153-9, 2002.

92. G Antonakoudis, I Poulimenos, K Kifnidis, et al. Blood pressure control and cardiovascular risk reduction. Hippokratia 11:114-9, 2007.

93. 2018 ESC/ESH Guidelines fort he 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). G Ital Cardiol (Rome). 2018 Nov; 19(11):3-73

94. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH).

95. Erdem Y, Arici M, altun B, Turgan C, Sindel S, Erbay B, et al. The relationship between hypertension and salt intake in Turkish population:

SALTURK study. Blood Press, 2010;19:313–90. Dimsdale, Joel E., and Matthew M. Heeren. "How reliable is nighttime blood pressure dipping? American journal of hypertension, 11.5 (1998): 606-609.

96. Deveroux RB, Koren MJ, De Simone G, Okin PM, Kligfield P. Methods for of left ventricular hypertrophy. Application to hypertensive heart disease. Eur Heart J 97. 1993;14:8-15

97. Valentin Fuster RAW, Robert A.Harrington. Systemic Arterial Hypertension. Hurst's The Heart; 2011.

98. George A Mensah, Charles K Francis. Complications Of Hypertension: The Heart Crawford Cardiology. Elsevier Science Limited, 2001, 3-4.3

99. Mosteller RD. "Simplified calculation of body-surface area". N Engl J Med 1987;317:1098

100. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension.J Hypertens. 2013 Oct; 31(10): 1925–1938.

101. Levy D, Kannel WB , Savage DD, Garrison RJ , Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham study. NEJM 1990; 2424, 1706-1707.

102. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. JAMA 1991; 266(2).

103. Ren JF, Hakki AH, Kotler MN, Iskandrian AS. Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 1224-1231.

104. Sugden PH. Mechanotransduction in cardiomyocyte hypertrophy. Am Heart Assoc; 2001.

105. Baines CP, Molkentin JD. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. Journal of molecular and cellular cardiology. 2005;38:47-62.

106. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. The Journal of clinical investigation. 2007;117:568-575.

107. Schimieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension.JAMA 1996; 275:1507-1513.

108. Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1994; 330:1634-8.

109. Levy D, Salomon M, D'agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. Circulation. 1994;90:1786-1793.

110. Devereaux RB, Alonso DR, Lutas EM. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. American Journal of Cardiology, 1986; 57: 450-458.

111. Safar ME, Lebner JP, Vincent MI. Echocardiographic dimension in borderline and sustained hypertension. Am J Cardiol 1979; 44: 930.

112. Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322:1561-6.

113. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and malfunction by antihypertensy treatment. In: Hansson L, Birkenhager WH (editors). Handbook of Hypertension. Amsterdam: Elsevier Science; 1997; Vol 18: 184–223.

114. Polese A, De Cesare N, Montorsi P et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. Circulation 1991; 83:845-853.

115. Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 664-671.

116. Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. Cardiovasc Res 1994; 28: 933-946.

117. Volders PG, Sipido KR, Vos MA et al. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. Circulation 1998; 98: 1136-1147.

118. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194–202.

119. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1948-1955.

120. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. Cardiology in review. 2006;14:108-124.

121. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. Heart 2003; 89: 18-23.

122. Lionel H. Opie. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, editors. Pathophysiology of Heart Failure. Philadelphia: WB Saunders, 2008: 509-538.

123. Lionel H.Opie.Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. Braunwald's Heart Disease, A Textbook Of Carsiovascular Medicine. Elsevier Health Science.7th Edition.2005; 474-478.

124. Yeh ET. CRP as a mediator of disease. Circulation 2004; 109:II11-II14.

125. Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A,etal.Comparison of myocardial tissue doppler wih conventional transmitral doppler in lef ventricularhypertrophy .J. Am Soc.Echo 2001;14;1153-1160.

126. Eren Nevnihal. Diyastolik kalp yetersizliği. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi 2000; 13: 22-27.

127. Uematsu M,Miyataker K,Tanaka N,et al.Myocardial velocity gradient as a new indicator of regional left ventricular contraction;detection by two dimensional tissue doppler imaging technique J Am Coll Card.1995;26;217-223.

128. Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N, Önsel Ç. Kardiyolojide invazif olmayan tanı yöntemleri. Ekokardiyografi. Teknik Kardiyoloji, 2000: 7-49.

129. Appleton CP, Hatle L,Popp RL .Relation of transmural velocity patterns to left ventricular diastolic dysfunction;new sights from a combined hemodynamic and doppler echocardiographic study. J.Am.Coll.Card:1988 ;12;426-440

130. Little WC,Ohno M,Kitzman DW,et al. Determination of left ventricular chamber sttiffness from the time for deceleration of early left ventricular filling, Circ.1995;92;1933-1939

131. Courtois M,Kovasc SJ,Ludbrook PA,transmitral pressure flow velocity relation;importance of regional pressure gradients in the left ventricle during diastole. Circ.1988;78,661-667

132. Tezel Tuna. Kardiyoloji Derlemeleri 1,Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi. İstanbul: A Ajans Ltd Sti 2000.

133. Pakla P,Lange A ,Fleming AD, et al .differences in myocardial velocity gradients measured throughout the cardiac cycle in patients with hypertrophic cardiomyopathy, athletes and patients with left ventricular hypertrophy due to hypertension J.Am Col.Card.1997;30;760-768.

134. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, Main M, Firstenberg MS, Odabashian J, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 201-208.

135. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. American Journal of Cardiology. 2003;91:780-784.

136. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocites of the normal left ventricule using pulsed- wave tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 1998; 81: 609-614.

137. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 85-96.

138. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. Am J Cardiol 1998; 81: 49-57.

139. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kım HC, Kım HS, Oh BH et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 474-480.

140. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H, Korkmaz ME, Flachskampf F, Garcia M, et al. Is Doppler tisuue velocity during early left ventricular filling preload independent? Heart 2002; 87: 336-339.

141. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. Am Heart J 1996;132:648–56.

142. Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue Doppler Imaging in Cardiology. Cardiology 2004 ;101:170-84.

143. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahrous H, Porter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. J Am Soc Echocardiogr. 2004 Apr;17(4):353-60.

144. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Dopplercatheterization study. Circulation. 2000 Oct 10;102(15):1788-94.

145. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. Circulation. 2005;111:3281-3289.

146. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, Guerrero JL, McGlew S, Weyman AE. Combined influence of ventrivular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. Circulation 1998; 78: 672-683.

147. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografi Anadolu Kardiyol Derg 2003; 3: 54-59.

148. Dağdeviren B. Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. İstanbul. A Ajans Ltd. Şti. 2000: 53-68

149. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TRD, et al. Agerelated transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. Eur Heart J 1996; 17: 940-950.

150. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. Eur Heart J 1999; 20: 496-505.

151. Yamada E, Garcia M, Thomas JD, Marwick TH. Myocardial Doppler velocity imaging: a quantitative technique for interpretation of Dobutamine echocardiography. Am J Cardiol 1998; 82: 806-809.

152. Fukuda K, Oki T, Tabata T, Iuchi A, Ito S. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 841-848.

153. Tezel Tuna. Kardiyoloji Derlemeleri 1,Diyastolik Fonksiyonların Degerlendirilmesi. İstanbul: A Ajans Ltd Sti 2000.

154. Shannan K.Hamlin, Penelope S.Villars, Joseph T.Kanusky et al. Role Of Diastole In Left Ventricular Function:Diagnosis And Treatment. Am J Critical Care.2004;13:453-468.

155. William H.Gaasch, Michael R.Zile.Left ventricular diastolic disfunction and diastolic heart failure.Annu.Rev.Med.2004;55:373-94.

156. Küçükoğlu MS, Ökçün B. Diyastolik Kalp Yetersizliği. Editör: Erol Ç, Sansoy V, Kozan Ö. Klinik Kardiyoloji İstanbul: Nobel Kitabevi, 2004 ; 333-345.

157. Tei C, LingLH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function –a study in normals and dilated cardiomyopathy. J Cardiol, 1995;26:357

158. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991.Circulation 1998;98: 2282-9.

159. Weber KT, Brilla CG.Structural basis for pathologic left ventricular hypertrophy.Clin Cardiol 1993;16:10-14.

160. Yalçın F,Thomas J.Diastolic Dysfunction: Pathogenesis,Therapy and the Importance of Doppler Echocardiography.Tr.J.of Medical Sciences.1999(29);501-505

161. Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function. Biochem J 2007; 404: 1-13.

162. Stephan Winnik, Johan Auwerx, David A. Sinclair, Christian M. Matter. Protective effects of sirtuins in cardiovascular diseases: from bench to bedside. Eur Heart J. 2015 Dec 21; 36(48): 3404–3412.

163. Wei Sun, Caixia Liu, Qiuhui Chen, Ning Liu, Youyou Yan, Bin Liu. SIRT3: A New Regulator of Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2018; 2018: 7293861.

164. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Heart J 2001;141:334–341.

165. Anna E. Dikalova, Hana A. Itani, Rafal R. Nazarewicz, William G. McMaster, Charles R. Flynn, Roman Uzhachenko, Joshua P. Fessel, Jorge L. Gamboa, David G. Harrison, Sergey I. Dikalov. Sirt3 Impairment and SOD2 Hyperacetylation in Vascular Oxidative Stress and Hypertension. Circ Res. 2017 August 18; 121(5): 564–574.

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

167. Pedersen F, Raymond I, Kistorp C, Sandgaard N, Jacobsen P, Hildebrandt P. Nterminal pro-brain natriuretic peptide in arterial hypertension: a valuable prognostic marker of cardiovascular events. J Card Fail. 2005 Jun;11(5 Suppl):S70-5.

168. Olsen MH, Wachtell K, Nielsen OW, Hall C, Wergeland R, Ibsen H, Kjeldsen SE, Devereux RB, Dahlöf B, Hildebrandt PR. N-terminal brain natriuretic peptide predicted cardiovascular events stronger than high-sensitivity C-reactive protein in hypertension: a LIFE substudy. J Hypertens. 2006 Aug;24(8):1531-9.

169. Sanchez OA, Jacobs DR Jr, Bahrami H, Peralta CA, Daniels LB, Lima JA, Maisel A, Duprez DA. Increasing aminoterminal-pro-B-type natriuretic peptide precedes the development of arterial hypertension: the multiethnic study of atherosclerosis. J Hypertens. 2015 May;33(5):966-74.

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

171. Eshoo S, Ross DL, Thomas L. Impact of mild hypertension on left atrial size and function. Circ Cardiovasc Imaging. 2009 Mar;2(2):93-9.

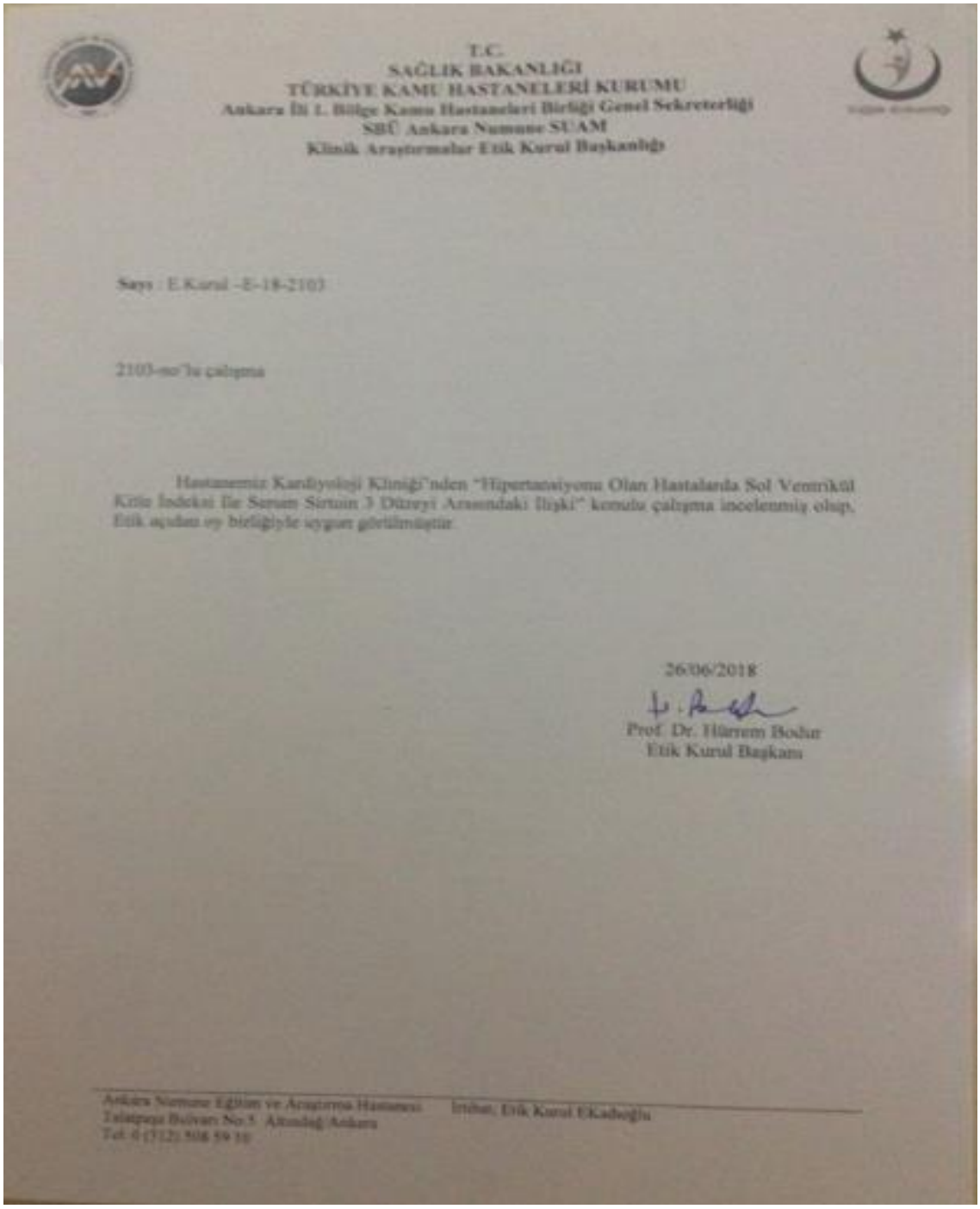
172. Sardana M, Syed AA, Hashmath Z, Phan TS, Koppula MR, Kewan U, Ahmed Z, Chandamuri R, Varakantam S, Shah E, Gorz R, Akers SR, Chirinos JA.Beta-Blocker Use Is Associated With Impaired Left Atrial Function in Hypertension. J Am Heart Assoc. 2017 Feb 3;6(2).

173. Galzerano D, Tammaro P, del Viscovo L, Lama D, Galzerano A, Breglio R, Tuccillo B, Paolisso G, Capogrosso P Threedimensional echocardiographic and magnetic resonance assessment of the effect of telmisartan compared with carvedilol on left ventricular mass a multicenter, randomized, longitudinal study. Am J Hypertens, 2005;18:1563-1569

174. Lee TM, Chou TF, Tsai CH. Association of pravastatin and left ventricular mass in hypercholesterolemic patients: role of 8-iso-prostaglandin f2alpha formation. J Cardiovasc Pharmacol. 2002 Dec;40(6):868-74

8. EKLER

EK 1. ETIK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
SBÜ Ankara Numune SUAM
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul -E-18-2103

2103-no'lu çalışma

Hastanemiz Kardiyoloji Kliniği'nden "Hipertansiyonu Olan Hastalarda Sol Ventrikül Kitle İndeksi İle Serum Sirtuin 3 Düzeyi Arasındaki İlişki" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

26/06/2018

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi İrtibat: Etik Kurul Ekadoğlu
Talatpaşa Bulvarı No:5 Altındağ/Ankara
Tel: 0 (312) 508 59 10