



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİPPER VE NON-DİPPER PATERNİNE
SAHİP HİPERTANSİYON HASTALARINDA
ATRİYAL ELEKTROMEKANİK FONKSİYONLARIN,
ATRİYAL STRAIN VE P DALGA DİSPERSİYONU,
P TERMİNAL FORCE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel TOSUN

Antalya, 2016



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİPPER VE NON-DİPPER PATERNİNE
SAHİP HİPERTANSİYON HASTALARINDA
ATRİYAL ELEKTROMEKANİK FONKSİYONLARIN,
ATRİYAL STRAİN VE P DALGA DİSPERSİYONU,
P TERMİNAL FORCE İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel TOSUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, tez çalışmalarımın her aşamasında yardımlarını, desteğini ve güler yüzlülüğünü esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Cengiz ERMİŞ'e,

Eğitimimin her aşamasında katkıları olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, çok değerli hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İbrahim DEMİR'e, Prof. Dr. Necmi DEĞER'e, Prof. Dr. A. Selim YALÇINKAYA'ya, Prof. Dr. Aytül Belgi YILDIRIM'a, Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ'a, Prof. Dr. Remzi YILMAZ'a, Doç. Dr. İbrahim BAŞARICI'ya, Doç. Dr. Refik Emre ALTEKİN'e, Doç. Dr. Ünal GÜNTEKİN'e, Doç. Dr. Fatih KOÇ'a, Doç. Dr. Umuttan DOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Serkan KARAKAŞ'a,

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım, başta anabilim dalı sekreterimiz Aliye ONARAN olmak üzere, poliklinik sekreterler arkadaşlarım ve adını buraya sığdıramadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tıp Fakültesi öğrenciliğimden beri varlıklarını her an yanımda hissettiğim, can dostlarım Uzm. Dr. Necmettin KORUCUK ve ailesine, Uzm. Dr. Melih HANGÜL'e,

Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan, sevgilerini ve desteklerini üzerimden hiç eksik etmeyen canım annem, babam, abim ve kardeşime,

Her zaman yanımda olan ve tıp fakültesi hayatım boyunca ve sınav hazırlık süreçlerimde hiçbir desteğini eksik etmeyen, canım eşim Zeynep TOSUN'a ve hayatımın tatlı anlamı olan babasına huzur veren küçücük kızım Ravza Sena'ya

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	v
Tablolar Dizini	viii
Şekiller Dizini	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflama	3
2.1.2. Hipertansiyon epidemiyolojisi	5
2.1.3. Hipertansiyon etiyoloji	6
2.1.4. Hipertansiyon patofizyolojisi	9
2.1.4.1. Hipertansiyon için genetik faktörler	10
2.1.4.2. Fetal gelişim döneminin HT üzerine etkileri	10
2.1.4.3. Nörohumoral mekanizmalar: Sempatik Sinir Sistemi (SSS)	11
2.1.4.4. Renal sodyum tutulumu	11
2.1.4.5. İnsülin direnci	12
2.1.4.6. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)	13
2.1.4.7. Endotel disfonksiyonu	13
2.1.4.8. Vasküler hipertrofi	14
2.1.5. Hipertansiyonun kalp ve diğer sistemler üzerine olan etkileri	14
2.1.5.1. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi	15
2.1.5.1.1. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi	15
2.1.5.1.2. Kardiyak etkiler	16
2.1.5.1.3. Vasküler yapı üzerine olan etkiler	17
2.1.5.2. Hipertansiyon ve renovasküler sistem	18
2.1.5.3. Hipertansiyon ve görme sistemi	19
2.1.5.4. Hipertansiyon ve serebrovasküler sistem	19
2.1.5.4.1. Beyin üzerine olan etkiler	19
2.1.6. Kan basıncı ölçümü ve klinik değerlendirme	20
2.1.6.1. Ofis veya klinik kan basıncı	20
2.1.6.2. Ofis dışı kan basıncı	21
2.1.6.2.1. Ambulatuvar kan basıncı takibi	22
2.1.6.2.2. Gündüz, gece ve 24 saatlik kan basıncı, dipper, non-dipper paternleri	22
2.1.6.2.3. Evde kan basıncı takibi	24

2.1.6.3. Beyaz önlük (veya izole ofis) hipertansiyonu ve maskeli (veya izole ambulatuvar) hipertansiyon	25
2.1.6.3.1. Beyaz önlük hipertansiyonu	25
2.1.6.3.2. Maskeli hipertansiyon	26
2.1.6.4. Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar	26
2.2. Sol Atriyum Fonksiyonları	28
2.2.1. Sol atriyal volüm ve sol atriyal volüm indexi	28
2.2.2. Doppler ve doku doppler ekokardiyografi	30
2.2.2.1. Mitral annuler doku doppler	31
2.2.2.2. Mitral E akımı ve doku doppler ile tayin edilen E/Em oranı	33
2.2.2.3. Diyastolik dolum paternlerinin sınıflanması	33
2.2.3. Ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik gecikmenin değerlendirilmesi	36
2.2.4. Strain, strain rate ve LA strain parametreleri	38
2.2.4.1. Strain	38
2.2.4.2. Strain rate	39
2.2.4.3. Ölçüm tekniği	39
2.2.4.4. Sol atriyal strain ve strain rate	41
2.3. P Dalga Dispersiyonu	44
2.4. P Terminal force	45
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Hasta ve Kontrol Grupları	46
3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme	47
3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi	48
3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme	48
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	50
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	58
6. ÖZET	64
7. ABSTRACT	67
8. KAYNAKLAR	70

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

A-1	Anjiyotensin 1
ABİ	Ayak Bileği-Brakiyal Kan Basıncı İndeksi
Ao	Aort Çapı
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKBT	Ayaktan Kan Basıncı Takibi
AF	Atriyal Fibrilasyon
Am	Geç Diyastolik Doku Velositesi
AME	Akut Miyokard Enfarktüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DHT	Dipper Hipertansiyon
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
DM	Diyabetes Mellitus
DZ	Deselerasyon Zamanı
EKBT	Evde Kan Basıncı Takibi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	İki Boyutlu Elektrokardiyografi
Em	Erken Diyastolik Doku Velositesi
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FS	Fraksiyonel Kısalma
GFH	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	Hipertansiyon
IVS	İnterventriküler Septum Diyastol Sonu Çap
İMK	İntima Medya Kalınlığı
İnter-AEMG	İnter-Atriyal Elektromekanik Gecikme
İntra-AEMG	İntra-Atriyal Elektromekanik Gecikme
İVRZ	İzovolümik Relaksasyon Zamanı
JNC	Joint National Committee

KAH	Koroner Arter Hastalığı
KB	Kan Basıncı
KBY	Kronik Böbrek Yetersizliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KY	Kalp Yetersizliği
LA	Sol atriyum
LAVI	Sol Atriyal Volüm İndeks
LATAm	Mitral Lateral a
LATEm	Mitral Lateral e
LATS	Mitral Lateral s
LV	Sol Ventrikül
LVEDd	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
Mitral A	Geç Diyastolik Mitral Akım Velositesi
Mitral E	Erken Diyastolik Mitral Akım Velositesi
MPİ	Miyokard Performans İndeksi
MR	Manyetik Rezonans
NB	Nabız Basıncı
NDHT	Nondipper Hipertansiyon
NICE	Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü
NO	Nitrik Oksit
OAB	Ortalama Arter Basıncı
OH	Organ Hasarı
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAF	Paroksizmal Atriyal Fibrilasyon
PW	Pulsed Wave Doppler
PWD	P Dalga Dispersiyonu
PwD	Posterior Duvar Diyastol Sonu Çap
PWV	Pulse Dalga Velositesi
RAAS	Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi

ROI	Region Of Interest
S	Strain
SAVI	Sol Atriyum İndeks Volüm
SCORE	Sistematik Koroner Risk Değerlendirmesi
SEPA_m	Mitral Septal a
SEPE_m	Mitral Septal e
SEPs	Mitral Septal s
SKB	Sistolik Kan Basıncı
SolVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
SR	Strain Rate
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
SV	Stroke Volüm
SVDSC	Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap
SVK	Sol Ventrikül Kütlesi
SVKİ	Sol Ventrikül Kütle İndeksi
SVSSÇ	Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap
TDI	Doku Doppler Görüntüleme
TEE	Üç Boyutlu Transtorasik Ekokardiyografi
TOHP	Trials of Hypertension Prevention
VKİ	Vücut Kütle İndeksi
V_{max}	Sol Atriyum Maksimum Volümü
V_{min}	Sol Atriyum Minimum Volümü
V_p	Sol Atriyum Presistolik Volümü
VYA	Sol Atriyal Volümleri Vücut Yüzey Alanı

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. JNC 7 raporu HT evrelemesi	4
2.2. ESC/ESH 2013 kılavuzuna göre ofis kan basıncı tanımları ve sınıflaması	4
2.3. NICE Erişkinlerde Primer HT Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011	5
2.4. Sekonder HT nedenleri	7
2.5. Sekonder HT düşündürülen bulgular	8
2.6. Sekonder HT tanısında kullanılan tetkikler	8
2.7. Kardiyovasküler risk, SCORE modeli	15
2.8. Ofis kan basıncı ölçümleri	21
2.9. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre HT tanımı	25
2.10. Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar	27
2.11. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler	31
2.12. Diyastolik dolumun sınıflandırılması	36
3.1. Çalışmanın dışlanma kriterleri	46
4.1. Kontrol ve hasta gruplarının genel özellikleri	51
4.2. Hastaların AKBT ölçüm değerleri	52
4.3. Kontrol ve hasta gruplarının konvansiyonel 2D ekokardiyografi bulguları	53
4.4. Kontrol ve hasta gruplarının doppler bulguları (pulse ve doku doppler)	54
4.5. Kontrol ve hasta gruplarının atriyal elektromekanik gecikme değerleri	55
4.6. Kontrol ve hasta gruplarının LA volüm indeksleri	55
4.7. Kontrol ve hasta gruplarının LA strain değerleri	56
4.8. Kontrol ve hasta gruplarının P dalga dispersiyonu ve PTF değerleri	57
4.9. Hasta gruplarında kullanılan ilaçların dağılımı	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. LA volüm hesaplaması	29
2.2. Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DZ sürelerinin ölçümü	31
2.3. Lateral annüler doku Doppler ile S, Em ve Am velositeleri ve kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması	32
2.4. Normal ve diyastolik disfonksiyon evreleri	36
2.5. Atriyal elektromekanik gecikme, PA intervali ölçümü	37
2.6. a ve b noktalarındaki velositelerden SR hesaplanması	39
2.7. Atriyal strain değerlendirilmesinde bakılan parametreler	43
2.8. P terminal force hesaplaması	45
4.1. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül strain değerleri	56

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hipertansiyon (HT), insan organizmasında dengede kalması gereken biyolojik fonksiyonlardan olan kan basıncının yüksek seyretmesi ile karşımıza çıkan bir durumdur. Amerika Birleşik Devletlerinde, HT prevalansı yaklaşık olarak %28,6 saptanmıştır (1). Türkiye’de erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %31,8 (kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21,4 (>65 yaşta %43,3) olarak belirlenmiştir. HT, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetersizliği (KY) ve kronik böbrek yetersizliği (KBY) gelişiminde major etiyolojik nedenlerdendir. Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9,4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45’inden, inmeye bağlı ölümlerin %51’inden hipertansiyon sorumludur.

HT tanı ve yönetimi için klinisyenler tarafından daha çok klinik ölçümlerinden elde edilen veriler kullanılsa da son kılavuzlar ayaktan kan basıncı takibi’nin (AKBT) prognostik ve tanısal olarak daha önemli olduğunu göstermiştir.

Normal kişilerde kan basıncı sirkadiyen ritm gösterip en yüksek değerlere sabah ulaşmakta, gün içinde yavaş bir azalma göstermekte ve gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. AKBT sonuçlarına göre hipertansif olgularda, gece ölçülen ortalama kan basıncı değerlerinin, gündüz değerlerine göre %10 veya daha fazla düşüş göstermesi dipper hipertansiyon (DHT), %10’dan daha az düşüş göstermesi nondipper hipertansiyon (NDHT) olarak tanımlanmıştır. NDHT’li hastalarda kardiyovasküler (KV) mortalite ve morbidite ile serebrovasküler olaylarda artış gözlenmiş olup, sol ventrikül hipertrofisine (SolVH) daha sık rastlandığı bilinmektedir.

Strain (S) ve Strain Rate (SR) bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif olarak belirlenmesinde yardımcı olan doku doppler yönteminden türetilmiş güncel ekokardiyografik parametrelerdir. Miyokard hareketlerinden etkilenmemesi ve dijital ortamda ölçümler alınması, hata payının düşük olması avantajlarıdır. Gelecekte global veya bölgesel miyokardiyal işlevlerin kantitatif değerlendirilmesinde daha yaygın kullanım alanı bulması beklenmektedir.

Elektrokardiyografideki V1 derivasyonunun negatif alanının hesaplandığı P terminal force değeri, daha pratik hesaplanabilmesinden dolayı atriyal disfonksiyonun göstergelerinden olan P dalga dispersiyonunun yerini alacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; tanımlanmış hedef organ hasarı ve eşlik eden sistemik hastalığı bulunmayan, DHT ve NDHT gruplarından oluşan hastalarda, sol atriyum fonksiyon durumunu, konvansiyonel eko parametreleri, atriyal elektromekanik fonksiyonlar, Strain yöntemleriyle değerlendirmek ve bunlara ek katkıları olabilecek elektrokardiyografik parametreleri de göz önünde bulundurmaktır. Fizyolojik kan basıncı seyriyle daha uyumsuz olan NDHT hastalarında konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla, yeni geliştirilen bu strain yöntemlerini ve P terminal force etkinliklerini öğrenmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hipertansiyon

2.1.1. Hipertansiyon tanımı ve sınıflama

Hipertansiyon, kan basıncının yüksek seyrettiği yaygın bir klinik durumdur. Hekim vizitlerinin ilk sıradaki sebebi, ilaç harcamalarının en sık nedeni, kalp hastalıkları ve inme için major risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde ölümün en önde gelen nedeni ve Türkiye dahil dünya genelinde ölümle ilişkili en önemli risk faktörü olan halk sağlığı sorunudur (1).

Nikolai Korotkoff tarafından 1905'de tanımlanan kan basıncı ölçüm şekli günümüzde halen kullanılmakta olan kan basıncı ölçüm şeklidir. Manşonun altına, brakial arter üzerine bir stetoskop yerleştirilir ve manşon indirilirken duyulan ilk sesin duyulduğu manometre ölçüm değeri SKB, ses kaybolurken ölçülen değer ise diyastolik kan basıncı (DKB) olarak kabul edilmiştir (2).

Günümüzde hipertansiyon tanımında SKB ve DKB parametreleri birlikte kullanılmaktadır. Ancak HT'nin erken dönemde yapılan tanımlamalarında DKB düzeylerine daha fazla önem verilmiştir. 1977'de ilk olarak yayınlanan JNC1 raporunda ve 1980'de yayınlanan JNC2 raporunda DKB'deki 90 mmHg ve üzeri değerler HT olarak kabul edilmiş ve tedavinin bu değerden sonra düşünülmesi önerilmiştir (3, 4). Günümüzde ise SKB'nın KV riskin daha güçlü bir göstergesi olduğu bilinmektedir (5).

Hipertansiyonun kardiyovasküler (KV) ve renal zararlı etkileri, güncel HT tanımlamasında kullanılan SKB için 140 mmHg ve/veya DKB için 90 mmHg sınır değerlerinin altında dahi görülmeye başlar. 61 prospektif çalışmanın alındığı yaklaşık bir milyon bireyi kapsayan bir metaanalizde; KV zararlı etkilerin SKB 115 mmHg, DKB 75 mmHg düzeyinden itibaren başladığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada SKB'de her 20 mmHg, DKB'da her 10 mmHg artışla KV riskin 2 kat arttığı saptanmıştır (6). SKB'de her 2 mmHg düşüş, koroner arter hastalığı (KAH) nedenli mortalitede %7, inme nedenli mortalitede %10 azalma ile ilişkili bulunmuştur (7).

Çeşitli randomize, kanıt düzeyi yüksek, büyük çalışmalar neticesinde birçok profesyonel organizasyonlarca HT ile ilgili kılavuzlar hazırlanmış ve hekimlerin

pratik uygulamalarında ortak yaklaşım sağlanmaya çalışılmıştır. Hipertansiyon için en az beş farklı kılavuz bulunmasına rağmen en güncel olanlar klinik pratiklerimizde kullanılmaktadır. Bunlardan biri Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kan Basıncı Eğitim Programı tarafından 2014 yılında yayınlanan JNC 8 raporu, diğeri Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti ve Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti tarafından yayınlanan ESC/ESH 2013 kılavuzu ve Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından hazırlanan 2011 yılına ait kılavuzdur (1, 7, 8).

2011 yılında yayınlanan NICE HT kılavuzu, tanı basamağına ayaktan ve ev kan basıncı ölçümlerini eklemiştir (7). JNC 8 raporunda HT evrelemesi benzer tutulmuştur.

Tablo 2.1. JNC 7 raporu HT evrelemesi.

Evre	SKB (mmHg)		DKB (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Pre-HT	120-139	ve/veya	80-89
Evre 1 HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre 2 HT	≥ 160	ve/veya	≥ 100

Tablo 2.2. ESC/ESH 2013 kılavuzuna göre ofis kan basıncı tanımları ve sınıflaması.

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

Tablo 2.3. NICE Erişkinlerde Primer HT Klinik Yönetimi Kılavuzu 2011.

Evre	Tanım
Evre 1 HT	Klinik kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan (AKBT) gündüz kan basıncı ortalamasının veya evde kan basıncı takibinde (EKBT) ortalama kan basıncının 135/85 mmHg ve üzerinde olması
Evre 2 HT	Klinik kan basıncının 160/100 mmHg veya üzerinde olması ve sonrasında yapılan AKBT’de gündüz kan basıncı ortalamasının veya EKBT’de ortalama kan basıncının 150/95 mmHg ve üzerinde olması
Şiddetli HT	SKB’nin 180 mmHg veya daha yüksek ya da DKB’nin 110 mmHg veya daha yüksek olması

2.1.2. Hipertansiyon epidemiyolojisi

Hipertansiyonu olanların %95’i primer (esansiyel) hipertansiyon olup %5’inde parankimal böbrek hastalığı, renal arter stenozu, aşırı aldosteron salınımı, feokromasitoma ve uyku apnesi gibi bir nedene bağlı sekonder hipertansiyon mevcuttur (9). Hipertansiyon komplikasyonları dünyada her yıl 9,4 milyon ölüme neden olmaktadır. Kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin %45’inden, inmeye bağlı ölümlerin %51’inden hipertansiyon sorumludur. Erişkinde hipertansiyon prevalansı %35-46 arasında bildirilmektedir (10).

Amerika Birleşik Devletlerinde, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’nin en son yayınlanan analiziyle belirlenmiş HT prevalansı 1999 ile 2002 periyotları arasındaki verilere göre %28,6 saptanmıştır. Buna göre tüm Birleşik Devletler popülasyonunda 58,3 milyon Amerikalının (yaklaşık dörtte biri) hipertansif olduğu anlamına gelmektedir (11).

Avrupa’daki araştırmalar daha yüksek HT oranları göstermektedir. Yedi Avrupa ülkesinin karşılaştırılmasında en yüksek oran Almanya (%55) ve en düşük oran İtalya (%37)’dir. Fransa, İngiltere, İspanya ve İsveç ise daha arada yüzdelere sahiptir (12).

Türkiye’de erişkinlerde popülasyon bazlı epidemiyolojik çalışmalarda hipertansiyon prevalansı %31,8 (kadınlarda %36,1, erkeklerde %27,5) olarak, 4 yıllık insidans hızı ise %21,4 (>65 yaşta %43,3) olarak belirlenmiştir (13, 14). Bu çalışmalarda taranan kişilerin %32,2’sinin daha önce hiç kan basıncı (KB) ölçümü yaptırmadığı saptanmıştır. 2012 yılında yapılan çalışmada ise bu oran %21,9 olarak bulunmuştur (15). 2003 yılında hipertansiyonu olanların %40,7’si hastalığın farkında iken 2012 yılında 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 (15). Bu veriler ülkemizde hipertansiyon prevalansının yüksek olduğunu, bununla birlikte tanı ve tedavi oranlarının yeterli olmadığını göstermektedir.

2.1.3. Hipertansiyon etiyolojisi

HT hastalarının %95’i nedeni bilinmeyen esansiyel hipertansiyon hastalarıdır. Geri kalan %5 hastada ise sekonder nedenler mevcuttur. Ailede HT öyküsü bulunmaması, 20 yaşından küçüklerde veya 50 yaşından büyüklerde ortaya çıkıyorsa, antihipertansif ilaç tedavisine dirençli kan basıncı yüksekliği mevcutsa, öncesinde düzenli seyreden HT hastalarında kontrolün bozulması, evre 3 HT bulunması, belirgin hedef organ hasarı varlığı, anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde sekonder bir nedeni düşündüren bulguların mevcudiyeti, etiyolojide sekonder nedenleri araştırmayı gerektirmektedir (16).

Tablo 2.4. Sekonder HT nedenleri (17).

Böbrek hastalıkları	Parankimal hastalıklar • Glomerulonefritler • Diyabetik nefropati • Polikistik böbrek hastalığı • Obstrüktif üropati • Travma, tümör • Radyasyon nefriti, • Pyelonefrit	Renovasküler hastalıklar • Renal arter stenozu • İntrarenal vaskülit • Renal arter trombozu, anevrizması, embolisi • Renal arter basısı	Birincil sodyum tutulumu • Liddle sendromu, • Gordon sendromu	Renin üreten tümörler
Endokrin bozukluklar	• Primer aldosteronizm • Glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm • Mineralokortikoid hipertansiyonu • Konjenital adrenal hiperplazi • Feokromasitoma • Cushing sendromu • Hipo/hipertrofi • Hiperparatiroidi • Akromegali			
Nöropsikolojik bozukluklar	• Artmış kafa içi basıncı • Tıkaçıcı uyku apnesi • Kuadripleji • Akut porfiri • Ailesel disotonomi • polinevrit	Akut stres • Operasyon sonrası • Resusitasyon sonrası • Yanıklar • Hipoglisemi • Alkol yoksunluğu • Orak hücre krizi • Ağrı		
Aort koarktasyonu				
Gebeliğin indüklediği HT				
İlaçlar	• Eksojen hormonlar • Siklosporin • Eritropoetin • Fenilpropolamin			
Hematolojik bozukluklar	• Polistemia vera			
Madde bağımlılığı	• Kokain • Amfetamin			
Sistolik HT	• Aort yetersizliği • Paget hastalığı • Beriberi • Arteriovenöz fistül • Aortada rijidite			

Tablo 2.5. Sekonder HT düşündürden bulgular (1).

Öykü	<20 yaş, >50 yaş başlangıç Çoklu sistem yakınmaları Ciddi HT (başlangıç değeri >180/110 mmHg) Ani başlangıç (<1 yılda şiddetli HT'a geçiş) Direncili HT (üçlü antihipertansif ilaca rağmen) Daha önceden etkili olan tedaviye yanıtın kötüleşmesi Aile hikayesi olmaksızın diastolik kan basıncının >110 mmHg olması Çarpıntı, solukluk, terleme ve titreme ile birlikte HT atakları
Fizik muayene	Abdominal sitolodiastolik üfürüm Alt ekstremitelerde kan basıncının daha düşük olması ile beraber nabızların zayıf olması Her iki yanda kitle
Laboratuvar	Provake edilmemiş hipokalemi Hiperkalsemi Hipoglisemi
Organ hasarı	Serum kreatinin >1,5 mg/dl Sol ventrikül hipertrofi bulguları Evre 2 veya üstü retinopati

Tablo 2.6. Sekonder HT tanısında kullanılan tetkikler (1).

Tanı	Başlangıç testleri	İlave testler
Kronik böbrek hastalığı	İdrar analizi, serum kreatinin, kreatinin klirensi, böbrek ultrasonu	Radyoizotop renografi, böbrek biyopsisi
Renovasküler hastalık	Kaptopril izotop renografi, renal doppler ultrasonografi	MR/BT anjiyografi, renal arteriyografi
Primer aldosteronizm	Plazma ve idrar potasyumu, plazma renin aktivitesi, plazma aldosteron/renin oranı	Tuz yükleme sonrası plazma
Cushing sendromu	24 saatlik idrarda serbest kortizol, gecelik deksametazon supresyon testi	Yüksek doz deksametazon supresyon testi, adrenal BT
Feokromasitoma	Plazma ve idrarda metanefrin	Plazma ve idrar katekolamin düzeyleri, klonidin supresyon testi, adrenal BT/MR ve sintigrafi
Aort koarktasyonu	Alt ekstremiteler kan basıncı	Ekokardiyografi, aortografi
Akromegali	Plazma insülin benzeri büyüme hormonu ILGH-somatomedin C	Glukoz supresyon testi

2.1.4. Hipertansiyon patofizyolojisi

Hipertansiyonun kan basıncına göre evrelendikten sonra bu tanımlamalar kullanıldığında Amerika'da yetişkin popülasyonun yaklaşık %24'ü hipertansiyona sahiptir (1). Burada siyah ırklılarda %32, beyaz ırklılarda %23, Meksikalı Amerikanlarda ise %23 oranında saptanmıştır. Gelişmiş veya sanayileşmiş ülkelerde sistolik kan basıncının yaşam boyu artış gösterdiği, diyastolik kan basıncı ise 55-60 yaşa kadar artar. Cinsiyet olarak da premenopozal kadınlarda erkeklere göre daha düşük kan basıncı değerleri olup, postmenopozal kadınlarla erkeklerin prevalansı eşittir (18). Coğrafik dağılım ve sosyoekonomik durum da HT sıklığını etkiler ve sosyoekonomik durum ile HT sıklığı ters orantılıdır (6).

Bir damardaki kan akımı, damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ve damar direncine bağlıdır. Ohm yasasına göre basınç farkı; o damardaki akım ile direncin çarpımına eşittir. Sistemik dolaşımda kan akımına karşı oluşan dirence, total periferik direnç denir. Ortalama arteriyel basınç ise, kardiyak output ve total periferik direncin çarpımına eşittir. HT hastalarında, total periferik vasküler direnç artmıştır ve bu artış, renal, splanknik, pulmoner, iskelet kası, koronerler gibi tüm damar yataklarında görülür (19).

Kan basıncını kontrol sistemlerinde saniyeler içinde görev alan üç önemli nöral kontrol sistemi vardır. Bunlarda ilki; kan basıncındaki değişikliği algılayan ve kan basıncının normale dönmesi için kalp ve kan damarlarına uygun otonomik refleks sinyalleri geri gönderen arteriyel baroreseptörler, ikincisi; kandaki karbondioksit ve oksijen değişikliklerini algılayan ve kan basıncını etkileyen otomatik geri besleme yanıtlarını başlatan kemoreseptörler, üçüncüsü ise özellikle kan basıncı aşırı düştüğünde medulladaki vazomotor merkezlerin iskemisine birkaç saniye içinde yanıt veren santral sinir sistemidir. Bunlar yanında, kan basıncı bozukluğunda birkaç dakika ile saatler arasında etki eden ek kontrol mekanizmaları mevcuttur. Azalmış kan basıncına yanıt olarak interstisyel boşluklardan sıvı kan damarlarına geçiş yapar. Ayrıca kan basıncı çok düştüğünde renin anjiyotensin sistemi aktifleşir. Vazodilatatör sistemler ise kan basıncı düştüğünde baskılanır, kan basıncı yükseldiğinde ise aktifleşir.

Primer HT heterojen bir bozukluk olmasına rağmen kan basıncının yüksekliğinin sekonder nedenler dışında bazı sebepleri olabilmektedir. Aşırı kilo ve obezite, sedanter yaşam stili, aşırı alkol ve tuz alımı, düşük potasyum alımı gibi faktörler kan basıncı yüksekliğine neden olabilmektedir. Sonuç olarak HT’u herhangi bir neden olmadan kan basıncı yüksekliği olarak tanımlamamak gerekir (20).

Kan basıncının en önemli fonksiyonu, dokuların ihtiyacını karşılamak için vasküler sistem boyunca kanı itecek gücü sağlamaktır. Bu sistemin regülasyonu multipl kardiyovasküler, renal, nöral, endokrin ve lokal doku kontrol sistemlerinin entegre etkilerine bağlı kompleks fizyolojik bir fonksiyondur.

2.1.4.1. Hipertansiyon için genetik faktörler

Aile öyküsünün pozitif olması hipertansif hastalarda yaygın bir özellik olup, tahmini kalıtsallık çalışmaların çoğunda %35 ile %50 arasında değişmektedir (21) ve kalıtsallık ambulatuvar KB için de doğrulanmıştır (22). Bir tek gen mutasyonunun hipertansiyon patogenezi tamamen açıkladığı ve en iyi tedavi yöntemini belli ettiği glukokortikoid ile düzelen aldosteronizm, Liddle sendromu ve diğerleri gibi hipertansiyonun birçok seyrek, monogenik formu tanımlanmıştır (23). Esansiyel HT multifaktoriyel etiyojisi olan oldukça heterojen bir bozukluktur. Çeşitli genom çalışmaları ve meta-analizler, sistolik ve/veya diyastolik KB ile ilişkili toplam 29 tekil nükleotid polimorfizmi işaret etmektedir (24). Bunlar yanında henüz bilinmeyen ve HT’a neden olan başka mutasyonlar da olabilir. Yapılan çalışmalarda genetik bozuklukların renin anjiyotensin aldosteron sistemi üzerine etki ettiğini ve artmış su ve tuz tutulumu ile sonuçlandığı gözlenmiştir (25).

2.1.4.2. Fetal gelişim döneminin HT üzerine etkileri

İntrauterin dönemde karşılaşılan problemlerle HT arasında ilişki olduğunu düşündüren birçok güncel çalışma mevcuttur. Düşük doğum ağırlığı ile HT arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar ve intrauterin dönemde nefron sayısını azaltan etmenler ile karşılaşılmamasının HT gelişiminin nedeni olabileceğini gösteren otopsi çalışmaları mevcuttur. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya ve sonuçta glomerüler ve sistemik HT’ye neden olabilmektedir (26, 27, 28).

2.1.4.3. Nörohumoral mekanizmalar: Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

Mental stres, egzersiz veya soğuk gibi uyarılara yanıt olarak görülen sempatik sistem uyarımı, kan basıncında ve plazma katekolamin düzeylerinde artışa neden olmaktadır. Baroreseptör otoregülasyonunun bozulması, hipotalamus tarafından çevresel uyarılara verilen artmış yanıt, böbreğin aferent sempatiklerinin stimülasyonu, SSS adrenerjik yollarının aktive olmasına ve torakolumbar sempatik aktivitenin artmasına neden olur (29). Aynı zamanda santral sempatik aktivite, karotis cisim kemoreseptörleri ve böbreğin aferent sinirleri gibi nöral inputlarca veya dolaşımdaki anjiyotensin 2 düzeylerince kontrol edilir (30).

Yapılan çalışmalarda yeni tanı konmuş genç hipertansif hastalarda, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış saptanmış ve bu hasta grubunda plazma norepinefrin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yaş artmasıyla sempatik aktivasyon azalmakta ve HT'nin devamında etkinliği zayıflamaktadır. Ayrıca obezite, Uyku-Apne Sendromu, erken dönem tip 2 diyabetes mellitus (DM) veya prediyabet, KBY ve KY hastalarında, siklosporin gibi kalsinörin inhibitörü immünosüpresif ajan kullanan HT hastalarında sempatik aktivasyonda artış olduğu görülmüştür (30).

Renal sempatik sinir aktivitesinde artış, tübüler sodyum geriemiğinde artışa, vazokonstriksiyon ve vasküler direnç artışına ve bunlar sonucunda böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. GFR azalınca renin salınımında artış görülür. Bu konuda renal sempatik denervasyonun HT tedavisinde kullanıldığına dair çalışmalar mevcuttur (31-34).

2.1.4.4. Renal sodyum tutulumu

Böbreklerde GFR'nin azalması ile sodyum atılımının azalması ve tuz tutulumu olur, humoral veya genetik bozukluklar sonucunda distal nefronlarda sodyum tutulumunda artış olur ve HT gelişir. Bunun yanında renal iskemi, oksidatif stres ve enflamasyona bağlı edinsel mekanizmalar HT gelişiminde etkili olabilirler (29).

Sodyum alımı artınca, su tutulumu ve kalp debisinde artış görülür. Ayrıca böbrek fonksiyonlarını ve vasküler reaktivite değişir, HT gelişir (35). Fazla tuz alımının olduğu diyet HT gelişimine neden olur ancak tek başına yeterli değildir,

sodyum içeriğinin fazlalığı yanında düşük potasyumun olması da HT'nin zararlı etkilerini arttırmaktadır (36).

Tuz alımı ile kan basıncı (KB) arasında nedensellik ilişkisi olduğuna dair kanıtlar mevcuttur; aşırı tuz tüketimi dirençli hipertansiyona katkıda bulunabilir. Tuz alımı ile KB artışını ilişkilendiren mekanizmalar ekstrasellüler hacimde ve ayrıca kısmen sempatik aktivasyon nedeniyle periferik vasküler dirençte artışı içerir (37). Normal tuz alımı birçok ülkede 9 - 12 g/gün aralığında olup yaklaşık 5 g/gün düzeyine indirilmesinin normotansif kişilerde orta düzeyde (1-2 mmHg) sistolik KB düşürücü etkisi olduğu, hipertansif kişilerde ise biraz daha belirgin (4-5 mmHg) etkisi olduğu gösterilmiştir (38, 39). Genel popülasyon için günlük 5-6 g tuz alımı önerilir. Sodyum kısıtlamasının etkisi siyahlarda, yaşlılarda ve diyabet, metabolik sendrom veya KAH'lı kişilerde daha yüksek olup, tuz kısıtlaması antihipertansif ilaçların sayısını ve dozunu azaltabilir (40). Beslenmede alınan tuzun azaltılmasının kardiyovasküler hastalıktaki (KVH) etkisi tam olarak bilinmemektedir (41), ancak TOHP hipertansiyonun önlenmesi çalışmasının uzun süreli takip çalışması (42) daha düşük KV olay riski ile tuz alımının azaltılmasının ilişkili olduğunu göstermiştir.

2.1.4.5. İnsülin direnci

İnsülin, sempatik sinir sistemini aktive ederek vazokonstriktör etki yapar, ayrıca doğrudan vazodilatasyon etkisi de vardır. Ancak net etkisi, kan basıncını etkilememek veya hafif bir düşüşe yol açmaktır. Ancak, hipertansiflerde, insülinin vazodilatör etkisi, insülin direnci ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesine bağlı olarak zayıflamıştır, bu nedenle vazodilatör etki ortaya çıkmaz ve insülin kan basıncı yükselmesine neden olur (43, 44). İnsülin direnci, diyetle alınan tuza karşı kan basıncı duyarlılığını ve böbrekten tuz ve su tutulumunu artırır. Hücre içi kalsiyum ve sodyum düzeyi, sempatik sinir sistemi aktivitesi, endotelin salınımı, anjiyotensin II (A-II)'nin vazokonstriktör ve aldosteron salınımını uyarıcı etkileri artar, damar düz kas hücre proliferasyonu uyarılır, vazodilatör prostaglandinlerin salınımı azalır (45).

2.1.4.6. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

Fizyolojik olarak RAAS kanama veya tuz yoksunluğu gibi nedenlerle oluşabilecek hipovolemik hipotansiyona karşı hızlı tepki vermek üzere tasarlanmış bir savunma sistemidir. Renin, böbrekte jukstaglomeruler hücrelerden salgılanır ve karaciğerde üretilen anjiyotensinojeni, anjiyotensin I'e (A-I) çevirir. A-I'de anjiyotensin konverting enzim (ACE) ile en güçlü formu olan A-II'ye dönüştürülür. ACE, en çok akciğerde bulunan ancak kalp ve sistemik damarlarda da üretilen bir enzimdir. Bu yol haricinde, kalp ve sistemik arterlerde kinaz adı verilen bir serin proteaz ile alternatif olarak A-I'in A-II'ye dönüşümü sağlanır. A-II, G protein couplet AT1 reseptörleri üzerinden çeşitli hücrelerel yollarla hipertansiyon ve hedef organ hasarı gelişimine neden olur. Bunlar vazokonstriksiyon, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesi, vasküler enflamasyon, vasküler ve kardiyak remodeling ve aldosteron üretimidir (46).

Reninin kan basıncı yüksekliğinde azalması beklenir. Plazma renin aktivitesi HT hastalarının %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde ise normaldir. Be değişken plazma renin aktivitesinin nedeni nefron heterojenitesine bağlanmış olup bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği, diğer fazla süzen nefronların da renin üretimini baskıladığı gösterilmiştir (47). Fazla renin üretimi de RAAS'ı aktive ederek AT-II sayesinde HT'a neden olur.

2.1.4.7. Endotel disfonksiyonu

Endotel hücreleri, gevşeme ve kasılma faktörlerini sentezleyerek vasküler kas tonusunu düzenleyerek HT patofizyolojisinde önemli rol oynarlar. Endotelden salgılanan vazodilatasyona neden olan en önemli faktör nitrik oksittir (NO). Ayrıca tanımlanmamış endotelial hiperpolarizan faktör ve prostasiklin de vazodilatasyona katkı sağlar. Endotelden salgılanan vazokonstriksiyon faktörleri ise, endotelin 1, vazokonstriktör prostanoidler, A-II ve süperoksit anyonlarıdır. Fizyolojik koşullar altında bu iki yapı denge halinde bulunur. Bu denge hali HT, ateroskleroz, DM gibi hastalıklarda bozulur ve neticede damar ve hedef organ hasarları oluşur (48).

2.1.4.8. Vasküler hipertrofi

Yapılan çalışmalarda, esansiyel HT'nin en karakteristik sebebinin, küçük damarlarda lümen çapının azalması sonucu, periferik vasküler dirençte artış görülmesi olarak açıklanmıştır (29). Sempatik aktivite artışı, endotelin, A-II, hiperinsülinemi gibi faktörler, damar düz kasında vazokonstriksiyona neden olarak, periferik vasküler direncin artmasına neden olurlar. Bunun sonucunda damar düz kas hücrelerinin proliferasyonu uyarılır. Başlangıçta tepkisel bir yanıt olan proliferasyon, sonradan, bu faktörler normal düzeylere gelseler bile, periferik direnç artışının kalıcı olmasına neden olur. Başlatıcı mekanizma ne olursa olsun, sonuçta oluşan vasküler remodeling nonspesifiktir ve son patolojik yapı tüm esansiyel HT'li hastalarda benzerdir (25).

2.1.5. Hipertansiyonun kalp ve diğer sistemler üzerine olan etkileri

HT damar yatağı olan çeşitli sistemleri etkiler ve hedef organ hasarlarına yol açar. HT, akut miyokard enfarktüsü (AME), inme, kalp yetmezliği (KY), atriyal fibrilasyon (AF), aort diseksiyonu ve periferik arter hastalıklarının en sık tanımlanabilir ve geri dönüşlü risk faktörüdür (49). HT'da organ hasarı başta klinik semptom oluşturmaz, subklinik olarak başlar. Başlıca etkilenen organ sistemleri, kalp, böbrekler, beyin, vasküler yapı ve gözdür. Subklinik organ tutulumu da dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. Organ hasarı varlığını ortaya çıkarmak için de genellikle güncel kılavuzlar çeşitli organ anormalliklerinin temsil ettiği riske ve bunları saptama yöntemi üzerine özellikle önem vermektedir (50).

Böbrekte mikroalbüminüri, kalpte sol ventrikül hipertrofisi (SolVH) ve arteriyel sistemde karotis intima-media kalınlığı noninvaziv testlerle gösterilebilen subklinik organ hasarı belirtileridir. SolVH ve vasküler kalınlaşma veya plaklara yönelik ultrason incelemeleri olmadan, HT hastalarının %50'si yanlış olarak düşük veya orta düzeyde riskli olarak sınıflandırılabilir (51). Mikroalbüminürinin yalnızca diabette değil, DM olmayan bireylerde de artmış KV riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Genel olarak mikroalbüminüri için tarama artık, hem bütün HT hastalarında hem de metabolik sendrom olanlarda uygulanacak rutin işlem olarak kabul edilmelidir (52).

2.1.5.1. Hipertansiyon ve kardiyovasküler sistem

2.1.5.1.1. Toplam kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi

Güncel kılavuzlarda, HT hastalarında tedavi gereksinimi ve tipinin belirlenmesinde sadece kan basıncı değerlerinin dikkate alınmayıp toplam KV riskin ölçülmesi önerilir. Toplam KV riskin hesaplanması, daha önceden saptanmış KVH, diyabet, KBY veya ciddi şekilde yüksek tekil risk faktörleri bulunan hastalar yapılmalıdır. Bu koşulların tümünde toplam KV risk yüksek veya çok yüksek olup KV riski azaltan sıkı önlemler alınması gerekmektedir. HT hastalarının düşük, orta, yüksek veya çok yüksek riskli olarak tanımlanması için toplam KV risk hesaplama modellerinin kullanılması gerekir ve böylece uygun terapötik yaklaşımın belirlenebilmesi mümkün olur.

Toplam KV riskin hesaplanması için çeşitli bilgisayarlı yöntemler geliştirilmiştir. Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) modeli büyük ölçekli Avrupa kohort çalışmalarına dayanılarak geliştirilmiştir. SCORE modelinde yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı, toplam kolesterol ve SKB'ye göre 10 yıllık sürede KV (yalnızca koroner değil) hastalıktan ölüm riski hesaplanmaktadır (53). hesaplanan riski $>10\%$ olanlar çok yüksek risk, $\geq 5\%$ ve $\leq 10\%$ olanlar yüksek risk, $\geq 1\%$ ve $\leq 5\%$ olanlar orta risk, $\leq 1\%$ olanlar düşük risk grubu olarak sınıflandırılır.

Tablo 2.7. Kardiyovasküler risk, SCORE modeli. Toplam kardiyovasküler riskin SKB ve DKB ile risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı, diyabet, KBH evresi veya semptomatik KVH varlığına göre düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk kategorisi olarak sınıflandırılması.

Diğer risk faktörleri, asemptomatik organ hasarı veya hastalığı	Kan Basıncı (mmHg)			
	Yüksek normal SKB 130-139	1. Derece HT SKB 140-159	2. Derece HT SKB 160-179	3. Derece HT SKB ≥ 180
Başka risk faktörü		Düşük	Orta	Yüksek risk
1-2	Düşük	Orta	Orta-yüksek	Yüksek risk
≥ 3	Düşük-orta	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk
OH, evre 3 KBH veya diyabet	Orta-yüksek	Yüksek risk	Yüksek risk	Yüksek risk-çok yüksek risk
Semptomatik KVH, evre ≥ 4 KBH veya OH/RF'leri olan diyabet	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

DKB = diastolik kan basıncı; HT = hipertansiyon; KB = kan basıncı; KBH = kronik böbrek hastalığı; KV = kardiyovasküler; KVH = kardiyovasküler hastalığı; OH = organ hasarı; RF = risk faktörü; SKB = sistolik kan basıncı.

2.1.5.1.2. Kardiyak etkiler

12 derivasyonlu EKG tüm hipertansif hastalarda rutin değerlendirmenin bir parçası olmalıdır. SolVH'nin saptanmasındaki duyarlılığı düşük olmakla birlikte Sokolow-Lyon indeksi ($SV1 + RV5 > 3,5 \text{ mV}$), modifiye Sokolow-Lyon indeksi (en büyük S dalgası + en büyük R dalgası $> 3,5 \text{ mV}$), $RaVL > 1,1 \text{ mV}$ veya Cornell voltaj QRS kriteri ($> 244 \text{ mV ms}$) ile saptanan hipertrofi KV olaylara ilişkin bağımsız bir tahmin faktörüdür (54). Ayrıca EKG daha ciddi riske işaret eden sol ventrikül aşırı yüklenme veya “zorlanma” paternlerini, iskemi, ileti bozuklukları, ileri yaşta nadir saptanmayan sol atriyal dilatasyon ve atriyal fibrilasyonun da dahil olduğu aritmileri tespit etmek için de kullanılabilir (55, 56). Aritmi ve iskemik ataklardan şüphelenildiğinde 24 saatlik Holter elektrokardiyografi endikedir.

Gözlemciler arası değişkenlik, obez ve obstrüktif akciğer hastalığı olanlarda düşük kalite görüntüleme gibi teknik sınırlılıkları yok değilse de, ekokardiyografi SolVH tanısında EKG'den daha duyarlıdır (57). İnterventriküler septal ve posterior duvar kalınlıklarının ve sol ventrikül diyastol sonu çapının ölçümleri yapılır (58). Vücut yüzey alanına göre indekslenen SolVK ölçümleri SolVH'yi tanımlarken, göreceli duvar kalınlığı veya duvar/çap oranı ($2 \times \text{arka duvar kalınlığı/diyastol sonu çapı}$) geometriyi belirler (konsantrik ya da eksantrik). SolVK'nin hesaplanması günümüzde Amerikan Ekokardiyografi Derneği formülüne göre yapılmaktadır (59). SolVK ile KV risk arasındaki ilişki süreklilik göstermekle beraber kadınlar için 95 g/m^2 ve erkekler için 115 g/m^2 (vücut yüzey alanı [VYA]) değerleri SolVH kesin tanısı için yaygın şekilde kullanılmaktadır (59). Konsantrik SolVH, eksantrik SolVH ve konsantrik remodelling parametrelerinin tümü artan KVH insidansını öngörebilir ancak konsantrik SolVH artan riskin en güçlü habercisidir (60).

Hipertansiyon genel olarak diyastolik işlev bozukluğu olarak tanımlanan SolV gevşeme ve dolumda değişikliklere neden olarak EF normal olsa da (korunmuş EF ile kalp yetmezliği) kalp yetersizliği belirtilerine neden olabilir (61). Diyastolik ölçümler günümüzde dikkat çekmektedir. Çünkü kalp yetersizliklerinin yaklaşık yarısında sistolik fonksiyonlarda bozulmanın hiç olmadığı veya az olduğu diyastolik disfonksiyon ile kalp yetersizliğinin

açıklanabileceği artık bilinmektedir. Özellikle ileri yaşlardaki HT bireylerinde daha fazla olmak üzere yaklaşık HT hastalarının dörtte birinde diyastolik fonksiyon değişikliklerine rastlanmaktadır (62). Diyastolik disfonksiyonun, AF riskini artırdığı, daha sonra oluşacak KY için bir gösterge olduğu, tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (62). Doppler transmitral akım paterni güncel ekokardiyografik önerilere göre diyastolik işlev bozukluğunu saptamada kullanılmaktadır (63). Sol atriyum boyutu da diyastolik işlev bozukluğunun tanısında bir önkoşuldur. Sol atriyum boyutu en iyi sol atriyum indeks volüm (SAVİ) ile değerlendirilir (64). SAVİ $>34 \text{ mL/m}^2$ değerinin ölüm, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon ve iskemik inmenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (65).

Klinik belirti göstermeyen sistolik işlev bozukluğunun değerlendirilmesi için speckle tracking ekokardiyografi longitudinal kontraktıl fonksiyonu ölçebilir (longitudinal strain) ve SolVH olmayan yeni tanı hipertansif hastalarda klinik belirti göstermeyen erken evre sistolik fonksiyon bozukluğunun açığa çıkarılmasında yardımcı olabilir (66).

2.1.5.1.3. Vasküler yapı üzerine olan etkiler

Damar intima media kalınlık ölçümünün geleneksel KV risk faktörlerinden bağımsız şekilde inme ve miyokard enfarktüsü gelişimini öngördüğü gösterilmiştir (67, 68). Yakın zamanda yapılan sistematik bir incelemede ilave olarak yapılan karotis taramasının ek prediktif değerinin temelde orta düzeyde KV riski bulunan klinik belirti göstermeyen kişilerde tespit edilebildiği sonucuna varılmıştır (69).

Büyük arterlerde sertleşmenin ölçüldüğü Karotis-femoral pulse dalga velositesi (PWV) damar sertliğinin ölçülmesinde altın standarttır (70). Aortik sertlik ile aortik olaylar arasındaki ilişkinin sürekli olmasına karşın $>12 \text{ m/s}$ eşik değeri 2007 ESH/ESC Kılavuzunda orta yaştaki hipertansif hastalarda aortik fonksiyonun önemli değişikliklerinin habercisi olarak belirtilmiştir.

Ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi (ABİ), otomatik cihazlarla veya bir sürekli dalga doppler ünitesi ve bir KB sfigmomanometre ile ölçülebilir. Düşük bir ABİ (yani, <0,9) periferik arter hastalığını işaret eder, genelde ilerlemiş ateroskleroz, KV olaylar için prediktif değere sahiptir (71).

Karotis intima medya kalınlığı (İMK), aortik sertlik veya ABİ ölçümlerini yüksek KV risk bulunan hipertansif hastaların tespit edilmesi açısından mantıklı olmasına karşın, araştırma koşullarında yapılan küçük arterlerin olumsuz yeniden biçimlenmelerini gösteren duvar/lümen oranındaki artış gluteal biyopsilerde elde edilen subkütan dokularda ölçülebilir. Bu ölçümler diyabet ve hipertansiyonda erken vasküler değişiklikleri gösterebilir ve KV morbidite ve mortalite için tahmin değeri taşımaktadır (72, 73, 74).

Çeşitli KVH'lerin bulunduğu hastalarda endotelial işlev bozukluğu sonuçların öngörülmesini sağlamasına karşın hipertansiyon verileri hala yetersizdir (75). Ayrıca, çeşitli uyaranlara karşı endotelial yanıt düzeyinin araştırılması için mevcut olan teknikler zahmetlidir, çok zaman gerektirir ve sıklıkla girişimseldir. Dolayısıyla günümüzde HT hastalarının klinik değerlendirilmesinde endotelial disfonksiyonun araştırılmasının yararı olduğu savunulmamaktadır.

2.1.5.2. Hipertansiyon ve renovasküler sistem

Hipertansiyona bağlı böbrek hasarı, böbrek fonksiyonlarında kayıp ve/veya idrarda albüminin atılımının artışı ile saptanır (76). Renal fonksiyon belirteci olan GFH bakılarak serum kreatinin değerlerinin hala normal aralıkta olduğu böbrek fonksiyonundaki hafif bozulma tespit edilebilmektedir (77). Yüksek serum kreatinin veya düşük tahmini GFH düzeyi, azalan böbrek fonksiyonunu gösterirken artmış üriner albümin veya protein atılımı genelde glomerüler filtrasyon bariyerinde bir bozulmayı işaret eder (78). Mikroalbuminürinin tip 1 ve tip 2 diyabetik hastalarda belirgin diyabetik nefropati gelişimini haber verdiği gösterilmiştir (79). Diyabetik ve diyabetik olmayan hipertansif hastalarda, genelde bulunan değerlerin altında olsa bile mikroalbuminürinin KV olayları öngördüğü birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle, tüm hipertansif hastalarda bir spot idrar numunesinde mikroalbuminüri için bir test yapılması ve tahmini GFH'nin hesaplanması önerilmektedir (80, 81).

2.1.5.3. Hipertansiyon ve görme sistemi

HT hastalarında göz dibinde genellikle iki tür görüntü izlenir. İlki arterioller kalınlaşma, ikincisi ise ciddi HT sonucunda gelişen akut vasküler hasara ait değişiklikler. Başlangıçta hasar minimaldir. HT ciddiyetine ve/veya süresine bağlı olarak endotel hücre hasarı, fibrinoid nekroz ile birlikte damarlarda rüptüre ve tıkanmaya neden olabilir.

Funduskopi ile hipertansif retinopatinin geleneksel sınıflandırma sistemi Keith, Wagener ve Barker tarafından 1939 yılında yapılan öncü çalışmaya dayanmaktadır ve prognostik önemi hipertansif hastalarda gösterilmiştir (82). III. derece (retinal hemorajiler, mikroanevrizma, sert eksüdalar, yaygın yumuşak eksüdalar) ve IV. derece (III. derece belirtileri ve papilödem ve/veya maküler ödem) mortalite için yüksek prediktif değerler şiddetli hipertansif retinopatiyi gösterir, ancak günümüzde hastalar daha erken evrelerde başvurduğu için nadir rastlanılmaktadır (82, 83). I. derece (fokal veya genel yapıdaki arteriyoller daralma) ve II. derece (arteriovenöz boğumlanma) hipertansif retinopatinin erken evresini işaret eder ve KV mortalite için prediktif değeri genel anlamda daha az kesindir (84, 85).

Retinal arteriyoller ve venüler daralma, diğer vasküler yataklardaki kapiller rarefaksiyona benzer şekilde hipertansiyonun bir erken yapısal anomalisi olabilir ancak diğer organ hasarı tipleri için riskli hastaların belirlenmesi için ek değerinin tanımlanması gerekir. Hipertansif hastalığın erken ve geç evrelerinde vasküler yeniden modellemeyi doğrudan ölçen retinal arteriyollerin duvar/lümen oranı halen araştırılmaktadır (86).

2.1.5.4. Hipertansiyon ve serebrovasküler sistem

2.1.5.4.1. Beyin üzerine olan etkiler

Beyin lezyonlarının en yaygın tipleri, değişken şiddetle olsa da, hipertansiyonlu hemen hemen tüm yaşlılarda görülebilen beyaz cevher hiperintensitesi ve küçük sessiz enfarktüslerdir. Bu enfarktüslerin büyük bir bölümü küçük ve derin (lakunar enfarktüsler) olup sıklığı %10 ve %30 arasında değişir (87). Daha yakın zamanda tanımlanan başka bir lezyon tipi, kişilerin yaklaşık %5'inde görülen mikro-kanamalardır. Belirgin KVH bulunmayan

hipertansif hastalarda manyetik rezonans görüntüleme, sessiz serebrovasküler lezyonların (%44) kardiyak (%21) ve renal (%26) klinik belirti göstermeyen hasardan daha yaygın olduğunu ve organ hasarının diğer belirtileri yokken sık meydana geldiğini göstermiştir (88). Yaşlılarda bilişsel bozukluklar en azından kısmen hipertansiyonla ilişkili olduğundan, uygun bilişsel değerlendirme testleri yaşlı hipertansif hastanın klinik değerlendirmesinde kullanılabilir (89).

2.1.6. Kan basıncı ölçümü ve klinik değerlendirme

2.1.6.1. Ofis veya klinik kan basıncı

Cıvalı sfingomanometre kullanarak ofis kan basıncı ölçmek mümkündür. Ancak oskültatuar veya osilometrik yarı-otomatik cihazların daha güvenilir olduğu onaylanmış olup, daha çok kullanılmaya başlanmıştır. KB'nin üst koldan ölçülmesi tercih edilir ve manşon ve kese boyutları kol çevresine göre seçilmez. Eş zamanlı ölçümlerde kollar arasında belirgin (>10 mmHg) ve tutarlı sistolik KB farklılığı bulunması durumunda KB değerleri daha yüksek olan koldaki ölçüm esas alınmalıdır (90). Yaşlı, diyabetik hastalarda ve ortostatik hipotansiyonun sık görülebildiği için böyle bir durumdan şüphelenildiğinde ayağa kalktıktan 1 dakika ve 3 dakika sonra KB ölçümü yapılması önerilir. Ayağa kalktıktan sonraki 3 dakikada sistolik KB'de >20 mmHg veya diyastolik KB'de >10 mmHg düşüş olarak tanımlanan ortostatik hipotansiyonun mortalite ve KV olaylar için daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (91).

Dinlenme kalp hızı değerleri hipertansiyon dahil pek çok durumda KV morbidite veya ölümcül olayların bağımsız öngördürücüsü olduğundan KB ölçümleri daima kalp hızı ölçümü ile birlikte yapılmalıdır (92). Muayene sırasında kan basıncını doğru ölçmek için dikkat edilmesi gerekenler Tablo 2.8'de özet olarak sunulmaktadır.

Tablo 2.8. Ofis kan basıncı ölçümleri.

Ofiste KB'nı ölçerken, dikkat edilmesi gerekenler şunlardır:

- KB ölçümüne başlamadan önce hastanın 3-5 dk süreyle oturmasına izin verin
- Hasta oturur pozisyonda iken, 1–2 dakika arayla, en az iki KB ölçümü alın. İlk iki ölçüm birbirinden çok farklıysa ek ölçümler yapın. Uygun görürseniz ortalama KB'yi düşünün.
- AF gibi aritmileri olan hastalarda, doğruluğunu arttırmak için, KB ölçümlerini tekrarlayın.
- Standart bir hava kesesi (12–13 cm genişliğinde ve 35 cm uzunluğunda) kullanın, ancak kalın (kol çevresi >32 cm) ve ince kollu kişiler için sırasıyla daha geniş ve daha dar birer hava kesesi de bulundurun.
- Hastanın pozisyonu ne olursa olsun manşonun yerini kalp seviyesinde tutun.
- Oskültatuar yöntemi uygularken, sistolik ve diyastolik KB'yi belirlemek için sırasıyla Korotkoff faz I ve V'i (kayboluş) kullanın.
- İlk muayenede KB'yi her iki koldan da ölçerek olası bir fark varsa belirleyin. Daha yüksek değeri olan kolu temel alın.
- Yaşlı bireyler, diyabetik hastalar ve ortostatik hipotansiyonun sık veya olası olduğu diğer durumlarda,
- İlk muayene sırasında, KB'yi ayağa kalktıktan 1 ve 3 dakika sonra tekrar ölçün.
- Geleneksel KB ölçümü sırasında, ikinci ölçümden sonra oturur durumdayken nabız palpasyonu (en az 30 saniye) kalp hızını ölçün.

2.1.6.2. Ofis dışı kan basıncı

Tıbbi bir ortamdan uzak, çok sayıda KB ölçümü elde edilebilen ofis dışında KB izlemi, ofis KB'ye göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ofis dışı KB, genellikle AKBT veya hastanın kendi ölçüm yaptığı EKBT ile değerlendirilebilir. Ofis KB olarak iki izleme tipi için bazı genel ilkeler ve görüşler aşağıda sunulmaktadır (93, 94):

- Bu prosedür hastaya sözlü ve yazılı talimatlarla yeterince açıklanmalıdır. Buna ek olarak, KB'nin hastanın kendisi tarafından ölçülmesi tıbbi gözetim altında uygun eğitimi gerektirir.
- Sonuçlar yorumlanırken, ofis dışı KB ölçümlerinin tekrarlanabilirliğinin; 24 saat, gece ve gündüz KB ortalamaları açısından yeterince iyi olduğu ancak 24 saat içindeki daha kısa periyotlar ve daha karmaşık ve dolaylı göstergeler için bu kadar iyi olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır.

- AKBT ve EKBK kişinin KB durumu ve tařıdđđı risk konusunda farklı bilgiler sađladıđđından bu iki y6ntem birbirlerine 6st6n tutularak ya da birbirlerinin yerine değerlendirilmemeli daha çok tamamlayıcı olarak kabul edilmelidir.
- Ofis KB genelde ambulatuvar ve evde KB'den daha y6ksek olup bu farklılık ofis KB'si arttıķķa artar.
- 6l6mde kullanılan cihazlar uluslararası standart protokole g6re değerlendirilmeli ve onaylanmalı, gerekli bakım yapılmalı ve en az 6 ayda bir d6zenli olarak kalibre edilmelidir.

2.1.6.2.1. Ambulatuvar kan basıncı takibi

AKBT, hastanın, genellikle baskın olmayan kolunda takılı taşınabilir bir KB 6l6m cihazı ile 24-25 saatlik s6re boyunca KB 6l6m6 ile gerçekleştirilir. B6ylece, g6nl6k aktiviteler sırasında ve gece uyku sırasında KB hakkında bilgi elde edilir. Taşınabilir cihaz takılırken alınan ilk değer ile operat6r6n yaptıđđı KB 6l6m6 arasındaki fark en fazla 5 mmHg olmalıdır. Farkın daha y6ksek olması durumunda AKBT manşonu çıkarılmalı ve tekrar takılmalıdır. Hastaya normal g6nl6k aktivitelerini yerine getirmesi ancak ağır egzersizden kaçınması, manşon şişirilirken hareket etmemesi, konuşmaması ve kolunu hareketsiz olarak manşonu kalp seviyesinde tutması s6ylenir. Hastadan, ilacını aldıđđı saat, 6đ6nlerin saati, yatış ve uyanış saatlerine ek olarak KB'yi etkileyebilecek belirtiler ve olaylar konusunda g6nl6k tutarak bilgi sağlaması istenir. Klinik uygulamada 6l6mler sıklıkla g6nd6zleri 15 dakika, geceleri ise 30 dakika aralıklarla yapılır (95) 6l6mlerin g6nd6z ve gece aynı sıklıkta yapılması da -6rneđđin, g6n boyunca 20 dakikada bir- 6nerilebilir. 6l6mler bir bilgisayara y6klenir ve çeşitli analizler yapılır. G6nd6z ve gece yapılan KB 6l6mlerinin en az %70'inin yeterli olması gerekir aksi takdirde KB 6l6m6 tekrarlanmalıdır.

2.1.6.2.2. G6nd6z, gece ve 24 saatlik kan basıncı, dipper, non-dipper paternleri

G6rsel grafiğe ek olarak ortalama g6nd6z, ortalama gece ve 24 saatlik KB 6l6m6 klinik uygulamada en yaygın kullanılan değerşkenlerdir. Ortalama g6nd6z

ve gece KB, günlük yatış ve uyanış saatlerine göre hesaplanabilir. Alternatif bir yöntem, kısa ve sabit zaman aralıkları kullanıp, hastalar arasında farklılık gösterebilen uyanma ve yatma saatlerinin hesaba katılmamasıdır. Örneğin, saat 22.00 ve 08.00 arasındaki ve gece yarısından sabah 06.00'ya kadarki ortalama KB değerlerinin esas uyanık kalınan ve uykudaki KB değerleriyle yakın korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir, ancak saat 09.00 ile 21.00 ve 01.00 ile 06.00 arası gibi diğer kısa sabit dönemler de önerilmiştir (96). Gündüz ve gece farklı ölçüm aralıkları uygulanması durumunda ve eksik değerlerin hesaba katılabilmesi için, 24 saatlik kan basıncının olduğundan fazla hesaplanmasının önlenmesi adına başarılı ölçümler arasındaki aralıkların ağırlıklı ortalamasının alınması veya 24 saatlik ortalama KB hesaplanması önerilir.

AKBT sonucu "dipper" ve "nondipper" HT terimleri ilk kez 1988'de literatüre girmiştir. Gece KB oranı ortalama gece kan basıncını, gündüz KB oranı ortalama gündüz kan basıncını temsil eder. KB normalde gece azalır ve buna 'dipping' adı verilir. Herhangi bir popülasyonda gece görülen dipping düzeyinin normal bir dağılımı olmasına karşın, gece KB ölçümünün gündüz değerlerinin %10'undan daha fazla düştüğü kişilerin (gece-gündüz KB oranı $<0,9$) dipper olarak tanımlandığı bir sınır değer belirlenmesi genel kabul görmektedir. Non-dipper paterni ise gece kan basıncı düşüklüğünün olmaması veya %10'dan daha az düşmesi durumudur. Yakın zamanda daha fazla dipping kategorisi tanımlanmıştır; dipping bulunmaması veya ters dipping, yani, gece KB artışı (oran $>1,0$); hafif dipping ($0,9 < \text{oran} < 1,0$); dipping ($0,8 < \text{oran} < 0,9$) ve aşırı dipping (oran $< 0,8$). Dipping paterninin tekrarlanabilirliğinin sınırlı olduğu akılda tutulmalıdır (97, 98). Dipping bulunmamasının olası nedenleri uyku bozukluğu, tıkalı uyku apnesi, obezite, tuza duyarlı kişilerde yüksek tuz alımı, ortostatik hipotansiyon, otonomik işlev bozukluğu, KBY, diyabetik nöropati ve yaşlılıktır.

Birçok çalışma, hipertansif hastalarda SolVH, artan karotis İMK ve diğer organ hasarı (OH) belirteçlerindeki artışın ofis KB'ye kıyasla ambulator KB ile daha iyi korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır (99, 100). Ayrıca, 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB'ye kıyasla morbid veya ölümcül olaylarla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu tutarlı şekilde gösterilmiştir (101). Yayınlanmış gözlemsel çalışmaların meta-analizleri genelde ambulator KB'nin ofis KB'ye kıyasla,

koroner morbidite veya ölümcül olaylar ve inme gibi KV sonuçlar için riskin öngörülmesinde de daha duyarlı olduğunu savunmaktadır (102). Ambulatuvar KB'nin üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KV ve renal hastalık bulunan kişilerde gösterilmiştir (103, 104). Aynı istatistiksel modelde gündüz ve gece KB'nin dikkate alındığı çalışmalarda gece KB'nin gündüz KB'ye kıyasla riskin öngörülmesi açısından daha güçlü olduğu saptanmıştır (105). Dipping paterni açısından KV olay insidansı, gece KB düşüşünü yüksek yaşayanlara kıyasla daha az gece KB düşüşü yaşayan veya gece KB düşüşü gerçekleşmeyen hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır (106). AKBT değerleri, hipertansiflerde hedef organ hasarı derecesi ve prevalansı ile uyushmaktadır. Non-dipper hipertansif hastalar, dipper hipertansif hastalara kıyasla KV olaylar açısından 3 kat daha fazla risk taşırlar (107). Bir başka çalışmada ise yaşlı hastalarda gece aşırı kan basıncı düşmesinin, iskemik serebral hasar ve inme riskinde artış ile sonuçlandığı gösterilmiştir (108).

2.1.6.2.3. Evde kan basıncı takibi

KB'nin hasta tarafından hastane dışında ölçülmesini tanımlar. Bilek cihazları günümüzde önerilmemekle birlikte kol çevresi çok geniş olan obez kişilerde kullanımları uygun olabilir. Tanısal değerlendirme için KB en az 3-4 gün boyunca, tercihen ardışık 7 gün, sabah - akşam ölçülmelidir. KB hasta oturur pozisyondayken sessiz bir odada, sırtı ve kolu desteklenmiş halde, 5 dakikalık dinlenme sonrasında ve iki ölçüm arasında 1-2 dakikalık süre bırakılarak ölçülür; sonuçlar her ölçümden hemen sonra kayıt defterine kaydedilir. Evde KB, ilk izleme günü hariç tutularak tüm ölçümlerin ortalaması alınarak hesaplanır (109). Sonuçlar daima hekimin yakın gözetiminde yorumlanmalıdır. Ambulatuvar KB'ye kıyasla daha uzun periyotlarda ölçüm yapmaya ve günler arasındaki KB değişkenliği izlemeye olanak tanır, daha düşük maliyetlidir, daha yaygın ve daha kolay tekrarlanabilir. Bununla birlikte, AKBT'nün aksine rutin günlük aktiviteler sırasında veya uykudayken KB ölçümü veya kısa süreli KB değişkenliğini izleme amaçlı ölçüm yapılamaz.

Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre hipertansiyon tanımı
(93,94)

Tablo 2.9. Ofis ve ofis dışı kan basıncı değerlerine göre HT tanımı.

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

2.1.6.3. Beyaz önlük (veya izole ofis) hipertansiyonu ve maskeli (veya izole ambulatuvar) hipertansiyon

‘Beyaz önlük’ veya ‘izole ofis’ veya ‘izole klinik hipertansiyon’ KB’nin tekrarlayan vizitlerde ofiste yüksek iken, ofis dışında gerek AKBT gerekse EKBT ile normal olması durumunu ifade eder. Ofis KB, ofis dışında ölçülen KB’dan daima daha yüksek olup bu fark uyarıcı yanıt, anksiyeteye ve/veya sıra dışı bir duruma verilen koşullu yanıtla bağlanmıştır. KB ofiste normal olup, tıbbi ortam dışında anormal düzeyde yüksek olabilir. Bu durum “maskeli” veya “izole ambulatuvar hipertansiyon” olarak adlandırılır. ‘Gerçek’ veya ‘tutarlı normotansiyon’ ve ‘uzun süreli hipertansiyon’ terimi her iki KB ölçümü tipi sırasıyla normal veya anormal olduğunda kullanılır. Ofis KB için eşik değeri klasik 140/90 mmHg iken beyaz önlük veya maskeli hipertansiyondaki çoğu çalışmada ofis dışı gündüz veya evde KB için 135/85 mmHg eşik değeri, 24 saatlik KB için ise 130/80 mmHg değeri kullanılmıştır.

2.1.6.3.1. Beyaz önlük hipertansiyonu

Topluma dayalı yapılmış çalışmalara göre beyaz önlük hipertansiyonunun genel görülme sıklığı ortalama %13’tür ve bu araştırmalarda hipertansif kişilerde yaklaşık %32’ye çıkmıştır (110, 111). Görülme sıklığı hedef organ hasarı bulunduğu veya ofis KB tekrarlı ölçümlere dayandığında veya bir hemşire veya başka bir sağlık çalışanı tarafından ölçüldüğünde daha düşüktür. Görülme sıklığı

ayrıca ofis KB düzeyi ile de ilişkilidir. Beyaz önlük hipertansiyonu bulunan hastalar sıklıkla tedavi gördüğünden klinik KB'deki azalmanın KV olay insidansında azalmaya neden olması mümkündür (112). Normotansif kişilerle karşılaştırıldığında beyaz önlük hipertansiyonu bulunan kişilerde; ofis dışı KB daha yüksektir. SolVH gibi klinik belirti göstermeyen organ hasarı daha sık görülebilir ve bu durum ayrıca metabolik risk faktörleri ve uzun vadede yeni başlangıçlı diyabet ve uzun süreli hipertansiyonda ilerleme gibi riskler için de geçerlidir (110, 113, 114). Beyaz önlük hipertansiyonu tanısının 3-6 ay içerisinde doğrulanması ve bu hastaların tekrarlı ofis dışı KB ölçümleri ile değerlendirilmesi ve yakından takip edilmesi önerilmektedir.

2.1.6.3.2. Maskeli hipertansiyon

Maskeli hipertansiyonun görülme sıklığı popülasyona dayalı araştırmalarda ortalama %13 civarındadır (110). Genç yaş, erkek cinsiyeti, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, egzersiz kaynaklı hipertansiyon, anksiyete, iş stresi, obezite, diyabet, KBY ve ailede hipertansiyon öyküsü gibi birçok faktör ofis dışı KB'yi ofis KB'ye göre artırabilir (115). Maskeli hipertansiyon sıklıkla diğer risk faktörleri, klinik belirti göstermeyen organ hasarı ve artan diyabet ve uzun süreli hipertansiyon riski ile ilişkilendirilir (113, 114). Prospektif çalışmaların meta-analizleri KV olayların insidansının gerçek normotansiyona kıyasla yaklaşık iki kat daha yüksek ve uzun süreli hipertansiyon insidansına benzer olduğunu göstermektedir (110, 115). Diyabetik hastalarda maskeli hipertansiyon özellikle gece KB artışı oluyorsa daha yüksek nefropati riskiyle ilişkilidir (116).

2.1.6.4. Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar

Günümüzde ofis dışı KB'nin klasik ofis KB ölçümüne önemli bir katkısı olduğu kabul edilmekle birlikte ofis KB ölçümü hipertansiyon için tarama, tanı ve tedavide altın standart olmaya devam etmektedir. AKBT ve EKBT arasında önemli farklar olmasına karşın bu iki yöntem arasındaki seçim ilk olarak ulaşılabilirliğe, kolaylığa, kullanım maliyetine ve mümkünse hasta tercihine bağlıdır. Hastanın ilk değerlendirmesi için EKBT birincil tedavide ve AKBT ise uzman tedavisinde daha uygun olabilir. Bununla birlikte, EKBT'deki sınırdan ve anormal bulguların, gece KB değerlerini sağlamanın ek avantajıyla günümüzde

ofis dışı KB için referans olarak kabul edilen AKBT ile doğrulanması önerilir. Bununla birlikte (hastanın kendisinin ölçtüğü) EKBT, bilişsel bozukluk veya fiziksel sınırlamalar nedeniyle kullanışlı olmayabilir veya anksiyete veya obsesif hasta davranışı nedeniyle kontrendike olabilir. Bu durumlarda AKBT daha uygun olabilir. Tanısal amaçlar için ofis dışı KB ölçümünde klinik endikasyon olarak kabul edilen koşullar Tablo 2.10’da liste halinde sunulmaktadır.

Tablo 2.10. Ofis dışı KB için klinik endikasyonlar.

AKBT ve EKBT’nin klinik endikasyonları • Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi – Ofiste evre 1 hipertansiyon – Asemptomatik organ hasarı olmayan ve düşük toplam KV risk altındaki bireylerde yüksek ofis KB • Maskeli hipertansiyon şüphesi – Ofiste yüksek-normal KB – Asemptomatik organ hasarı olan normal ofis KB veya yüksek toplam kardiyovasküler risk • Hipertansif hastalarda beyaz önlük etkisinin saptanması • Aynı ya da farklı muayenelerde ofis KB ölçümlerinin belirgin fark göstermesi • Otonom, postural, yemek sonrası, siesta ve ilaca bağlı hipotansiyon • Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB • Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
AKBT için özel endikasyonlar • Ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması • Dipping durumunun değerlendirilmesi • Uyku apnesi, KBY veya diyabet gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi • KB değişkenliğinin değerlendirilmesi

2.2. Sol Atriyum Fonksiyonları

2.2.1. Sol atriyal volüm ve sol atriyal volüm indexi

Sol atriyum (LA), ekokardiyografik olarak oval şekilli, ince müsküler duvarı olan, aortik kökün arkasında, sol ventrikül (LV) zerinde görüntülenen yapıdır. İki boyutlu elektrokardiyografi (EKO) ve dopplerin kullanılmaya başlanması ile birlikte şekli, boyutu ve fonksiyonları daha iyi değerlendirilebilir hale gelmiştir. Son zamanlarda 3 boyutlu transtorasik ekokardiyografi (TEE) ile birlikte apendiksi de içerecek şekilde sol atriyumu tamamen değerlendirebilmek mümkün olmuştur (117).

Pulmoner venler ve LV arasında bulunan LA, ventrikül sistolü sırasında pulmoner venlerden dolan kana bir rezervuar görevi yapar. Bunun yanında diyastolün birinci evresi olan erken doluş fazında kanın LV'ye geçişini sağlar. Diyastoln son fazında ise müsküler bir pompaya dönüşerek kasılır ve kalan kanı LV'ye gönderir (118). Bu nedenle LA ap ve volüm ölçümleri ile bunlarla ilgili değişiklikler LV'nin dolma ve boşalma işlevini yansıtmaktadır. LA ekokardiyografik olarak parasternal uzun ve kısa akslar, apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntülerle değerlendirilip her birinden alan ve hacim ölçümleri yapılabilir.

Sistol sonunda, mitral kapağın açılmasından hemen önce apikal dört boşluk (A1) ve apikal iki boşluk (A2) görüntülerinden alan-uzunluk ölçülerek LA maksimal volüm hesaplanabilir. Planimetrik olarak her iki pencerede LA alanı hesaplanır, sonrasında lineer bir uzunluk mitral anulus merkezinden atiyal boşluğun üst kenarına kadar ölçülür (L). Bu lmler kullanılarak LA volüm:

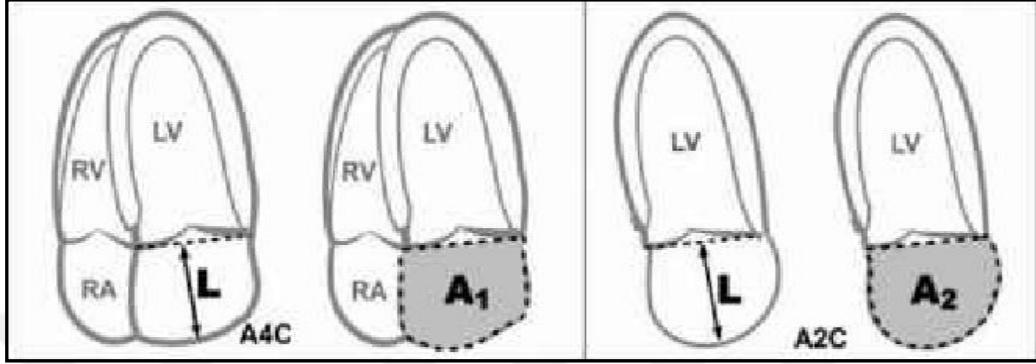
Sol atriyal volm= (0,85 X A1 X A2) / L formülü ile hesaplanır.

LA volümünü hesaplamada kullanılan bir diğer yaklaşım da sol atriyumu yayvan bir elipse benzeterek parasternal uzun eksenindeki anteroposterior ap (D1), apikal dört boşluktaki birbirine dik iki çapın (D2 ve D3) kullanıldığı yöntemdir. Bu yöntemde LA volüm:

Sol atriyal volm= (D1 X D2 X D3)X 0,523 formülü ile hesaplanır.

Atriyum sistolü sonrasında hesaplanan en küçük atriyal volüm (eş zamanlı alınan elektrokardiyografi kaydında QRS merkezine denk gelen volüm) minimal LA volüm, ventrikül sistolü sonunda (eş zamanlı alınan elektrokardiyografi

kaydında T dalgası üzerine denk gelen volüm) hesaplanan volüm maksimal LA volüm, atriyum sistolü hemen öncesinde alınan volüm (eş zamanlı alınan elektrokardiyografi kaydında P dalgası hemen öncesine denk gelen volüm) ise presistolik (pre P) LA volüm olarak kabul edilir.



Şekil 2.1. LA volüm hesaplaması.

A1: apikal dört boşluktan hesaplanmış alan, A2: apikal iki boşluktan ölçülmüş alan, L: mitral anulus merkezinden atiyal boşluğun üst kenarına ölçülen lineer uzunluk.

Üç boyutlu ekokardiyografi bu amaçla günümüzde artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır ve muhtemelen yakın gelecekte tercih edilecek yöntem olacaktır.

Yaşlanmayla birlikte LA'nın ileti fonksiyonunda azalma görülmektedir, ancak depolama ve kasılma fonksiyonlarında pek değişiklik izlenmez. Yaşlanmayla sol atriyal pasif boşalma hacmi azalırken, aktif boşalma hacmi artış gösterir (118).

Hipertansif hastalarda, LV diyastolik doluşu bozulur ve LV restriktif bozukluğa neden olacak sertlik gelişince LA'dan LV'ye kan akımında problem ve artmış basınç yüküne sekonder LA dilatasyonu olur. LA boyutu klinik kan basıncı ölçümünden çok ambulator kan basıncı ölçümü ve gece ölçülen kan basıncının ortalamasının yüksekliği ile yakından ilişkilidir (119). Hipertansif hastalardaki depolama ve pompa fonksiyonundaki artış, nondipper grupta daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır (120).

Framingham kalp çalışmasında yaşları 20 ile 45 arasında olan, obezitesi olmayan, kardiyovasküler hastalığı olmayan 1099 katılımcının ortalaması alınarak LA volüm hesaplanmıştır (121). Katılımcıların LA ölçümleri karşılaştırıldığında, yaş, boy, kilo ve cinsiyete göre farklılıklar tespit edilmiştir. Vücut ölçülerinin sol atriyal ölçümlere etkisini düzeltmek için, LA ölçümleri vücut ölçülerine göre

indekslenmişlerdir. Bunun için birçok metod kullanılsa da en çok kullanılan ve Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından önerilen vücut yüzey alanına göre indekslemektir (122).

Normal hastalar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda iki düzlem tekniği (alan-uzunluk veya Simpson's) kullanılarak sol atriyal volüm indeks (LAVİ) değeri normal olarak 22 ± 6 ml/m² olarak hesaplanmıştır (123). Son zamanlarda yayınlanan makalelerde artmış sol atriyal volümü olan hastaların normal değerlere sahip hastalara göre daha fazla kardiyovasküler riskinin olduğu gösterilmiştir (122).

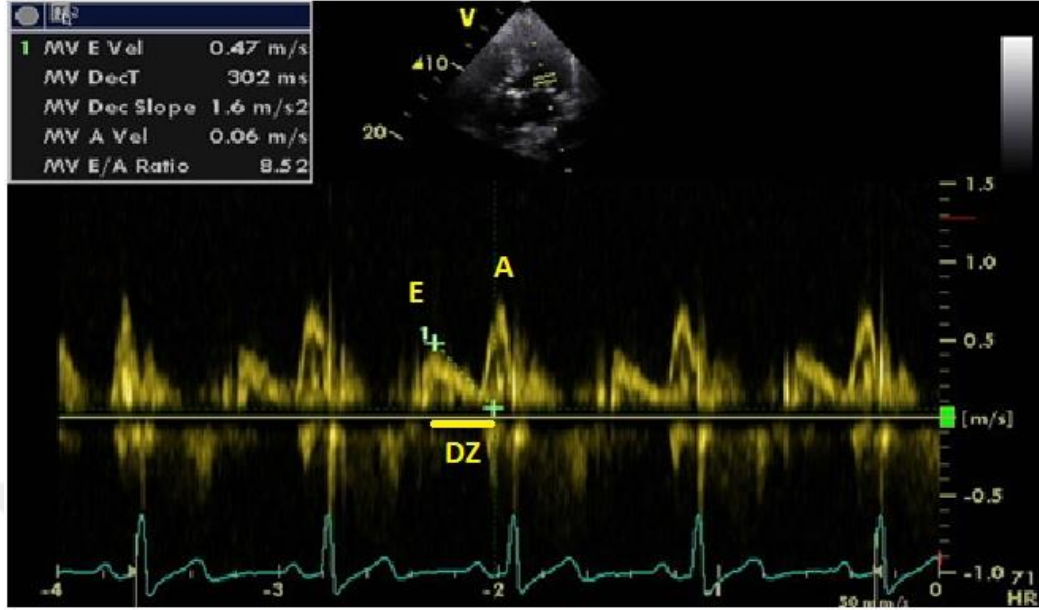
LAVİ ≤ 28 ml/m² normal, 29-33 ml/m² hafif anormal, 34-39 ml/m² orta anormal, ≥ 40 ml/m² ciddi anormal değerler olarak kabul edilmiştir (122).

2.2.2. Doppler ve doku doppler ekokardiyografi

Esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin toplanmasına dayanan iki boyutlu görüntülemenin parçasıdır. İlk kez 1989'da Iseaz ve arkadaşları tarafınca tanımlanmış olup 1992'de Mc Dicken ve arkadaşları tarafınca klinik kullanıma sokulmuştur.

Sol ventrikülün diastolde doluşunu gösteren mitral akım, nabız dalga (Pulsed Wave Doppler; PW) doppler ile incelenmektedir. Erken diyastolde görülen hızlı doluma bağlı olarak oluşan dalgaya E dalgası ve daha küçük olan geç diyastolde atriyum kasılmasına bağlı oluşan dalgaya da A dalgası denmektedir. Mitral giriş akımlarının değerlendirilmesi için pik E ve A hızları, E/A oranı ve mitral E akımının deselerasyon süreleri hesaplanır. Mitral giriş akımlarının PW doppler incelemesi, apikal 4 boşlukta, PW doppler belirtecini mitral kapak uçlarının arasına, 1-3 mm örnek volüm alınacak şekilde yapılır. Mitral E akımının deselerasyon zamanı (DZ), E dalgasının pik yaptığı noktadan, bazale indiği zaman aralığının ölçülmesine dayanır. HT hastaları gibi relaksasyon kusuru olan hastalarda görülen ana sonuç, DZ, LV basıncının orta ve geç diyastol dönemlerinde daha yavaş azalması ve LA ve LV basınçlarının eşitlenmesi için daha uzun zaman geçmesinin sonucu olarak uzamıştır. İzovolümik relaksasyon zamanı (İVRZ), aortik kapak kapanmasından, mitral kapağın açılmasına kadar olan geçen süredir. Deselerasyon zamanına paralel bir şekilde, anormal relaksasyon durumunda uzar ve hızlı relaksasyon veya artmış

dolum basınçlarında ise kısalır (124).



Şekil 2.2. Mitral akım parametrelerinden E ve A dalgaları ve DZ sürelerinin ölçümü.

Tablo 2.11. Mitral giriş akımlarına ait normal değerler (124).

Parametre	Normal Değer (İnspiratuar)
E (m/sn)	0,67±0,14
A (m/sn)	0,48±0,16
E/A	1,5±0,6
DZ (msn)	195±34
İVRZ (msn)	83±16

Kısaltmalar: E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, E/A; erken diyastolik mitral giriş ve geç diyastolik mitral giriş akımlarının oranı, DZ; deselerasyon zamanı, İVRZ; izovolümik relaksasyon zamanı.

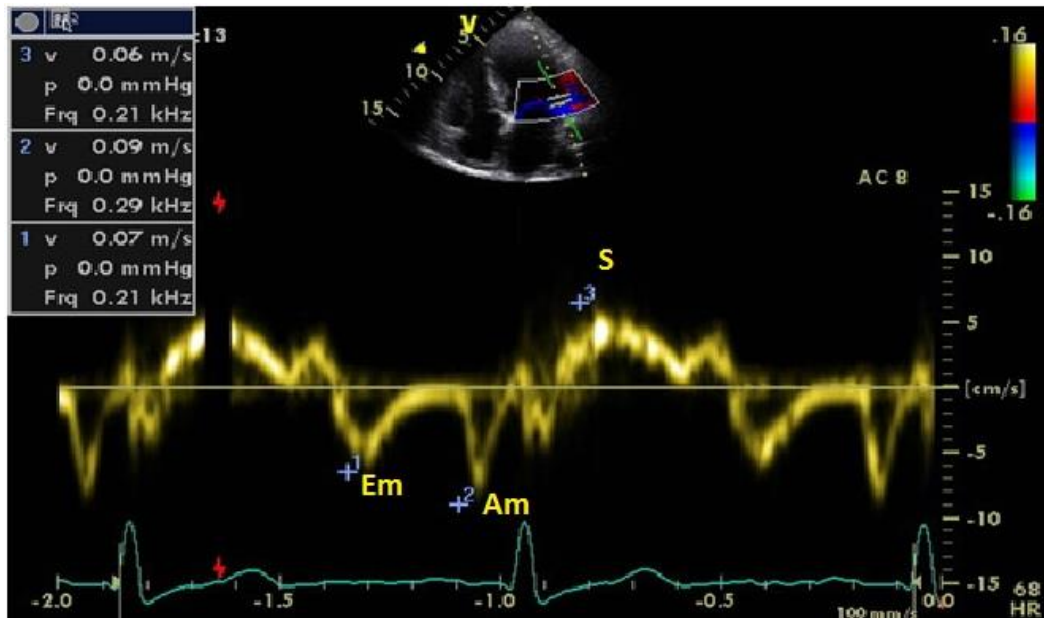
2.2.2.1. Mitral annuler doku doppler

Doku Doppler Görüntüleme (TDI), cihaz üzerindeki ilgili düğmeye basılarak aktifleştirilir. TDI seçildikten sonra, işlem aynen PW doppler uygulamasına benzemektedir. Farklı olarak, TDI kazanç ayarı, kan akımı doppler kayıtlarında kullanılan kazanç ayarından daha düşük tutulmalıdır ve hız skalası daha düşük aliasing (görüntü kayması) hızı olacak şekilde (yaklaşık 20-30 cm/s veya daha düşük) ayarlanmalıdır. Bazı ultrason üniteleri, tüm bu ayarları TDI modu seçildiğinde otomatik olarak yapmaktadır. Doku hızları otomatik olarak renklendirilir: kırmızı renk dokunun hareketinin transdüserine doğru olduğunu,

mavi renk ise doku hareketinin transdüserden uzaklaştığını gösterir (125).

Apikal 4 boşluk görüntülerde, mitral annüler longitudinal velositeler, lateral veya medial mitral annulustan elde edilir. Normalde oluşan 3 ana doku velositesi göze çarpmaktadır. Bunlar sistolik doku velositesi (S), erken diyastolik doku velositesi (Em), geç diyastolik doku velositesidir (Am). Em velositesi, diyastolik dolum paternlerinin tespiti ve diyastolik dolum basıncının tahmini açısından önemlidir. Am velositesi ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. Em velositesi miyokardın relaksasyonunu yansıtmaktadır. Normal kişilerde artmış ön yükü veya egzersiz ile transmitral gradiyentin artması ile artarken, azalmış miyokardiyal relaksasyonu olan kişilerde azalmıştır ve normal kişilerdeki kadar egzersiz ile artış göstermemektedir (126). Dolayısı ile Em velositesindeki azalma, diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusudur ve bu azalma diyastolik fonksiyon bozukluğunun bütün evrelerinde bulunmaktadır (127, 128).

Em velositesi, mitral akım E velositesinin azalma durumunda bile önce olacak şekilde yaşla beraber azalmaktadır. Normal durumlarda lateral annulustan elde edilen Em velositesi medial mitral annüler velositeden daha yüksektir (normal değerler lateral için 15 cm/s, medial için 10 cm/s'dir (124).



Şekil 2.3. Lateral annüler doku doppler ile S, Em ve Am velositeleri ve kardiyak zaman aralıklarının hesaplanması.

Kısaltmalar: S; mitral anüler sistolik doku velositesi, Em; mitral anüler erken diyastolik doku velositesi, Am; mitral anüler geç diyastolik doku velositesi.

2.2.2.2. Mitral E akımı ve doku doppler ile tayin edilen E/Em oranı

E/Em oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan birçok çalışmada çeşitli hasta gruplarında E/Em oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmıştır ve mitral E velositesinin, lateral Em velositesi ile oranlanması ile elde edilen değerlerin ise LV dolum basınçlarının tahmininde daha değerli olduğu ortaya konmuştur (129, 130). Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti, LV dolum basıncının tahmininde, E/Em oranının kullanılması ve bu oranlamada Em değeri için, septal ve lateral Em değerlerinin ortalamasının alınmasını önermektedir (131).

2.2.2.3. Diyastolik dolum paternlerinin sınıflanması

KY hastalarının %25-50'sinde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun korunmuş olduğunu görülmüştür. Bu hastalarda olası neden de diastolik KY'dir. Diyastolik KY olan hastalarda sistolik KY olanlardan daha düşük bir yıllık mortalite oranı olmasına rağmen hastaneye yatış oranları benzerdir. Bu gözlemler, morbidite ve mortalite nedeni olarak diyastolik KY konusunda, daha çok araştırma ve klinik çalışmanın yapılması gerekliliğini göstermektedir (132). Diyastolik disfonksiyon nedenlerinin en önemlileri HT ve KAH olmak üzere, kardiyomyopatiler (hipertrofik, restriktif ve dilate) ile perikarditler bulunmaktadır (132).

Üç tip miyokardiyal lif bulunduğu bilinmektedir. Bunlar longitudinal, radyal ve dairesel liflerdir. Normal miyokardiyal gevşeme, bu liflerin uyumlu hareketleri sonucu oluşmaktadır. Bu hareketler sonucu kalp bükülür (twisting) veya tersini yapar. Ekokardiyografide miyokardın longitudinal hareketleri kolayca izlenebilir. Miyokardiyal gevşeme sonucu, LV kavitesi uzar ve lateral olarak genişler (124).

Çeşitli faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkan transmitral basınç gradiyenti, LV doluş paternini oluşturur. 2D ekokardiyografik işlem sonrası, LV diyastolik doluşu, mitral akım velositeleri incelenerek değerlendirilebilir. Bu velositeler, transmitral basınç gradiyentini gösterirler (124). Birçok hastada LV diyastolik doluş paterni, 2D ekokardiyografi ve mitral giriş akım kayıtları ile tespit edilebilir. Bununla birlikte, diyastolik doluşun tam değerlendirilebilmesi ve doluş basınçlarının tahmini için, doku doppler, pulmoner ven doppler, hepatik ven doppler ve mitral giriş akımının renkli M-mod görüntülemesi gerekebilmektedir (124).

2.2.2.3.a. Normal diyastolik dolum paterni ve yaşla oluşan fizyolojik değişiklikler

Miyokardiyal relaksasyon ve kompliyansı yaşla beraber değişmektedir, dolayısı ile farklı yaş gruplarında farklı diyastolik dolum paternleri görülebilir. LV elastik geri çekisi güçlü bir şekilde gerçekleştiği için, diyastolde olan ventriküler dolumun büyük bir kısmı erken diyastol fazında meydana gelmektedir. Dolayısı ile normalde E/A oranı 1,5'in üzerinde, DZ 160 ila 230 msn arasında, septal Em 10 cm/sn ve üzerinde ve E/Em oranı 8'in altındadır. Longitudinal mitral diyastolik annüler velosite, mitral akımın ayna yansıması gibidir; Em velositesi Am velositesinden yüksektir. Lateral annüler velosite septal annüler velositeden yüksektir. Yaşın ilerlemesiyle beraber, miyokardiyal relaksasyon ve elastik geri çeki, derece derece azalmaktadır ve LV basınç düşüşü daha yavaş olmakta, LV daha yavaş dolmaktadır. Normal LA basıncı altında, LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesi daha sonra meydana gelmektedir ve erken transmitral basınç gradiyenti azalmaktadır. E velositesi yaşla beraber azalmakta ve İVRZ uzamaktadır. Erken diyastolde olan azalmış akım ve LV ve LA arasındaki basınç eşitlenmesini gecikmesi sonucu DZ uzar. LV dolumu azalmış olduğu için, atriyal katkı önem kazanır ve A velositesi artar. 65 yaşından itibaren E velositesi A velositesine yaklaşır ve 70 yaşından itibaren E/A oranı genellikle 1'in altına düşer (124).

2.2.2.3.b. Birinci derece diyastolik disfonksiyon (Bozulmuş miyokardiyal relaksasyon)

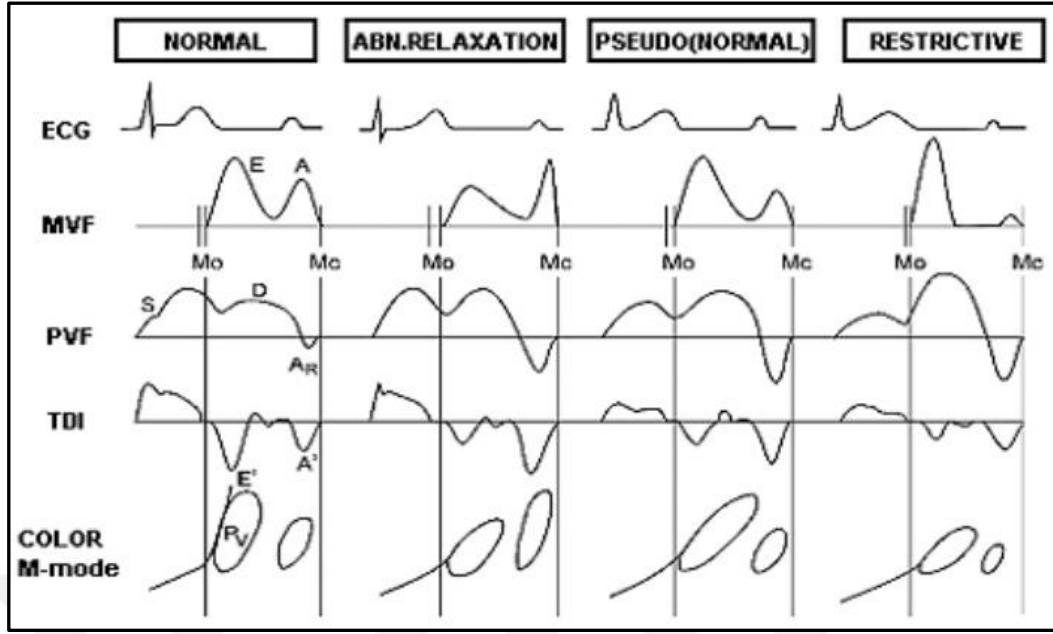
Genelde bütün kalp hastalıklarında, ilk görülen diyastolik anormallik bozulmuş miyokardiyal relaksasyondur. Sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal iskemi ve miyokardiyal enfarktüs bozulmuş relaksasyon durumuna neden olan tipik patolojilerdir. İVRZ uzamıştır, E velositesi azalmıştır, A velositesi artmıştır, E/A oranı 1'in altındadır, DZ uzamıştır. Mitral annüler Em velositesi 7 cm/s'nin altındadır. Çoğu hastada, diyastolik dolum basınçları artmamıştır; E/Em 8 veya altındadır. Bazı hastalarda ise E/A oranı 1'in altında ve E/Em oranı 15'in üstündedir; tipik 1. derece mitral akım paterni varlığının yanında artmış LV dolum basıncı anlamına gelmektedir; tip 1 diyastolik disfonksiyon olarak isimlendirilir (124).

2.2.2.3.c. İkinci derece diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern)

Diyastolik fonksiyon bozukluğu ilerledikçe, mitral akım paterni normale benzeyen bir forma dönüşür: E/A oranı 1 ila 1,5 arasında, DZ 160 ila 220 msn arasındadır. Bu durum, relaksasyon anormalliği zemininde artmış LA basıncı sonucu oluşur. Normal paterne benzediği için psödonormal dolum paterni olarak isimlendirilmiştir. Psödonormal paternde normal paternden farklı olarak; Mitral annüler miyokardiyal Em velositesi 7 cm/s altındadır ve E/Em oranı 15'in üzerindedir. Valsalva manevrası veya sublingual nitrogliserin ile ön yük azaltılarak, E/A oranı 0,5 azalır veya E/A oranı tersine döner (124).

2.2.2.3.d. Üçüncü ve dördüncü derece diyastolik disfonksiyon (Restriktif patern)

Restriktif fizyoloji, azalmış LV kompliyansının azalması ve LA basıncının artmış olduğu kardiyak patolojilerde görülmektedir. Dekompanse sistolik KY, ileri derece restriktif kardiyomiyopati, ciddi KAH, akut ciddi aort yetersizliği ve restriktif perikardit bu durumları oluşturur. LA basıncında olan artış, mitral kapağın daha erken açılmasına dolayısıyla kısalmış İVRZ'ye ve artmış transmitral gradiyent nedeniyle artmış mitral E velositesine neden olur. Kompliyansı azalmış olan bir LV içine gelişen erken diyastolik akım, LV diyastolik basıncının ani artışına, LA ve LV basınçlarının hızlı olacak şekilde eşitlenmesine neden olur ve DZ'nin kısaldığı gözlenir. Atriyal kontraksiyon ile LA basıncı artar fakat A velositesi ve bunun süresi azalır. Çünkü LV basıncı çok daha önceden artmıştır. Eğer LV basıncı çok fazla artarsa, mid diyastolde bile mitral yetersizliği gelişebilir. Dolayısıyla restriktif paternde, E velositesi artar, A velositesi azalır, E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, DZ kısalır (<160 msn), İVRZ kısalır (<70 msn). Tipik olarak E/A oranı 2'nin üzerine çıkar, hatta 5'in üzerine bile çıkabilir. Mitral annüler Em velositesi azalmıştır (7 cm/sn altındadır, genellikle 5 cm/sn altına düşer). Valsalva manevrası ile ön yük azalacağı için, mitral akım paterni 1. veya 2. derece mitral akım paternine geri dönebilir; bu durumda 3. derece, yani geri dönüşümü olabilen bir restriktif fizyoloji söz konusudur, ancak eğer geri dönüşüm söz konusu değilse 4. derece, yani geri dönüşümsüz restriktif fizyolojiden söz edilebilir (124).



Şekil 2.4. Normal ve diyastolik disfonksiyon evreleri (124).

Kısaltmalar: MVF: Mitral giriş akımı, PVF: Pulmoner ven akımı, TDI: Doku Doppler görüntüleme mitral anulus hızı, Color M-mode: Renkli M mod görünümü

Tablo 2.12’de diyastolik akım paternleri iki boyutlu, doppler ve doku doppler parametreleri ile özetlenmiştir.

Tablo 2.12. Diyastolik dolumun sınıflandırılması (124).

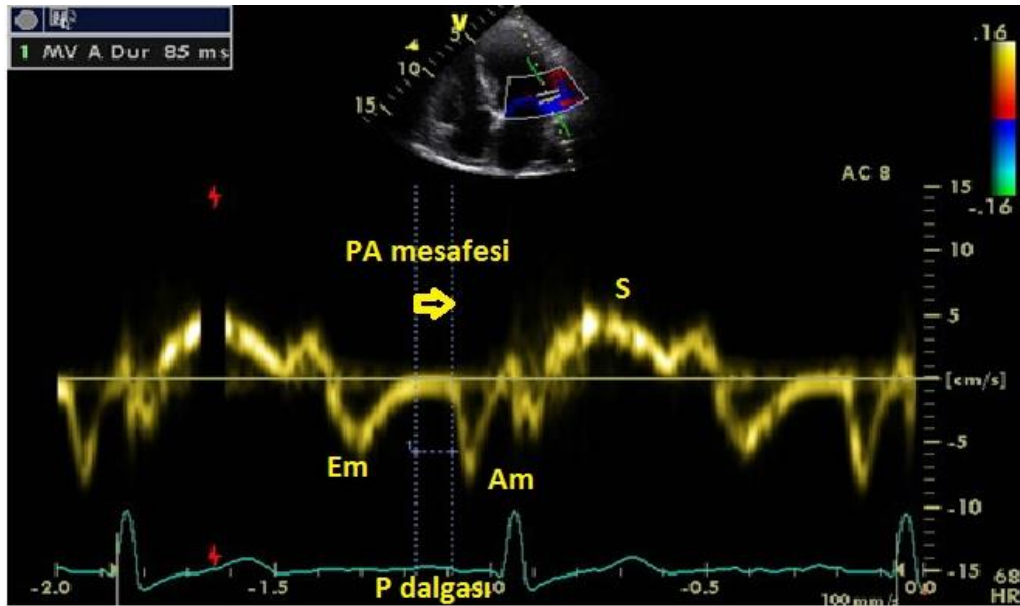
Parametre	Normal Dolum	Anormal Relaksasyon	Psödonormal Dolum	Restriktif Dolum
E/A	1-2	<1	1-1,5	>1,5
DZ (msn)	160-240	>240	160-200	<160
İVRZ (msn)	70-90	>90	<90	<70
Em (m/sn)	>0,07	<0,07	<0,07	<0,07
E/Em	<8	<8	>15	>15

Kısaltmalar: E; erken diyastolik mitral giriş akımı, A; geç diyastolik mitral giriş akımı, DZ; deselerasyon zamanı, İVRZ; izovolümik relaksasyon zamanı, Em; mitral erken diyastolik doku velositesi

2.2.3. Ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik gecikmenin değerlendirilmesi

Ekokardiyografik olarak atriyal elektromekanik ileti, EKG’deki P dalgasının başlangıcından doku doppler ile ölçülen Am dalgası (geç diyastolik akımın)

başlangıcına kadar geçen süre olarak belirlenebileceği gibi, P dalgası başlangıcından M-mode ekokardiyografi ile elde edilen atriyal defleksiyon başlangıcına kadar geçen süre olarak da ölçülebilir (PA mesafesi) (133, 134). Daha önce yapılan çalışmalarda normal bireylerde, mitral darlık, skleroderma ve paroksizmal AF'si olan hastalarda bu yöntem kullanılarak inter-AEMG (inter-atrilyal elektromekanik gecikme) ve intra-AEMG (intra-atrilyal elektromekanik gecikme) değerlendirilmiştir (135, 136). Lateral anulustan hesaplanan PA ve triküspit anulustan hesaplanan PA arasındaki fark (PA lateral- PA triküspit) inter-atrilyal iletili gecikme süresi olarak, septal anulustan hesaplanan PA ile triküspit anulustan hesaplanan PA arasındaki fark (PA septum- PA triküspit) intra-sağ atriyal iletili gecikme süresi olarak ve lateral anulustan hesaplanan PA ile septal anulustan hesaplanan PA arasındaki fark (PA lateral- PA septal) intra-sol atriyal iletili gecikme süresi olarak tanımlanmaktadır. Doku doppler ekokardiyografi ile basit olarak ölçülen atriyal iletim süreleri AF'nin süreklilik kazanmasını sağlayan aritmogenik substrat değişiklikleri hakkında bize fikir verebilir. Daha önce yayınlanan çalışmalarda paroksizmal AF'de ve mitral stenozlu hastalarda inter-atrilyal ve intra-atrilyal iletilerde ve atriyal birleşme zamanında artma gözlenmiştir (137,138). Başka bir çalışmada tip 1 DM tanılı hastalarda da inter-atrilyal ve intra-atrilyal elektromekanik gecikme gösterilmiştir (139).



Şekil 2.5. Atriyal elektromekanik gecikme, PA (mesafesi) intervali ölçümü.

2.2.4. Strain, strain rate ve LA strain parametreleri

2.2.4.1. Strain

Normal kalpte sistol ve diyastol sırasında kalbin bazali apekse doğru 1–1,5 cm hareket edip tekrar yerine dönmektedir. Bölgesel miyokardiyal fonksiyonların değerlendirilmesi için doku doppler velositelerinin kullanılmaktadır ancak burada temel problem, miyokardiyum gibi yapıların süreklilik göstererek uzaması ve komşu alanlardaki deformasyonun iletilmesidir, bu sıklıkla ‘tethering’ etkisi olarak adlandırılır. Bunun yanında lokal miyokardiyal velosite ölçümlerinde bitişik yapılara bağlı aktif ve pasif hareket görülebilir. Ayrıca solunum gibi nedenlerle de kalbin nispi olarak transduserden uzaklaşması sonucunda velosite ölçümleri etkilenebilir (140). Bu problemlerin üstesinden gelmek amacıyla miyokardiyal velositelerden gradientlerin hesaplanması için ultrasonik strain rate (SR) geliştirilmiştir. SR eğrilerinden, lokal Strain eğrileri çıkarılabilir ve buna bölgesel strain görüntüleme denmektedir (141). İlk olarak Heimdal ve arkadaşları tarafından gerçek zamanlı ‘longitudinal strain rate’ ölçümünü tanıtılmıştır (142).

Strain, kuvvetin materyalde oluşturduğu boyutsal deformasyonun niceliksel bir temsilidir. Strese ya da uygulanan kuvvete bağlı olarak nesnelerin bazal boyutunda meydana gelen nispi değişiklik olarak da tanımlanır. Strain sembolü olarak S veya epsilon (ϵ) kullanılır (140).

Bölgesel S hesaplamaları duvar kalınlıkları hakkında bilgi vermeyip sadece boyutsal değişiklikler ölçülebilmektedir. S, orginal boyuttaki değişikliğin yüzde (%) veya kesirli olarak ifade edilmesidir (143).

$$S = (L - L_0) / L = \Delta L / L$$

Anlık deformasyon başlangıç uzunluğa göre rölatif olarak ifade edilirse buna Lagrangian strain denir.

$$\epsilon(t) = (L(t) - L(t_0)) / L$$

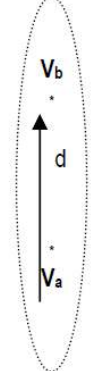
Ancak anlık strain için referans değerleri sabit değildir, deformasyon sırasında, zaman aralığında değişir ve bu anlık değişim oranı naturel strain olarak adlandırılır. ϵ_N şeklinde gösterilir (144).

Küçük strain değerlerinde (%5–10) lagrangian ve naturel strain değerleri hemen hemen eşittir. Oysa kardiyak ejeksiyon veya hızlı dolum sırasında meydana gelen büyük deformasyonlar için ikisi arasında önemli farklılıklar vardır. Bu sebeple, kalple ilgili çalışmalarda ölçülen strain tipinin tanımlanması önemlidir. Kardiyak uygulamalarda, başlangıç uzunluğuna (L_0) daha az bağımlı olan ‘naturel strain’ ölçümleri daha uygundur (141).

2.2.4.2. Strain rate

Lokal miyokardiyal deformasyon hızını temsil eder. SR değerleri ultrason ışını paralelindeki sabit mesafede 2 noktadaki doku velositelerinden hesaplanır (140). Birimi: s^{-1} dir, her ne kadar s^{-1} gerçekte Hertz ile aynı olsa da s^{-1} kullanımı tercih edilir. Strain rate sembolü olarak SR veya $\dot{\epsilon}$ kullanılır.

Lokal anlık miyokardiyal velositeler renkli doppler ile ölçülebilir.



$$SR (\dot{\epsilon}) = \frac{V_a - V_b}{d}$$

- $V_a - V_b \rightarrow$ a ve b noktalarındaki anlık miyokardiyal velosite farkı
- $d \rightarrow$ özgül zamanda a ve b noktalarındaki anlık miyokardiyal velosite farkını temsil eden mesafe

Şekil 2.6. a ve b noktalarındaki velositelerden SR hesaplanması.

2.2.4.3. Ölçüm tekniği

Optimal S/SR ölçümü için miyokardiyal duvarlar açık olarak belirlenmeli, miyokard ve çevre yapılar ayırt edilmelidir. En iyi sonuç için transduser eksenini hedef miyokard duvarı ile paralel olmalıdır.

Elde edilen miyokardiyal velosite ve deformasyon eğrileri değişik frame rate’lerde farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle S/SR kayıtlarının en yüksek frame rate değerlerinde alınması gereklidir. Ölçümlerde tavsiye edilen minimum frame rate 70 frames/s olup, sıklıkla 200 frames/s kullanılmaktadır. Açık ilişkili

hatalar, görüntü sektörün merkezine alınarak, ölçüm yapılacak seçilmiş duvar segmenti içerecek duruş pozisyonu ve açısına göre transdusere paralel olacak şekilde düzenlenip en aza indirilebilir (141).

Miyokard dışı alan ve yapılara ait renk artefaktlarının oluşumundan kaçınılmalıdır. Görüntü ayrışmalarını en aza indirilebilmek için solunumun tutulması önerilir. Görüntüler optimize edilip, digital ortamda depolanabilir (142). Düzenli ritimlerde ardışık 3 ya da 4, aritmilerde 8 kardiyak siklus kaydedilir.

S/SR ölçümlerinde sıklıkla 2- 20 mm boyutlarında örnek hacim kullanılmakla birlikte, büyüklüğü ölçüm yapılacak ilgili bölgeye göre ayarlanabilir. Örnek volümün konulduğu alan seçilmiş miyokard ile sınırlandırılmalı ve bu alanın dışına çıkması önlenmelidir.

Strain değerlendirilmesinde;

- Apikal 2-, 3- veya 4- boşluk görüntüler kullanılarak longitudinal S
- Parasternal kısa aks görüntülerde posterior duvar kullanılarak radyal S
- Parasternal kısa aks görüntülerde lateral duvar kullanılarak sirkumferansiyel S değerlendirilebilir (141, 143).

S ve SR ekokardiyografinin, doku doppler temelli ve gri skala temelli olmak üzere iki farklı kullanım şekli vardır (144).

a. Doku doppler temelli strain

1999 yılından itibaren kullanılmaya başlanmış olan doku doppler'den türetilen strain ve strain rate görüntüleme yöntemleri (145), temelde, 2D gri skala görüntüleri ile eş zamanlı kaydedilmiş TDI verilerini içermektedir. Belirli bir alan ve sürede eş zamanlı olarak kaydedilen nicel bir bilgi (örneğin doku hızları ve yönü), bu alandaki tek bir piksele ait sayısal bir eğri olarak gösterilebilir veya alanın tümü yarı nicel bir renk haritasıyla sunulabilir. Parametrik görüntüleme sayesinde, aynı TDI hız bilgisinden, yukarıda temel prensip ve formülleri açıklanmış olan diğer görüntü biçimleri türetilir. SR görüntü elde etmek için, renkli TDI tekniği ile 2D görüntü alanında, sabit uzunluktaki iki nokta arasında velosite gradiyenti hesaplanır. Bu yöntem, doğal strain ile tam olarak aynı olmasa da yakın sonuç vermektedir (144).

b. Gri skala temelli strain (Speckle tracking)

2004 yılında tanıtılmış olan konvansiyonel 2D ekokardiyografi esaslı non-doppler strain veya daha yaygın adıyla speckle tracking (benek izleme) yöntemi, doppler temelli S görüntüleme tekniklerinin sınırlamalarını aşmak için geliştirilmiştir (145). Miyokarttan yansıyan ultrason dalgaları, rastgele ve düzensiz parlak noktalar oluştururlar. Parlaklıkların bir siklus boyunca takip edilmesi ile hareket-zaman eğrisi oluşturulabilir. Segment sınırlarına otomatik olarak yerleştirilen örneklem alanları sayesinde, istenilen segmentin deformasyonu ve böylece strain değeri hesaplanabilir. Bu yöntem, açı bağımlılığı olmamasının yanında aynı uzun eksen görüntüde longitudinal ve transvers hareketleri tanımlayabilir. İyi bir ölçüm için yüksek kesit hızları gerekli olmasına rağmen yöntemin lateral çözünürlüğü düşüktür ve kesit hızı arttıkça bu belirginleşir. Bu sebeple teknik günümüzde en iyi 50-70 frame/sn hızlarında kullanılabilir ve bu da tekniğin zamansal çözünürlüğünü kısıtlamaktadır (144).

Yapılan geniş ölçekli bir çalışmada doppler metodu ile elde edilmiş strain değerlerinin alt sınırı longitudinal için %18,5 ve radyal için %44,5 olarak, strain rate ise longitudinal için $-1,00$ ve radyal için $2,45 \text{ s}^{-1}$ olarak saptanmıştır (146). Normal deformasyon değerleri yayından yayına görüntüleme tekniğine göre farklılıklar göstermektedir. Kalp hızı yorumlarken dikkate alınmalıdır (147).

Doku doppler, S ve SR ölçümlerinde aynı gözlemcinin ve farklı gözlemcilerin ölçümleri arasındaki değişkenlik %15'den azdır (12, 17). Gözlemciler arası değişkenlik $\pm 8\%$, SR için gözlemci içi değişkenlik $\pm 13\%$, gözlemciler arası değişkenlik $\pm 14\%$ ve S için gözlemci içi değişkenlik $\pm 8\%$, gözlemciler arası değişkenlik $\pm 7\%$ olarak bildirilmiştir (142).

2.2.4.4. Sol atriyal strain ve strain rate

LA fonksiyonlarının noninvaziv değerlendirilmesi, konvansiyonel ekokardiyografi, doku doppler görüntüleme, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, radyonüklit metotlar ve bilgisayarlı tomografi ile yapılabilir. İnvaziv olarak anjiyografik teknikler kullanılabilir. Son dönemlerde TDI temelli strain ve

strain rate ekokardiyografi, LA fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılmaya başlanmıştır (148).

Atriyum işlevlerinin değerlendirilmesi esnasında bölgesel velositelerin zamanlamasının değerlendirilmesi de özellikle aritmilerin ve aritmiye yatkınlığa neden olan durumların değerlendirilmesinde önemlidir. Atriyal işlevlerin değerlendirilmesinde strain ve strain hızı global kardiyak hareketten etkilenmediği için doku doppler yöntemlerine göre daha iyi sensitivite ve spesifisiteye sahiptir.

Atriyum duvarlarından örnek alınırsa longitudinal işlevler hakkında, atriyumların çatı kısmından örnek alınırsa atriyumların radyal işlevleri hakkında bilgi ediniriz.

Longitudinal işlevlerin değerlendirildiği durumlarda ventrikül sistolü sırasında (atriyal rezervuar işlevi) pozitif bir dalga, ventrikül erken diyastolü (atriyal kondüit) ve geç diyastolü (atriyal kontraksiyon) esnasında ise negatif dalgalar görülür.

Atriyumun radyal fonksiyonlarına bakıldığında QRS kompleksinden hemen önce pozitif atriyal kontraksiyon dalgası hemen sonrasında negatif bir atriyal relaksasyon dalgası, daha sonra sistolik pozitif bir dalga, diyastolde ise negatif diyastolik geri akım dalgası görülür.

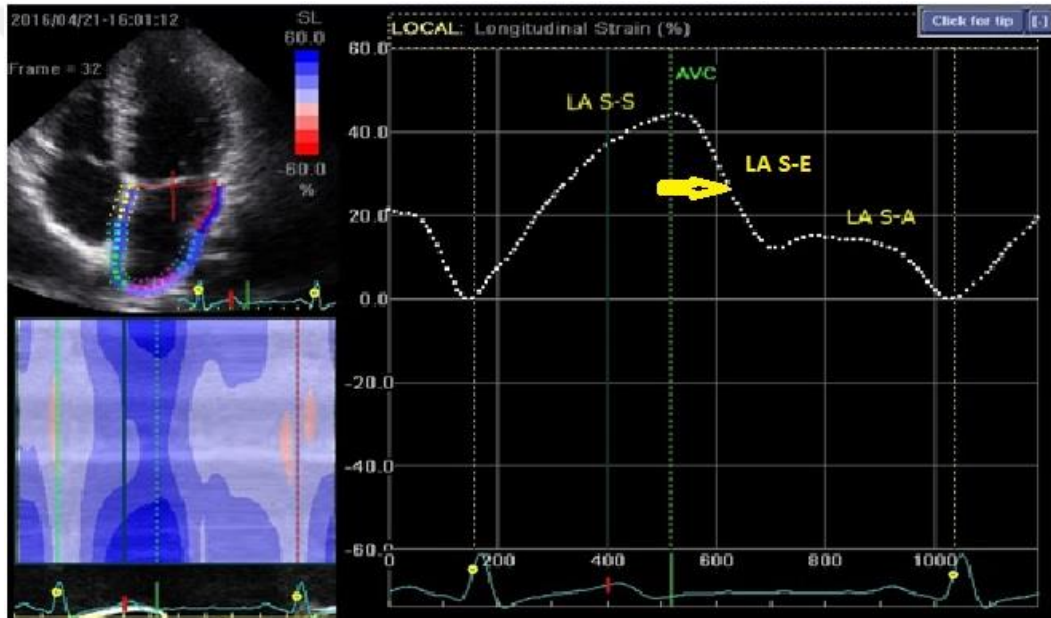
LA kontraktıl periyodu, A dalgasının süresi olarak; LA rezervuar periyod, mitral kapak kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süre; LA kondüit süresi ise mitral kapak açılımı ile A dalgasının başlangıcı arasındaki süre olarak tanımlanır. Strain ve strain hızı profilleri sol atriyum fizyolojisi ile oldukça benzerdir. LA rezervuar döneminde iki faz gözlenir: erken (izovolümik kontraksiyon dönemi) ve geç (ejeksiyon ve izovolümik relaksasyon süresi) dönem. LA kondüit döneminde, LA'dan LV'ye dolumla beraber LA duvarında kısılma gözlenir (148).

Erken diyastolde atriyumlar kondüit görevi görerek ventriküler relaksasyon esnasında pasif olarak boşalır. Erken diyastoldeki atriyal işlevler sol ventrikül kompliansından çok etkilenir. Atriyumlarda yalnızca, geç ventriküler diyastole denk gelen zaman sürecinde aktif atriyal kasılma olarak ventrikül doluşu tamamlanır.

Sol atriyal strain değerlendirilirken bu parametrelere bakılır:

1. Sol atriyal strain S değeri (LA S-S); sol atriyum rezervuar fonksiyonunu göstermektedir.
2. Sol atriyal strain E değeri (LA S-E); sol atriyum iletim fonksiyonunu göstermektedir.
3. Sol atriyal strain A değeri (LA S-A); sol atriyum pompa fonksiyonunu göstermektedir.

LA S-E değeri hesaplanırken LA S-S değeri ile LA S-A değeri arasındaki fark alınır (149).



Şekil 2.7. Atriyal strain değerlendirilmesinde bakılan parametreler (149).

Kısaltmalar: LA S-S: Sol atriyal strain S değeri, LA S-E: Sol atriyal strain E değeri, LA S-A: Sol atriyal strain A değeri

Atriyumların değerlendirilmesi için genellikle strain hızı kullanılmaktadır, çünkü ventrikül sistole gelen sistolik atriyal strain hızı (Shızı), ventriküler erken diyastole gelen erken diyastolik atriyal strain hızı (Ehızı) ve atriyal kasılmayı temsil eden geç diyastolik atriyal strain hızı (Ahızı) birbirinden temporal olarak mükemmel ayrılır ve bu nedenle, ventriküler sistolik, erken diyastolik ve atriyal sistolik özellikleri hakkında ayrı ayrı bilgi edinme imkanı doğar.

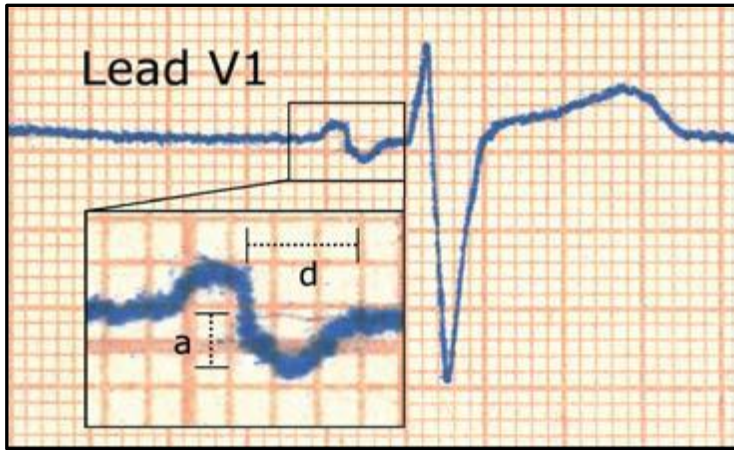
2.3. P Dalga Dispersiyonu

Dilaveris ve ark. hipertansif hastalarda sinüs impulslarının atriumlardaki dağılımını inceleyip EKG'deki P dalga sürelerinin homojen ve devamlı olmayan yayılımını değerlendirmişlerdir (150). Tüm derivasyonlarda P dalga süresi ölçülerek, maksimum (P maks) ve minimum (P min) süreler arasındaki fark P Dalga Dispersiyonu (PWD) olarak tanımlanmıştır. Çalışma sonucunda P maks ve PWD'nin idiyopatik paroksizmal atriyal fibrilasyon (PAF) hikayesi olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin artmış olduğu gösterilmiştir. Heterojen ve değişken atriyal elektriksel aktivitenin varlığı atriyal reentry oluşumunu artırır. Bu nedenle atriyal fibrilasyon gelişme olasılığını yansıtmaktadır. Sol atriyum volümünün artması kavite içi basıncı ve atriyum duvarları üzerindeki gerimi artırır. Buna bağlı olarak atriyal miyokardiyal fibrillerde disorganizasyon ve fibrozis oluşur. Fibrozis varlığında atriyumda heterojen alanlar oluşur ve bu direkt olarak P max'ta ve PWD'de artışla kendini gösterir. Hipertrofik kardiyomiyopati, kardiyoversiyonla sinüs ritmi sağlanan hastalarda kardiyoversiyon sonrası erken ve geç dönemde hipertansiyon, hipertiroidi gibi pek çok hastalıkta AF riskini saptamada P dalga süresi ve PWD indeksleri kullanılmaya devam etmektedir (151, 152, 153). PWD'nin yaşlanma ile birlikte, sol atriyum boyut ve volümünden, sistolik ve diyastolik fonksiyonlardan etkilendiğini gösteren kanıtlar mevcuttur (154, 155).

Hipertansif hastalarda artmış sempatik aktivite ve renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi aktivitesinin miyokardiyal fibrozisi artırarak PWD'yi arttırdıkları gösterilmiştir (156). Hipertansiflerde sol ventrikül sertliğinin arttığı ve gevşemesinin bozulduğu durumlarda olasılıkla sol atriyal basınçların artmasına ve nörohumoral aktivasyonuna bağlı P dalga dispersiyonunun arttığı Doğan ve ark. tarafından 2003 yılında yayımlanan araştırmada gösterilmiştir (157). Diyabetik hastalarda da hipertansiyon olmaksızın P dalga dispersiyonun artabileceğine dair bulgular mevcuttur (158). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte olasılıkla kronik hipergliseminin yol açtığı miyokard hasarına bağlı gelişen bu durum diyabetik hastalardaki artmış AF riskinden sorumlu olabilir (158).

2.4. P Terminal force

Kardiyak olaylar ile uzamış PR intervali ve p dalga dispersiyonu arasında ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (159, 160). Ancak p dalga süresi hesaplaması otomatik olarak cihazlarla direk hesaplanmadığından dolayı geniş kullanım alanı olarak uygulanması pratik olmamasından dolayı sınırlıdır (161). Diğer p dalgasıyla bakılan parametrelerden p aksı ve p terminal force'un da kardiyak sonlanımlarla ilişkili olduğu gösterilmiş olup p dalga dispersiyonuna göre daha pratik alternatiflerdir (162). Özellikle bozulmuş interatriyal iletinin, V1'deki P terminal force ile hesaplanması faydalıdır. P terminal force değeri, V1'de negatif p dalgasının amplitüdü ile süresinin çarpımı ile hesaplanır. Normal değeri $\leq -0.04 \text{ mmXs}$, or -4 mVXms 'dir. V1'den hesaplanan P-terminal force değerinin atriyal fibrilasyon, inme, sol ventrikül hipertrofisi, ve kalp yetmezliği nedenli hastaneye yatış ya da ölüm kompozit son noktaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163-166). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada da p terminal force'un kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik kalp hastalığı ve tüm riskler açısından anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (167).



Şekil 2.8. P terminal force hesaplaması.

Kısaltmalar: a: P dalgasının negatif terminal kısmının amplitüdü (mm), d: P dalgasının negatif terminal kısmının süresi (sn)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grupları

Bu çalışmaya, Ağustos 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hedef organ hasarı bulunmayan ve çalışmanın dahil edilme ile dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Poliklinik kontrolünde değerlendirilip AKBT sonucunda dipper ve nondipper olarak gruplara ayrılmış olan hastalar ile HT hastalığı bulunmayan kontrol gruplarının ekokardiyografileri ve elektrokardiyografileri incelemeye alınmıştır. Hastalara yapılan 2D transtorasik ekokardiyografide doku doppler ve strain görüntülemeler yapılmıştır.

Çalışmaya onsekiz yaşından büyük, seksen yaşından küçük olan, yeni tanı HT veya en az 6 aydır aynı ilaç tedavisini kullanan bilinen HT hastası olan, belirtilen dışlanma kriterlerine sahip olmayan hastalar alındı.

Çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan her birey çalışma hakkında bilgilendirilip, her bireyden sözlü ve yazılı onam alındı.

Tablo 3.1. Çalışmanın dışlanma kriterleri.

Dışlanma Kriterleri
• KAH, • Sinüs ritmi dışı ritm, • Tiroid disfonksiyonu, • Aktif enfeksiyon, • Diğer otoimmün, inflamatuvar hastalık, kollajen doku hastalığı, • Anemi, • Orta ve ciddi kapak hastalığı, • Tip 1 DM ve insülin tedavisi gerektiren tip 2 DM, • Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), • Renal-hepatik disfonksiyon, proteinüri, • Bilinen amiloidoz, • LVEF<%50 olan, kardiyomyopati olan hastalar, • Dal bloğu- AV ileti bozukluğu, • Perikardit, miyokardit, • Yakın zaman elektriksel kardiyoversiyon (DC-CV) öyküsü, • Gebelik, • Antiaritmik, antidepresan, antipsikotik, antihistaminik ilaç kullanımı, • Belirtilen yaş aralığında olmama, • Malignite

HT, JNC VIII ve Avrupa HT kılavuzlarına göre, $SKB \geq 140$ mmHg ve/veya $DKB \geq 90$ mmHg olması veya herhangi bir antihipertansif ilaç alımı olarak tanımlandı. Poliklinikte, hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri ile ek semptomları olmadığı doğrulandı ve fizik muayeneleri yapıldı. Antropometrik ölçümlerden boy ve ağırlık standart ölçüm aletleri kullanılarak ölçüldü. Vücut kütle indeksi (VKİ) Quetlet indeksi kullanılarak hastanın kilosu boyunun karesine bölünerek (ağırlık/boy², kg/m²) hesaplandı. Vücut yüzel alanı (VYA) Mosteller formülü kullanılarak hesaplandı [$VYA (m^2): (boy (cm) \times ağırlık (kg)) / 3600)^{1/2}$]. Hastalara ve kontrol gruplarına kan basıncı ölçümü civalı sfigmomanometre ile her iki koldan yapıldı. Kan basıncı ölçümü yapılacak birey, ölçüm öncesi en az 5 dakika dinlendirildi. Kan basıncı ölçümünden önceki son 1 saat içerisinde kahve, çay, sigara içmemiş iken ölçümler alındı. Kan basıncı ölçülürken kol kalp hizasında desteklenerek, oturur pozisyonda ölçüm alındı. Her iki koldan yapılan ölçümlerde yüksek olan değer dikkate alındı.

3.2. Elektrokardiyografik Değerlendirme

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylere istirahat halinde, sırtüstü yatar pozisyonda, kliniğimiz bünyesinde bulunan, 12 derivasyonlu EKG cihazı (Nihon Kohden Corporation, ECG-1350K) ile çekim yapıldı.

EKG'ler, kayıt hızı 50 mm/sn ve 20 mm/mV amplitud standardizasyonunda kaydedildi. Kayıtlar alınırken olguların normal nefes alıp vermelerine izin verilip, soluk tutma ve konuşmalarına izin verilmedi. Ölçüm değerleri her bir derivasyonda incelenen 3 dalganın ortalaması alınarak hesaplandı. P dalga başlangıcı olarak P dalgasının ilk defleksiyonun izoelektrik hattın ayrılışı, sonu olarak da izoelektrik hat ile tekrar kesiştiği nokta kabul edildi. 12 derivasyonlu elektrokardiyografideki en uzun P dalga süresi; Pmax, en kısa P dalga süresi; Pmin olarak tanımlandı. P dalga dispersiyonu (PWD), bu iki süre arasındaki fark olarak hesaplandı. P terminal force olarak V1 derivasyondaki P dalgasının negatif olduğu alan hesaplandı. Negatif P dalgasının amplitüdü (mm) ile süresinin (sn) çarpımı yapılarak ölçülen değer $\leq -0.04mm \times sn$ ise normal olarak kabul edildi. EKG ölçümleri tek ve aynı işlemci tarafından büyüteç yardımı ile yapıldı.

3.3. Ambulatuvar Kan Basıncı Takibi

Çalışmaya alınan bireylere, 24 saatlik kan basıncı izlemi amacıyla Delmar Reynolds Medical Pressurometer® marka ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takıldı. Gündüz saatlerinde 30 dakika gece saatlerinde 60 dakika arayla 24 saat boyunca kan basıncı ölçümleri alındı. Ambulatuvar kan basıncı izleme cihazının manşonu, klinik kan basıncı ölçümünde iki kol arasındaki kan basıncı farkı 10 mmHg'dan az ise dominant olmayan kola, fark 10 mmHg'dan fazla ise yüksek ölçülen tarafa yerleştirildi.

AKBT yapılan bireylere işlemle ilgili bilgi verilerek rutin günlük aktivitelerini yapmaları, aşırı aktiviteden kaçınmaları ve ölçüm sırasında kollarını hareketsiz kalp seviyesinde tutmaları söylendi. İşlemden sonra uyku kalitesi sorgulandı, gerekirse işlem tekrarlandı. Bireylerin uyku ve uyanıklık dönemleri farklılık gösterebileceğinden, gece ve gündüz zaman aralıkları her kişi için ayrı ayrı belirlendi. Ambulatuvar izlemde ölçülen SKB < 60 mmHg veya > 280 mmHg, DKB < 40 mmHg veya > 160 mmHg, nabız basıncı < 10 mmHg veya > 150 mmHg ise o ölçüm geçersiz sayıldı. Geçerli değerler, toplamda ölçülen değerlerin %70'inden fazla olduğunda ambulatuvar kan basıncı izlemi yeterli sayıldı.

Ambulatuvar izlemde elde edilen gece ortalama SKB ve DKB, gündüz ortalama SKB ve DKB'ye göre %10-20 arasında azalan hastalar dipper grubuna, gece kan basıncı düşüşü gündüze göre %10'un altında olan hastalar nondipper grubuna alındı.

3.4. Ekokardiyografik Değerlendirme

Tüm hastalara ve kontrol grubunun tümüne aynı uygulayıcı tarafından Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Ekokardiyografi Laboratuvarında, GE-VingMed Vivid 7 system (GE-Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) ultrason cihazı ve 4S (1,5-4 MHz) prob kullanılarak yapıldı. Ölçümler sol lateral dekübit pozisyonunda, cihaza bağlı elektrokardiyografik ritim monitorizasyonu uygulanarak yapıldı. Standart 2-D ekokardiyografi, M-mod ekokardiyografi, doppler yöntemleri ile ilgili standart konvansiyonel incelemeler

apikal ve parasternal pencerelerden, Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu'nun önerilerine uygun şekilde yapıldı ve ilgili parametreler kılavuz önerilerine göre hesaplandı. Sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirildi. Arka duvar kalınlığı, interventriküler septum kalınlığı, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDd) ve sol ventrikül sistol sonu çapının (LVESd) hesaplanmasında M-mode yöntemi kullanıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) biplane Simpson's yöntemiyle hesaplandı. Hastaların kalp hızları kaydedildi. Sol ventrikül kütlesi (SVK), Penn Convention formülü; $(1,04[(IVS+PD+SVDÇ)^3-(SVDÇ)^3]-13,6)$ ile hesaplandı. Sol ventrikül kas kütlesi, Mosteller formülü ile hesaplanan vücut yüzeyi alanına bölünerek sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Standardizasyon için tüm ölçümler ekspiryum sonunda nefes tutturularak alındı.

Doku doppler ekokardiyografi apikal 4 pencerede, pulse wave doppler belirtecinin 3 mm volüm örnekleyecek şekilde ve hareket yönü ile aynı yönde olacak şekilde mitral septal, mitral lateral ve triküspit lateral annülusa yerleştirilerek cihazın doku doppler modu altında, 50-100 mm/sn frame rate altında Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu önerilerine uygun şekilde gerçekleştirildi. Hastaların mitral lateral, mitral septal ve triküspit lateral annüler bazal segmentlerin velositeleri ve sistolik zamanları hesaplanarak kaydedildi.

Eşzamanlı ritm trasesindeki P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın (Am dalgası) başlangıcına kadar olan zaman intervali (atriyal elektromekanik birleşme olarak adlandırılır, PA); mitral lateral annulusundan, mitral septal annulusundan ve sağ ventrikül triküspit annulusundan elde edildi ve sırasıyla PA lateral, PA septum ve PA triküspit olarak adlandırıldı. PA lateral ve PA triküspit arasındaki fark (PA lateral- PA triküspit) inter-atriyal ileti gecikme süresi olarak, PA septum ile PA triküspit arasındaki fark (PA septum-PA triküspit) intra-sağ atriyal ileti gecikme süresi olarak ve PA lateral ve PA septal arasındaki fark (PA lateral- PA septal) intra-sol atriyal ileti gecikme süresi olarak tanımlandı.

Apikal 4 ve 2 boşluk görüntülemeye iki düzlem alan-uzunluk metodu (iki düzlem alan-uzunluk formülü: Sol atriyal volüm (ml veya cm³) = $(0,85 \times A1 \times A2) / L$ kullanılarak sol atriyal volümleri hesaplandı. Sol atriyum maksimum volümü (Vmaks); sistol sonunda, mitral kapak açılmadan hemen önce, sol atriyum

minimum volümü (V_{min}); diyastol sonunda, mitral kapağın tam kapandığı anda ve sol atriyum presistolik volümü (V_p); atriyal sistol başlangıcında (EKG 'deki p dalgası başlangıcında) hesaplanarak kaydedildi. Bütün sol atriyal volümleri vücut yüzey alanına (VYA) göre indekslenerek kaydedildi.

Apikal 4 ve 2 boşlukta alınan; saniyede en az 40-50 görüntü alma hızı ile ardışık 3 siklusu içerecek şekilde dijital ortama kaydedilen görüntüler Echopac PC, Version 8, GE Healthcare adlı program ile analiz edilerek 6 segmentte iki boyutlu benek izlemeli ekokardiografik inceleme gerçekleştirildi. Sol atriyal endokardiyal sınırlar, atriyal kontraksiyon sonunda, manuel olarak tarandı ve program tarafından otomatik olarak epikardiyal ve mid-miyokardiyal sınırlar belirlenerek, ilgilenilen alan [region of interest (ROI)] tüm miyokardiyal duvarı içerecek şekilde ayarlandı. Elde edilen görüntü izinin kalitesi, cihaz tarafından kontrol edildi; 6 segmentten kaliteye uygun olmayan birden fazla segment bulunuyorsa işlem tekrarlandı. Birden fazla segmentin görüntü kalitesinin yeterli olmadığı görüntüler analiz edilmedi. Otomatik olarak hesaplanan sol atrial strain S (LA S-S), sol atriyal strain E (LA S-E), sol atriyal strain A (LA S-A) değerleri kayıt edildi. Apikal 4 ve 2 boşlukta elde edilen ve cihaz tarafından hesaplanan sol atrial strain değerlerinin ortalamaları alınarak çalışmamızda değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler için "Statistical Package for Social Sciences for Windows 20,0" paket programı kullanıldı. Kalitatif (nitel) değişkenler, gruplar arası değerlendirilirken Ki-kare Test kullanıldı. Kantitatif (nicel) değişkenler değerlendirilirken 3 bağımsız grup ortalama karşılaştırılmasında One Way Anova Test ve 2 bağımsız grup karşılaştırılmasında Independent Samples T test kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında değerlendirildi ve 0,05 'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hasta grubunun AKBT sonuçlarına göre DHT ve NDHT olmak üzere iki ayrı grup oluşturuldu. Çalışmaya alınan toplam 72 hastanın yaşları 19 ile 80 arasında olup 34'ü kadın (%47,2), 38'i ise erkekti (%52,8). DHT grubunda 13 kadın (%43,3), 17 erkek (%56,7) olmak üzere toplamda 30 hasta, NDHT grubunda ise 21 kadın (%50) ve 21 erkek (%50) olmak üzere toplam 42 hasta bulunmaktaydı. Kontrol grubu ise 14 kadın (%35,9), 25 erkek (%64,1) sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Her iki hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında boy, cinsiyet ve sigara kullanım sıklığı gibi özellikler açısından fark yoktu. DHT ile NDHT grupları arasında yaş farkı yoktu ($55,33\pm10,58$ ile $57,38\pm10,9$) ve kontrol grubu daha genç hastalardan oluşmaktaydı ($34,44\pm10,4$). Ağırlık, VKİ, VYA değerleri DHT ve NDHT gruplarına kıyasla kontrol grubunda daha düşük saptandı ancak DHT ile NDHT grupları arasında fark yoktu. Hastaların poliklinikteki muayenesi sırasında ölçülen vital bulgularına bakıldığında kalp hızı her üç grupta da benzerdi ancak SKB ve DKB ölçümleri DHT ve NDHT gruplarında daha yüksek saptanmıştı. Kontrol grubunda ise muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü ($117,3\pm7,6$ ile $70,5\pm6,7$). DHT ve NDHT gruplarında HT hastalığına sahip olma süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.1. Kontrol ve hasta gruplarının genel özellikleri.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
Yaş	34,44±10,4*	55,33±10,58	57,38±10,9	0,688
Cinsiyet erkek	25 (%22,5)	17 (%15,3)	21 (%18,9)	0,441
Cinsiyet kadın	14 (%12,6)	13 (%11,7)	21 (%18,9)	0,439
Boy (cm)	168,9±9,4	168,6±9,4	166,7±8,8	0,992
Kilo (kg)	71,4±12,8*	83,7±13,9	81,5±13,1	0,771
VKİ (kg/m ²)	24,9±3,5*	29,4±4,1	29,3±4,4	0,997
VYA (m ²)	1,82±0,2*	1,97±0,2	1,93±0,18	0,718
Sigara	16 (%42,1)	12 (%31,6)	10 (%26,3)	0,195
SKB (mmHg)	117,3±7,6*	138,0±19,9	137,9±15,9	0,782
DKB (mmHg)	70,5±6,7*	84,3±12,3	84,0±11,6	0,699
Kalp hızı (atım/dk)	74±9	79±10	71±7	0,318
HT süresi (yıl)	-	3,5±2,5	4,88±2,9	0,457

Kısaltmalar: VYA; vücut yüzey alanı, VKİ; vücut kütle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, HT: hipertansiyon

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$

Hastaların AKBT ölçümleri değerlendirildiğinde; hasta grupları arasında gündüz ölçülen SKB, DKB, ortalama arter basıncı (OAB) ve nabız basıncı (NB) değerleri arasında anlamlı fark yoktu. Gece ölçülen SKB, DKB, OAB ve NB değerleri ise DHT grubunda NDHT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. 24 saatlik SKB, DKB, OAB ve NB değerlerinde istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.2. Hastaların AKBT ölçüm değerleri.

Değişkenler	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
Gündüz SKB (mmHg)	131,2±14,3	135,4±16,5	0,493
Gündüz DKB (mmHg)	85,1±12	84±12,5	0,881
Gündüz OAB (mmHg)	105,7±12,8	105,7±13,4	0,999
Gündüz NB (mmHg)	45,7±7,8	48,1±10,27	0,364
Gece SKB (mmHg)	116,8±13,1	130,2±15,4	0,008⁺
Gece DKB (mmHg)	73,2±10,1	80±15,5	0,02⁺
Gece OAB (mmHg)	93,2±11,4	104,3±12,3	<0,005⁺
Gece NB (mmHg)	43,1±7,5	47,9±10,1	0,022⁺
24 saat SKB (mmHg)	126,3±13,6	131,4±15,5	0,178
24 saat DKB (mmHg)	80,9±11,7	83,6±11,4	0,445
24 saat OAB (mmHg)	100,9±12,2	105,4±12,4	0,147
24 saat NB (mmHg)	44,9±7,4	47,7±10,3	0,252

Kısaltmalar: SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, OAB: ortalama arter basıncı ve NB: nabız basıncı

⁺ DHT ve NDHT grubu arasında p<0,05

Hastaların 2D ekokardiyografi bulgularının gruplar arası farklılık gösterip göstermediği incelendi. DHT ve NDHT grupları arasında aort çapı (Ao), parasternal uzun aksta sol atriyum çapı (LA), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ), sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ) ve LVEF, interventriküler septum diyastol sonu çap (IVS) ve posterior duvar diyastol sonu çap (PwD), stroke volüm (SV), fraksiyonel kısalma (FS) ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık görülmedi. Kontrol grubunda ise hasta gruplarına göre Ao, LA, IVS, PwD ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ortalama ölçüm değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptanmıştı. Ao çapı kontrol grubunda 28,5±2 mm olarak bulunmuşken DHT grubunda 31,5±3 mm, NDHT grubunda 30,6±2,4 mm bulunmuştur (p<0.05). LA çapı kontrol grubunda 33±3,3

mm olarak bulunmuşken DHT grubunda $37,1\pm4,2$ mm, NDHT grubunda $36,1\pm3,9$ mm bulunmuştur ($p<0.05$). IVS kontrol grubunda $9,6\pm1,2$ mm olarak bulunmuşken DHT grubunda $12,5\pm1,6$ mm, NDHT grubunda $12,5\pm1,9$ mm bulunmuştur ($p<0.05$). PwD çapı kontrol grubunda $9,2\pm1,2$ mm olarak bulunmuşken DHT grubunda $12,8\pm1,4$ mm, NDHT grubunda $12,4\pm1,3$ mm bulunmuştur ($p<0.05$). SVKİ ise kontrol grubunda $100,9\pm19,6$ gr/m² olarak bulunmuşken DHT grubunda $157\pm42,6$ gr/m², NDHT grubunda $142\pm31,1$ gr/m² bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 4.3. Kontrol ve hasta gruplarının konvansiyonel 2D ekokardiyografi bulguları.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
Ao (mm)	28,5±2,0*	31,5±3,0	30,6±2,4	0,312
LA (mm)	33,0±3,3*	37,1±4,2	36,1±3,9	0,549
SVDSC (mm)	45,7±4,4	49,0±5,0	46,2±4,2	0,889
SVSSC (mm)	27,5±3,7	30,4±4,5	27,3±3,8	0,988
LVEF simpson (%)	70,9±5,4	68,4±6,2	71,6±6,4	0,068
IVS (mm)	9,6±1,2*	12,5±1,6	12,5±1,9	0,999
PwD (mm)	9,2±1,2*	12,8±1,4	12,4±1,3	0,434
SV (ml)	68,8±15,3	72,8±19,6	72,0±16,7	0,682
FS %	40,3±4,9	38,6±5,2	41,2±5,8	0,110
SVKİ (gr/m ²)	100,9±19,6*	157±42,6	142±31,1	0,105

Kısaltmalar: Ao: aort, LA: sol atriyum, SVDSC: sol ventrikül diyastol sonu çap, SVSSC: sol ventrikül sistol sonu çap, LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, İVS: interventriküler septum, PwD: posterer duvar, SV: Stroke volüm, FS: fraksiyonel kısalma, SVKİ: sol ventrikül kütle indeksi, FS: fraksiyonel kısalma

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p<0,05$

Çalışmaya alınan kontrol ve hasta gruplarının 2D pulse doppler parametreleri incelendiğinde her üç grup arasında erken diyastolik mitral akım hızı (mitral E) açısından anlamlı fark yoktu, geç diyastolik mitral akım hızı (mitral A) kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü. Mitral E/A oranı ise kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek saptandı ancak mitral A ve mitral E/A oranı değerleri DHT ve NDHT gruplarında benzer saptandı. Doku doppler parametreleri incelendiğinde ise mitral lateral e (LATEm), mitral lateral s (LATS), mitral septal e (SEPEm) değerleri kontrol

grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark yoktu. Mitral lateral a (LATAm), mitral septal a (SEPA), mitral septal s (SEPS) açısından her üç grup arasında da sonuçlar benzer saptandı. Mitral deselerasyon zamanı (DZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRZ) ve miyokard performans indeksi (MPI), Mitral E/e oranı açısından bakıldığında da kontrol grubunda hasta gruplarına göre değerler daha düşüktü ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.4. Kontrol ve hasta gruplarının doppler bulguları (pulse ve doku doppler).

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
Mitral E (m/sn)	0,79±0,14	0,72±0,10	0,72±0,17	0,985
Mitral A (m/sn)	0,62±0,11*	0,88±0,20	0,86±0,15	0,820
Mitral E/A	1,3±0,3*	0,84±0,18	0,85±0,18	0,989
Mitral E/Em	5,6±1,3*	8,4±2,2	8,6±2,9	0,899
LATEm (m/sn)	0,16±0,04*	0,10±0,03	0,09±0,02	0,890
LATAm (m/sn)	0,10±0,03	0,12±0,03	0,11±0,03	0,550
LATS (m/sn)	0,12±0,03*	0,10±0,02	0,09±0,02	0,644
SEPEm (m/sn)	0,11±0,02*	0,07±0,01	0,07±0,02	0,984
SEPA (m/sn)	0,09±0,02	0,10±0,02	0,10±0,02	0,999
SEPS (m/sn)	0,09±0,02	0,08±0,01	0,08±0,02	0,862
DZ (msn)	205,8±38,0*	226,9±54,6	229,9±41,8	0,958
İVRZ (msn)	78,2±9,8*	100,6±15,7	100,5±19,5	0,999
MPI (%)	0,522±0,071*	0,665±0,141	0,622±0,107	0,210

Kısaltmalar: mitral E: erken diyastolik mitral akım velositesi, mitral A: geç diyastolik mitral akım velositesi, LATEm: mitral lateral e, LATAm: mitral lateral a, LATS: mitral lateral s, SEPEm: mitral septal e, SEPA: mitral septal a, SEPS: mitral septal s, DZ: mitral deselerasyon zamanı, İVRZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, MPI: miyokard performans indeksi

* Hasta ve kontrol grubu arasında p< 0,05

DHT grubu hastalarında inter-atriyal PA süresi 25,2±7,1 msn, sol atriyal PA süresi 14,9±6,3 msn, sağ atriyal PA süresi 10,3±4,4 msn olarak hesaplanmıştır. NDHT grubu hastalarında inter-atriyal PA süresi 32,8±8,4 msn, sol atriyal PA süresi 19,3±7,1 msn, sağ atriyal PA süresi 13,5±5,9 msn olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 15,9±6,9; 9,2±5,6 ve 6,7±2,3 olarak saptanmıştır. NDHT grubunda elektromekanik gecikme süreleri anlamlı olarak DHT ve kontrol grubuna göre daha uzundu. DHT grubunda da aynı şekilde elektromekanik gecikme süreleri anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha uzun saptandı.

Tablo 4.5. Kontrol ve hasta gruplarının atriyal elektromekanik gecikme değerleri.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
İnter-atriyal PA (msn)	15,9±6,9*	25,2±7,1	32,8±8,4	<0,005⁺
Sol atriyal PA (msn)	9,2±5,6*	14,9±6,3	19,3±7,1	0,014⁺
Sağ atriyal PA (msn)	6,7±2,3*	10,3±4,4	13,5±5,9	0,013⁺

Kısaltmalar: PA; P dalgasının başlangıcından geç diyastolik akımın başlangıcına kadar olan zaman intervali, atriyal elektromekanik gecikme.

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$, ⁺DHT ve NDHT grubu arasında $p < 0,05$

DHT grubunda LA maksimum volüm indeksi $21,38 \pm 7,13$, LA minimum volüm indeksi $8,46 \pm 4,26$, LA presistolik volüm indeksi $15,51 \pm 5,83$ cm³/ml olarak hesaplandı. NDHT grubunda LA maksimum volüm indeksi $21,16 \pm 6,72$, LA minimum volüm indeksi $9,30 \pm 5,26$, LA presistolik volüm indeksi $16,38 \pm 6,51$ cm³/ml olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise LA maksimum volüm indeksi $18,20 \pm 4,98$, LA minimum volüm indeksi $6,44 \pm 2,36$, LA presistolik volüm indeksi $11,08 \pm 2,93$ cm³/ml olarak saptandı. LA presistolik volüm indeksi kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ancak DHT ve NDHT grupları arasında fark yoktu. LA maksimum ve minimum volüm indeksi değerleri de kontrol grubunda diğer gruplara göre daha düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. DHT ve NDHT grupları arasında LAVİ açısından fark saptanmadı.

Tablo 4.6. Kontrol ve hasta gruplarının LA volüm indeksleri.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
LAVİmax (cm ³ /ml)	18,20±4,98	21,38±7,13	21,16±6,72	0,988
LAVİmin (cm ³ /ml)	6,44±2,36	8,46±4,26	9,30±5,26	0,675
LAVİpreP (cm ³ /ml)	11,08±2,93*	15,51±5,83	16,38±6,51	0,774

Kısaltmalar: LAVİmax: Sol atriyum maksimum volüm indeksi, LAVİmin: Sol atriyum minimum volüm indeksi, LAVİpreP: sol atriyum presistolik volüm indeksi

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$

Atriyal strain parametreleri açısından bakıldığında; DHT grubu hastalarında LA S-S ortalaması $37,76 \pm 5,63$, LA S-E ortalaması $19,97 \pm 5,74$ ve LA S-A ortalaması $17,78 \pm 3,16$ olarak hesaplandı. NDHT grubu hastalarında LA S-S ortalaması $32,66 \pm 8,19$, LA S-E ortalaması $12,17 \pm 5,92$ ve LA S-A ortalaması

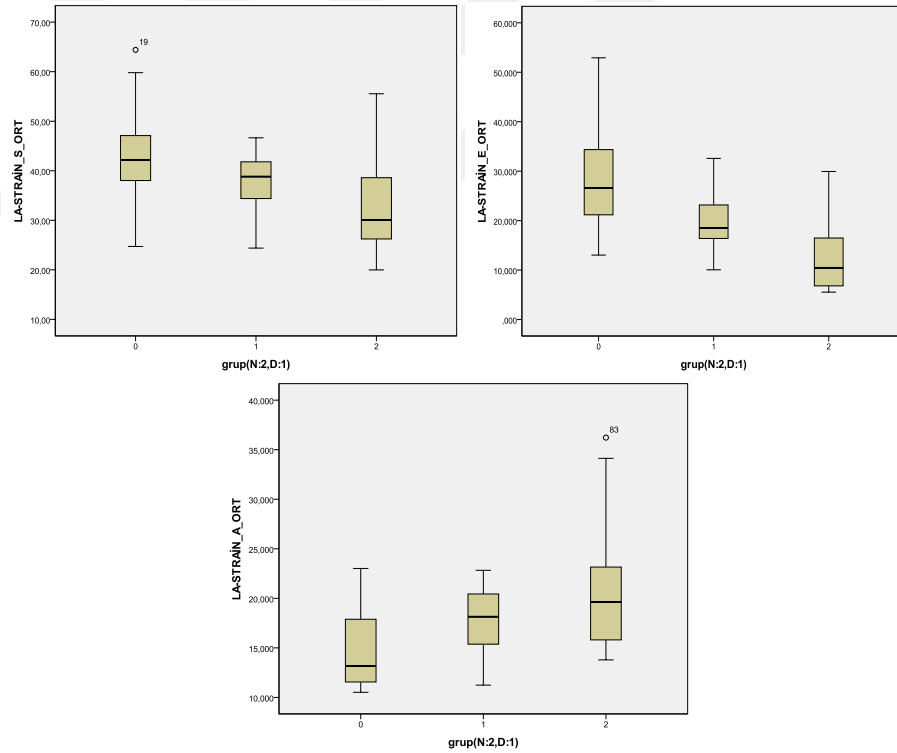
20,48±5,48 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda LA S-S ortalaması 43,15±8,73, LA S-E ortalaması 28,22±9,26 ve LA S-A ortalaması 14,93±4,01 olarak hesaplandı. Her iki hasta grubunda strain değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olmak üzere NDHT grubunda her üç strain parametresi de DHT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Tablo 4.7. Kontrol ve hasta gruplarının LA strain değerleri.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
LA S-S ortalaması	43,15±8,73*	37,76±5,63	32,66±8,19	0,02⁺
LA S-E ortalaması	28,22±9,26*	19,97±5,74	12,17±5,92	<0,005⁺
LA S-A ortalaması	14,93±4,01*	17,78±3,16	20,48±5,48	0,033⁺

Kısaltmalar: LA S-S: sol atrial strain S, LA S-E: sol atrial strain E, LA S-A: sol atriyal strain A

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$, ⁺DHT ve NDHT grubu arasında $p < 0,05$



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül strain değerleri.

Elektrokardiyografide p dalgası parametrelerine bakıldığında; DHT grubunda Pmax süresi 0,114±0,013 sn, Pmin süresi 0,055±0,06 sn, PWD 0,058±0,015 sn, PTF de -0,0514±0,017 mm*sn olarak hesaplandı. NDHT

grubunda Pmax süresi $0,127\pm0,015$ sn, Pmin süresi $0,057\pm0,08$ sn, PWD $0,069\pm0,013$ sn, PTF de $-0,067\pm0,022$ mm*sn olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise bu değerler Pmax $0,105\pm0,01$ sn, Pmin $0,065\pm0,09$ sn, PWD $0,0397\pm0,013$ sn ve PTF $-0,0328\pm0,016$ mm*sn olarak bulunmuştur. Pmin değerleri arasında üç grupta da istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak Pmax, PWD ve PTF değerleri DHT ve NDHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca NDHT grubunda da DHT grubuna göre aynı değerler anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tablo 4.8. Kontrol ve hasta gruplarının P dalga dispersiyonu ve PTF değerleri.

Değişkenler	Kontrol (n=39)	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
Pmax (sn)	$0,105\pm0,01^*$	$0,114\pm0,013$	$0,127\pm0,015$	$<0,005^+$
Pmin (sn)	$0,065\pm0,09$	$0,055\pm0,06$	$0,057\pm0,08$	0,559
PWD (sn)	$0,0397\pm0,013^*$	$0,058\pm0,015$	$0,069\pm0,013$	$<0,005^+$
PTF (mm*sn)	$-0,0328\pm0,016^*$	$-0,0514\pm0,017$	$-0,067\pm0,022$	$0,002^+$

Kısaltmalar: Pmax: en uzun P dalga süresi, Pmin: en kısa P dalga süresi, PWD: P dalga dispersiyonu, PTF: P terminal force

* Hasta ve kontrol grubu arasında $p < 0,05$, +DHT ve NDHT grubu arasında $p < 0,05$

Hasta ve kontrol gruplarının kullandığı antihipertansif ilaçların dağılımı açısından bakıldığında DHT ve NDHT grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4.9. Hasta gruplarında kullanılan ilaçların dağılımı.

Değişkenler	DHT (n=30)	NDHT (n=42)	P değeri
ACEİ/ARB	6 (%66,7)	3 (%33,3)	0,151
KKB	3 (%33,3)	6 (%66,7)	0,726
DİÜRETİK	1 (%100)	0 (%0)	0,417
ACEİ/ARB+BB	0 (%0)	5 (%100)	0,071
ACEİ/ARB+KKB	4 (%28,6)	10 (%71,4)	0,268
ACEİ/ARB+Diüretik	9 (%52,9)	8 (%47,1)	0,281
ACEİ/ARB+BB+Diüretik	3 (%50)	3 (%50)	0,688
ACEİ/ARB+KKB+Diüretik	2 (%66,7)	1 (%33,3)	0,567
ACEİ/ARB+AB+Diüretik	0 (%0)	1 (%100)	0,583
Tüm İlaç Grupları	2 (%28,6)	5 (%71,4)	0,692

Kısaltmalar: ACEİ/ARB: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü/ anjiyotensin reseptör blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, BB: beta bloker, AB: alfa-1 bloker

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Hipertansiyon koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme gibi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıkların gelişmesinde büyük rol oynayan en önemli risk faktörlerinden biridir. Dünya genelinde ölümle ilişkili en önemli risk faktörü olan halk sağlığı sorunudur (1). HT tanısı ve tedavisi ile ilgili olan kılavuzlarda normal ve optimal eşik değerler konusunda kabul edilmiş konsensus mevcuttur. Kılavuzlarda genellikle kabul edilmiş eşik değerler SKB için 140 mmHg, DKB için 90 mmHg olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda KV zararlı etkilerin SKB 115 mmHg, DKB 75 mmHg düzeyinden itibaren başladığı gösterilmiştir (6). Sekonder HT hastalarında genellikle ek klinik belirti ve bulgular mevcut olduğundan tanı genellikle erken dönemde konmaktadır. Oysaki HT hastalarının %95'inin etiyolojisinde primer HT bulunmasından dolayı erken dönemde daha semptomlar gelişmeden önce subklinik organ hasarının tesbiti; tedavi planı ve prognoz açısından oldukça önemlidir.

Kan basıncı ölçümünde daha çok ofis KB kullanılmasına rağmen ofis dışı KB ölçümü, ofis KB'ye göre gerçek KB'nin çok daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ofis dışı KB ölçümü için AKBT veya hastanın kendi ölçüm yaptığı EKBT kullanılabilir. Bu ölçümlerden AKBT ile günlük aktiviteler sırasında ve gece uyku sırasında KB hakkında bilgi elde edilir. Hipertansif hastalarda end-organ hasarı tespitinin ofis KB'ye kıyasla ambulatuvar KB ile daha iyi korelasyon gösterdiğini bilinmektedir (99, 100). 24 saatlik ortalama KB'nin ofis KB'ye kıyasla koroner morbidite ve inme açısından ölümcül olaylarla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu da gösterilmiştir (101, 102). Ambulatuvar KB'nin üstünlüğü genel toplumda, gençlerde, yaşlılarda, erkeklerde ve kadınlarda, tedavi görmüş ve görmemiş hipertansif hastalarda, yüksek riskli hastalarda ve KV ve renal hastalık bulunan kişilerde özellikle öne çıkmaktadır (103, 104).

Normal bireylerde KB sirkadiyen değişim göstermektedir ve KB gece azalmaktadır buna dipping paterni denilmektedir. Gece KB'daki %10'luk azalmanın görülmediği nondipping paterninin olduğu HT hastalarda KV olay insidansı daha yüksektir. Nondipper hipertansif hastalar, dipper hipertansif hastalara kıyasla KV olaylar açısından daha fazla risk taşırlar (107).

HT'nun özellikle anormal sirkadiyen ritim gösteren HT'nun hem sol ventrikülü hem de sağ ventrikülü etkileyerek hipertrofiye neden olduğu, bunlar sonucunda da LA'nın etkilenmesiyle birlikte diyastolik disfonksiyonun geliştiği, ileri evrelerde de sistolik disfonksiyona bile neden olabileceği bilinmektedir. Elektrokardiyografi ve transtorasik EKO da işlem süresinin kısa, kolay ulaşılabilir ve maliyetinin düşük olması sebebi ile sol ventrikül ve sol atriyumun sistolik ve diyastolik disfonksiyonu gibi organ hasarı değerlendirilmesinde genel bir yaklaşım olarak en sık kullanılan tetkiklerdir. LVEF normal saptanan NDHT hastalarında DHT hastalarına göre erken dönemde subklinik diyastolik disfonksiyonun veya LV kitlesinin, LA hacminin artışının, LV dolum basınçlarının yükselmesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (99-102).

HT hastalarda ekokardiyografik değerlendirmede her hastada interventriküler septal ve posterior duvar kalınlıklarının ve sol ventrikül diyastol sonu çapının ölçümleri yapılmalıdır (58). HT hastalarda uzun süreli yüksek basınç yüküne maruz kalmanın en bilinen göstergesi SolVH'dir. Yapılan çalışmalarda hafif HT'de %12, uzun süreli HT'de %30 oranında SolVH tespit edilmiştir (168). Vücut yüzey alanına göre indekslenen SolVK ölçümleri SolVH'yi tanımlar. SolVK'nin hesaplanması ile hipertrofi bulguları bireyselleştirilebilir (59). Konsantrik SolVH, eksantrik SolVH ve konsantrik remodelling parametrelerinin tümü artan KVH insidansını öngörür, bunlardan konsantrik SolVH artan riskin en güçlü habercisidir (60). NDHT hastalarında geceleri de kan basıncı yüksekliği olduğu için daha uzun süre basınç yüküne maruz kaldığından SolVH ve diyastolik disfonksiyon daha sık gözlenir (169). Yapılan birkaç çalışmada NDHT grubunda SolVH sıklığı %36-42 arasında bulunmuştur (170, 171). Açar ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada LV duvar kalınlığı ve kitle indeksi NDHT grubunda bizim çalışmamızdan farklı olarak daha yüksek bulunmuştur (172). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubuna göre DHT ve NDHT gruplarında SolVH anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır. DHT ve NDHT grupları arasında SolVH açısından duvar kalınlıkları benzer ölçülerde çıkmıştır. Ayrıca SVKİ kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bununla birlikte NDHT grubunda farklı olarak SVKİ DHT grubuna göre daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır.

Kalp yetersizliklerinin yaklaşık yarısında sistolik fonksiyonlarda bozulma olmadan diyastolik disfonksiyon ile kalp yetersizliği açıklanabilmektedir. Özellikle ileri yaşlardaki HT bireylerinde daha fazla olmak üzere yaklaşık HT hastalarının dörtte birinde diastolik fonksiyon değişikliklerine rastlanmaktadır (62). Diastolik disfonksiyonun, AF riskini artırdığı, daha sonra oluşacak KY için bir gösterge olduğu, tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olduğu gösterilmiştir (62). Pulse doppler transmitral akım paterni güncel ekokardiyografik önerilere göre diastolik işlev bozukluğunu saptamada kullanılmaktadır (63). Daha önce yapılmış olan çalışmalarda DHT ve NDHT li hastaların her ikisinde de mitral E ve mitral E/A oranının azaldığı gösterilmiştir (171). Bizim çalışmamızda da mitral E dalgası kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. A dalgası ise hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek, mitral E/A değeri de hasta gruplarında kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Chinali ve ark. yapmış olduğu çalışmada SolVH olan hastalarda DZ ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki araştırılmış ve daha uzun deselerasyon zamanının artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu görülmüştür (173). Bizim çalışmamızda da mitral DZ, IVRZ ve MPI değerleri açısından bakıldığında da kontrol grubunda hasta gruplarına göre değerler daha düşük bulunmuştur. PW doppler parametreleri DHT ve NDHT grupları arasında benzer bulunmuştur.

Doku doppler parametrelerinden birisi olan Em velositesi, diyastolik dolum paternlerinin tespiti ve diyastolik dolum basıncının tahmini açısından önemlidir. Am velositesi ise LA fonksiyon ile yakından ilişkilidir. Em velositesindeki azalma, diyastolik fonksiyon bozukluğunun ilk bulgusudur ve bu azalma diyastolik fonksiyon bozukluğunun bütün evrelerinde bulunmaktadır (127, 128). E/Em oranı da LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda çeşitli hasta gruplarında E/Em oranı LV dolum basınçlarının tahmininde kullanılmıştır ve mitral E velositesinin, lateral Em velositesi ile oranlanması ile elde edilen değerlerin ise LV dolum basınçlarının tahmininde daha değerli olduğu ortaya konmuştur (129, 130). Açar ve ark. yapmış olduğu çalışmada E/Em oranı NDHT grubunda DHT'e göre daha yüksek saptanmıştır (172). Bizim çalışmamızda ise LATEm, LATs, SEPEm değerleri kontrol

grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark yoktu. LATAm, SEPAm, SEPS açısından her üç grup arasında da sonuçlar benzer saptandı. Mitral E/Em oranı açısından bakıldığında da kontrol grubunda hasta gruplarına göre değerler daha düşüktür ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Hipertansif hastalarda, LV diyastolik doluşu bozulur ve artmış basınç yüküne sekonder LA dilatasyonu olur. LA boyutu ambulatuvar kan basıncı basıncı ölçümü ve gece ölçülen kan basıncını ortalamasının yüksekliği ile yakından ilişkilidir (119). Yapılan çalışmalarda HT sonucunda LA'nın depolama ve pompa fonksiyonundaki artış, nondipper paterni olan hastalarda daha belirgin olarak ortaya çıkmıştır (120). LA volüm ve LAVİ'nin değerlendirildiği son zamanlarda yayınlanan makalelerde artmış LA volümü olan hastaların normal değerlere sahip hastalara göre daha fazla kardiyovasküler hastalık riskinin olduğunu gösterilmiştir (122). Aydın ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada LAVİ, maksimum LA volüm, minimum LA volüm ve presistolik LA volüm değerleri NDHT ve DHT gruplarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmış fakat NDHT ve DHT grupları arasında farklılık saptanmamıştır (120). Bizim çalışmamızda ise presistolik LAVİ kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Maksimum LAVİ ve minimum LAVİ değerleri de kontrol grubunda hasta grubuna göre daha düşüktü fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştı. Her üç değer için de DHT ve NDHT grupları arasında fark yoktu.

EKG'deki P dalgasının başlangıcından doku doppler ile ölçülen Am dalgası başlangıcına kadar geçen sürenin ölçümü ile hesaplanan atriyal elektromekanik iletinin değerlendirildiği çalışmalarda normal bireylere göre, mitral darlık, skleroderma, paroksizmal AF ve Tip-1 DM'si olan hastalarda inter-AEMG ve intra-AEMG daha uzun olarak bulunmuştur (135, 136, 139). Yapılan çalışmalarda artmış intra ve interatriyal ileti süresinin yeni AF gelişmesi ve nüksünün öngördücüsü olduğu gösterilmiştir (174, 175). Yapılan başka bir çalışmada diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan HT hastalarında AEMG değerlendirilmiş. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda diğer iki gruba göre inter-atriyal PA daha uzun bulunmuş. Sol-atriyal-PA tüm hastalarda kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuş. Sağ-atriyal-PA ise gruplar arasında benzer

bulunmuş. Bizim çalışmamızda da hasta gruplarında kontrol grubuna göre inter-atriyal, sol-atriyal ve sağ-atriyal PA değerleri anlamlı olarak daha uzun bulundu. Ayrıca bu fark DHT ve NDHT grupları arasında da mevcuttu ve NDHT grubunda elektromekanik gecikme süreleri daha uzundu.

LA disfonksiyonunun değerlendirilmesinde strain ve strain rate global kardiyak hareketten etkilenmediği için diğer doku doppler yöntemlerine göre daha iyi sensitivite ve spesifiteye sahiptir. LA rezervuar strain değerinin kateter ablasyonu yapılan hastalarda işlem sonrası başarı ve LA'nın yeniden şekillenmesi açısından prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (176). Benzer bir çalışmada ablasyon öncesi ölçülen LA strain ve strain rate değerleri ne kadar yüksek ise ablasyon sonrası sinüs ritmi idamesinin o kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. Cameli ve ark. atriyal deformasyonu speckle tracking ile değerlendirmiş ve kardiyovasküler olayları öngördürücü etkisi olduğunu saptamışlardır (177). Park ve ark. LA strain ve strain rate'e bakarak atriyal rezervuar ve pompa fonksiyonlarının NDHT hastalarında daha fazla bozulduğunu göstermiştir (178). Yine yapılan başka bir çalışmada da LA global strain ve strain rate değerleri anlamlı olarak NDHT grubunda daha düşük saptanmış (172). Bizim çalışmamızda da buna paralel olarak her iki hasta grubunda strain değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olmak üzere NDHT grubunda her üç strain parametresi de DHT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı.

Günümüzde HT AF için en yaygın ve bağımsız, kontrol edilebilir risk faktörüdür. HT basınç ve volüm yüküne neden olarak LV'yi etkilediği gibi LA'yı da etkilemektedir. LA volümünün artmasıyla atriyal fibrozis ve heterojenite oluşur. Bu durum EKG'de kendisini P max'ta ve PWD'de artışla gösterir. Heterojen ve değişken atriyal elektriksel aktivitenin varlığı atriyal reentry oluşumunu arttırır ve AF'e zemin hazırlar. DHT ve NDHT hastalarında PWD'nin araştırıldığı bir çalışmada P dalga dispersiyonu ile maksimum P dalga süresinin non-dipper HT hastalarında dipper HT hastalarına kıyasla anlamlı olarak arttığı, minimum P dalga süresinin ise anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (179). Yine Ermiş ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada PWD, NDHT grubunda DHT ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (180). Bizim çalışmamızda da Pmin değerleri arasında üç grupta istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak Pmax

ve PWD değerleri DHT ve NDHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca NDHT grubunda da DHT grubuna göre aynı değerler diğer çalışmalara paralel olarak yüksek saptandı.

EKG'deki V1 derivasyonundan hesaplanan P-terminal force değerinin AF, inme, SolVH ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ya da ölüm kompozit son noktaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (163-166). Yakın zamanda yapılmış olan bir çalışmada da P terminal force'un kardiyovasküler hastalıklar ve iskemik kalp hastalığı ve tüm riskler açısından anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (167). Biz de çalışmamızda hesaplaması pratik olmayan PWD'nun yerini alabilecek olan P terminal force ölçümünü de değerlendirdik. Hesaplaması daha pratik olan PTF değeri alışmamızda NDHT grubunda DHT ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Aynı fark DHT ile kontrol grubu arasında mevcuttu. Bu sonuçlar ile PTF'nin PWD yerini alabileceğini ve LA deformasyonu hakkında bilgi verebileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak yaygın bir risk faktörü olan HT, atriyal elektromekanik deformasyon parametrelerinde bozulmalara ve elektrokardiyografik PWD ve PTF değerlerinde yükselmelere sebep olmaktadır. NDHT paternine sahip hastaların bu bozulmalar sonucunda AF gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğunu düşünülebilir. Bu veriler ışığında kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek riske sahip NDHT hastalarında konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerle henüz saptanmamış atriyal deformasyonun speckle tracking strain yöntemi ve PTF ile daha erken dönemde tanınabilmesi mümkün görünmekte ve komplikasyonları en aza indirmek için uygun tedavi gerekliliğinin farkına varılabilmektedir.

Bu sonuçların daha geniş hasta gruplarının alınmış olduğu çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. ÖZET

Dipper ve Non-Dipper Paternine Sahip Hipertansiyon Hastalarında Atriyal Elektromekanik Fonksiyonların, Atriyal Strain ve P Dalga Dispersiyonu, P Terminal Force ile Değerlendirilmesi

Amaç: Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve böbrek yetmezliği gibi hedef organ hasarlarının gelişmesinde major rol oynayan bir risk faktörüdür ve tedavi edilmesi ile koroner arter hastalığı ve inme gibi hastalıkların görülme riskinde azalma olduğu bilinmektedir. AKBT ile HT tanı ve tedavisi ofis ölçümlerine kıyasla daha ön plana çıkmaktadır. AKBT’de gece ve gündüz KB ölçümlerinde NDHT paterni gösteren hastalarda DHT paterni gösterenlere göre daha yüksek oranda serebrovasküler hastalık ve sol ventrikül kütlesi, kardiyovasküler mortalite ve morbiditede artış olduğu gözlenmiştir. Strain (S) ve Strain Rate (SR) bölgesel miyokardiyal fonksiyonların, konvansiyonel EKO parametrelerinde etkilenmenin görülmediği subklinik evrede kantitatif olarak belirlenmesinde fayda sağlamaktadır ve kalp hastalığının teşhis ve takibinde bu teknik artık daha geniş kullanım alanı bulmaktadır. P-terminal force değerinin AF, inme, SolVH ve kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış ya da ölüm kompozit son noktaları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. EKG de pratik olarak hesaplanabilme avantajı mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, hipertansif hastalarda, iki boyutlu speckle tracking ekokardiyografi ve elektrokardiyografi parametreleri kullanarak sol atriyal (LA) miyokardiyal doku diyastolik fonksiyonları üzerine dipper ve nondipper hipertansiyonun etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Ağustos 2015 ile Mayıs 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran fizik muayene, laboratuvar ve konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle tespit edilmiş hedef organ hasarı bulunmayan, ayaktan kan basıncı takibine göre dipper (DHT) ve nondipper (NDHT) olarak gruplandırılmış toplam 72 hasta ve 39 hiçbir hastalığı olmayan kontrol grubu alındı. Kan basıncında gece boyunca en az %10 oranında azalma olmayan hastalar NDHT olarak sınıflandırıldı. Bu hasta ve kontrol gruplarına 2D transtorasik ekokardiyografi yapılarak konvansiyonel

parametreler, pulse dalga doppler ile mitral giriş akımları, doku doppler ile sol ventrikül dolum basınçları, strain görüntüleme ile sol atriyumun global fonksiyonları araştırıldı. Tüm olgulara elektrokardiyografi uygulanarak P dalga dispersiyonu ve P terminal force değerleri hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 111 hastanın yaşları 19 ile 80 arasında olup DHT grubunda 13 kadın (%43,3), 17 erkek (%56,7) olmak üzere toplamda 30 hasta, NDHT grubunda ise 21 kadın (%50) ve 21 erkek (%50) olmak üzere toplam 42 hasta bulunaktaydı. Kontrol grubu ise 14 kadın (%35,9), 25 erkek (%64,1) sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Her iki hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında boy ve cinsiyet ve sigara kullanım sıklığı arasında fark yoktu. DHT ile NDHT grupları arasında yaş farkı yoktu ($55,33 \pm 10,58$ ile $57,38 \pm 10,9$) ve kontrol grubu daha genç hastalardan oluşmaktaydı ($34,44 \pm 10,4$). Kontrol grubunda kilo, VKİ, VYA değerleri DHT ve NDHT gruplarına kıyasla daha düşük saptandı ancak DHT ile NDHT grupları arasında fark yoktu (kontrol ve hasta grupları arasında $p < 0,05$). Kalp hızı her üç grupta da benzerdi ancak SKB ve DKB ölçümleri DHT ve NDHT gruplarında daha yüksek saptanmıştı. Kontrol grubunda ise muayenede ölçülen sistolik ve diyastolik kan basınçları hasta gruplarına göre anlamlı olarak düşüktü (kontrol grubu: $117,3 \pm 7,6$ / $70,5 \pm 6,7$ mmHg, DHT grubu: $138,0 \pm 19,9$ / $84,3 \pm 12,3$ mmHg, NDHT grubu: $137,9 \pm 15,9$ / $84,0 \pm 11,6$ mmHg). DHT ve NDHT gruplarında HT hastalığına sahip olma süresi benzerdi. Kontrol grubunda, hasta gruplarına göre Ao, LA, IVS, PwD ve sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) ortalama ölçüm değerleri daha düşük saptandı ($p < 0,05$). Her üç grup arasında erken diyastolik mitral akım hızı (mitral E) açısından anlamlı fark yoktu, geç diyastolik mitral akım hızı (mitral A) kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,05$). Mitral E/A oranı ise kontrol grubunda hasta gruplarına göre daha yüksek saptandı. Mitral A ve Mitral E/A oranı değerleri DHT ve NDHT gruplarında benzer saptandı. Doku doppler parametrelerinden mitral lateral e (LATEm), mitral lateral s (LATS), mitral septal e (SEPEm) değerleri kontrol grubunda her iki hasta grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0,05$) ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark yoktu. Mitral lateral a (LATAm), mitral septal a (SEPA), mitral septal s (SEPS) her üç grup arasında da benzer

saptandı. Mitral deselerasyon zamanı (DZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVRZ) ve miyokard performans indeksi (MPI), Mitral E/e oranı kontrol grubunda hasta gruplarına göre değerler daha düşüktü ($p<0,05$) ancak DHT ve NDHT grupları arasında anlamlı fark yoktu. NDHT grubunda elektromekanik gecikme süreleri anlamlı olarak DHT ve kontrol grubuna göre daha uzundu (NDHT grubu: inter-atriyal PA: $32,8\pm 8,4$ msn, sol atriyal PA: $19,3\pm 7,1$ msn, sağ atriyal PA: $13,5\pm 5,9$ msn; DHT grubu: inter-atriyal PA: $25,2\pm 7,1$ msn, sol atriyal PA: $14,9\pm 6,3$ msn, sağ atriyal PA: $10,3\pm 4,4$ msn, $p<0,05$). DHT grubunda da aynı şekilde elektromekanik gecikme süreleri anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha uzun saptandı (kontrol grubu: inter-atriyal PA: $15,9\pm 6,9$ msn, sol atriyal PA: $9,2\pm 5,6$ msn ve sağ atriyal PA: $6,7\pm 2,3$ msn, $p<0,05$). LA presistolik volüm indeksi kontrol grubunda hasta gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ancak DHT ve NDHT grupları arasında fark yoktu (sırasıyla: LAVİpreP: $11,08\pm 2,93$ cm³/ml, $15,51\pm 5,83$ cm³/ml, $16,38\pm 6,51$ cm³/ml). DHT ve NDHT grupları arasında LAVİ açısından fark saptanmadı. Her iki hasta grubunda strain değerleri kontrol grubuna göre daha düşük olmak üzere NDHT grubunda her üç strain parametresi de DHT grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p<0,05$). Pmin değerleri arasında üç grupta da istatistiksel olarak fark bulunmadı ancak Pmax, PWD ve PTF değerleri DHT ve NDHT grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Ayrıca NDHT grubunda da DHT grubuna göre aynı değerler anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Özellikle NDHT paterni, DHT paternine oranla hipertansif hastalarda atriyal elektromekanik deformasyon parametrelerinde daha fazla bozulmalara ve bunun sonucunda da atriyal olumsuz yeniden şekillenmeye sebep olmaktadır. Bu sonuçların daha geniş hasta gruplarının alınmış olduğu yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Hipertansiyon, dipper, nondipper, iki boyutlu longitudinal strain, P dalga dispersiyonu, P terminal force.

7. ABSTRACT

Evaluation of Atrial Electromechanic Functions in Dipper and Non-Dipper Hypertension Patients With Atrial Strain, P Wave Dispersion and P Terminal Force

Background: Hypertension (HT) is a risk factor in the development of end-organ damage such as cardiovascular, cerebrovascular and renal disease. It is known treatment of hypertension is associated with the reduction in the risk of occurrence of these diseases. ABPM is preferable to office blood pressure measurement for diagnosis and treatment of HT. Patients with NDHT pattern in ABPM have higher rate of cerebrovascular disease, left ventricular mass, cardiovascular morbidity and mortality. Strain (S) and Strain Rate (SR) are useful in quantitative determination of regional myocardial function at subclinical stage before observed affecting the conventional ECHO parameters. Diagnosis and management of heart disease in these techniques are now finding wider areas. P terminal force has been shown to be associated with AF, stroke, LVH and the composite end point of death or hospitalization due to the heart failure. The aim of this study is to investigate the effect of DHT and NDHT pattern on the LA myocardial diastolic function in hypertensive patients by two-dimensional speckle tracking echocardiography and ECG parameters.

Materials and Methods: Between August 2015 and May 2016, 72 hypertensive patients and 39 no non-disease control group admitted to Akdeniz University Medicine Faculty Department of Cardiology were included in this study. Patients with HT have been established with do not have target organ damage detected by physical examination, laboratory and conventional imaging methods. Patients were grouped by the blood pressure monitoring as dipping (DHT) and nondipping (DHT). Patients who are not at least 10% reduction in blood pressure overnight, was classified as NDHT. We investigate conventional echocardiographic parameters by using 2D echocardiography, mitral input current with pulsed wave Doppler, left ventricular filling pressures by Tissue Doppler, global function of the left atrium by strain imaging in these patients and control

group. P wave dispersion and P terminal force value were calculated by applying electrocardiogram in all participants.

Results: Totally, 111 participants aged with 19 to 80 enrolled in the study. In DHT group had 30 participants (13 female (43.3%), 17 male (56.7%)), in NDHT group had 42 participants (21 male (50%) and 21 female (50%)). In control group had 14 female (%35,9), 25 male (%64,1) participants. Both patient groups compared with control group there were no differences with height, gender and smoking prevalence. There was no difference between the age in groups of DHT and NDHT ($55,33 \pm 10,58$ vs. $57,38 \pm 10,9$) and the control group consisted of younger patients ($34,44 \pm 10,4$). In the control group, weight, BMI, BSA values were lower compared to DHT and NDHT groups, but there was no difference between DHT and NDHT groups. Heart rate was similar in all three groups but SBP and DBP measurements were significantly greater in DHT and NDHT groups (control group: $117,3 \pm 7,6$ / $70,5 \pm 6,7$ mmHg, DHT group: $138,0 \pm 19,9$ / $84,3 \pm 12,3$ mmHg, NDHT group: $137,9 \pm 15,9$ / $84,0 \pm 11,6$ mmHg). DHT and NDHT groups were similar in duration to have HT disease. The SBP and DBP values were significantly lower in the control group than the patient groups during examinations (control group: $117,3 \pm 7,6$ / $70,5 \pm 6,7$ mmHg, DHT group: $138,0 \pm 19,9$ / $84,3 \pm 12,3$ mmHg, NDHT group: $137,9 \pm 15,9$ / $84,0 \pm 11,6$ mmHg). In the control group, Ao, LA, IVS, PwD and left ventricular mass index (LVMI) were lower than patient groups ($p < 0,05$). There was no significant difference in early diastolic mitral flow velocity between three groups (mitral E) and late diastolic mitral flow velocity (mitral A) was significantly lower in control group ($p < 0,05$). Mitral E/A ratio was higher in the control group. Mitral A and Mitral E/A ratio were similar in DHT and NDHT groups. Mitral lateral e (LATEm), mitral lateral s (LATS), mitral septal e (SEPEm) values were significantly higher in control group than both patient groups ($p < 0,05$). Mitral lateral a (LATAm), mitral septal a (SEPAm), mitral septal s (SEPS) values were similar in all of three groups. Mitral deceleration time (DT), isovolumetric relaxation time (IVRT) and myocardial performance index (MPI), Mitral E/Em ratio were lower in control group ($p < 0,05$) but there was no difference between DHT and NDHT groups. Electromechanical delay times were significantly higher in NDHT patients

according to DHT patients and control group (NDHT group: inter-atrial PA: $32,8 \pm 8,4$ msn, intra left atrial PA: $19,3 \pm 7,1$ msn, intra right atrial PA: $13,5 \pm 5,9$ msn; DHT group: inter-atrial PA: $25,2 \pm 7,1$ msn, left atrial PA: $14,9 \pm 6,3$ msn, right atrial PA: $10,3 \pm 4,4$ msn, $p < 0,05$). Similarly, in DHT group electromechanical delay times were significantly higher than control group (control-group: inter-atrial PA: $15,9 \pm 6,9$ msn, left atrial PA: $9,2 \pm 5,6$ msn ve right atrial PA: $6,7 \pm 2,3$ msn, $p < 0,05$). In control group LA presystolic volume index was lower than patient groups, on the other hand there was no difference between DHT and NDHT groups (respectively: LAVIpreP: $11,08 \pm 2,93$ cm³/ml, $15,51 \pm 5,83$ cm³/ml, $16,38 \pm 6,51$ cm³/ml). In terms of LAVI, there was no difference between DHT and NDHT groups. In both patient groups strain rates were lower than control group and in NDHT patients, all three strain parameters were significantly lower than DHT and control groups ($p < 0,05$). There was no significant differences about Pmin value between all groups, in contrast patient groups have higher Pmax, PWD and PTF values than control group. Also in NDHT group same values were higher than DHT group ($p < 0,05$).

Conclusion: Hypertensive patients with NDHT pattern lead further deterioration in atrial electromechanical deformation parameters compared with DHT patients. As a result, NDHT pattern also causes adverse atrial remodeling. We believe that further studies are warranted to demonstrate the long-term prognostic significance of these findings.

Key words: Hypertension, dipper, non-dipper, two-dimensional longitudinal strain, P wave dispersion, P terminal force

8. KAYNAKLAR

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. JAMA 2003; 289: 2560-72. Epub 2003 May 14.
2. Comroe JH. Exploring the Heart: Discoveries in Heart Disease and High Blood Pressure, New York, Norton 1983.
3. Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: A cooperative study. JAMA 1977; 237: 255-61.
4. The 1980 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1980; 140: 1280-5.
5. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI). Arch Intern Med 1997; 157: 2413-46.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 287: 1003-10.
7. NICE clinical guideline 127 Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults Issue date: August 2011.
8. 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 Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34: 2159–219.
9. Weber MA, Schiffrin EL, White WB, Mann S, Lindholm LH, Kenerson JG, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich) 2014; 16: 14–26.
10. World Health Organization. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. World Health Day 2013.

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Racial/Ethnic disparities in prevalence, treatment and control of hypertension - United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 7-9.
12. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289(18): 2363-9.
13. Altun B, Arici M, Nergizoğlu G, Derici U, Karatan O, Turgan C, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-23.
14. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U, et al. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens* 2010; 28: 240-4.
15. Sengul S, Erdem Y, Akpolat T, Derici U, Sindel S, Karatan O, et al. Controlling hypertension in Turkey: not a hopeless dream. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3: 326-31.
16. Onusko E. Diagnosing Secondary Hypertension. *Am Fam Physician* 2003; 67: 67-74.
17. Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL. Çeviren: Ö. Kozan Hipertansiyon temelleri ve uygulama I. Baskı 2009; Bölüm 2: 15-22.
18. Perkovic V, Huxley R, Wu Y, Prabhakaran D, MacMahon S. The burden of blood pressure-related disease: a neglected priority for global health. *Hypertension* 2007; 50(6): 991-7. Epub 2007 Oct 22.
19. Mayet J, Hughes A. Cardiac and vascular pathophysiology in hypertension. *Heart* 2003; 89: 1104-9.
20. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation* 2000; 25; 101(3): 329-35.
21. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension* 2001; 37: 350-6.
22. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, et al. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension* 1995; 26: 919-24.
23. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545-56.
24. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.

25. Babalık E. Hipertansiyon patofizyolojisi. Klinik Gelişim 2005; 18: 25-32.
26. Alexander BT. Fetal programming of hypertension. AJP - Regu Physiol January 2006; 290(1): 1-10.
27. Law CM, Shiell AW, Newsome CA, Syddall HE, Shinebourne EA, Fayers PM et al. Fetal, Infant, and Childhood Growth and Adult Blood Pressure A Longitudinal Study From Birth to 22 Years of Age. Circulation 2002; 105: 1088-92.
28. Brenner BM, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the etiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Dis 1994; 23: 171-5.
29. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights J Hypertens 2008; 26: 381-91.
30. Braunwald's Heart disease international 8th edition 2008; 40: 1027-47.
31. DiBona GF. Hypertension Highlights The Sympathetic Nervous System and Hypertension Recent Developments. Hypertension 2004; 43: 147-50
32. Esler M, Lambert G, Jennings G. Regional norepinephrine turnover in human hypertension. Clin Exp Hypertens 1989; 11: 75-89.
33. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex Control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. Hypertension 1998; 31: 68-72.
34. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, Turri C, Bolla GB, Mancia G. Adrenergic and reflex abnormalities in obesity-related hypertension. Hypertension 2000; 36: 538-42.
35. Barba G, Cappuccio FP, Russo L, Stinga F, Iacone R, Strazzullo P. Renal function and blood pressure response to dietary salt restriction in normotensive men. Hypertension 1996; 27: 1160-4.
36. Geleijnse JM, Witteman JCM, Den Breeijen JH, Hofman A, de Jong PTVM, Pols HAP, et al. Dietary electrolyte and intake and blood pressure in older subjects: the Rotterdam Study. J Hypertens 1996; 14: 737-41.
37. Guild SJ, McBryde FD, Malpas SC, Barrett CJ. High dietary salt and angiotensin II chronically increase renal sympathetic nerve activity: a direct telemetric study. Hypertension 2012; 59: 614-20.
38. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. Hypertension 2009; 54: 475-81.

39. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012; 25: 1–15.
40. He FJ, MacGregor GA. How far should salt intake be reduced? *Hypertension* 2003; 42: 1093–99.
41. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 590–9.
42. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885–8.
43. Baron AD, Brechtel-Hook G, Johnson A, Hardin D. Skeletal muscle blood flow. A possible link between insulin resistance and blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 129-35.
44. Hausberg M, Hoffman RP, Somers VK, Sinkey CA, Mark AL, Anderson EA. Contrasting autonomic and hemodynamic effects of insulin in healthy elderly versus young subjects. *Hypertension* 1997; 29: 700-5.
45. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams&Wilkins 1994; 47-108.
46. Kaplan NM. Primary hypertension: pathogenesis. *Kaplan's Clinical Hypertension*; 10th ed; Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2010; 73-4.
47. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J Hypertens* 1988; 6(10): 763-77.
48. Puddu P, Puddu GM, Zaca F, Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol* 2000; 55: 221-32.
49. Campanini B. The World Health Report: Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, World Health Organization 2002.
50. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121–58.

51. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27(4): 702-6.
52. De Zeeuw D. Albuminuria: a target for treatment of type 2 diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 2007; 27(2): 172-81.
53. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
54. 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: 1786–93.
55. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, et al. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J* 2009; 30: 2969–77c.
56. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, Bax J, Hylek E, Kaab S, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: Emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost* 2011; 106: 1012–9.
57. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2006; 97(7): 959-63.
58. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20: 1307–14.
59. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
60. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Bonzi B, Painsi A, Viola S, et al. Left ventricular concentric geometry during treatment diversely affects cardiovascular prognosis in hypertensive patients. *Hypertension* 2004; 43: 731–8.
61. 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: 317–27.

62. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic JAMA 2003; 289: 194–202.
63. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 165–93.
64. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 79–108.
65. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2357–63.
66. Galderisi M, Lomoriello VS, Santoro A, Esposito R, Olibet M, Raia R, et al. Differences of myocardial systolic deformation and correlates of diastolic function in competitive rowers and young hypertensives: a speckle-tracking echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 1190–8.
67. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432–7.
68. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106: 2422–7.
69. Peters SA, den Ruijter HM, Bots ML, Moons KG. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. Heart 2012; 98: 177–84.
70. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Eur Heart J 2006; 27: 2588–605.
71. Feringa HH, Bax JJ, van Waning VH, Boersma E, Elhendy A, Schouten O, et al. The longterm prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index. Arch Intern Med 2006; 166: 529–35.
72. De Buyzere ML, Clement DL. Management of hypertension in peripheral arterial disease. Prog Cardiovasc Dis 2008; 50: 238–63.

73. Park JB, Schiffrin EL. Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 921–30.
74. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002; 106: 3037–43.
75. Versari D, Daghini E, Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care* 2009; 32(Suppl 2): 314–21.
76. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–83.
77. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
78. Parving HH. Initiation and progression of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1996; 335: 1682–3.
79. Ruilope LM, Rodicio JL. Clinical relevance of proteinuria and microalbuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 962–7.
80. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, Heine RJ, Nijpels G, Dekker JM, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617–24.
81. Bigazzi R, Bianchi S, Baldari D, Campese VM. Microalbuminuria predicts cardiovascular events and renal insufficiency in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16: 1325–33.
82. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966; 195: 335–8.
83. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)* 1950; 85: 727–50.
84. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351: 2310–7.

85. Sairenchi T, Iso H, Yamagishi K, Irie F, Okubo Y, Gunji J, et al. Mild retinopathy is a risk factor for cardiovascular mortality in Japanese with and without hypertension: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2011; 124: 2502–11.
86. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24: 1267–73.
87. Longstreth WT, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1996; 27: 1274–82.
88. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229–36.
89. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141–5.
90. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 905–14.
91. 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.
92. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, Zanchetti A, Weber MA, McInnes GT, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109: 685–92.
93. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self-blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697–701.
94. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013.
95. 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: 264–9.

96. Fagard R, Brguljan J, Thijs L, Staessen J. Prediction of the actual awake and asleep blood pressures by various methods of 24 h pressure analysis. *J Hypertens* 1996; 14: 557–63.
97. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation. *J Hypertens* 1998; 16: 733–8.
98. Stenehjem AE, Os I. Reproducibility of blood pressure variability, white-coat effect and dipping pattern in untreated, uncomplicated and newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press* 2004; 13: 214–24.
99. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008; 26: 1919–27.
100. 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: 1289–99.
101. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46: 156–61.
102. Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2008; 26: 1290–9.
103. Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S, Chiodini P, Bellizzi V, Nappi F, et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1090–8.
104. Sierra A, Banegas JR, Segura J, Gorostidi M, Ruilope LM. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J Hypertens* 2012; 30: 713–9.
105. 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.
106. 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: 645–53.

107. Imai Y, Ohkubo T, Sakuma M, Tsuji II, Satoh H, Nagai K, et al. Predictive power of screening blood pressure, ambulatory blood pressure and blood pressure measured at home for overall and cardiovascular mortality: a prospective observation in a cohort from Ohasama, northern Japan. *Blood Press Monit* 1996; 1: 251-4.
108. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996; 27: 130-5.
109. Stergiou GS, Nasothimiou EG. Hypertension: Does home telemonitoring improve hypertension management? *Nature Rev Nephrol* 2011; 7: 493-5.
110. 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: 2193-8.
111. 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: 846-53.
112. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; 24: 52-8.
113. Sega R, Trocino G, Lanzarotti A, Carugo S, Cesana G, Schiavina R, et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory, or home hypertension: Data from the general population (Pressione Arteriose Monitorate E Loro Associazioni [PAMELA] Study). *Circulation* 2001; 104: 1385-92.
114. Mancia G, Bombelli M, Facchetti R, Madotto F, Quarti-Trevano F, Polo Friz H, et al. Long-term risk of sustained hypertension in white-coat or masked hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 226-32.
115. Bobrie G, Clerson P, Menard J, Postel-Vinay N, Chatellier G, Plouin PF. Masked hypertension: a systematic review. *J Hypertens* 2008; 26: 1715-25.
116. Wijkman M, Lanne T, Engvall J, Lindstrom T, Ostgren CJ, Nystrom FH. Masked nocturnal hypertension: a novel marker of risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 1258-64.
117. Weyman AE. Principles and practice of echocardiography 2nd. Ed. Philadelphia: Lea&Febiger 1994; 471-8.
118. Erol Ç, Özkan M. Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri, MN Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı 1. baskı 2007; 14; 185-91.

119. Galderesi M, Petrocelli A, Fakher A, Izzo A, Alfieri A, de Divitiis O. Influence of night-time blood pressure on left atrial size in uncomplicated arterial systems hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10: 836-42.
120. Aydın M, Özeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effect of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol* 2004; 96: 419-24.
121. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Evans JC, Benjamin EJ. Distribution and categorization of echocardiographic measurements in relation to reference limits: the Framingham heart study; formulation of a height- and sex-specific classification and its prospective validation. *Circulation* 1997; 96: 1863-73.
122. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-63.
123. Wang Y, Gutman JM, Heilbron D, Wahr D, Schiller NB. Atrial volume in a normal adult population by two-dimensional echocardiography. *Chest* 1984; 86: 595-601.
124. Jae K. OH, James B. Seward, A. Jamil Tajik. *The Echo Manual*. Lippincott Williams & Wilkins-a Wolters Kluwer Business 2006.
125. Powell PD, Espinosa RE, Yu C-H, Oh JK. Tissue doppler imaging, Strain imaging and dyssynchrony assessment. *The Echo Manual* 2006.
126. Nagueh S, Sun H, Kopelen H. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37: 278-85.
127. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30: 474-80.
128. Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler tissue reliably predicts left atrial systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2004; 17: 353-60.
129. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1664-9.

130. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol* 2003; 91: 780-4.
131. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(2): 107-33.
132. Gutierrez C, Blanchard DG. Diastolic Heart Failure: Challenges of Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 2609-17.
133. Wang K, Xiao HB, Fujimoto S, Gibson DG. Atrial electromechanical sequence in normal subjects and patients with DDD pacemakers. *Heart* 1995; 74: 403-7.
134. Barletta G, Del Bene R, Fantini F. The normal sequence of right and left atrial conduction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2001; 6: 222-8.
135. Rein A, O'Donnell CP, Colan SD, Marx GR. Tissue velocity Doppler assessment of atrial and ventricular electromechanical coupling and atrioventricular time intervals in normal subjects. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1347-50.
136. Deniz A, Yavuz B, Ciftci O, Sahiner ML, Aytemir K, Tokgozoglu L, et al. Left atrial conduction time detected by tissue Doppler imaging increases in paroxysmal atrial fibrillation patients. *Clinical Cardiology* 2006; 29(suppl.): III-27.
137. Özer N, Yavuz B, Can I, Atalar E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. Doppler tissue evaluation of intra-atrial and interatrial electromechanical delay and comparison with P-wave dispersion in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 945-8.
138. Omi W, Nagai H, Takamura M, Okura S, Okajima M, Furusho H, et al. Doppler tissue analysis of atrial electromechanical coupling in paroxysmal atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(1): 39-44.
139. Acar G, Akcay A, Sokmen A, Ozkaya M, Guler E, Sokmen G, et al. Assessment of Atrial Electromechanical Delay, Diastolic Functions, and Left Atrial Mechanical Functions in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2009; 6(22): 732-8.
140. Voight JU, Flachskampf EA. Strain and Strain rate, New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol* 2004; 93: 249-58.
141. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound:

- principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154–70.
142. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real-time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 1013–9.
143. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME, Abraham TP, Seward JB, Belohlavek M. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1011–21.
144. Dağdeviren B. Strain görüntüleme. Erol Ç, Özkan M, et al. *Klinik Ekokardiyografi ve Diğer Görüntüleme Yöntemleri* 2007; 71-94.
145. Nihoyannopoulos P, Kisslo J, Khraiche D, Pellerin D. Chapter 5 Tissue Doppler, Doppler Strain, and Non-Doppler Strain: Tips, Limitations, and Applications. *Echocardiography* 2009.
146. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 351–69.
147. Mor-Avi V. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography *European Journal of Echocardiography* 2011; 12: 167–205.
148. Aksakal E, Sevimli S, Gürlertop HY. Assessment of the left atrial longitudinal myocardial function by the strain and strain rate echocardiography in patients with rheumatic mitral stenosis. *Turk J Med Sci* 2011; 41: 965-74.
149. Altekin E. Assessment of left atrial dysfunction in obstructive sleep apnea patients with the two dimensional speckle-tracking echocardiography. *Clinical Research in Cardiology* 2012; 101(6): 403-13.
150. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* 1998; 135: 733-8.
151. Köse S, Aytemir K, Sade E, Can I, Ozer N, Amasyali B, et al. Detection of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P-wave dispersion. *Clin Cardiol* 2003; 26: 431-4.

152. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Camanini C, Valzania C, Corazza I, et al. P wave dispersion and short-term vs. late atrial fibrillation recurrences after cardioversion. *Int J Cardiol* 2005; 101: 355-61.
153. Dilaveris PE. Detection of hypertensive patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by computer-assisted P wave analysis. *J Hypertens* 1999; 17: 1463-70.
154. Tufek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel E, Ozcan M, Guven O, et al. Effect of left atrial size and function on P-wave dispersion: a study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clin Cardiol* 2001; 24: 676-80.
155. Senen K, Turhan H, Riza Erbay A, Basar N, Saatci Yasar A, Sahin O, et al. P-wave duration and P-wave dispersion in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 567-9.
156. Cheema AN, Ahmed MW, Kadish AH, Goldberger JJ. Effects of autonomic stimulation and blockade on signal-averaged P wave duration. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 497-502.
157. Dogan A, Ozaydin M, Nazlı C, Ergene O. Impaired LV relaxation affect P wave dispersion *ANE* 2003; 8: 189-93.
158. Yazici M, Ozdemir K, Altunkeser B. The Effect of Diabetes Mellitus on the P-Wave Dispersion. *Circ J* 2007; 71: 880-3.
159. Aro AL, Anttonen O, Kerola T, Junttila MJ, Tikkanen JT, Rissanen HA, et al. Prognostic significance of prolonged PR interval in the general population. *Eur Heart J* 2014; 35(2): 123-9.
160. Cheng S, Keyes MJ, Larson MG, McCabe EL, Newton-Cheh C, Levy D, et al. Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA* 2009; 24; 301(24): 2571-7.
161. Magnani JW, Gorodeski EZ, Johnson VM, Sullivan LM, Hamburg NM, Benjamin EJ, et al. P wave duration is associated with cardiovascular and all-cause mortality outcomes: the National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm* 2011; 8(1): 93-100.
162. Li Y, Shah AJ, Soliman EZ. Effect of electrocardiographic P-wave axis on mortality. *Am J Cardiol* 2014; 15; 113(2): 372-6.
163. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang ZM, Goff DC, et al. Ethnic distribution of ECG predictors of atrial fibrillation and its impact on understanding the ethnic distribution of ischemic stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2009; 40(4): 1204-11.

164. Kohsaka S, Sciacca RR, Sugioka K, Sacco RL, Homma S, Di Tullio MR. Electrocardiographic left atrial abnormalities and risk of ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36(11): 2481-3.
165. Liu G, Tamura A, Torigoe K, Kawano Y, Shinozaki K, Kotoku M, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in prior myocardial infarction. *Heart Vessels* 2012; 1-6.
166. Romhilt DW, Estes EH Jr. A point-score system for the ECG diagnosis of left ventricular hypertrophy. *American Heart Journal* 1968; 75(6): 752-8.
167. Tereshchenko LG, Shah AJ, Li Y, Soliman EZ. Electrocardiographic deep terminal negativity of the P wave in V1 and risk of mortality: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25(11): 1242-8.
168. Laufer E, Jennings GL, Korner PI, Dewar E. Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1989; 13: 151-62.
169. Kuwajima I, Suzuki Y, Shimosawa T, Kanemaru A, Hoshino S, Kuramoto K. Diminished nocturnal decline in blood pressure in elderly hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1992; 123: 1307-11.
170. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, et al. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002; 89: 1193-6.
171. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, Guida L, Palmieri V, Gaeta I, et al. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1352-7.
172. Açar G, Bulut M, Arslan K, Alizade E, Ozkan B, Alici G, Tanboga IH, et al. Comparison of left atrial mechanical function in nondipper versus dipper hypertensive patients: a speckle tracking study. *Echocardiography* 2013; 30(2): 164-70.
173. Chinali M, Aurigemma GP, de Simone G, Mishra RK, Gerds E, Wachtell K, et al. Mitral E wave deceleration time to peak E velocity ratio and cardiovascular outcome in hypertensive patients during antihypertensive treatment. *Am J Cardiol* 2009; 15; 104(8): 1098-104.
174. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y, Morishita S, Shinohara H, Tamura Y. Interatrial dyssynchrony on tissue Doppler imaging predicts progression to chronic atrial fibrillation in patients with nonvalvular paroxysmal atrial fibrillation. *Heart* 2009; 95(12): 988-93.

175. De Vos CB, Weijs B, Crijns HJ, Cheriex EC, Palmans A, Habets J, et al. Atrial tissue Doppler imaging for prediction of new-onset atrial fibrillation. *Heart* 2009; 95(10): 835-40.
176. Tops LF, Delgado V, Bertini M, Marsan NA, Den Uijl DW, Trines SA, et al. Left atrial strain predicts reverse remodeling after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2011; 18; 57: 324-31.
177. Cameli M, Lisi M, Focardi M, Reccia R, Natali BM, Sparla S, et al. Left atrial deformation analysis by speckle tracking echocardiography for prediction of cardiovascular outcomes. *Am J Cardiol* 2012; 110: 264–9.
178. Park CS, An GH, Kim YW, Park YJ, Kim MJ, Cho EJ, et al: Evaluation of the relationship between circadian blood pressure variation and left atrial function using strain imaging. *J Cardiovasc Ultrasound* 2011; 19: 183–191.
179. Tosu AR, Demir Ş, Kaya Y, Selçuk M, Akdağ S, Işık T, et al. Association of P wave dispersion and left ventricular diastolic dysfunction in non-dipper and dipper hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg* 2014; 14(3): 251-5.
180. Ermis N, Acikgoz N, Cuglan B, Cansel M, Yagmur J, Tasolar H, Barutcu I, et al. Comparison of atrial electromechanical coupling interval and P-wave dispersion in nondipper versus dipper hypertensive subjects. *Blood Press* 2011; 20(1): 60-6.