



T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**HİPERTANSİF HASTALARDA, TEDAVİYE DİRENÇLİ
KAN BASINCI YÜKSEKLİĞİ İLE AORTUN
ELASTİKİYET ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ
UZMANLIK TEZİ**

Dr. M. TÜRKER PABUCCU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. NEZİHİ BARIŞ

İZMİR-2010

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ,Doç. Dr. Nezihi BARIŞ, Doç. Dr. Dayimi KAYA ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman olmuş arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım Doç.Dr. Nezihi Barış'a, çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e ve tezin yazım aşamasında katkılarından dolayı tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tüm hayat boyu olduğu gibi asistanlığım süresince de bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. M. Türker Pabuccu

İZMİR - 2010

İÇİNDEKİLER:

	Sayfa
1. GENEL BİLGİLER	1
A. DİRENÇLİ HİPERTANSİYON.....	1
A.1. Dirençli hipertansiyon tanımı	1
A.2. Dirençli hipertansiyon prevalansı	1
A.3. Yalancı dirençli hipertansiyon.....	2
A.4. Dirençli hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan faktörler	3
A.5. Dirençli hipertansiyonun sekonder sebepleri.....	6
A.6. Dirençli hipertansiyonda tedavi yaklaşımları	8
B. ARTERYEL STİFFNESS	13
B.1. Arteryal stiffness tanımı ve patofizyolojisi	13
B.2. Arteryal stiffnessın değerlendirilmesi.....	15
B.2.1. Aortik strain ve aortik distensibilite	16
B.2.2. Nabız dalga hızı	17
B.2.3. Augmentasyon indeksi	21
B.3. Hipertansiyon ve arteryal stiffness	21
C. SOL VENTRİKÜL DİASTOLİK DİSFONKSİYONU VE SOL ATRİAL VOLUM İNDEKSİ	23
C.1. Diastol ve diastolik disfonksiyon	23
C.2. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi.....	23
C.3. Sol atriyal volüm indeksi.....	25

2. AMAÇ	27
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ	49
7. ÖZET	50
9. SUMMARY	52
8. KAYNAKLAR	54

GİRİŞ:

1 - GENEL BİLGİLER:

A- DİRENÇLİ HİPERTANSİYON:

A.1 - Dirençli hipertansiyon tanımı:

En önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan hipertansiyon tüm dünyada erişkinlerin % 20'sinde görülmektedir (1). TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizdeki hipertansiyon prevalansı ise % 33.7 dir (2). Hipertansiyon koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği ve periferik vasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Gerek hipertansiyon ve tedavisi, gerek neden olduğu komplikasyonlar ve tedavileri sağlık harcamalarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Bu nedenle hipertansif hastalarda tansiyonun regülasyonu her geçen gün daha da önemli bir hal almaktadır. Hipertansiyonu olan hastaların büyük bölümü bir veya iki ilaca cevap verir ancak bazı hastalarda yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte uygun ilaç seçimi hipertansiyonun regülasyonunda yeterli olmamaktadır. Hipertansiyon tedavisinde karşılaşılan en büyük sorunlardan biri de tedaviye dirençtir.

Dirençli hipertansiyon tanımı üzerinde tam bir fikir birliği olmamasına rağmen; JNC-7 de (Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure) tüm yaş gruplarında, biri diüretik olmak şartıyla farklı 3 antihipertansif ilaç kullanılmasına rağmen kan basıncının 140/90 mmHg'nin altına düşürülememesi olarak tanımlanır (3). Yeterli doz ve uygun kombinasyonlarla hastaların çoğunda istenen kan basıncı değerlerine ulaşılmaktadır. Bu yüzden her yüksek kan basıncı vakası dirençli hipertansiyon olarak kabul edilmemelidir. İlaç tedavisi en az üç farklı antihipertansif ilacı içermelidir. Bu ilaç gruplarından biri böbrek fonksiyon durumuna uygun diüretik olmalıdır. İlaçlar maksimum veya tolere edilebilen dozlarda ve sürede kullanılmalıdır.

A.2 - Dirençli hipertansiyon prevalansı:

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması (Prevalence, awareness and treatment of hypertension in Trkey-PATENT) verileri incelenecek olursa, ülkemizde hipertansiyon kontrol oranı, tüm hipertansiflerde % 8.1, antihipertansif tedavi alanlarda ise % 20.7'dir (4).

Yine ülkemizde yapılan bir diğer çalışma olan METSAR çalışmasında yetişkinlerde hipertansiyon prevalansı % 41,7 iken tedavi ile kan basıncı kontrolü oranı sadece % 6'dır (5).

Çok çeşitli katılımcının mevcut olduğu (% 47 kadın, % 35 Afrikalı-Amerikalı, % 19 İspanyol ve % 36 diyabetik) ve 33000 in üzerinde hasta ile yapılan ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) çalışması tamamlandığında katılanların % 27'si 3 veya daha fazla ilaç kullanmaktaydı (6,7). Aslında bu yüzde genel populasyon yüzdesinden daha az olabilir, çünkü ALLHAT çalışmasına tansiyonu <160/90 mmHg tutmak için 2 ve üstü ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemişti. LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension) çalışmasında sol ventrikül hipertrofisi olan hipertansif hastaların %26'sından daha azında kan basıncı kontrolü sağlandığı görülmüştür (8). Kan basıncı kontrolünün zor sağlandığı kronik böbrek hastalığı olan hastaların incelendiği AASK (American Study of Kidney Disease and Hypertension) çalışmasında dirençli hipertansiyon prevalansı % 40 olarak bulunmuştur. Framingham (Framingham Heart Study) çalışmasında uygun tedaviye rağmen hastaların sadece % 48'inde, NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında hastaların % 53'ünde kan basıncı <140/90 mmHg'in altına indirilebilmiştir (3).

Dirençli hipertansiyonlu hastalarda, kan basıncı kontrolünü bozan en önemli faktör yaştır. Yaş arttıkça kan basıncı kontrolü zorlaşmaktadır. İkinci en önemli faktör sol ventrikül hipertrofisi ve kilodur (vücut kitle indeksi (VKI) >30 kg/m²). En kuvvetli tedaviye direnç belirteci kreatinin>1.5 mg/dl olarak tanımlanan kronik böbrek hastalığıdır. Yüksek bazal kan basıncı, diyetle fazla tuz alımı, diabetes mellitus (DM), siyah ırk, kadın cinsiyet kan basıncı kontrolünü zorlaştıran faktörler arasındadır (9).

A.3 - Yalancı dirençli hipertansiyon:

A.3.1 - Yalancı dirençli hipertansiyon tanımı:

Yalancı direnç; hatalı kan basıncı ölçümü, uygunsuz ilaç tercihi ve yetersiz doz kullanımı, verilen tedaviye uyumsuzluk, beyaz önlük etkisi gibi nedenlerle tansiyonun kontrol edilemiyor izlenimi oluşturmaktadır. Yalancı direncin tanınması hastanın aşırı tedavi almasını, gerekli olmayan ve pahalı tetkiklerin yapılmasını önler (10).

A.3.2 - Yalancı dirençli hipertansiyon nedenleri:

a) Hatalı Kan Basıncı Ölçüm Tekniği:

Hatalı kan basıncı ölçümü tedaviye dirençli hipertansiyon görünümünü oluşturabilir. En sık yapılan 2 hata; hastanın dinlenmesine izin vermeden tansiyonunu ölçmek ve çok küçük manşon kullanmak, ikisi de yüksek kan basıncı ölçümüne sebep olur. Uygun ölçüm için hasta 5 dakika sandalyede sessizce oturmalı, kol kalp seviyesinde tutulmalı, kafein, sigara ve egzersiz en az 30 dk önce bırakılmış olmalı, uygun manşonla kan basıncı ölçülmeli ve en az 2 ölçümün ortalaması alınmalıdır (11).

b) Tedavi Uyumsuzluğu:

Tedavi uyumsuzluğu kan basıncı kontrolünü sağlayamamada önemli bir nedendir (12). Retrospektif analizler yeni tanı almış hipertansiyon hastalarının % 40'ının tedavinin ilk yılında düzenli ilaç kullanmadığını göstermiştir. 5-10 yıllık takip süresince hastaların % 40'ından azı kendilerine reçete eden ilaçları kullanmıştır (13-14). Hipertansiyon tedavisi için uzman hekime giden hastalarda tedavi uyumunun pratisyen hekimler tarafından takip edilen hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tedavisinin yüksek fiyatlı olması, doktor ve hasta arasında iletişim problemlerinin olması, karışık tedavi rejimleri ve tedavinin yan etkileri tedavi uyumsuzluğuna sebep olabilir. Tedavi uyumunu sağlamak için ilaçlar olabilecek en basit doz rejimlerinde verilmeli, hastaya yardımcı olabilecek ilaç kutuları kullanılmalıdır. İlacın fiyatı düzenli kullanılmasına engel oluyorsa ucuz olan müstahzarı reçete edilmelidir. Hastaya ve yakınlarına hipertansiyonun kronik bir hastalık olduğu ve hedef organ hasarını önlemek için sürekli düzenli ilaç kullanması gerektiği ve sürekli düzenli tansiyon ölçmesi gerektiği anlatılmalıdır.

A.4 - Dirençli hipertansiyon oluşumuna katkıda bulunan faktörler

a) Genetik faktörler:

Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda genetik değerlendirme oldukça nadirdir. Buna rağmen son zamanlarda yapılan ufak çaplı bazı çalışmalarda genetik anormalliklere rastlanmıştır. Bunlar içerisinde en sık rastlanılanı epitelyal sodyum kanallarının beta ve gamma sub ünitlerindeki mutasyonlardır. Yine kortizol ve kortikosteronun özellikle böbrekteki metabolizmasında önemli bir yeri olan CYP3A5 enziminin farklı bir alleleline sahip Afrikalı-

Amerikalı hastalarda sistolik kan basıncının normotansif hastalara göre yüksek olduğu ve tedaviye direncin daha sık görüldüğü gözlenmiştir (15).

b) Diyetle fazla tuz alımı:

Diyetle fazla miktarda sodyum alımı hem doğrudan kan basıncı artımına sebep olur hem de çoğu antihipertansifin kan basıncı düşürme etkisini azaltır. Bu etki yaşlıları da içeren tuz duyarlı hastalarda, Afrikalı-Amerikalılarda ve kronik böbrek hastalığı olanlarda daha belirgindir (16-17).

c) Obezite:

Obezitenin, ciddi hipertansiyon, çok sayıda antihipertansif gereksinimi ve başarısız kan basıncı kontrolü ile birlikteliği sıktır. Obezitenin sebep olduğu hipertansiyon mekanizması karışık ve tam olarak açıklanamamıştır; yetersiz sodyum atımı, artmış sempatik aktivite, renin-angiyotensin-aldosteron sistemi aktivasyonu ve obstruktif uyku apne sendromu, obezlerde dirençli hipertansiyon gelişimindeki muhtemel faktörlerdir. Vücut kitle indeksi arttıkça hipertansiyon kontrolünü sağlamak için gerekli antihipertansif sayısı artmaktadır (18).

d) Alkol:

Ağır alkol alımı hem hipertansiyon riskini hem de tedaviye dirençli hipertansiyon gelişme riskini artırır. Küçük bir hasta grubunda yapılan çalışmada ağır alkol alımının kesilmesinin 24 saatlik ambulatuar sistolik kan basıncını 7.2 mmHg, diyastolik kan basıncını 6.6 mmHg düşürdüğü ve hipertansiyon prevalansını % 42'den % 12'ye indirdiği gözlenmiştir (19).

e) Sigara:

Sigaranın kan basıncı mekanizması ile etkileştiği bilinmektedir. Her bir sigaranın kan basıncını arttırıcı etkisi 30 dk sürer. Sürekli sigara içenler tekrarlayan ve sürekli dozlarda nikotin alır, bu da uzun süreli kan basıncı yüksekliğine sebep olur ve bu durum ilaç tedavisine direnç olarak algılanabilir (20)

f) Diyabet:

Diyabet ve hipertansiyon özellikle kontrolü zor olan hipertansiyonda birliktelik gösterir. Hipertansiyon kontrolünü zorlaştıran ve insulin direncine bağlanan patofizyolojik etkiler, sempatik sistem aktivasyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ve artmış tuz tutulumudur (6,7).

g) Kronik Böbrek Hastalığı:

Kronik böbrek hastalığı kötü kontrollü hipertansiyonun hem sebebi hem sonucudur (21,22). ALLHAT çalışmasında kronik böbrek hastalığı (kre >1.5 mg/dl) hedef kan basıncına ulaşımı engelleyen önemli bir sebeptir (6,7). Kronik böbrek hastalarında tedavi direnci su ve tuz tutulumuna renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin (RAAS) fazla aktivasyonuna, eşlik eden ilaçlara bağlıdır.

g) İlaçlara bağlı sebepler:

Çoğu farmakolojik ajan kan basıncını arttırabilir ve tedaviye dirence katkıda bulunabilir. Bu ilaçların etkileri kişilere göre değişir, kimi hastada hiç ya da çok az etkiye sebep olurken kimisinde ciddi kan basıncı yüksekliğine sebep olabilir. Bu ilaçlar bırakıldığında kan basıncı düşebilir ya da tamamen normale gelebilir.

Selektif siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörlerini de içeren non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hipertansif hastalarda kontrol edilemeyen tansiyonun ve renal yetmezliğin sıklıkla sebebidir. NSAİİ'lerin etkilerini araştıran meta-analizlerde NSAİİ'lerin ortalama kan basıncını 5 mmHg arttırdığı görülmüştür (23). NSAİİ'ler ılımlı kan basıncı artışına sebep olsa da duyarlı hastalar da önemli sıvı tutulmasına, kan basıncı artımına ve akut böbrek hastalığına sebep olabilir. NSAİİ'lerin bu etkileri renal prostaglandin üretiminin (özellikle Prostaglandin E2 ve Prostaglandin I2) engellenmesine ve daha sonra sıvı tuz tutulumuna bağlıdır. NSAİİ'ler bu mekanizmayla , beta blokör ve bazı diüretiklerin antihipertansif etkisini göstermesini engeller (24). Yaşlılar, kronik böbrek yetmezlikli hastalar, diyabetik hastalarda NSAİİ'lerin bu etkileri daha belirgindir.

Oral kontraseptif kullanan hastaların çoğunda kan basıncı artımı izlenmekle beraber, daha az bir hasta grubunda ise dirençli hipertansiyon gelişmektedir (25,26). Nurses' Health çalışması 68.297 normotensif premenopozal hemşireyi prospektif olarak 4 yıl boyunca hipertansiyon gelişimi açısından izlemiştir (27). Daha önceden oral kontraseptif kullananlar

yeni kullanmaya başlayanlarla karşılaştırıldığında hipertansiyon gelişimi açısından % 80 artmış risk göstermiş, ama bu risk oral kontraseptif kullanımı bırakıldığında kaybolmuştur. Hipertansiyonu olup oral kontraseptif kullananlarda kontrolsüz hipertansiyonla birliktelik gösterilmiştir. Sadece progestin içeren preparatlar, kombine oral kontraseptiflere (estrojen+progestin) göre daha fazla kan basıncını artırır. Progestinlerin mineralokortikoid reseptör antagonist etkisi bu etkiden sorumlu olabilir. Menapozal hormon tedavisi kan basıncı üzerinde minimal etkiye sahiptir, normotensif ve hipertansif hastada kullanabilir, bununla birlikte menopozal hormon tedavisi alan bütün hipertansif kadınlar tansiyon takibi yapmalıdır (28).

Kortikosteroidler mineralokortikoid aktiviteleri sebebiyle su tutarak hipertansiyona sebep olur. Anemisi olan kronik böbrek hastalarında eritropoetin kullanımı normotensif ve hipertansif hastalarda tansiyon yükselmesine sebep olabilir. Sempatomimetik ajanlar da kan basıncı kontrolünü bozabilir.

A.5 – Dirençli hipertansiyonun sekonder sebepleri

Hipertansiyonun sekonder sebeplerinin prevalansı bilinmese de dirençli hipertansiyonlularda sıktır. Hipertansiyonun sekonder sebepleri sık görülenler ve nadir görülenler olarak ayrılabilir. Hipertansiyonun sık görülen sekonder sebepleri; obstruktif uyku apnesi, renal arter stenozu, primer aldosteronizm iken nadir görülen sebepleri aort koarktasyonu, feokromasitoma, hiperparatiroidizm, cushing hastalığı, intrakraniyal tümörlerdir (29).

a) Obstruktif Uyku Apnesi:

Uyku apnesi dirençli hipertansiyonu olan hastalarda sıkça görülür. Dirençli hipertansiyonlu 41 hastanın (24 erkek, 17 kadın) değerlendirmesinde % 83'ü uyku apnesi tanısı almıştır (30).Obstruktif uyku apnesi erkeklerde kadınlara göre daha sık ve daha ciddi seyirlidir. Kesitsel çalışmalar uyku apnesi şiddetlendikçe daha fazla ilaç kullanılmasına rağmen kan basıncı kontrolünün zorlaştığını göstermiştir (31,32).

Obstruktif uyku apnesinin dirençli hipertansiyona nasıl sebep olduğu tam olarak bilinmemektedir. İntermitan hipoksemi, uyku apnesiyle birlikte artmış üst hava yolu direnci sürekli bir sempatik sinir sistemi aktivasyonu yapar (33,34). Sempatik sinir sistemi aktivasyonu kardiyak output ve periferik direnci arttırarak ve sıvı tutulumunu arttırarak kan

basıncını artırır. Ayrıca uyku apnesinin reaktif oksijen türlerini arttırdığı ve nitrik oksidin biyoyararlanımını azalttığı gösterilmiştir (35, 36).

b) Renal Arter Stenozu:

Tedaviye dirençli hipertansiyon üzerindeki çalışmalar özellikle yaşlılarda renovasküler hastalığın sık olduğunu göstermiştir (37). Önceki serilerde 50 yaşından büyük olup hipertansiyon kliniğine yönlendirilen hastaların % 12,7'sinde hipertansiyonun sekonder bir sebebi olduğu ve bunlar içinde en sık olanın (%35) renovasküler hastalık olduğu gösterilmiştir (38). Renal arter stenozunun % 90'u aterosklerotik kökenlidir. Cerrahi ve endovasküler revaskülarizasyon tecrübeleri renovasküler hastalığı olan hastaların bazılarında renal arter stenozunun düzeltilmesinden sonra kan basıncı kontrolü sağlanabildiğini gösterilmesine karşın, randomize klinik çalışmalarda renal fonksiyon ve kan basıncı kontrolünde yeterli yarar gösterilmemiştir (39,40). Renal arter stenozunun % 10'undan azı <50 yaş kadınlarda olan fibromusküler displaziye bağlıdır. Renal arter stenozunu göstermek için renovasküler ultrasonografi, MRA (manyetik rezonans anjiyografi) BTA (bilgisayarlı tomografi- anjiyografi) kullanılabilir (47). MRA'nın stenoz için sensitivitesi yüksek, ama spesifitesi az olabilir ve minimal lezyonlar bazen orta ya da yüksek derecede diye tanımlanabilir (41).

c) Primer Aldosteronizm:

Primer aldosteronizm dirençli hipertansiyon hastalarında yaklaşık %20 sıklıkta bulunur. Bu kadar sık görüldüğü için dirençli hipertansiyonu olan hastaların tümü hipokalemi olmasa da hiperaldosteronizm açısından değerlendirilmelidir. Genel hipertansif popülasyonda olduğu gibi dirençli hipertansiyonlu hastalarda da aldosteron fazlalığını oluşturan uyarı bilinmemektedir. Obezite ile birlikte RAAS'ın aktive olduğu tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar adipositlerin angiotensin II'den bağımsız olarak aldosteron salınımını uyaran sekretogoglar salgıladığını öne sürmüşlerdir (42-44). İlk sonuçlar dirençli hipertansiyonlularda aldosteron fazlalığını uyku apnesi ile ilişkilendirmiştir (45). Neden sonuç ilişkisi belirlenmese de bu çalışmalar artmış primer aldosteronizmi artmış obezite sıklığı ile ilişkilendirmiştir. Hiperaldosteronizm tanısı koymak için hipokalemi ve adrenal tümöre gerek yoktur, hiperaldosteronizm hastalarının çoğunda potasyum değerleri normaldir. Plasma aldosteron konsantrasyonunun (PAK) plasma renin aktivitesine (PRA) oranı (ARR) etkin bir tarama için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olup, $ARR < 20$ olması hiperaldosteronizm tanısını dışlar.

ARR>20–30 hiperaldosteronizm tanısı olabilir ama kesin tanı konmalıdır. Dirençli hipertansiyonlu hastalarda 24 saatlik idrarda aldosteron atımının gösterilmesi hiperaldosteronizm tanısını doğrular. Eğer idrarda hem aldosteron hem de sodyum atılımı artmışsa oral tuz desteği yapmaya gerek kalmadan hiperaldosteronizm tanısı konulur.

e) Feokromositoma:

Genel hipertansif popülasyonda sıklığı % 0,1–0,6 olmasına rağmen tanı koymak ve tedavi etmek önemlidir, çünkü hipertansiyonu kontrol etmek güçtür, tümör stimüle edildiğinde hipertansif krize yol açma ihtimali yüksektir ve tümör malign olabilir. Baş ağrısı, çarpıntı ve terlemeler en sık bulgularıdır. Dirençli hipertansiyonu olup feokromositomun tipik semptomu olan herkes taranmalıdır. Plasma serbest metanefrini en uygun tarama testidir ve tümörün çıkarılması uygun tedavi biçimidir (46).

d) Cushing Sendromu:

Cushing sendromlu hastalarda dirençli hipertansiyonun kesin yüzdesi bilinmese de bir grup çalışmasında cushing sendromluların % 17'sinde dirençli hipertansiyon olduğunu bulmuştur (47). Cushing sendromunda, patofizyolojide mineralokortikoid reseptörü aktivasyonu olduğu için renin angiotensin sistem blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri, adrenerjik blokerler ve diüretikler pek etkili olmayabilir (48). Cerrahi olarak tümörün çıkarılması en etkin tedaviyi sağlar. Cushing sendromunda en etkin farmakolojik tedavi mineralokortikoid reseptör antagonistleridir (spiranolakton, eplerenon) .

A.6 - Dirençli hipertansiyonda tedavi yaklaşımları:

A.6.1 - Yaşam Tarzı Değişikliği Önerileri:

a) Tuz Kısıtlanması:

Tuz alımının azaltılması özellikle tuza duyarlı hastalarda (yaşlılar, Afrikalı Amerikalılar) daha fazla kan basıncı düşmesine sebep olur. Genel hipertansif popülasyonda tuz kısıtlanması sistolik kan basıncında 5-10 mmHg, diyastolik kan basıncında 2–6 mmHg düşüşe sebep olur (49). Dirençli hipertansiyonlu hastalarda günlük 100 mEq'dan daha az sodyum alımı önerilmelidir (50).

b) Lifli ve Az Yağlı Diyet:

Meyve ve sebzeden zengin, az yağlı süt ürünleri içeren, potasyum, magnezyum ve kalsiyumdan zengin ve doymuş yağlardan fakir diyet (Dietary Approach to Stop Hypertension, DASH diyeti) sistolik kan basıncını 11.4 mmHg ve diyastolik kan basıncını 5.5 mmHg düşürür.

c) Alkol Alımı:

Ağır alkol alımının azaltılması hipertansiyon kontrolünü sağlamada önemli etkiye sahiptir. Günlük alkol alımı erkekler için 2 içkiden (1 ons etanol veya 24 ons bira veya 10 ons şarap) kadınlar ve zayıf kişiler için 1 içkiden fazla olmamalıdır (51).

d) Kilo Verme:

Kilo verilmesi kan basıncını azaltmada ve kullanılan ilaç sayısını azaltmada önemli katkı sağlar. Son zamanlarda yapılan bir derlemede 10 kilogramlık kilo kaybının sistolik kan basıncında 6 mmHg, diyastolik kan basıncında 4.6 mmHg'lik düşüğe sebep olduğu gösterilmiş (52). Bu sebeple fazla kilolu veya obez dirençli hipertansiyon hastalarında kilo verilmesi desteklenmelidir.

d) Fiziksel Aktivite:

Hipertansif ve normotensif kohortların dahil edildiği bir meta-analizde düzenli aerobik egzersizin sistolik kan basıncını 4 mmHg ve diyastolik kan basıncını 3 mmHg azalttığı gösterilmiştir (53). Hastaların haftanın çoğu günü minimum 30 dakika egzersiz yapması önerilmelidir.

A.6.2 - Sekonder Sebeplerin Tedavi Edilmesi:**a) Renal Arter Stenoza Tedavisi:**

Aterosklerotik renal arter darlığı için endovasküler revaskülarizasyon tedavisi tartışmalıdır. CORAL (Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions) çalışması bize bu konuda bilgi verebilir. Bu çalışmada renal arter stenoza olan hastalarda sadece medikal tedavi ve medikal tedavi ile birlikte renal arter stenti konmasının kardiyovasküler sonuçlarına etkisini araştırılmıştır. CORAL çalışmasının sonuçlarına göre renal arter stenozunda medikal tedavinin veya revaskülarizasyonun birbirine üstünlüğünün olmadığı

gösterilmiştir (54). Fakat optimal medikal tedaviye rağmen kan basıncı kontrol edilemezse önemli kan basıncı düşmesi sağlayacağı düşünülmese de revaskülarizasyon önerilir.

b) Obstrüktif Uyku Apnesi Tedavisi:

Randomize yapılmış CPAP (Continuous positive airway pressure) çalışmaları gözden geçirildiğinde hipertansif hastalarda CPAP kullanımı kan basıncını düşürebilir, özellikle ciddi uyku apnesi olanlarda ve anti-hipertansif tedavi kullananlar bu tedaviden en fazla yarar gören gruptur (55)

c) Medikal Tedavi:

Dirençli hipertansiyon hastalarında öncelikle antihipertansif ilacın etkisini azaltan ilaçlar kullanılmamalıdır. NSAII'ler dirençli hipertansiyonu olan hastalarda mümkünse kullanılmamalı veya olabilecek en düşük dozda kullanılmalıdır, kullanılırken de tansiyon kontrolü yapılmalıdır. Asetaminofenin de kan basıncını yükseltici etkisi olsa da ibu-profenle karşılaştırıldığında bu etki daha azdır bu sebeple analjezik ihtiyacı olursa asetaminofen kullanılmalıdır (56)

1- Diüretik Tedavisi:

Dirençli hipertansiyonu olan hastalarda gizli bir volüm yüklenmesi mevcuttur ve kan basıncı kontrolü için etkili bir diüretik tedavisi gerekir (57,59). Dirençli hipertansiyonlu hastaların çoğunda uzun etkili tiazid diüretikleri etkilidir ama klortalidonun hidroklorotiazid gibi kombine preparatlarının sayısı oldukça azdır ve ayrı ilaç şeklinde verilmesi gerekir. Kronik böbrek hastalarında kreatinin klirensi <30 ml/dk ise loop diüretikleri kullanmak daha etkili olur. Furosemid rölatif olarak kısa süreli etki gösterdiği için günde 2 kez verilmelidir, alternatif olarak torsemid gibi uzun etkili loop diüretikler kullanılabilir, serum potasyum değeri yakından takip edilmelidir

2- Kombine İlaç Tedavisi:

Kombine ilaç tedavisi verileceğinde farklı mekanizmalarla çalışan ilaçlar birlikte kullanılmalıdır. Örneğin, angiotensin converting enzim inhibitörleri (ACEI) ve angiotensin reseptör blokerleri (ARB) renin angiotensin sistemini inhibe ederek damar direncini azaltır, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa blokerler düz kas gevşemesine sebep olurlar, hidralizin direk

vazodilatasyona sebep olur ve diüretikler volum yüklenmesini azaltır (57). Kan basıncı mevcut tedaviyle tam olarak kontrol edilemiyor, fakat tedaviye biraz yanıt varsa genel yaklaşım, başka mekanizma ile etki eden yeni bir ilaç eklemektir. Tedaviden fayda görülüyor fakat hasta ilacı tolere edemiyorsa benzer mekanizmayla etki eden farklı sınıftan bir ilaca geçilmelidir. Başlangıç tedavisi tolere edilebiliyor ama yetersizse, grup değişimi yerine farklı gruptan ilaç eklemek farklı mekanizmaları birleştirerek daha etkili bir tedavi sağlayabilir (58). ACEI de, betablokerler de renin anjiyotensin sistemini inhibe ettiği için, birlikte verildiğinde ek antihipertansif etki sağlanamayabilir. Çünkü betablokerlerin bir diğer etki mekanizması, renin salınımını inhibe etmesi ve böylece anjiyotensin I oluşumunu azaltmasıdır (59), bu nedenle angiotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü azaltarak antihipertansif etki yapan ACEI lerinin etki edeceği substrat azalacak ve betablokerler ACEI'lerinin etkisini engellemiş olacaktır. ACEI ve betablokerlerin yararlı olabileceği durum kalp hızının yüksek olduğu durumlar olabilir (60).

3- Mineralokortikoid Reseptör Antagonistleri:

Dirençli hipertansiyon hastalarında mineralokortikoid reseptör antagonistleri renin /aldosteron düzeyinden bağımsız olarak kan basıncında önemli miktarda düşüşe sebep olurlar. ACEI veya ARB ve diüretik içeren 4 ilaçlı tedavi alan kontrolsüz hipertansiyon hastalarında düşük doz (12.5-25 mg/gün) spiranolaktonun 6 ay takipten sonra sistolik kan basıncını 25 mmHg, diyastolik kan basıncını 12 mmHg azalttığı gösterilmiştir. Kan basıncındaki düşme hiperaldosteronizm olanlarda ve olmayanlarda benzerdir ve bazal plasma aldosteron konsantrasyonu, plasma renin aktivitesi ve 24 saatlik idrarda aldosteron atılımından etkilenmemiştir (61). Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) 'da da spiranolaktonun 4. ilaç olarak kan basıncını etkin düşürdüğü gösterilmiştir. Plasma renin aktivitesi ve plasma aldosteron konsantrasyonuna göre ayrılmamış 1411 hastada sistolik kan basıncını 21.9 mmHg, diyastolik kan basıncını 9.5 mmHg düşürdüğü gösterilmiştir (62).

Amilorid böbreğin distal toplayıcı kanallarındaki epitel hücrelerde sodyum kanallarını antagonize ederek indirek yolla aldosteron antogonisti görevi görür. Kan basınçları diüretik de içeren çoklu ilaç tedavisine rağmen kontrol edilemeyen düşük renin düzeyine sahip 38 hastada önceki diüretik tedavisiyle amilorid 2.5/hidroklorotiazid 25 mg/gün tedavisiyle değiştirildiğinde sistolik kan basıncında 31 mmHg, diyastolik kan basıncında 15 mmmHg'lik

düşüş görülmüştür. 26 hastada amilorid/hidroklorotiazid dozu iki katına çıkarılınca sistolik 11 mmHg ve diyastolik 4 mmHg ek düşüş görülmüştür (63).

Spiranolakton erkeklerin % 10'unda meme hassasiyetine sebep olması dışında iyi tolere edilmiştir (62). Daha selektif mineralokortikoid reseptör antagonisti olan epleronun daha iyi tolere edilir ve etkin kan basıncı düşürdüğü gösterilmiştir. ACEI veya ARB ile birlikte kullanılmasına rağmen hiperkalemi sık görülmemiştir ama yaşlılarda, diyabetik hastalarda ve kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hiperkalemi açısından dikkatli olunmalıdır ve serum potasyum ve kreatinin değerleri takip edilmelidir. Dirençli hipertansiyon teavisinde mineralokortikoid reseptör antagonistlerinin dirençli hipertansiyon tedavisinde etki etme mekanizmaları tiazidlerden daha fazla diürez yapmaları ile ilgili olabilir, ama bununla ilgili ya da volum ile ilgili olmadığını gösteren kanıt yoktur.

4- Diğer Tedaviler:

Minoksidil ve hidralazin, bu ilaçlar 4. veya 5. ilaç olarak düşünülmelidir, su ve tuz tutulumu önlemek için diüretik doz ayarı tekrar yapılmalıdır (64). Daha dirençli hipertansiyonlu hastalarda transdermal klonidin veya düşük doz reserpin verilebilir.

Darusentan, selektif endotelin tip A reseptör antagonisti, dirençli hipertansif hastalarda 10 haftalık takip sonrasında SKB'yi 11.5 mmHg, DKB'yi 6.3 mmHg düşürmüştür. Endotelin reseptör antagonistleri çalışmaları henüz faz III çalışmasında ve hedef organ hasarını önlemeleri, kardiyovasküler olay, güvenlik açısından daha fazla araştırılmalıdır (65).

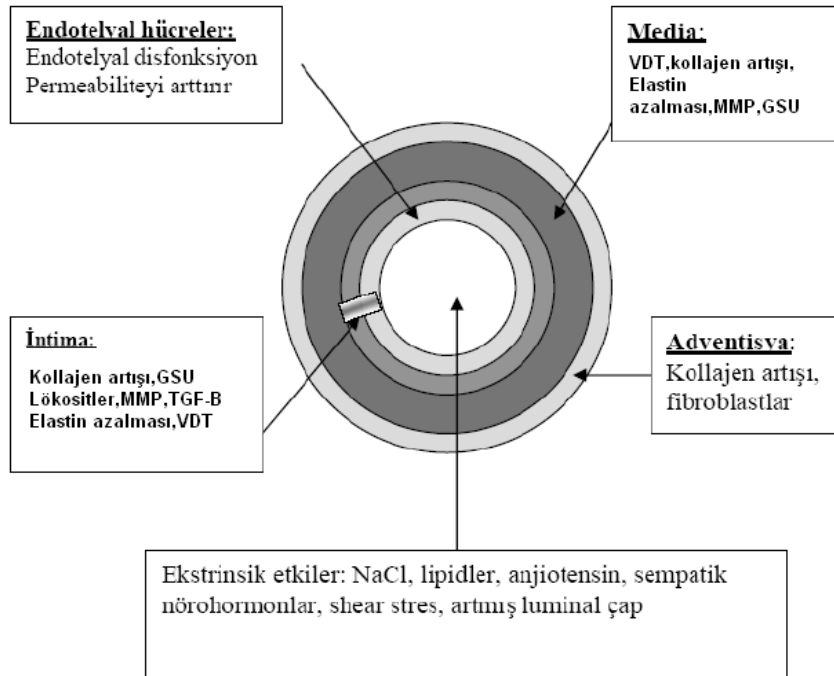
Dirençli hipertansiyon tedavisinde farmakolojik olmayan ve henüz araştırma aşamasında olan Rheos cihazı, karotid baroreseptörünü stimüle eder ve karotid barorefleksinin afferent ayağını kronik elektriksel olarak aktive eder. Normotensif ve hipertansif köpeklerde yapılan çalışmalarda kan basıncında ve sempatik aktivitede sürekli azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Avrupa ve USA'da Rheosla ilgili klinik çalışmalar yakında başlayacaktır (66).

B. ARTERYEL STİFFNESS

B.1. Arteriyel stiffness tanımı ve patofizyolojisi:

Elastikiyet; bir cismin kendisine uygulanan basınç (stres) sonrası uğradığı deformasyondan, tekrar eski haline dönmesi olarak tanımlanmaktadır. Bir cisim, onu hareket ettirmeden uygulanan kuvvet nedeni ile oluşan deformasyon sonrası, tekrar eski halini alabiliyorsa ‘elastik’ tir (67,68). Pek çok madde, elastik katılığa ve viskoz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddeler ‘viskoelastik’ olarak adlandırılır ve arter duvarı bu sınıfa dahildir. Viskoelastik özellikteki arterlerde, elastikiyet özelliğinin azalması ise arteriyel stiffness olarak nitelendirilmektedir (69) Genellikle, arteriyel stiffness olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel kompliyansa azalma, elastisitede azalma, arteriyel sertlik terimleri de kullanılır. Bu terimler, sinonim olmamasına rağmen, sıklıkla birbirinin yerine kullanılabilir.

Arteriyel stiffness, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir (şekil 1). Bu damarsal değişiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler. Stiffness damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (70,71).



Şekil 1- Arteriyel stiffness'ın oluşum mekanizmaları (VDT: Vasküler düz kas tonusu, MMP: Matriks metalloproteinazlar, GSU: Glikolizasyon son ürünleri, TGF-β: Tümör growth faktör beta).

Damar duvarının yapı iskeletini oluşturan iki protein; kollajen ve elastindir. Damar duvarının esnekliği, kompliyansı ve stabilitesi bu proteinler tarafından sağlanır. Ancak, bu dinamik süreç üretim ve yıkım şeklindedir. Bu dengenin bozulmasında, esas olarak inflamatuvar çevrenin stimülasyonu, anormal aşırı kollajen üretimi ve normal elastin kalitesinin azalması rol oynar. Sonuçta, bu etkenler arteriyel stiffnesse katkıda bulunur (72). Artmış luminal basınç ya da hipertansiyon, aşırı kollajen üretimini stimule eder.

Histolojik incelemelerde, sertleşmiş damarların intimasında; sitokinler, intrasellüler adezyon molekülleri, tümör growth faktör beta (TGF-B), artmış matriks metalloproteinazlar (MMP), inflamatuvar hücreler, yıpranmış ve kırılğan elastin molekülleri, artmış kollajen ve dejenere olmuş endotel hücreleri saptanmıştır (73). Damar duvarındaki ekstrasellüler matriks; proteoglikan, glikoprotein, elastin ve kollajenden oluşur. Damarsal elastikiyet ve bütünlüğün temelindeki bu moleküller, nötrofil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından üretilen, katabolik MMP'lar (MMP-1, MMP-8, MMP-13) ve elastazlar (MMP-7 ve serin proteaz) ile yıkılır (74). Katabolik olan bu enzimlerin aktivitesi, reaktif oksijen radikalleri, trombin, plazmin ve bu enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunun artışı tarafından arttırılır (70). Kondritin sülfat depozitleri, heparin sülfat, proteoglikanlar ve fibronektin, damar duvarındaki ekstrasellüler matriksin sertleşmesinden ve kalınlaşmasından sorumludur. Aynı zamanda kollajen içeriğinin artması ile daha fazla organize olmamış ve disfonksiyone fiber dağılımı ortaya çıkar (70).

Son yıllarda Framingham kalp çalışması kapsamındaki geniş ölçekli genom çalışmasında, Destefano ve ark. artmış kronik arteriyel nabız basıncının hafif-orta ölçüde kalıtsallığa sahip olduğunu bildirmişlerdir ve genlerin nabız basıncına olan katkısını gündeme getirmişlerdir (75). Bu genlerle ilgili birkaç bölge tespit edilmiştir. Bunlar 15. kromozomun 122 cM bölgesi, 8. Kromozomun 164 cM bölgesi (aldosentaz genine yakın) ve 7. kromozomun 70 cM bölgesi gibi alanlardır. İlginç olarak, nabız basıncı için birkaç farklı bağlantı (insulin-like growth faktor, insulin-like growth faktor binding protein 1-3, growth hormon ve growth hormon multipl komponentlerini kodlayan bölgeler) gözlemlenebilir. Gen analizinde arteriyel stiffnesin ölçülmesi için çift bölge tanımlanmıştır. Örneğin; değişik vasküler stiffness modelleri fibrillin-1, kollajen 1a1, endotelin A ve B reseptör, anjiyotensin tip 1 reseptör ya da anjiyotensin-dönüştürücü enzim polimorfik genleri ile ilişkidir (76).

B.2. Arteriyel Stiffnessın Değerlendirilmesi :

Arteriyel stiffnessın değerlendirilmesinde çeşitli parametreler tanımlanmıştır (Tablo 1). Kateter temelli invaziv ölçümlerin pratik olmaması nedeni ile invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir. M-Mode ekokardiyografik olarak ölçülen aortik sistol ve diastol çapları aracılığıyla, aortik strain ve aortik distensibilite hesaplanabilir. Aynı zamanda arteriyel tonometri cihazı vasıtasıyla ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi, arteriyel stiffness tayininde en sık kullanılan girişimsel olmayan yöntemlerdir.

Aortik strain (%)	Sistol ve diastoldeki aortik çap değişimi <i>Aortun sistol çapı - diastol çapı / diastol çapı</i>
Aortik distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³)	Nabız basıncıyla oluşan aortik çap değişimi <i>Aortun sistol çapı - diastol çapı / nabız basıncı</i>
Nabız dalga hızı (m/sn)	Arteriyel segment boyunca yayılan nabzın hızı <i>İki arter segmenti arasındaki uzaklık / süre</i>
Augmentasyon indeksi (%)	Periferden yansıyan arter basıncının, santral nabız basıncına oranı

Tablo 1: Arteriyel stiffnessı değerlendirmek için kullanılan parametreler (77)

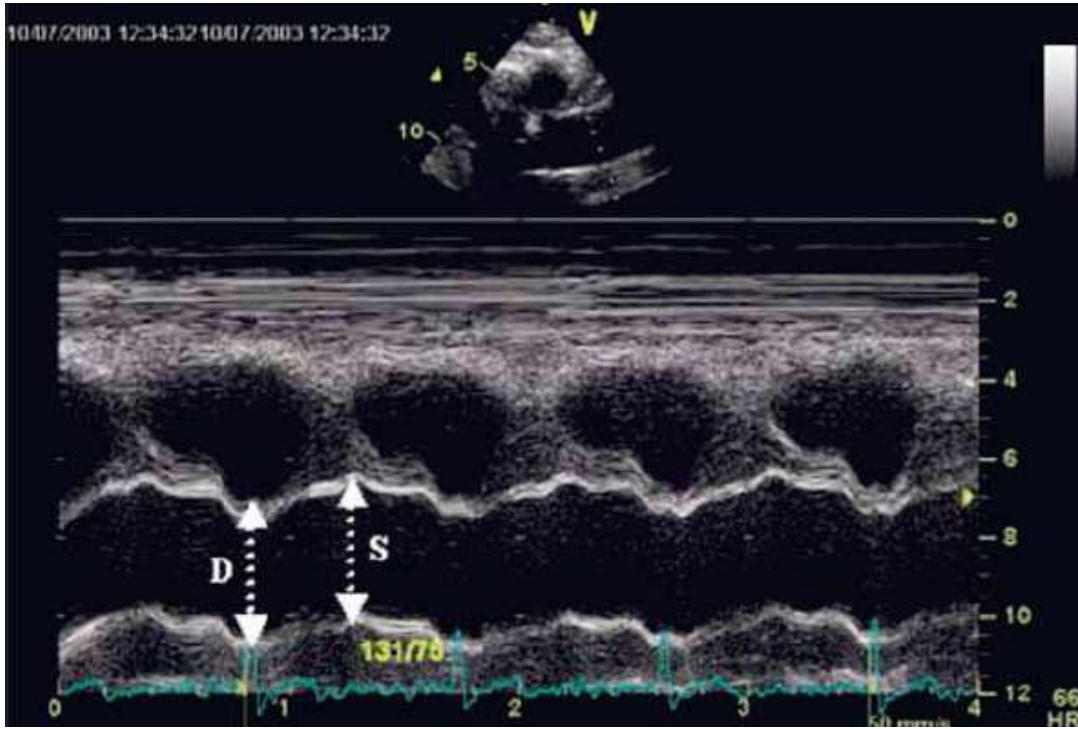
B.2.1 Aortik Strain ve Aortik Distensibilite

Aortik strain ve aortik distensibilite terimleri, çıkan aortun sistol ve diastol sırasındaki çap değişimi temel alınarak tanımlanmıştır (Şekil 2).

Aortik strain; sistol ve diastoldeki aortik çap değişimini ifade eder. Aortun sistolik ve diastolik çap farkının, aortun diastolik çapına oranı olarak formüle edilebilir. Aortik strain yüzde (%) olarak ifade edilir.

Aortik distensibilite; nabız basıncıyla oluşan aortik çap değişimini ifade eder. Aorttaki sistolik ve diastolik çap farkının nabız basıncına oranı olarak formüle edilebilir. Birimi ise $\text{cm}^2.\text{dyn}^{-1}.10^{-3}$ dir.

Aortik strain ve aortik distensibilite değerlerinin düşük olması arteriyel stiffness lehine bir bulgudur. (77).



Şekil 2: Aortun sistolik ve diastolik çaplarının M-Mode ekokardiyografide parasternal uzun aks penceresinden ölçümü

B.2.2 Nabız Dalga Hızı (NDH)

Ventriküler kontraksiyon tarafından oluşturulan basınç aort boyunca bir dalga olarak seyreder. Bu dalganın hızını, arteriyel sistemin farklı iki noktasında lokalize kan basıncı eğrileri arasındaki gecikmeden hesaplamak mümkündür. Nabız dalgasının daha sert olan arterlerde daha hızlı yol aldığı temel prensibine dayanılarak, NDH ölçümü arteriyel stiffness'ı değerlendirmede en iyi yöntem olarak karşımıza çıkar. NDH sağlıklı gençlerde istirahatte 3-5 m/s iken yaşla beraber artmaktadır. Artmış arteriyel stiffness'ın major belirleyicisi yaş olmakla beraber kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı gibi) arter duvar sertleşmesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

Arter nabız dalgası:

Arter nabızı, kalp kontraksiyonunun oluşturduğu bir dalgalanmadır ve kalp hızı ile aynı sıklıkta oluşur. Kanın sol ventrikülden aort kapağına doğru pompalanması ile aortada oluşan akım ve basınç, arter ağacı boyunca pulsasyonlara sebep olur. Nabız basıncı kateter ile girişimsel (dolaysız) olarak ya da basınç transdüseriyle girişimsel olmayan (dolaylı) yöntemle kaydedilebilir. Basınç kaydı için sfıgmorafi, eksternal volum kapsülü, pletismografi, piezoelektrik transdüser, tonometre gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin özel avantajları ve dezavantajları vardır. Aortadan periferik arterlere ilerleme esnasında nabız dalgasının şeklinde hem amplitüd hem de kontür açısından değişiklikler olmaktadır. Girişimsel olmayan basınç transdüserinin avantajı nabız dalgasını farklı arter bölgelerinde kaydedebilmesidir (77).

Arter ve arteriol sistemlerinin özellikleri ve ventrikül kontraksiyonlarına bağımlı olan arter pulsasyonunun anlaşılması ile arter hemodinamiklerinin ve dalga taşınma modelinin incelenmesi önem kazanmıştır. Böylece santral ve periferik arterlerde sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki ilişki belirlenmiş olup nabız basıncının iki ya da üç dalganın süperpozisyonundan ortaya çıktığı anlaşılmıştır; birincisi kalpten perifere taşınan dalga, ikincisi periferden gelen dalganın yansıması, üçüncüsü ise kalbe yansıyan dalgadır.

Başlangıç dalgası sol ventrikül ejeksiyonu ve arter sertliğine bağlıdır. Oysa ki yansıyan dalga arter sertliğinin yanı sıra dalganın yansıdığı potansiyel bölgelerle ilişkilidir. Genç erişkinlerde arterler esnek özelliktedir; bu nedenle dalganın taşınma hızı nisbeten düşüktür, yansıyan dalga ise sadece diyastolde görülebilir. Daha yaşlı bireylerde arterler daha az esnektir ve nabız dalgasının hızı yüksektir; yansıyan dalga sistolik basıncın yükselen kolunda görülebilir. Nabız dalgasının şeklinde yaşla ortaya çıkan bu karakteristik değişiklikler aort

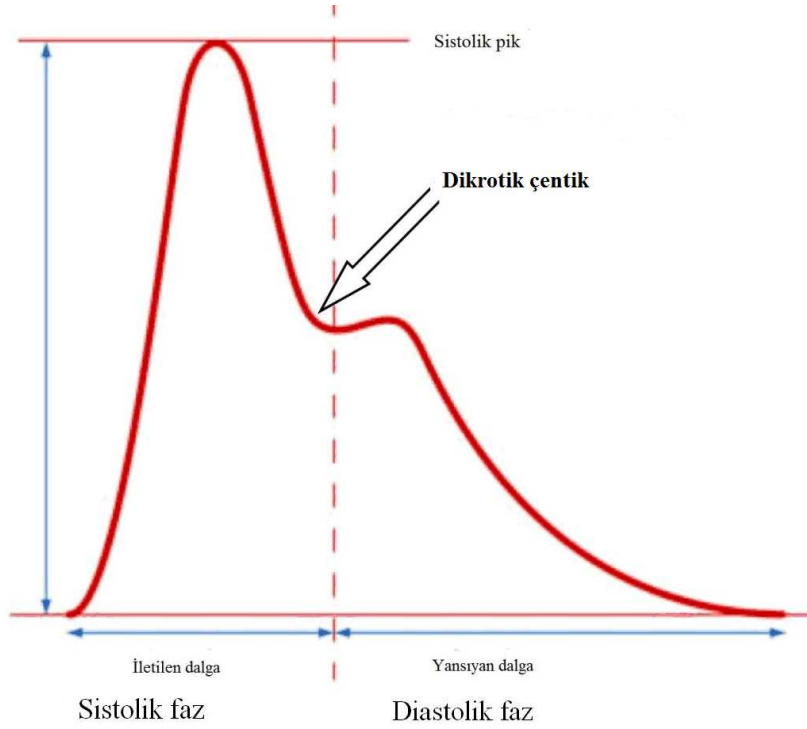
sertliğinin ve nabız dalga hızının artışına bağlanmaktadır. Böylece sistemik arterlerde basınç ve akım dalgasının amplitüd ve kontürü arter hemodinamiklerinin, sertliğinin ve dalga yansımasının temelinde açıklanabilir (78).

Bir arterde basınç ve akım arasındaki ilişki vasküler impedans olarak ifade edilebilir. İmpedans ölçüm noktasının ötesindeki arter ağacının özellikleri tarafından belirlenir. Basınç ve akım dalgası kıyaslandığında kalpten periferik doğru gidildikçe ortalama basıncın hafif düştüğü, basınç değişkenliklerinin arttığı ve akım pulsasyonlarının azaldığı görülmüştür (79).

Farklı Arterlerde Yaş ile Nabız Dalgası Basıncındaki Değişiklikler:

Kalpten periferik doğru gidildikçe nabız basıncının amplitüd ve kontüründe değişiklikler görülür. Ortalama kan basıncı hafif azalırken sistolik kan basıncındaki artış ve diyastolik kan basıncındaki azalmadan dolayı nabız basıncı artar. Periferik arterlerde sistolik basınçtaki bu artış, sistol sırasında geri dönen daha erken bir yansıyan dalga olduğu anlamına gelmektedir. Çünkü periferik yansıma bölgelerine olan uzaklık kısalmıştır. Aortada kanın ejeksiyonu aort duvarını genişletir ve bir basınç dalgası oluşturur. Genç erişkinlerde bu nabız bir yuvarlak tepe ve çentik sonrası ikinci bir dalga şeklinde ortaya çıkar. Bu çentik aort kapağının kapanmasının işaretidir. İkinci dalga ise özellikle vücudun daha aşağı kısımlarından periferik yansıma ile ilişkilidir (şekil 3).

Alt ekstremitelerde aortaya göre nabız basıncı tedricen artar; zirve sistolik basınç artar ve sekonder bir dalga ortaya çıkar. Sistolik basınçtaki bu artış başlangıç dalgası ile yansıyan dalganın birleşmesine bağlanmaktadır. Alt ekstremitelerde sekonder diyastolik dalga üst ekstremitelerden alt ekstremitelere yansıyan dalgalarla kaynaklanmaktadır. Üst ekstremitelerde zirve sistolik basınç aortadan daha büyüktür. Normal olarak nabız bir erken sistolik zirve ve dikrotik çentik öncesi geç sistolik omuzdan oluşur. Erken sistolik zirve başlangıçtaki basınç impulsundan kaynaklanmaktadır; geç sistolik omuz ve erken diyastolik dalga alt ekstremiteden kaynaklanan yansıyan dalgalarla oluşur. Basınç dalgasının amplitüd ve kontüründeki değişikliklerin mekanizması “basınç transfer fonksiyonunun” incelenmesi ile açıklanabilir. Bu durum dalga yansımasının yoğunluğu ile merkezi ve periferik arterler arasındaki sertlik farklılıkları, kan basıncı seviyesi ve nabız dalga hızı ile açıklanmaktadır (77-79). Arter duvar kalınlığı hipertansiyon, arterioskleroz, ateroskleroz varlığında ve yaşla orantılı olarak artmaktadır. Bu değişimler merkezi elastik arterlerde distal arterlerden daha belirgin olup merkezi basınçta bir artışa sebep olur.



Şekil 3: Arter nabız dalgası

Nabız Dalga Hızını Etkileyen Faktörler:

Nabız dalga hızı primer olarak arterin elastikiyeti ya da rijiditesinin ortak etkinliğine bağlı iletilmektedir. Ancak diğer bazı faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlerden bazıları kalp-damar sistemi fizyolojisiyle, diğerleri ardışık patofizyolojik durumlarla ilişkilidir.

1. Yaş ve ateroskleroz :

Yaş ve arterioskleroz arter ağacını santral ve elastik arterler üzerinde daha belirgin olmak üzere değişik derecelerde etkiler. Bu yüzyılın başlarından beri özellikle aortada, yaşla ortaya çıkan değişiklikler açıkça bilinmektedir. Yaş ilerledikçe aortanın genişliği artmakta, esneyebilirliği azalmaktadır. Yaş ile aortanın elastik dokusu giderek azalmakta ve yerini kollajen dokuya bırakmaktadır; bu arada elastik liflerin yapısı da değişmektedir. Her iki cinsiyette yaş ile aort nabzının dalga hızı artmaktadır. Nabız dalga hızını değerlendirmek için basınç dalgalarını ya da kan akım hızını temel alan girişimsel olmayan tekniklerin kullanıldığı daha yeni çalışmalar da ilerleyen yaşın aortik ya da karotidfemoral nabız dalga hızını arttırdığını göstermiştir (80). Bu çalışmaların çoğunda yaşın aortik nabız dalga hızı üzerindeki

etkileri multiple regresyon analizi ya da diğer metodolojik yöntemlerle incelenmiş, yaş ile etkilenebilen nabız dalga hızının diğer belirleyicileri (kan basıncı, kalp hızı gibi) de incelemeye alınmıştır.

Periferik nabız dalga hızı üst ekstremité (karotis-femoral, karotis-radiyal) ya da alt ekstremitéde (femoral-tibiyal) ölçülebilir. Kardiyovasküler fizyopatolojinin anlaşılmasıyla yaşın nabız dalga hızı üzerindeki etkisinin sadece aortada değil periferik arterlerde de analiz edilmesinin önemli olduğu ortaya çıkmıştır; radiyal nabız dalga hızının sürekli olarak aortik nabız dalga hızından yüksek oluşu, orta boylu arterlerde büyük arterlerden daha hızlı nabız dalga geçiş zamanı olduğunu göstermektedir. Sadece yaşın arter sertliği üzerindeki etkisini analiz etmek için aterosklerozun düşük prevalanslı olduğu bilinen popülasyonlarda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

2. **Kan basıncı:** Kan basıncının iki komponenti vardır:

1- Ortalama arter basıncının oluşturduğu sabit komponent (ortalama basınç)

2- Ortalama basınç etrafında dalgalanma gösteren pulsatil komponent

Ortalama basınç küçük arterler tarafından oluşturulan dirençle ilgiliyken, pulsatil basınç arter sertliği (rijidite) ve duvar gerilimi gibi büyük arter değişikliklere bağlıdır. Arterler bir yandan basıncı iletirken, bir yandan da frenleyici işlev görürler. Basınç iletici işlevi doğrudan ortalama kan basıncı ile ilişkili olup kalp atım hacmi ve damar direncine bağlıdır. Frenleyici işlev ise pulsatil akım ve pulsatil basınç ile karakterizedir ve aralıklı ventrikül ejeksiyonlarına bağlı olan basınç dalgalanmalarını azaltır. Sistolik ejeksiyon sırasında basınç ile aorta ve onun dalları önemli miktarda kan volümü ile yüklenirler; diyastolde ise depolanan basınç enerjisi kanın ileri itilmesini sağlar. Bu “Windkessel fonksiyonu”, oluşan aralıklı sununun daha düzgün akıma dönüşmesine katkıda bulunur. Bu nedenle nabız basıncı esas olarak her atımda fırlatılan kan volümü (atım hacmi) ve aorta ile büyük damarların esnekliğine bağlı olarak oluşmaktadır. Daha az ölçüde olmak üzere kanın ejeksiyon hızının da rolü vardır. Aort duvarı tümüyle elastik özelliğe sahip değildir. Mevcut visküz elemanları nedeniyle kan ne kadar hızla fırlatılırsa gerilim için o ölçüde direnç meydana gelecek ve buna bağlı olarak nabız basıncı daha fazla artacaktır. Arter-içi basıncın artması ile nabız dalga hızının arttığı bilinmektedir (81).

3. Diğer faktörler:

Cinsiyet, tuz alımı, kan akımı, antropometrik faktörler (bel-kalça oranı, vücut kitle indeksi), etnik ve genetik faktörler (nitrik oksit sentaz gen polimorfizmi, aldosteron sentaz gen polimorfizmi, renin anjiyotensin sistem gen polimorfizmi gibi) de nabız dalga hızını etkileyebilmektedir (81). Ayrıca sempatik sistem aktivasyonu ve vazokonstriksiyon, adrenalin, asetilkolin, homosistein, endotelin, prostoglandinler, tromboksan A2, elektrolit değişiklikleri, hiperparatiroidizm ve lipidlerin de nabız dalga hızına olan etkileri incelenmiştir.

B.2.3 Augmentasyon indeksi:

Kelly ve arkadaşları augmentasyon indeksini augmente olan santral basıncın, santral nabız basıncına oranı olarak tarif etmişlerdir (82) (şekil 7). Aynı zamanda yakın zamanda yapılan çalışmalarda augmentasyon indeksi geç sistolik pik amplitüdünün erken sistolik pike oranı olarak tariflenmiştir . Tüm bu tarifler geç sistolik basıncın önemini vurgulamaktadır. Augmentasyon indeksinin ideal ölçümü kalbe yakın noktan kateter ile ölçmek olsa da invaziv bir işlem olması nedeni ile rutin yapılamaz. Günümüzde aortik stiffness değerlendirmesinde aplanasyon tonometrisi ile noninvaziv olarak ölçülen augmentasyon indeksi ile nabız dalga hızının birbiri ile korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (82).

B.3 Hipertansiyon ve arteryel stiffness:

Arteryel stiffness; sigara içimi, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon, kronik renal yetmezlik gibi bilinen aterosklerotik risk faktörlerinin artışı ve yaşlanma ile hızlanan bir sürecin sonucudur (83). Yaşlanma ve kan basıncının damar üzerine etkileri elimine edildikten sonra artmış arteryel stiffness; koroner arter hastalığı (84), serebrovasküler (85) ve periferik damar aterosklerozunun göstergesidir (86-90).

Arteryel stiffness sistolik basıncı artmaya, diastolik basınçta azalma eğilimine ve böylelikle nabız basıncında artmaya neden olur. Aorta, duvar yapısı sayesinde sol ventrikülden çıkan intermittan pulsatif kan akımını yumuşatarak iletir. Kardiak outputun pulsatil doğasından kaynaklanan tekrarlayıcı strain/relaksasyon döngüsünün neden olduğu stres, birincil olarak aortik elastin liflerince göğüslenir. Zamanla, özellikle hipertansiyon da eşlik ediyorsa bu elastin lifleri yıpranır, yıpranmış elastin liflerindeki kalsifikasyonun da

artması ile beraber pulsatil strese daha az uyum sağlayabilen kollajen liflerine dönüşüm olur. Bu süreç orta yaşla beraber hızlanır ve böylelikle azalmış arteriyel elastisiteye yani stiffnnessa neden olur (91) ve eşlik eden diabetes mellitus, kronik böbrek yetersizliği ve sigara gibi etmenler ile süreç hızlanır (92). Aynı zamanda arteriyel stiffnnessı olan hipertansif hastaların antihipertansif tedaviye yanıtları yetersizdir. Örneğin REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness) çalışmasında; 12 aylık tedavi süresince, atenolole karşı düşük doz perindopril/indapamid kombinasyonunun, kan basıncı kontrolü ve arteriyel hemodinamikler üzerine etkisini incelenmiştir. Arteriyel stiffnnessın göstergesi olan karotis-femoral nabız dalga hızı değerlendirilip, başlangıçta karotis-femoral nabız dalga hızı yüksek olan hastaların, 12 ay sonunda ek antihipertansif tedaviye rağmen bile, sistolik basınçtaki düşme yanıtlarının yetersiz olduğu saptanmıştır. Dahası; karotis-femoral nabız dalga hızının, sistolik kan basıncı yanıtındaki prediktif değerinin, yaştan, cinsiyetten, ortalama kan basıncından ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olduğu saptanmıştır (93).

Burada dikkat çekici nokta, dirençli hipertansiyon etiyolojisindeki risk faktörleri aynı zamanda arteriyel stiffnness patogenezinin de sorumludur. Önceki çalışmalarda hipertansiyon ile arteriyel stiffnness arasında kısır bir döngü göze çarpmıştır. Örneğin; Framingham Heart Study’de kontrol edilemeyen hipertansiyonun geniş arter sertliğinin gelişimini hızlandığı ve artmış arter sertliğinin de hipertansiyon gelişiminde rol oynadığı belirtilmiştir (94). Bu çalışmada, orta yaşlı ve yaşlı hastalarda, kontrol edilmemiş hipertansiyonu olan grupta diğer hastalara oranla daha çok sistolik kan basıncında artım ve diastolik kan basıncında azalma olduğu saptanmıştır (94). Bu bulgular Benetas ve arkadaşlarının çalışması ile de paraleldir (95). Benetas ve arkadaşları arteriyel sertliğin gelişiminin bir göstergesi olarak normotansiflere oranla hipertansiyonu olanlarda nabız dalga hızının arttığını göstermişlerdir. Aynı zamanda bu araştırmada nabız dalga hızı, tansiyon regülasyonu kötü olan grupta, iyi olanlara oranla 3 kat artmış olarak izlenmiştir. Böylelikle hem Framingham ve hem de Benetas ve arkadaşlarının çalışmasında iyi kontrol edilemeyen hipertansiyon ile arter sertliği arasında ilişki göze çarpmıştır. Bu bulgularla, uzun zamandır arteriyel sertliğin hipertansiyonun bir sonucu olarak geliştiği düşünülse de, aslında bu ilişkinin iki yönlü olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiş oldu. Bu verilere dayanarak arteriyel stiffnness ile ilgili şu soru akla gelmektedir; arteriyel stiffnness dirençli hipertansiyon ile ilgili bir risk faktörü müdür yoksa bir risk göstergesi midir? Bugüne dek arteriyel stiffnness ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin yönü net olarak değerlendirilememiştir ancak bahsedilen çalışmalardaki bu bulgular arteriyel stiffnnessın hipertansiyonda hem risk faktörü hem de gösterge olabileceğini düşündürmüştür.

C. SOL VENTRİKÜL DİASTOLİK DİSFONKSİYONU VE SOL ATRİAL VOLUM İNDEKSİ

C.1. Diastol ve diastolik disfonksiyon

Sol ventrikülün normal diastolik fonksiyonu, kalbin istirahat ve egzersizde normal diastol sonu volümünü, diastolik basıncı artırmadan (12 mmhg 'nın üzerine çıkarmadan) sağlayabilmesi olarak tanımlanır (96). Diastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır ;

- a) Ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.
- b) Ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmhg 'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı kardiyak debide azalma.
- c) Bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç-volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması. (Aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi.)

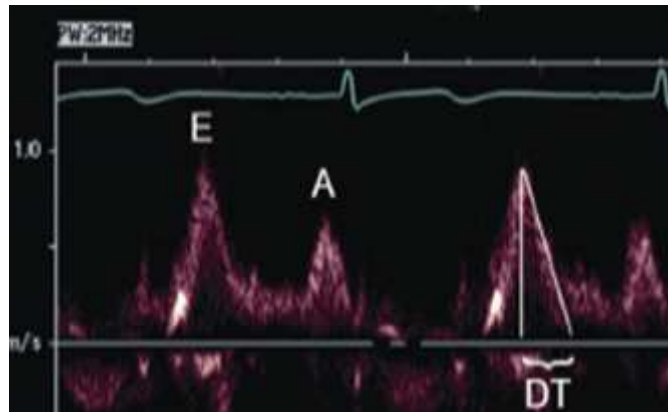
Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır. Diastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diastolü kapsar), kompliansın azalması (erken ve geç diastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır .

C.2. Sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Sol atriyum- sol ventrikül basınç gradiyenti emme etkisi ile erken sol ventrikül doluşuna (E dalgası) olanak sağlar (şekil 3). Erken diastolde E velositesinin azalma hızı (Deselasyon zamanı- DT) ventrikül basıncındaki artma hızına bağlıdır. Bu süre E dalgasının tepesi ile bitimine kadar olan süredir. DT; mitral kapak açıldığında sol atriyum –sol ventrikül basınç gradienti, sol atriyum kompliyansı, sol ventriküler kompliyansı, gevşeme hızı, miyokard vizkoelastik güçleri, perikardiyal sınırlama - gerilme ve sol –sağ ventrikül etkileşimi gibi birçok kuvvetin kombinasyonu ile belirlenir (97). Basınçlar middiastolde eşitlendiği anda inersiyel güçler nedeni ile içeri doğru akım devam eder. Sonrasında sol atriyal kontraksiyon tekrar sol atriyal- sol ventrikül gradyentine yol açarak geç sol ventrikül doluşuna neden olur (A dalgası). Sol atriyum kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra

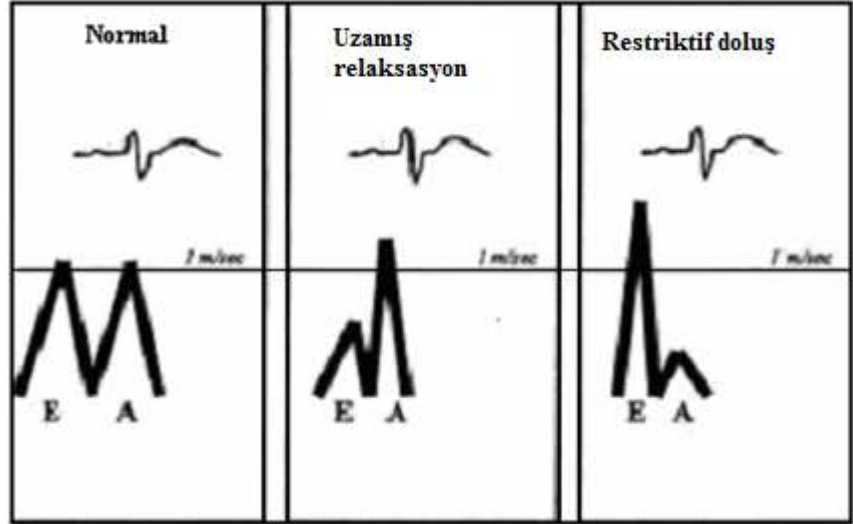
oluşması nedeniyle peak velosite ve süre sol ventriküler boşluk kompliyansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktileteye bağlıdır. Normal mitral inflow 60 yaşa kadar sağlıklı insanlarda E/A oranı >1.0 dır (98).

Şekil 4'de erken diyastol esnasında sol ventrikül basınç değişiklikleri, pulse wave doppler mitral inflowu görülmektedir. Sol atriyum kasılması genellikle sol ventrikül gevşemesini tamamladıktan sonra oluşması nedeniyle peak velosite ve süre sol ventriküler boşluk kompliyansı, atriyal volüm ve atriyal kontraktileteye bağlıdır. Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde relaksasyon süresi mid yada geç diyastolde uzamıştır ve böylece sol ventrikül basıncında daha yavaş bir azalmaya neden olur. Bununla beraber normal sol ventrikül ve sol atriyum kompliansı ile atriyal ve ventriküler basınçları normal seviyede kalır. Küçük E dalgası, DT nin uzaması E/A oranının ters dönmesi yüksek rezidüel atriyal preload ve normal atriyal kontraktileden kaynaklanır. Sol ventrikül hipertrofisinin derecesi ile mitral inflow A dalgası arasında yakın bir ilişkinin olması atriyal katkının sol ventrikül hipertrofisinin artışıyla daha önemli hale geldiğini göstermektedir. Sağlıklı bireylerin aksine ki bu kişilerde atriyal kontraksiyon kardiyak output 'a 20% oranında katkıda bulunur, anormal relaksasyonlu hastalar, kardiyak outputa 35% katkı yapacak şekilde sol atriyal kontraksiyona sahip olabilirler (99). İleri evrelerdeki hastalarda ise artmış miyokardial stiffness diyastolik doluş esnasında boşluk kompliyansında azalma ile sonuçlanır.



Şekil 4: Sol ventrikül mitral inflow örneği ; E-A dalgası, Deselerasyon zamanı (DT)

Ventrikül kompliyansındaki ciddi anormalliklerde belirgin E dalga velositesindeki artış ile karakterize ileri diyastolik disfonksiyon gelişir. Nonkompliyan ventrikülde sol ventrikül ve sol atriyum basınçlarının erken diyastolik doluşu takiben hızla eşitlenmesi nedeni ile deselerasyon zamanı oldukça kısalmır. Kötü sol atriyal fonksiyon ve sol ventrikül diyastolik basınç yükselmesi sonucunda sınırlı geç diyastolik sol atriyum –sol ventrikül basınç gradyenti olması nedeni ile A dalga amplitüdü küçülür.



Şeki 5: Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması

C.3. Sol atriyal volüm indeksi

Sol ventrikül doluşu sol atriyumun ventriküler sistol esnasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif konduit fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu ile düzenlenir. Sol atriyal mekanik boşalma fonksiyonları sol ventrikül disfonksiyonu gelişen, ventriküler genişleyebilirliğinin azaldığı hastalarda daha da önem kazanır (100). Sol ventrikül disfonksiyonunda atriyal depo, konduit ve pompa fonksiyonlarında tekrar düzenlenme oluşmasıyla yeterli kardiyak debiyi idame ettirir.

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu sistemik hipertansiyon ve yaşlılık gibi durumlarda erken diyastolde pasif dolumun azalmasına karşın geç diyastolde aktif atriyal boşalmanın artarak yeterli debiyi idame ettirdiği saptanmıştır. Sol atriyum boyutunun değerlendirilmesi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Anormal sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun en erken manifestasyonu sol atriyal

büyümedir. Sol atriyal genişlemenin diyastolik disfonksiyonun süresini ve siddetini degerlendirmedeki rolü diyabetteki HbA1c nin yaptığı göreve benzer değerdedir. Sol atriyal volümünün değerlendirilmesinde çeşitli metodlar tarif edilse de hiçbirı standartize edilmemistir. İlk ve en sık kullanılan yöntem modifiye simpson yöntemi ile sol atriyum endokardial yüzeyinin taranarak sol atriyal volümün elde edilmesidir. İkinci kullanılan yöntemse eliptik yöntemdir. Bu yöntemde apikal 4 boşluk uzun aks enddiyastolik boyutu ile apikal 4 bosluk enddiyastolik kısa boyutu alınır sol atriyal volüm hesaplanır. Sol atriyal volüm indeksi de sol atriyal volümün vücut yüzey alanına bölünmesiyle bulunur (101).

2- AMAÇ

Çalışmamızda; dirençli hipertansiyon hastalarında, arteryel stiffnessın değerlendirilmesi amaçlandı ve bu amaçla, hipertansiyonu olmayan, regüle hipertansiyonu olan ve dirençli hipertansif hastalarda, aortik strain, aortik distensibilite, nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi, santral aortik basınç ölçümleri ile hastaların arteryel stiffness düzeylerinin karşılaştırılması planlandı. Bu noktada dirençli hipertansiyon hastalarında arteryel stiffnessı değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile araştırmamız önem kazanmaktadır. Aynı zamanda önceki çalışmalarda arteryel stiffnessı değerlendirmek için kullanılan noninvaziv yöntemlerin (aortik strain, aortik distensibilite, nabız dalga hızı, augmentasyon indeksi) kendi aralarında korelasyonu açısından karşılaştırılması da çalışmamızın başka bir amacıdır ve bu açıdan da ilk çalışma olması önemlidir.

Çalışmamızda, arteryel stiffness ile diastolik fonksiyonlar ve bunun önemli bir göstergesi olan sol atriyal volüm indeksi arasındaki ilişkinin ve yine benzer olarak sol ventrikül kitle indeksi ile arteryel stiffness arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini de amaçladık. Aynı zamanda önceki araştırmalardaki veriler ışığında, arteryel stiffnesa neden olduğu düşünülen etkenler ile arteryel stiffness arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini planladık.

Hipertansiyon ve arteryel stiffness arasındaki ilişkiyi araştıran önceki çalışmalarda hipertansiyon ile arteryel stiffness arasında kısır bir döngü olduğu göze çarpmıştır ve arteryel sertliğin hipertansiyonun bir sonucu olarak geliştiği düşünülse de, aslında bu ilişkinin iki yönlü olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (117,118). Çalışmamızda, yönü net olmayan, arteryel stiffness ve dirençli hipertansiyon arasındaki ilişkinin bu açıdan da irdelenmesi amaçlanmıştır.

3 - GEREÇLER VE YÖNTEM:

Hasta Seçimi: Araştırmaya dahil edilen bireyler; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Mayıs 2010 – Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran kişiler arasından seçildi. Bu kişiler arasından aşağıda belirtilen dahil edilme ve hariç edilme kriterlerine uyacak şekilde, 3 farklı sınıftan antihipertansife rağmen (ideal olarak bu antihipertansiflerden biri diüretik ve tüm ilaçlar optimal dozlarda kullanılıyor olmalı) hedef değerlerin üzerinde kan basıncı olan hastalar dirençli hipertansiyon grubuna, regule hipertansiyonu olan hastalar hipertansiyon grubuna ve hipertansiyonu olmayan hastalar ise kontrol grubuna alındı (Tanım gereği 4 veya daha fazla ilaçla hedef değere ulaşıyorsa bu da dirençli hipertansiyon olarak kabul edildi). Araştırma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı.

DAHİL EDİLME ÖLÇÜTLERİ:

1- 18 yaşında veya üzerinde olması

2- Dirençli hipertansiyon grubuna; 3 farklı sınıftan antihipertansife rağmen (ideal olarak bu antihipertansiflerden biri diüretik olmalı ve tüm ilaçlar optimal dozlarda kullanılmalı) sistolik kan basıncının 140 mmHg ve üzerinde, diastolik kan basıncının ise 90 mmHg ve üzerinde seyrettiği hastalar dahil edildi.Regule hipertansif ve normotansif grup için ise; sistolik kan basıncının 130 mmHg nın altı, diastolik kan basıncının ise 85 mmHg nın altı olması olarak kabul edildi.

Sistolik ve diastolik tansiyondaki bu sınır değerler 2007 Avrupa Kardiyoloji Cemiyetinin yayınladığı arteriyel hipertansiyon kılavuzunda tanımlanan değerlere uygun olarak belirlendi (102).

DIŞLANMA ÖLÇÜTLERİ:

- 1- Aortu tutan hastalıklar (Marfan, Ehler-Danlos gibi), aort anevrizması olan hastalar
- 2- Semptomatik kalp yetersizliği bulunan hastalar
- 3- Orta veya ileri kapak darlığı- yetersizliği olan hastalar
- 4- Taşıaritmisi ve bradiaritmileri mevcut hastalar, elektrokardiyografik dal bloğu gelişmiş hastalar,
- 5- Erken dönem akut miyokard enfarktusu veya kararsız angina pectorisli hastalar

Ölçümler:

Hafif giysili ve ayakkabısız olacak şekilde, katılımcıların kilo ve boyu hareket edebilen bir cetvel işaretleyicisi ve ağırlık ölçümü yapabilecek bir kolu olan standart bir baskül yardımı ile ölçüldü. Ağırlık; kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğu; metre (m) olarak belirlendi. Vücut kitle indeksi; kilonun boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı. Brakial kan basıncı ölçümü yarı otomatik osilometrik cihaz ile gerçekleştirildi (Omron 705CP, Omron). Hastalar 5 dakika oturur halde dinlendikten sonra sessiz bir odada ölçümler alındı.

Aortik strain ve aortik distensibilite ölçümü:

Tüm hastalarda M- mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım doppler kayıtları, Philips HP HD 211 Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırtüstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M mod asendan aorta kayıtları aort kapağın 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aort çapları sistolde ve diyastolde aortun ön ve arka duvar iç kenarları arasındaki mesafeler alınarak hesaplandı (şekil 2, tablo 2). Aortun sistolik çapı (AoS), aort kapağı tam açık konumda iken alındı. Aortun diyastolik çapı ise (AoD) EKG kayıtlarında QRS'in tepe noktası ile eş zamanlı alındı. Arka arkaya 5 atımda ölçüm yapıldı ve ortalama alındı.

Aortik strain (%)	$100 \cdot (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{AoD}$
Distensibilite ($\text{cm}^2 \cdot \text{dyn}^{-1} \cdot 10^{-3}$)	$2 \cdot (\text{AoS} - \text{AoD}) / \text{nabız basıncı} \cdot \text{AoD}$

Tablo 2: Aortik strain ve distansibilite hesaplanması (AoS: Aortun sistolik çapı, AoD: Aortun diyastolik çapı, Nabız basıncı (mmHg) = sistolik kan basıncı - diyastolik kan basıncı)

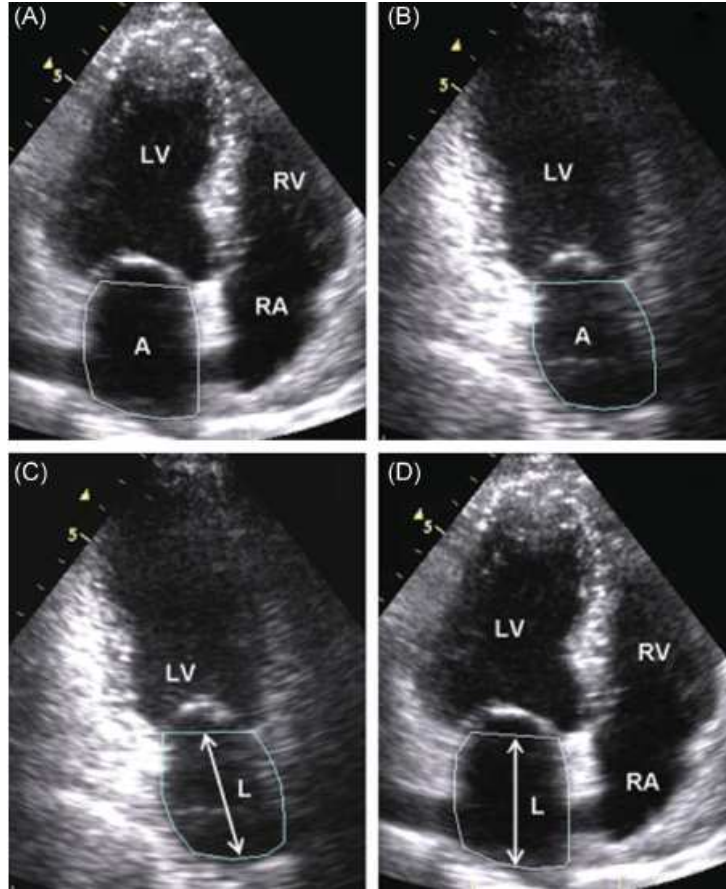
Bu parametrelere ek olarak, tüm hastalarda sol ventrikul ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül sistol sonu çapı, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül posterior duvar kalınlığı ve interventrikuler septum kalınlığı gibi ekokardiyografik parametreler ölçüldü. Aynı zamanda diastolik disfonksiyon açısından mitral inflow akımları doppler ile değerlendirildi, sol atrium volum indeksi ve sol ventrikül kitle indeksi aşağıdaki metodlar kullanılarak hesaplandı.

Sol ventrikül kitle indeksi: Sol ventrikül kitlesinin hesaplanması için ekokardiyografik incelemede, sol lateral pozisyonda, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve arka duvar kalınlığı parasternal uzun akstan M-mod yöntemi ile ölçüldü. Elde edilen bu ekokardiyografik verilerle, sol ventrikül kitle indeksi Devereux ve ark. tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak hesaplandı (103).

Devereux formülü: $0.8 \times \{1.04 \times [(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$

LVEDD: sol ventriküler end diastolik çap, IVSd: interventriküler septum kalınlığı, PWd : posterior duvar kalınlığı (diastolde ve cm cinsinden)

Sol atriyal volum indeksi : Çalışmamızda sol atriyum (SA) volümleri ekokardiyografik olarak mitral kapak açılmaya başladığı esnada (SA maksimal volüm: SAVmax) ve mitral kapak kapandığı (SA minimal volüm SAVmin) olmak üzere apikal 4 ve 2 boşluk görüntüde alan-uzunluk metoduna uygun olarak ölçüldü (101) (şekil 6).



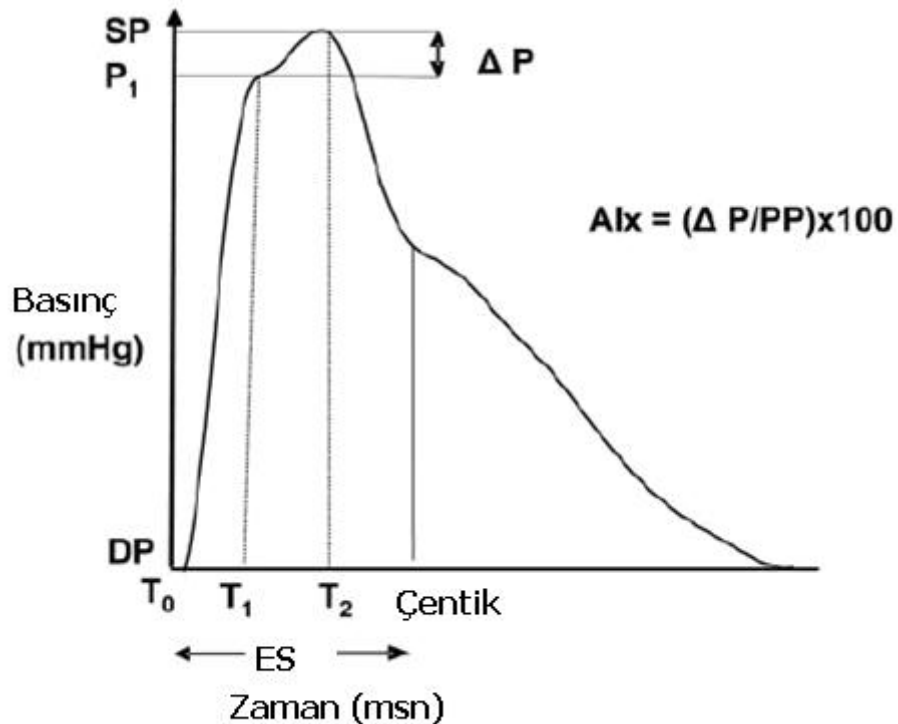
Şekil 6: (A–D): SA volümün sistol sonunda (maksimum SA boyutu) alan-uzunluk yöntemi kullanılarak apikal 4 boşluk ve apikal 2 boşluk görüntülerinden ölçülmesi: A, alan; L, mitral anuler düzlemden arka duvara kadar ölçülen uzunluk; LV, sol ventrikül; RA, sağ atrium; RV, sağ ventrikül.

SA volumü: $(0.85 \times A1 \times A2)/(L1-L2/2)$.

Sol atriyal volüm indeksi de sol atriyal volümün vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı .

Radial arter nabız dalga analizi ve karotis-radial nabız dalga hızı (NDH) ölçümü:

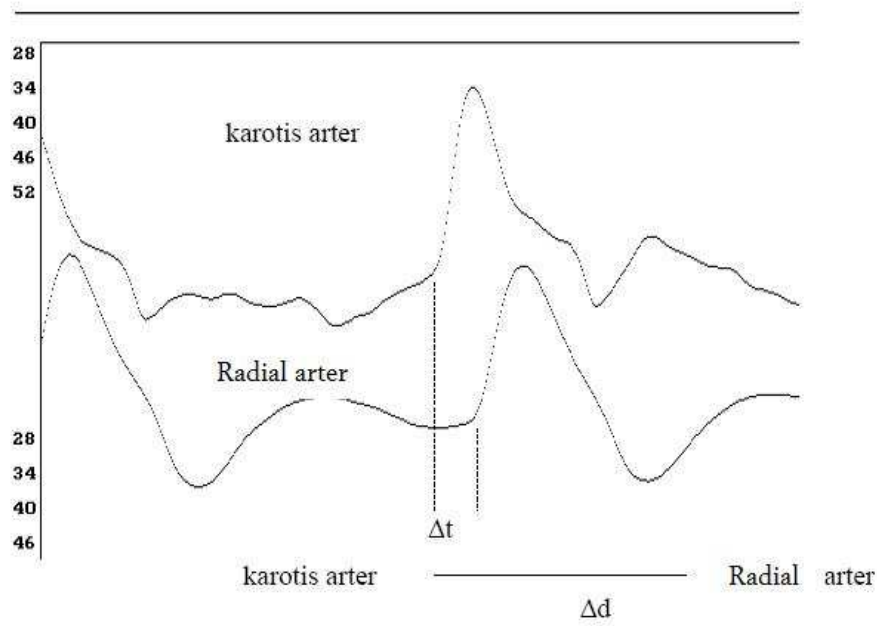
Radial arter basınç dalga formları aynı koldan 10 kardiyak siklus süresince, SphygmoCor tonometre cihazı ile (AtCor Medical Instruments) elde edildi ve SphygmoCor version 7, AtCor yazılımı ile processing uygulanarak santral aortik basınç hesaplandı. Aortik basınç formları SphygmoCor yazılımı ile ileri analize tabi tutuldu (şekil 8). Sistol sırasında, birinci pike kadar geçen süre (T1) ve ikinci pike kadar geçen süre (T2) hesaplandı. İlk pikte ölçülen basınç P1 olarak kaydedildi ve bu basınç ile maksimum basınç arasındaki fark (ΔP) sistol sırasında yansıyan basınç yani augmentasyon olarak kaydedildi. Augmentasyon indeksi (AIx) ise augmentasyonun nabız basıncına oranı olarak hesaplandı. $(\Delta P / PP) \times 100$ (PP: Nabız basıncı)



Şekil 7 : Aortik basınç formu- santral aortik basınç, augmentasyon indeki ölçümü:

T0: basınç dalgasının başladığı zaman; T1, ilk pike kadar geçen süre; T2, başlangıçtan ikinci pike kadar geçen süre; ES, ejeksiton süresi, ya da basınç dalgasının başlamasından aortik kapağın kapanmasına (çentik) kadar olan süre; SP, santral aortik sistolik basınç; DP, santral aortik diastolik basınç; P1, ilk pikte kaydedilen basınç, augmentation (ΔP), maksimum yani santral aortik sistolik basınç ile ilk pikteki basınç arasındaki fark; PP, nabız basıncı; AIX, augmentasyon indeksi.

Radial- femoral nabız dalga hızı yine SphygmoCor tonometre cihazı ile ölçüldü. Suprasternal çentikten, distal (radial) ölçüm noktasına kadar olan uzaklık hesaplandı ve basınç dalgasının transit zamanı hesaplandı. Karotis- radial nabız dalga hızı mesafenin süreye bölümü ile ölçüldü.



Şekil 8 : Nabız dalga hızı ölçümü

NDH= $\Delta d / \Delta t$ formülü ile hesaplandı [Δd : iki kayıt noktası arasında nabız dalgası tarafından vücut yüzeyinde katedilen mesafe (metre), Δt : SphygmoCor cihazı tarafından otomatik olarak belirlenen nabız dalga transit zamanı (saniye)].

İstatiksel yöntemler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standard deviyasyon olarak, nonparametrik veriler ise % olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması için “one-way ANOVA” testi kullanıldı. Gruplar arasındaki oranların karşılaştırılması “ χ^2 ” testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değerlerde T-testinin non-parametrik eşdeğeri olan Mann-Whitney-U testi yapıldı. Değişkenler arasındaki korelasyon için “Pearson ve Sperman’ın rho” testi kullanıldı ve 2-yonlu anlamlılık testi uygulandı. Yaşa göre düzeltilmiş analiz için kovaryans (Ancova) analizi uygulandı. İstatistiksel analizler yapılırken $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4- BULGULAR:

Çalışma gruplarımız yaş ortalaması 54,87 ($\pm$ 15,03) olan 40 erkek ve 47 kadın olmak üzere toplam 87 hastadan oluşturuldu. Hipertansiyonu olmayan 28 hasta kontrol grubuna (Grup 1), tansiyon arteriyel regülasyonu iyi olan 28 hasta hipertansiyon grubuna (Grup 2), biri diüretik olmak üzere 3 antihipertansif kullanımına rağmen tansiyon arteriyel regülasyonu sağlanamayan 30 hasta dirençli hipertansiyon grubuna (Grup 3) alındı. Dirençli hipertansiyon saptanan 3 hasta ve regüle hipertansiyonu olan bir hasta çıkan aort anevrizması olması nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi.

1- Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri (tablo 3): Gruplar arasında cinsiyet, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı öyküsü, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol ve kreatinin klirensi yönünden anlamlı fark saptanmadı. Yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark vardı ($p:0.000$) ancak grup 2 ile grup 3 arasında yaş açısından fark yoktu, sadece grup 1 diğer iki gruptan daha genç izlendi. Bu nedenle yapılan değerlendirmeler yaşa göre düzeltilmiş Kovaryans (ANCOVA) analizi ile gerçekleştirildi.

	Kontrol (n=28)	Hipertansiyon n (n=29)	Dirençli hipertansiyon n (n=30)	P değeri
Yaş (yıl)	44.79 $\pm$ 17.68	61.97 $\pm$ 12.48	57.43 $\pm$ 8.56	0.000
Erkek cinsiyet (%)	60.7	58.6	53.3	0.841
Kadın cinsiyet (%)	39.3	42.4	46.7	0.841
Diabetes mellitus (%)	32.1	55.2	63.3	0.120
Hiperlipidemi (%)	14.3	34.5	36.7	0.601
Sigara (%)	42.9	51.7	60.0	0.426
Koroner arter hastalığı öyküsü (%)	21.4	41.4	30.0	0.263
Vücut kütle indeksi(kg/m ²)	25.93 $\pm$ 4.69	28.10 $\pm$ 4.59	28.07 $\pm$ 4.86	0.672
Açlık kan şekeri (mg/dl)	102.2 $\pm$ 23.33	106.59 $\pm$ 17.99	123.0 $\pm$ 67.85	0.157
Total kolesterol (mg/dl)	180.43 $\pm$ 32.95	199.83 $\pm$ 46.22	190.37 $\pm$ 51.71	0.290
Trigliserid (mg/dl)	135.79 $\pm$ 53.62	157.10 $\pm$ 48.20	190.17 $\pm$ 27.11	0.580
HDL kolesterol (mg/dl)	46.50 $\pm$ 13.68	46.76 $\pm$ 12.03	40.97 $\pm$ 8.96	0.105
LDL kolesterol (mg/dl)	111.64 $\pm$ 27.15	118.58 $\pm$ 28.00	110.63 $\pm$ 38.50	0.556
Kreatinin klirensi (ml/dk)	189.28 $\pm$ 48.66	175.91 $\pm$ 49.40	187.34 $\pm$ 11.25	0.565

Tablo 3: Hasta gruplarının demografik ve klinik özellikleri

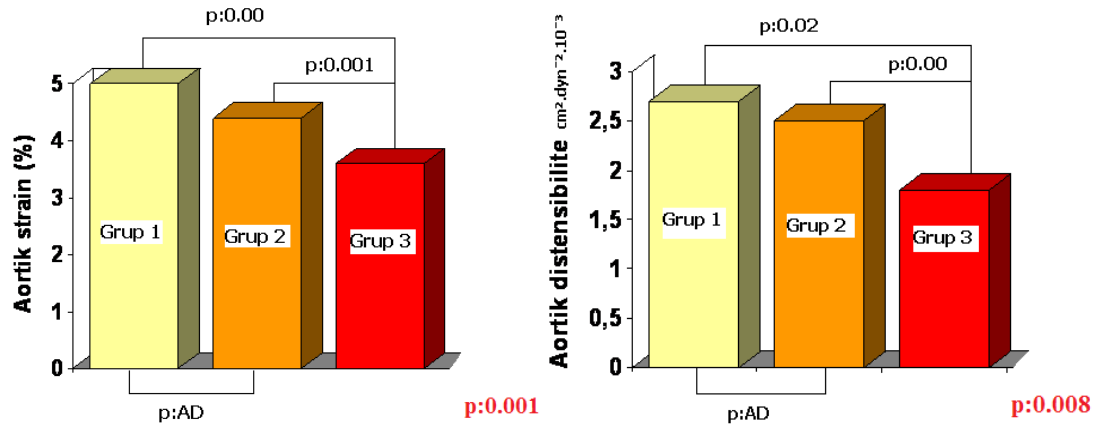
2- Hasta gruplarında arteriyel stiffness parametrelerinin karşılaştırılması (tablo 4):

Çalışma grupları arasında aortik sistolik ve diastolik çaplar, santral nabız basıncı yönünden anlamlı fark saptanmadı. Ekokardiyografik olarak elde edilen arteriyel stiffness parametreleri incelendiğinde ; grup 3'te mean aortik strain 3.67 ± 1.43 , grup 2'de 4.44 ± 1.53 , grup 1'de 5.61 ± 1.77 saptandı. Mean aortik distensibilite ise grup 3'te 1.89 ± 0.92 , grup 2'de 2.50 ± 1.09 , grup 1'de 2.76 ± 0.85 saptandı. Aortik strain ve aortik distensibilite açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla p: 0.000 ve p: 0.008). Bu parametrelere bakıldığında aortik strain grup 3'te grup 2'ye göre (p:0.001) ve grup 1'e göre (p:0.00) anlamlı olarak daha düşük saptandı. Grup 1 ile grup 2 arasında ise anlamlı fark yoktu. Yine benzer olarak aortik distensibilite grup 3'te grup 2'ye göre (p:0.001) ve grup 1'e göre (p:0.021) anlamlı olarak düşük saptanırken Grup 1 ile grup 2 arasında yine anlamlı fark yoktu (şekil 9,10,13)

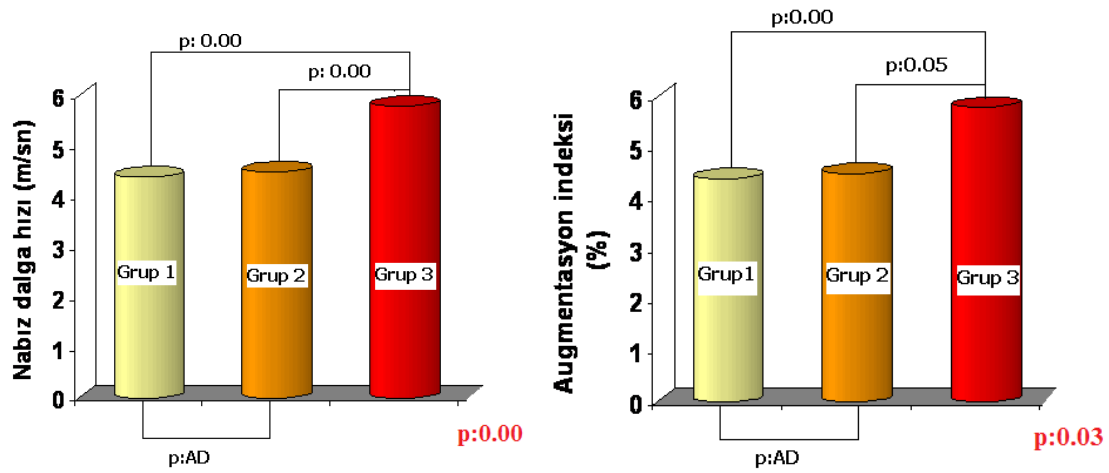
Grup 3 'te mean nabız dalga hızı 5.81 ± 0.97 , grup' 2 de 4.42 ± 0.29 , grup 1' de 4.40 ± 0.44 olarak saptandı. Augmentasyon indeksi ise grup 3' te mean 27.69 ± 16.18 , grup 2 'de 19.07 ± 13.18 , grup '1 de 17.75 ± 13.58 olarak saptandı. Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla p:0.031 ve p:0.000). Nabız dalga hızı grup 3 'te grup 2 'den (p:0.000) ve grup 1 'den (p:0.000) daha yüksek saptandı. Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark yoktu. Benzer olarak augmentasyon indeksi de grup 3 te grup 2'den (p:0.05) ve grup 1 'den (p:0.001) anlamlı olarak yüksekti. Grup 1 ile grup 2 arasında anlamlı fark yoktu (şekil 11,12).

	Kontrol (n=28)	Hipertansiyon (n=29)	Dirençli hipertansiyon (n=30)	P değeri
Aortik sistolik çap (cm)	3.05±0.37	3.42±0.36	3.34±0.36	0.196
Aortik diastolik çap (cm)	2.89±0.37	3.28±0.35	3.22±0.36	0.121
Aortik strain (%)	5.01±1.77	4.44±1.55	3.67±1.43	<u>0.001</u>
Aortik distensibilite (cm².dyn⁻¹.10⁻³)	2.76±0.85	2.50±1.03	1.89±0.92	<u>0.008</u>
Santral aortik basınç (mmHg)	99.85±11.96	111.07±10.46	117.23±17	<u>0.001</u>
Santral nabız basıncı (mmHg)	24.46±15.71	29.28±8.30	37.30±25.23	0.06
Augmentasyon indeksi (%)	17.75±13.58	19.07±13.18	27.69±16.18	<u>0.03</u>
Nabız dalga hızı (m/sn)	4.41±0.44	4.42±0.29	5.81±0.97	<u>0.00</u>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110.29±13.14	122.69±9.07	124.47±18.16	<u>0.02</u>
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74.50±7.74	80.62±7.56	83.23±6.53	<u>0.01</u>

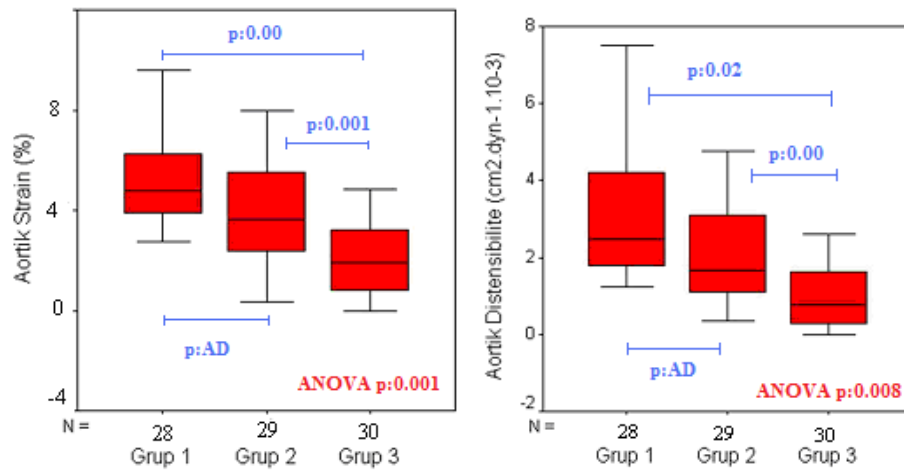
Tablo 4 : Hasta gruplarının aortik stiffness parametrelerinin karşılaştırılması



Şekil 9-10: Hasta gruplarının aortik strain ve aortik distensibilite açısından karşılaştırılması



Şekil 11-12: Hasta gruplarının nabız dalgı hızı ve augmentasyon indeksi açısından karşılaştırılması



Şekil 13: Çalışma gruplarında aortik distensibilite ve aortik strain dağılımı

3- Hasta gruplarında diastolik fonksiyon parametrelerinin karşılaştırılması (tablo 5):

Diastolik disfonksiyon parametreleri açısından (mitral E, A dalgası, E/A oranı, E/E' oranı, deselerasyon zamanı) anlamlı fark tespit edilmedi, ancak diastolik disfonksiyonun önemli bir göstergesi olan sol atrial volum indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptandı (p:0.001). Grup 3' te ve grup 2 'de, grup 1'e oranla sol atrium volum indeksi anlamlı olarak yüksek saptandı (p:0.001 ve p:0.02). Grup 2 ile grup 3 arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül hipertrofisi açısından (sol ventrikül kitle indeksi, interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvar ölçümü) gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p:0.02, p:0.00, p: 0.00). Grup 3'te, grup 1 ile karşılaştırıldığında sol ventrikül kitle indeksi, interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvar ölçümü anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.023, p:0.00, p:0.00) yine Grup 2'de, grup 1 ile karşılaştırıldığında sol ventrikül kitle indeksi, interventriküler septum, sol ventrikül posterior duvar ölçümü anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.03, p:0.01, p:0.00), grup 2 ile grup 3 arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

	Grup 1 (n=28)	Grup 2 (n=29)	Grup 3 (n=30)	P değeri
Mitral E dalgası (m/sn)	0.86±0.18	0.78±0.23	0.77±0.22	0.25
Mitral A dalgası (m/sn)	0.70±0.12	0.82±0.22	0.78±0.21	0.60
E/A oranı	1.20±0.30	0.97±0.33	0.97±0.28	0.13
E/E' oranı	10.55±3.16	11.66±4.71	12.34±4.03	0.19
Deselerasyon zamanı (msn)	204.18±43.82	217.31±53.34	214.30±56.64	0.90
Sol atriyum volum indeksi (ml/m²)	20.89±4.13	28.75±6.53	29.60±7.28	0.001
Sol ventriküler kitle indeksi (gr/m²)	82.00±20.54	111.96±25.04	112±32.23	0.02
Interventriküler septum kalınlık (cm)	0.97±0.92	1.26±0.19	1.21±0.16	0.00
Posterior duvar kalınlık (cm)	0.90±0.91	1.09±0.11	1.08±0.10	0.00

Tablo 5 : Hasta gruplarının diastolik fonksiyon ve sol ventrikül hipertrofi parametreleri

4- Dirençli hipertansiyon hastalarının demografik-klinik verilerinin arteriyel stiffness ile korelasyonun değerlendirilmesi (tablo 6-7):

Dirençli hipertansiyon grubunda (grup 3) arteriyel stiffness parametreleri ile hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında; vücut kitle indeksi ile aortik distensibilite ($r:-0.377$ $p:0.040$) ve aortik strain ($r:-0.499$ $p:0.01$) arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi. Yine benzer olarak sol ventrikül kitle indeksi ile aortik strain ($r:-0.489$ ve $p:0.007$) ve aortik distensibilite ($r:-0.371$ ve $p:0.04$) arasında anlamlı ters korelasyon vardı. Sigara ile nabız dalga hızı arasında ($r:2.384$ ve $p:0.024$) anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Yaş ile augmentasyon indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. ($r:3.82$ ve $p:0.041$)

Dirençli hipertansiyon hasta grubu (n=30)	<u>Aortik distansibilite</u>		<u>Aortik strain</u>		<u>Nabız dalga hızı</u>		<u>Augmentasyon indeksi</u>	
	T değeri	P değeri	T değeri	P değeri	T değeri	P değeri	T değeri	P değeri
Erkek (%)	-0.009	0.993	0.842	0.407	-2.691	0.012	2.181	0.038
DM (%)	0.899	0.386	1.162	0.253	-1.272	0.214	-0.222	0.833
HL (%)	0.04	0.992	0.128	0.859	-0.096	0.956	-0.737	0.468
Sigara (%)	1.503	0.130	1.549	0.133	2.384	0.024	-0.715	0.480
KAH (%)	-1.081	0.289	-1.255	0.236	0.365	0.715	0.203	0.457

Tablo 6: Dirençli hipertansiyon grubunda (grup 3) arteriyel stiffness parametreleri ile hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması. DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, KAH : Koroner arter hastalığı öyküsü

Dirençli hipertansiyon hasta grubu (n=30)	<u>Aortik distensibilite</u>		<u>Aortik strain</u>		<u>Nabız dalga hızı</u>		<u>Augmentasyon indeksi</u>	
	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Yaş (yıl)	-0.235	0.220	-0.279	0.143	0.31	0.874	3.82	0.041
VKI (%)	-0.377	0.040	-0.459	0.014	-10.00	0.981	-0.113	0.559
AKŞ (mg/dl)	-0.143	0.451	0.05	0.795	-0.170	0.369	0.112	0.560
TK (mg/dl)	-0.215	0.869	-0.128	0.499	-0.14	0.942	0.105	0.587
TG (mg/dl)	-0.387	0.042	0.104	0.600	0.028	0.889	0.203	0.229
HDL (mg/dl)	0.005	0.963	-0.37	0.048	0.196	0.289	0.484	0.008
LDL (mg/dl)	-0.228	0.225	-0.235	0.212	0.088	0.644	0.147	0.447
Kreatinin klirensi(ml/dk)	0.421	0.023	0.415	0.025	-0.143	0.026	-0.192	0.437
Mitral E	0.265	0.153	0.090	0.634	-0.077	0.687	-0.253	0.182
Mitral A	-0.82	0.668	-0.012	0.948	-0.91	0.630	-0.222	0.246
E/A oranı	0.319	0.086	0.148	0.186	-0.060	0.751	0.029	0.751
E/E' oranı	-0.39	0.037	-0.139	0.352	0.132	0.495	0.034	0.781
DT	-0.260	0.105	-0.260	0.265	0.097	0.764	-0.265	0.164
LAVI	0.166	0.450	0.108	0.624	0.037	0.659	0.083	0.715
LVKI	-0.371	0.047	-0.489	0.007	0.000	1.000	0.461	0.012
IVS	-0.89	0.64	-0.002	0.990	-0.35	0.853	-0.106	0.583
LVPW	0.031	0.673	0.024	0.899	0.006	0.974	-0.181	0.348

Tablo 7 : Dirençli hipertansiyon grubunda (grup 3) arteriyel stiffness parametreleri ile hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik verilerinin karşılaştırılması VKI: vücut kitle indeksi, AKŞ: açlık kan şekeri, TK: total kolesterol, TG: trigliserid, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, DT: deselerasyon zamanı, sol atrium volum indeksi, sol ventrikül kitle indeksi, IVS: interventriküler septum kalınlığı, LVPW: sol ventrikül posterior duvar kalınlığı

5- Arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan ekokardiyografik ve tonometri ile bakılan parametreler kendi aralarında değerlendirilmesi (tablo 8):

Arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan ekokardiyografik ve tonometri ile bakılan parametreler kendi aralarında değerlendirildiğinde; nabız dalga hızı ile aortik strain ve aortik distensibilite arasında anlamlı bir ters kolerasyon izlendi (sırasıyla; $r=-0.399$, $p: 0.029$ ve $r:-0.459$ ve $p:0.014$) benzer olarak augmentasyon indeksi ile aortik strain ve aortik distensibilite arasında anlamlı (sırasıyla; $r -0.545$, $p:0.002$ ve $r:-0.620$, $p:0.00$) ters kolerasyon tespit edildi.

Tüm populasyon (n=87)			<u>Aortik distansibilite</u>		<u>Aortik strain</u>	
			R değeri	P değeri	R değeri	P değeri
Nabız dalga hızı (m/sn)			<u>-0.399</u>	<u>0.029</u>	<u>-0.459</u>	<u>0.014</u>
Augmentasyon indeksi (%)			<u>-0.545</u>	<u>0.002</u>	<u>-0.629</u>	<u>0.000</u>
Santral aortik basınç (mmHg)			-0.101	0.957	-0.001	0.896
Santral nabız basıncı (mmHg)			-0.210	0.266	-0.301	0.120

Tablo 8: Tüm populasyonda arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan ekokardiyografik parametreler ile tonometri ile bakılan parametreler arasındaki ilişki

5- TARTIŞMA:

Dirençli hipertansiyonlu hastalarda arteriyel stiffness:

Çalışmamızda dirençli hipertansiyon hastalarında arteriyel stiffnessın değerlendirilmesi amaçlanarak; dirençli hipertansiyon hastaları, regüle hipertansiyonu olan hastalar ve hipertansiyonu olmayan hastalar, 3 ayrı grupta arteriyel stiffness parametreleri açısından incelendi .

Ekokardiyografik olarak elde edilen arteriyel stiffness parametreleri incelendiğinde; aortik strain ve aortik distensibilite açısından 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p:0.000$ ve $p:0.008$). Aortik strain, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak (sırasıyla $p:0.00$ ve $p:0.001$) daha düşük saptandı. Yine benzer olarak aortik distensibilite, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak (sırasıyla $p:0.001$ ve $p:0.021$) daha düşük saptandı. Her iki parametre açısından, regüle hipertansiyonu olanlarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksleri incelendiğinde de yine benzer olarak; nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi (sırasıyla $p:0.031$ ve $p:0.000$). Nabız dalga hızı, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak (sırasıyla $p:0.000$ ve $p:0.000$) daha yüksek saptandı. Benzer olarak augmentasyon indeksi de, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olanlara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak (sırasıyla $p:0.05$ ve $p:0.001$) daha yüksekti. Aortik strain ve aortik distensibilitede olduğu gibi, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksleri açısından da, regüle hipertansiyonu olanlarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

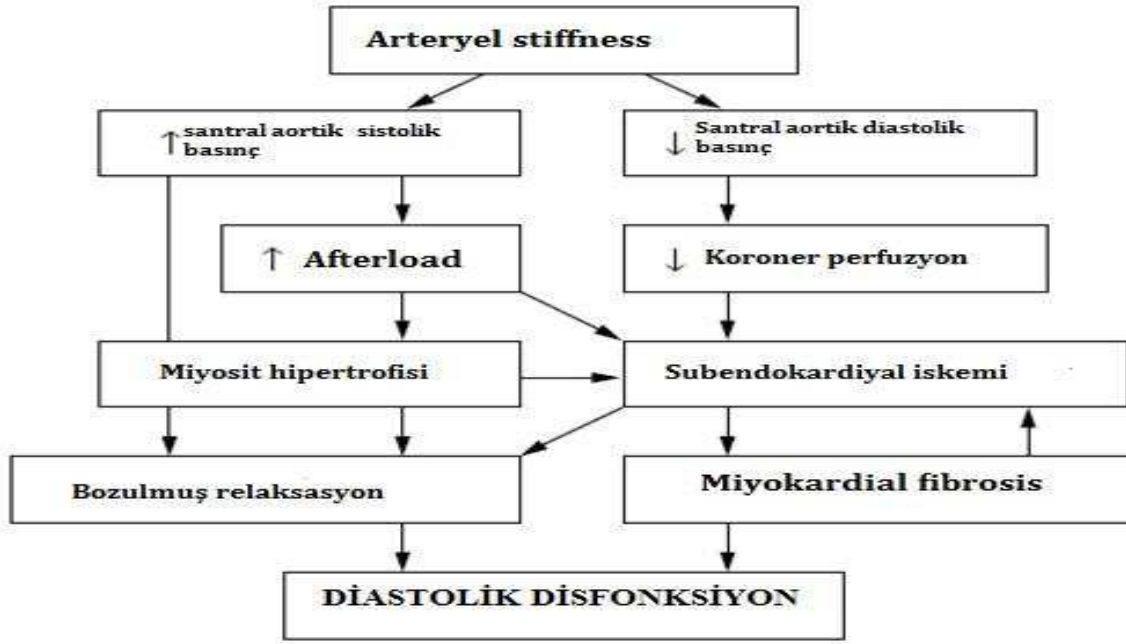
Sonuç olarak; dirençli hipertansiyon hastalarında arteriyel stiffness, hem regüle hipertansiyonu olan gruba göre, hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı. Regüle hipertansiyonu olanlarla kontrol grubu arasında ise arteriyel stiffness açısından anlamlı fark yoktu. Bu noktada dirençli hipertansiyon hastalarında arteriyel stiffnessı değerlendiren ilk çalışma olması nedeni ile araştırmamız önem kazanmaktadır.

Hipertansiyon ile diastolik disfonksiyon arasındaki ilişki:

Çalışmamızda sol atrial volum indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi. Hipertansiyon grubunda ve dirençli hipertansif hastalarda, kontrol grubuna oranla sol atrium volum indeksi anlamlı olarak daha yüksekti. Hipertansiyon grubu ile dirençli hipertansif hastalar arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül hipertrofisi de benzer olarak hipertansiyon grubunda ve dirençli hipertansif hastalarda, kontrol grubuna oranla anlamlı olarak daha fazla saptandı, hipertansiyon grubu ile dirençli hipertansif hastalar arasında ise anlamlı fark saptanmadı.

Sol ventrikülün diastolik fonksiyonlarının bozulduğu hipertansiyon ve yaşlılık gibi durumlarda, erken diastolde pasif dolumun azalmasına karşın, geç diastolde aktif atriyal boşalmanın artarak yeterli debiyi idame ettirdiği saptanmıştır. Sol atriyum boyutunun değerlendirilmesi diastolik disfonksiyonun saptanması açısından oldukça önemlidir. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonun en erken manifestasyonu sol atriyal büyümedir. Sol atriyal genişlemenin diastolik disfonksiyonun süresini ve şiddetini değerlendirmedeki rolü diyabetteki HbA1c' nin yaptığı göreve benzer değerdedir. Bu nedenle hipertansif hasta grubunda saptadığımız anlamlı sol atriyal volum indeksi artışı, diastolik disfonksiyonu öngördürmede oldukça değerlidir (104). Yine benzer olarak diastolik disfonksiyonun bir göstergesi olan sol ventrikül kitle indeksi de, hipertansif ve dirençli hipertansif hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak hipertansiyon grubunda ve dirençli hipertansif hastalar, diğer iki gruba göre daha fazla diastolik disfonksiyona sahiptir.

Diastolik disfonksiyon etiyolojisinde rol alan risk faktörleri (hipertansiyon, ilerleyen yaş ve ateroskleroz) aynı zamanda arteriyel stiffness ile de ilişkilidir. Arteriyel stiffness artmış nabız basıncı oluşturarak ve sol ventrikül afterloadunu arttırarak sol ventrikül hipertrofisi ve subendokardiyal iskemiye neden olur ve sol ventrikül diastolik disfonksiyonu oluşumunu arttırır.



Şekil 14 : Arteriyel stiffness ve diastolik disfonksiyon arasında patofizyolojik yollar (105)

Büyük arterlerdeki artmış stiffness, sol ventrikül tarafından oluşturulan nabız dalgasının daha yüksek bir velositede iletilmesine neden olur. Sol ventrikül sistolü sırasında daha erken dönen bu iletilmiş dalga santral aortik dalga amplitüdünde artmaya neden olur. Böylece sol ventrikül afterloadunda ve santral nabız basıncında artma olur. Artmış afterload myosit hipertrofisine ve sol ventrikülün yavaş relaksasyonuna neden olabilir. Eşlik eden santral diastolik kan basıncı azalması koroner perfuzyonu bozar, bu da miyosit hipertrofisi ve artmış afterload ile beraber subendokardiyal iskemiye arttırır. Zamanla miyokardiyal relaksasyon bozulur ve interstisyel fibrozis gelişmesi ile beraber sol ventrikül kompliansı azalır. Daha önceki çalışmalarda ventriküler stiffnessın eşlik ettiği arteriyel stiffnessta hastalarda ciddi diastolik kalp yetmezliği geliştiğinin saptanması bunu desteklemektedir (106).

Aynı zamanda Hundley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diastolik disfonksiyonu ve egzersiz intoleransı olan hastalarda arteriyel stiffness ile egzersiz intoleransı arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (107). Aynı zamanda daha önceki çalışmalarda hipertansif hastalarda arteriyel stiffness ile konsantrik remodelling ve hipertrofi gibi sol ventrikül yapısal değişimleri arasında ilişki saptanmıştır (108). Bizim de araştırmamızda, sol ventrikül kitle indeksi ile aortik strain ($r:-0.489$ ve $p:0.007$) ve aortik distansibilite ($r:-0.371$ ve $p:0.04$) arasında saptadığımız anlamlı ters kolerasyon, bu bulgularla paraleldir .

Dirençli hipertansiyon hastalarında arteryel stiffness prediktörleri:

Dirençli hipertansiyon grubunda, arteryel stiffness parametreleri ile hastaların demografik, klinik ve ekokardiyografik verileri karşılaştırıldığında, vücut kitle indeksi ile aortik distensibilite ($r:-0.377$ $p:0.040$) ve aortik strain ($r:-0.499$ $p:0.01$) arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi. Bizim çalışmamızla benzer olarak Toto-Moukouo ve ark. (109) vücut-kitle indeksi ile nabız dalga hızı arasında anlamlı bir korelasyon saptamıştır ve bu ilişkinin yaş, cinsiyet ve kan basıncından bağımsız olduğunu belirtmişlerdir. Vücut kitle indeksinin artımının, sempatik sinir aktivitesiyle çok yakın bir korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (110). Sempatik tonus artışı, hem kalp debisini hem de periferik damar direncini artırmaktadır. Ayrıca kilo artışı ile indüklenen yüksek kan basıncı patogeneğinde insülin direnci ve/veya hiperinsülinemi, plazma renin ve aldosteron konsantrasyonlarında artma eğilimi, sitozolik kalsiyum miktarında artış veya hücre içi magnezyum miktarında düşüş gibi bir takım ek bozukluklar da yer alıyor olabilir (111).

Çalışmamızda aynı zamanda sigara ile nabız dalga hızı arasında ($r:2.384$ ve $p:0.024$) ve yaş ile augmentasyon indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r:3.82$ ve $p:0.041$). Bu bulgularımız daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir (94,95).

Arteryel stiffness parametrelerinin birbiri ile karşılaştırılması

Çalışmamız, arteryel stiffness ölçümünde kullanılan, ekokardiyografik olarak ve tonometri ile bakılan parametrelerin, kendi aralarında karşılaştırıldığı ilk araştırma olması açısından önemlidir. Arteryel stiffness ölçümünde kullanılan, ekokardiyografik olarak ve tonometri ile bakılan parametreler kendi aralarında değerlendirildiğinde augmentasyon indeksi ile aortik strain ve aortik distansibilite açısından anlamlı (sırasıyla; $r -0.545$, $p:0.002$ ve $r:-0.620$, $p:0.00$) ters korelasyon tespit edildi. Yine nabız dalga hızı ile aortik strain ve distensibilite açısından anlamlı (sırasıyla; $r-0.399$, $p:0.029$ ve $r:-0.459$, $p:0.014$) bir ters korelasyon izlendi.

Bu bulgularımız arteryel stiffness değerlendirmesinde tonometri ile ölçülen augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızının birbiri ile korele olduğunu gösteren çalışmalarda bulgular ile paraleldir (112). Arteryel stiffnessın değerlendirilmesinde kullanılan kateter bazlı invaziv ölçümlerinin pratik olmaması nedeni ile M-mode ekokardiyografik olarak ölçülen aortik sistol ve diastol çaplarından hesaplanan aortik strain, aortik distensibilite ve tonometri ile ölçülen nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi

birbirleri ile korele olan yöntemlerdir. Tüm bu metodlar arteryel stiffnessı göstermede uygun ve pratik yöntemlerdir.

Dirençli hipertansiyon ve arteryel stiffness arasındaki ilişki:

Çalışmamızdaki hasta gruplarının demografik verilerine bakarak daha derin analiz yapıldığında, diabetes mellitus, cinsiyet, düşük klirens ve obesite gibi dirençli hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilecek faktörler açısından hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu. Örneğin diabet, dirençli hipertansiyon etiyolojisinde rolü olduğu düşünülen önemli bir etkindir. INSIGHT çalışmasında (113) diabetes mellitus antihipertansif tedaviye yetersiz yanıtta en güçlü prediktör olarak saptanmıştır. Yine benzer şekilde obesite, ALLHAT çalışmasında zayıf kan basıncı kontrolü ile ilişkili saptanmıştır (114). Obesite, dirençli hipertansiyonun önemli nedenlerinde biri olan uyku apne sendromu ile de yakından ilişkilidir. Dirençli hipertansif hastaların ele alındığı bir çalışmada obesite ve ilişkili olarak obstruktif uyku apnesi %83 oranında saptanmıştır (115). Dirençli hipertansiyona yatkınlık sağlayan diğer bir durum kadın cinsiyettir. NHANES verilerinde kadınlarda hipertansiyon tedavisine yanıtın daha kötü izlenmiştir (116). Yine NHANES verilerinde kronik böbrek yetersizliği olanlarda dirençli hipertansiyon daha çok saptanmıştır.

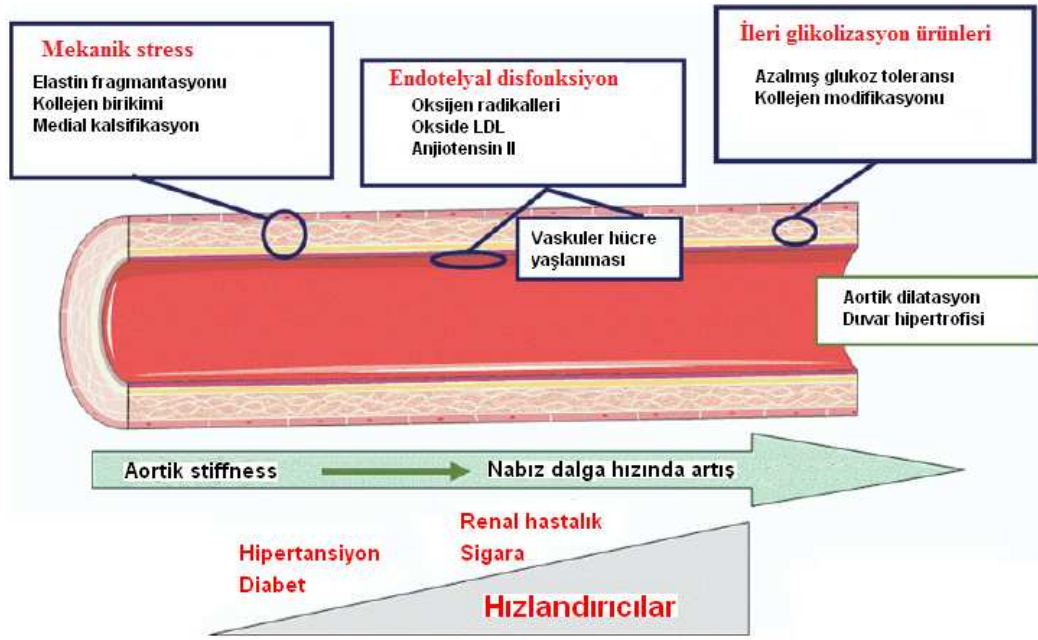
Yani özetle; dirençli hipertansiyon gelişiminde risk faktörü olduğu bilinen tüm bu etkenler (diabetes mellitus, obesite, kreatinin klirensi azalması, kadın cinsiyet) açısından benzer olan 3 grupta, ki bu faktörlerin aynı zamanda arteryel stiffness gelişiminde de rol oynadığı göz önüne alınırsa; dirençli hipertansiyon grubunda diğer gruplara oranla arteryel stiffnessın anlamlı olarak daha fazla saptanması, dirençli hipertansiyon gelişiminde arteryel stiffnessın rolü olabilir mi sorusunu akla getirebilir.

Dirençli hipertansiyon gelişiminde arteryel stiffnessın etken mi yoksa sadece dirençli hipertansiyonun sonucu mu olduğu sorusunun cevabı için daha önceki çalışmalara bakacak olursak; arteryel stiffnessın normotansif hastalarda gelecekte hipertansiyon gelişimindeki rolünü direkt olarak inceleyen en dikkat çekici 2 çalışmadan biri olan ARIC te (Atherosclerosis Risk in Communities); yaşları 45 ile 64 arasında değişen 6992 normotansif kadın ve erkek 6 yıl boyunca takip edilmiştir (117). Arteryel stiffness yüksek çözünürlüklü B-mode ultrason ile karotis arterdeki çap değişimi ile değerlendirilmiştir. Hipertansiyon gelişimi olarak tansiyon arteryel sistolik 160 mmHg ve diastolik 95 mmHg olması yada takipte antihipertansif ilaç kullanımına başlamak kabul edilmiştir. Hastaların yaş, ırk, cinsiyet, sigara, kalp hızı, obesite gibi temel özelliklerinin benzer olduğu popülasyonda, takip eden yıllarda

hipertansiyon gelişen hastaların ilk saptanan arteriyel stiffness değerlerinin, hipertansiyon gelişmeyen gruba göre anlamlı şekilde ($p:0.01$) yüksek olduğu saptanmıştır. Başlangıçta stiffness olan hastalarda %15 oranında daha fazla hipertansiyon geliştiği izlenmiştir. ARIC araştırmacıları bu verilerle hipertansiyon gelişiminde arteriyel stiffnessın rolüne dikkat çekmiş ve olası mekanizmalar olarak da renal arterlerdeki stiffnessın, renin anjiotensin sistemini indüklemesi yada karotis gibi santral arterlerdeki stiffnessın santral kan basıncını arttırarak sistolik hipertansiyona yol açmasını göstermişlerdir. ARIC çalışmasındaki bulguları destekleyen diğer çalışma Dernellis ve Panaretounun araştırmasıdır (118). Bu çalışmada yaşları 35 ile 94 arasında değişen 2571 hipertansiyonu olmayan olgu 4 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Takip sonrasında aortik strain ve distensibilite ile değerlendirilen arteriyel stiffnessı daha fazla olan hastalarda 4 yıl sonunda risk faktörleri (yaş, cinsiyet , vücut kitle indeksi, total kolesterol,diabetes mellitus, sigara, alkol,fiziksel aktivite) düzeltildikten sonra anlamlı olarak daha fazla hipertansiyon geliştiği saptanmıştır.

Dirençli hipertansiyon gelişiminde ise, arteriyel stiffnessın rolünü inceleyen ileriye dönük bir çalışma henüz yoktur. Arteriyel stiffness ile dirençli hipertansiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmamız, ileriye dönük takip çalışması olmaması nedeni ile arteriyel stiffnessın gelecekte dirençli hipertansiyon gelişimindeki rolü sorusuna direkt olarak cevap veremeyebilir ancak çalışmamızda arteriyel stiffnessın dirençli hipertansiyon hastalarında regüle hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayanlara göre daha fazla saptanması ve bu hasta gruplarının demografik özelliklerinin benzer olmalarının (ARIC çalışması ve Dernellis çalışmasındaki gibi) arteriyel stiffnessın dirençli hipertansiyon gelişiminde de rol oynayabileceğini sonucunu destekleyebilir ve arteriyel stiffnessın dirençli hipertansiyon tablosunda öne çıkan önemli bir unsur olduğu vurgulanabilir.

Arteriyel stiffnessın dirençli hipertansiyon gelişimindeki muhtemel rolü ne olabilir sorusunun yanıtı şekil 15’de özetle şematize edilmiştir (119). Mekanik stres, endotelial disfonksiyon, glikolizasyon son ürünleri ve yaşlanma ile artan arteriyel stiffness, aortun elastikiyetini azaltarak ve nabız dalga morfolojisini bozarak, periferden gelen augmentasyon dalgasını arttırır ve santral aortik basıncı yükselterek dirençli hipertansiyona doğru giden bir sürece yol açar, eşlik eden diyabet, sigara ve renal hastalık gibi unsurlar da bu süreci hızlandırır. Aynı zamanda, aortik arktaki ve karotis arterindeki stiffnessın, baroreseptör duyarlılığını azaltması, sistolik basınçtaki artmaya rağmen, bunu azaltmaya yönelik mekanizmaların devreye girmesini geciktirmesi muhtemeldir (120).



Şekil 15: Arteriyel stiffnessı hızlandıran faktörler ve dirençli hipertansiyon gelişmesi (119)

Tüm bu veriler ışığında, dirençli hipertansiyon etiyolojisinde arteriyel stiffnessın muhtemel rolü olduğu düşünülerek aorttaki patolojik değişimleri önleyecek ve dirençli hipertansiyonu engelleyebilecek terapotik yöntemler geliştirilebilir. Örneğin kollajen çapraz bağ kırıcıları ile yapılan pilot çalışmalar bu konuda umut vericidir. ALT -711 ile yapılan çalışmada, sistolik hipertansiyonu olan ve antihipertansif tedavi almakta olan 93 yaşlı hastada (ortalama kan basıncı 159/84mmHg) bu ajan ile nabız basıncında azalma ve arteriyel stiffnessta iyileşme sağlandığı gösterilmiştir (121). Bundan öte, daha basit bir yaklaşımla; daha erken yaşlardaki, hafif hipertansiyonlu ve arteriyel stiffnessı olan kişileri saptayıp, antihipertansif tedaviye erken başlanarak, hipertansiyonun yıllar içerisinde oluşturduğu elastin lif dejenerasyonunu ve bunun neden olduğu arteriyel stiffnessı önleyip, dirençli hipertansiyon gelişimine engel olunabilir.

6- SONUÇ:

Araştırmamızda; aortik strain, aortik distensibilite, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksi parametreleri ile değerlendirilen arteriyel stiffness, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede artmış olarak saptandı. Araştırmamız, arteriyel stiffness açısından, dirençli hipertansiyon hastaları ile regüle hipertansiyonlu hastaları ve hipertansiyonu olmayan olguları karşılaştıran ilk çalışma olması nedeni ile önem kazanmaktadır. Aynı zamanda araştırmamızda hipertansiyon hastaları ve dirençli hipertansif hastalarda, diastolik disfonksiyon parametrelerinden sol atriyal volüm indeksi ve sol ventrikül kitle indeksi, kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Daha önceki çalışmalar ile paralel olarak dirençli hipertansiyon hastalarında, vücut kitle indeksi ve sol ventrikül kitle indeksinin arteriyel stiffness ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda aynı zamanda sigara ile nabız dalga hızı arasında ve yaş ile augmentasyon indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu bulgularımız da daha önceki çalışmaları destekler niteliktedir.

Ek olarak arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan, ekokardiyografik olarak ve tonometri ile bakılan parametrelerin, kendi aralarında karşılaştırıldığı ilk araştırma bizim araştırmamızdır. Bu parametrelerden augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı ile aortik strain ve aortik distansibilite arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda arteriyel stiffnessın dirençli hipertansiyon hastalarında daha fazla saptanması, arteriyel stiffnessın hipertansiyon gelişiminde mi rol oynadığı, yoksa sonuç olarak mı karşımıza çıktığı sorusunun yanıtını net veremez. Ancak stiffnessın hipertansiyon gelişiminde rol oynadığını öngören önceki çalışmalarla beraber bu sonuç ele alınırsa, arteriyel stiffnessın, dirençli hipertansiyon tablosunda öne çıkan önemli bir unsur olduğu vurgulanabilir.

7- ÖZET

Giriş ve Amaç: Dirençli hipertansiyon özellikle yaşla beraber sıklığı artan bir durumdur ve etiyolojisinde arteriyel stiffness da dahil olmak üzere bir çok etkenin rol oynadığı düşünülmektedir. Etkili önlemlerin alınabilmesi ve ileride gelişebilecek olası kardiyovasküler olayların önlenmesi amacıyla dirençli hipertansiyona neden olabilecek faktörlerin ortaya konması gerekmektedir. Arteriyel stiffness; dirençli hipertansiyonda güçlü ve bağımsız bir öngördürücü olabilir ve aortun yaşla ilişkili dejenerasyonu, dirençli hipertansiyon patogenezinde baş rol oynayabilir. Çalışmamızda dirençli hipertansiyon ile arteriyel stiffness parametreleri olan aortik strain, distansibilite, nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçladık.

Metod: Araştırmaya dahil edilen bireyler; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na Mayıs 2010 – Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran kişiler arasından seçildi. 3 farklı sınıftan antihipertansife rağmen (ideal olarak bu antihipertansiflerden biri diüretik olmalı ve tüm ilaçlar optimal dozlarda kullanılmalı) hedef değerlerin üzerinde kan basıncı olan hastalar dirençli hipertansiyon grubuna, regüle hipertansiyonu olan hastalar hipertansiyon grubuna ve hipertansiyonu olmayan hastalar ise kontrol grubuna alındı. Tüm hastaların demografik ve klinik verileri alındı ve kan basınçları ölçüldü. Arteriyel stiffness parametrelerinden aortik strain ve distansibilite ekokardiyografik olarak aortun sistolik ve diyastolik çapı ölçülerek hesaplandı. Aynı zamanda diastolik disfonksiyon açısından mitral inflow akımları doppler ile değerlendirildi, sol atrium volum indeksi ve sol ventrikül kütle indeksi hesaplandı. Santral aortik basınç, nabız dalga hızı ve augmentasyon indeksleri SphygmoCor tonometre cihazı ile (AtCor Medical Instruments) ölçüldü.

Bulgular: NDH ve augmentasyon indeksi, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olanlara göre (sırasıyla $p:0.000$ ve $p:0.05$) ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.000$ ve $p:0.001$). Her iki parametre açısından, regüle hipertansiyonu olanlar ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. Aortik strain ve distansibilite, dirençli hipertansiyon hastalarında regüle hipertansiyonu olanlara göre (sırasıyla $p:0.001$ ve $p:0.001$) ve kontrol grubuna göre (sırasıyla $p:0.00$ ve $p:0.021$) anlamlı olarak düşük saptandı. Yine benzer şekilde hem aortik strain hem distansibilite açısından iki grup arasında fark saptanmadı. Dirençli hipertansiyon grubunda sol atrial volum indeksi kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yüksek saptandı ($p:0.001$) ve yine dirençli hipertansiyon

hastalarında kontrol grubuna oranla sol ventrikül kitle indeksi daha yüksek saptandı (sırasıyla $p:0.023$) Vücut kitle indeksi ile aortik distansibilite ($r:-0.377$ $p:0.040$) ve aortik strain ($r:-0.499$ $p:0.01$) arasında anlamlı ters korelasyon tespit edildi. Yine benzer olarak sol ventrikül kütle indeksi ile aortik strain ($r:-0.489$ ve $p:0.007$) ve aortik distansibilite ($r:-0.371$ ve $p:0.04$) arasında anlamlı ters korelasyon vardı. Aortik stiffness ölçümünde kullanılan parametreler kendi aralarında değerlendirildiğinde nabız dalga hızı ile aortik strain - distansibilite arasında anlamlı bir ters korelasyon izlendi (sırasıyla; $r:-0.399$, $p:0.029$ ve $r:-0.459$ ve $p:0.014$), benzer olarak augmentasyon indeksi ile aortik strain- distansibilite arasında anlamlı (sırasıyla; $r:-0.545$, $p:0.002$ ve $r:-0.620$, $p:0.00$) ters korelasyon tespit saptandı.

Sonuç: Araştırmamızda; arteriyel stiffness, dirençli hipertansiyon hastalarında, regüle hipertansiyonu olan ve hipertansiyonu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı. Aynı zamanda hipertansiyon hastaları ve dirençli hipertansif hastalarda, diastolik disfonksiyon parametrelerinden sol atriyal volüm indeksi ve sol ventrikül kitle indeksi, diğer gruplardaki hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Araştırmamız, arteriyel stiffness açısından, dirençli hipertansiyon hastaları ile regüle hipertansiyonlu hastaları ve hipertansiyonu olmayan olguları karşılaştıran ilk çalışma olması nedeni ile önem kazanmaktadır.

Daha önceki çalışmalar ile paralel olarak dirençli hipertansiyon hastalarında, vücut kitle indeksi ve sol ventrikül kitle indeksinin arteriyel stiffness ile anlamlı pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Çalışmamızda aynı zamanda sigara ile nabız dalga hızı arasında ve yaş ile augmentasyon indeksi arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Ek olarak arteriyel stiffness ölçümünde kullanılan, ekokardiyografik olarak ve tonometri ile bakılan parametrelerin, kendi aralarında karşılaştırıldığı ilk araştırma bizim araştırmamızdır. Bu parametrelerden augmentasyon indeksi ve nabız dalga hızı ile aortik strain ve aortik distansibilite arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Dirençli hipertansiyon, arteriyel stiffness, nabız dalga hızı, diastolik disfonksiyon

8- SUMMARY

Introduction and Objective: Resistant hypertension is a situation that its frequency increases with age and it is being thought that, many factors including arterial stiffness take part in its etiology. All factors that may cause resistant hypertension should be defined in order to take effective precautions and prevent possible cardiovascular events that may occur in the future. Arterial stiffness might be a strong and independent predictor of resistant hypertension and it might take a central role in the resistant hypertension pathogenesis. In this trial, our objective is to evaluate the relationship between augmentation index and arterial stiffness parameters which are aortic strain, distensibility, pulse wave velocity.

Methodology: Participants of this trial have been selected among patients who applied to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Cardiology Department between May 2010-August 2010. Patients whose blood pressure is above targeted values despite 3 different antihypertensives (ideally one of those antihypertensives should be diuretic and all drugs should be used in optimal dosages) have been assigned to the resistant hypertension group, patients who have regulated hypertension have been assigned to the hypertension group and patients with no hypertension have been assigned to the control group. Demographic and clinical information of all patients were obtained and their BP values were measured. Aortic strain and distensibility from arterial stiffness parameters were calculated by measuring systolic and diastolic diameters of aorta echocardiographically. At the same time, mitral inflow currents in terms of diastolic dysfunction were evaluated with doppler, left atrium volume index and left ventricle mass index were calculated. Pulse wave velocity and augmentation index were calculated via Complior device (Colson Industrie, France). Arteria carotis communis and radial artery pressure wave forms were measured non-invasively by using SphygmoCor tonometer device (Colson Medical Instruments)

Findings: In the resistant hypertensive patient group, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index were determined significantly higher than regulated hypertensives (sequentially $p:0.000$ and $p: 0.05$) and the control group (sequentially $p:0.000$ and $p: 0.001$). No difference was determined for both parameters between regulated hypertensive group and control group. In the resistant hypertensive group, aortic strain and distensibility were determined significantly low according to the regulated hypertensives (sequentially $p:0.001$ and $p: 0.001$) and control group (sequentially $p:0.00$ and $p: 0.021$). Similarly, no difference was determined in terms of aortic strain and distensibility, between two groups. Left atrial

volume index was determined significantly higher than the control group ($p:0.01$) in the resistant hypertensive group. Again, in the resistant hypertensive group, left ventricle mass index was determined as higher than the control group ($p: 0.023$). Significant revers correlation was fixed between body mass index and aortic distensibility ($r:-0.377$ $p:0.040$) and between body mass index and aortic strain ($r:-0.499$ $p:0.01$). Congruently, there was significant revers correlation between left ventricle mass index and aortic strain ($r:-0.489$ $p:0.007$) and between left ventricle mass index and aortic distensibility ($r:- 0.371$ $p:0.04$). When parameters used in aortic stiffness measurement were evaluated between themselves, a significant reverse correlation was recorded between pulse wave velocity and aortic strain-distensibility (sequentially $r-0.399$, $p: 0.029$ ve $r:-0.459$ ve $p:0.014$), similarly, revers correlation was determined between augmentation index and aortic strain-distensibility (sequentially $r -0.545$, $p:0.002$ ve $r:-0.620$, $p:0.00$).

Results: In this research, arterial stiffness which is evaluated with aortic strain, aortic distensibility, pulse wave velocity and augmentation index parameters, was determined significantly high in resistant hypertensive patients according to regulated hypertensives and non-hypertensives. To determine the increase of arterial stiffness in resistant hypertensive patients according to other groups, is an important data in order to indicate that, arterial stiffnes acts an active role in the etiology of resistant hypertension rather than its outcome. In light of consideration of this information, new therapeutic procedures can be developed or, it can be possible to block the resistant hypertension occurence by preventing the elastin fiber degeneration which is formed by hypertension in years, and which cause aortic stiffness in mild hypertensive patients with aortic stiffness at early ages, by initiating the hypertensive treatment earlier.

Key words: Resistant hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, diastolic disfunction.

9 - KAYNAKLAR:

- 1- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens.* 2004; 22: 11-9.
- 2- Onat A. Eriřkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. In: Onat A, editör. TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp sağlığı-halkımıza ilişkin temel veri üretiminden evrensel tıbbı katkıya. İstanbul: Argos Yayıncılık; 2005. s. 20-7.
- 3- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003; 42: 1206-52.
- 4- Altun B, Arıcı M, Nergizoęlu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel ř, Erbay B, Hasanoęlu E, Çaęlar ř and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of Hypertension* 2005;23:1817-1823.
- 5- METSAR araştırıcıları. Türk erişkinlerinde metabolik sendrom prevalansı. TKD XX. Ulusal kongresi 2004 Antalya
- 6- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288:2981-2997.
- 7- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR, Hamilton BP, Holland J, Nwachuku C, Papademetriou V, Probstfield J, Wright JT, Alderman MH, Weiss RJ, Piller L, Bettencourt J, Walsh SM, for the ALLHAT Collaborative Research Group. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the Antihypertensive and Lipid-Lowering and Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens.* 2002; 4:393-404.
- 8- Brunner HR, Menard J, Waeber B, Burnier M, Biollaz J, Nussberger J, et al. Treating the individual hypertensive patient: considerations on dose, sequential monotherapy and drug combinations. . *Jan* 1990;8(1):3-11; discussion 13-9.
- 9- David A. Calhoun et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Hyper. Ahajour-nals.org/cgi/content/abstract/HYPERTENSIONAHA.108.189141.*

- 10-Pimenta et al. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10:122-128
- 11-Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Rocella EJ. Recommendations of blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. A Statement for Professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2005;111:697-716.
- 12-Yiannakopoulou ECh, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountlkalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: a critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2005;12:243-249
- 13-Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*. 1999;160:41-46.
- 14-Massaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MCJM, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C, Brignoli O, Caputi AP. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients In Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*. 2005; 23:2093-2100
- 15-Brown MJ. Hypertension and ethnic group. . Apr 8 2006;332(7545):833-6.
- 16-Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA. Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens*. 2005;18:1300- 1305.
- 17-Young JH, Chang Y-PC, Kim JD-O, et al: Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet* 1:2005
- 18-Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(part 2):625-633
- 19-Aguilera MT, de la Sierra A, Coca A, Estruch R, Fernández-Solá J, Urbano-Márquez A. Effect of alcohol abstinence on blood pressure: assessment by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 1999;33:653-657.
- 20-Bloxham CA, Beevers DG, Walker JM. Malignant hypertension and cigarette smoking. *Br Med J*. 1979; 1:581-583
- 21-Buckalew VM Jr, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet

- in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Am J Kidney Dis.* 1996;28:811- 821.
- 22-Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1994;330:877- 884.
- 23-Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1994;121:289-300.
- 24-Conlin PR, Moore TJ, Swartz SL, Barr E, Gazdick L, Fletcher C, DeLucca P, Demopoulos L. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients. *Hypertension.* 2000; 36:461-465
- 25-Prentice RL. On the ability of blood pressure effects to explain the relation between oral contraceptives and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol.* 1988; 127: 213-9.
- 26-Rosenthal T, Oparil S. Oral contraceptives, hormones replacement therapy, and hypertension. In: Lip G, Hall J eds. *Comprehensive hypertension.* New York: Elsevier/Mosby. 2007.
- 27-Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation.* 1996; 94: 483-9
- 28-Pimenta E, Oparil S. Gender and blood pressure. In: Izzo JL Jr, Sica D, Black HR (eds). *Hypertension primer.* 4th ed. Baltimore: Lippincott, Williams & Wilkins. 2007.
- 29-David A. Calhoun et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Hyper. Ahajournals.org/cgi/content/abstract/Hypertension* 108.189141
- 30-Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19: 2271-2277
- 31-Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2000;18:679-685.
- 32-Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep.* 2001;24:721-725
- 33-Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.

- 34-G, Facchini A, Trevano FQ, Dell'Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancina G. Obstructive sleep apneadependent and -independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005; 46:321-325.
- 35-Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci*. 2003; 21:57- 63.
- 36-Duchna HW, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Guilleminault C, Stoohs RA. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure on vasodilatory endothelial function in obstructive sleep apnea synd-rome. *Sleep Breath*. 2005;9:97-103
- 37-Anderson GH Jr, Blakeman N, Streeten DH. The effect of age on prevalence of secondary forms of hyperten-sion in 4429 consecutively referred patients. *J Hyper-tens*. 1994;12:609-615.
- 38-Crowley JJ, Santos RM, Peter RH, Puma JA, Schwab SJ, Phillips HR, Stack RS, Conlon PJ. Progression of renal artery stenosis in patients undergoing cardiac cathe-terization. *Am Heart J*. 1998;136:913-918
- 39-van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, Derkx FH, Deinum J, Postma CT, Dees A, Woittiez AJ, Bartelink AK, Man in 't Veld AJ, Schalekamp MA. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Inter-vention Cooperative Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342:1007-1014.
- 40-Ives NJ, Wheatley K, Stowe RL, Krijnen P, Plouin PF, van Jaarsveld BC, Gray R. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in athe-rosclerotic renovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:298-304
- 41-Bakker J, Beek FJ, Beutler JJ, Hene RJ, de Kort GA, de Lange EE, Moons KG, Mali WP. Renal artery stenosis and accessory renal arteries:accuracy of detection and visualization with gadolinium-enhanced breath-hold MR angiography. *Radiology*. 1998;207:497-504.
- 42-Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, Janke J, Schling P, Bader M, Luft FC, Sharma AM. Weight loss and the re-nin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45:356 362.
- 43-Goodfriend TL, Ball DL, Gardner HW. An oxidized derivative of linoleic acid affects aldosterone secretion by adrenal cells in vitro. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002;67:163-167.

- 44-Ehrhart-Bornstein M, Lamounier-Zepter V, Schraven A, Langenbach J, Willenberg HS, Barthel A, Hauner H, McCann SM, Scherbaum WA, Bornstein SR. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100: 14211-14216
- 45-Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112-117
- 46-Pimenta et al. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008;10:122-128
- 47-Arnaldi G, Mancini T, Polenta B, Boscaro M. Cardi-ovascular risk in Cushing's syndrome. *Pituitary*. 2004; 7:253-256
- 48-Sacerdote A, Weiss K, Tran T, Rokeya Noor B, McFarlane SI. Hypertension in patients with Cushing disease: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Hypertens Rep*. 2005;7:212-218.
- 49-Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese Individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45:1035-1041.
- 50-David A. Calhoun et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Hyper*. ahajournals.org/cgi/content/abstract/HypertensionAHA.108.189141
- 51-57). Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Paril S, Wright JT Jr, Roccella EJ; 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. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572.
- 52-Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese Individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension*. 2005;45:1035-1041.
- 53-Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002; 136:493-503
- 54-E, Raman G, Chung M, Ip S, Tatsioni A, Alonso A, Chew P, Gilbert SJ, Lau J. Effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2006;145:901-912.

- 55-Robinson GV, Stradling JR, Davies RJ. Sleep 6: obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome and hypertension. *Thorax*. 2004;59:1089-1094.
- 56-Radack KL, Deck CC, Bloomfield SS. Ibuprofen interferes with the efficacy of antihypertensive drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ibuprofen compared with acetaminophen. *Ann Intern Med*. 1987;107:628-635.
- 57-Garg JP, Elliott WJ, Folker A, Izhar M, Black HR, for the RUSH Unity Hypertension Service. Resistant hyper-tension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 619-26.
- 58-Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003;17:81-86.
- 59-Belz GG, Breithaupt K, Erb K, et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril, the beta blocker propranolol and their combination on haemodynamics in hypertension. *J Hypertens* 1989; 7:817-824
- 60-Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group: preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-661.
- 61-Pimenta et al. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008; 10:125-128.
- 62-Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) *The Lancet*, Volume 367, Issue 9506, Page 205, 21 January 2006
- 63-Saha C, Eckert GJ, Ambrosius WT, Chun TY, Wagner MA, Zhao Q, Pratt JH. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension*. 2005;46: 481-487
- 64-Sica DA. Minoxidil: an underused vasodilator for re-sistant or severe hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2004;6: 283-287.
- 65-Pimenta et al. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008; 10:125-128.
- 66-Lohmeier TE, Dwyer TM, Hildebrandt DA, et al. Influence of prolonged baroreflex activation on arterial pressure in angiotensin hypertension. *Hypertension*.2005;46:1194-1200. Lohmeier TE, Barrett AM, Irwin ED. Prolonged activation of the baroreflex: a viable approach for the treatment of hypertension? *Curr Hypertens Rep*. 2005; 7:193-198

- 67-Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA: The Mechanics of the Circulation. New York, Oxford University Press, 1978, pp 243-349.
42. Nichols WW, O'Rourke M: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, ed 4. London, Arnold, 1998, pp 54-401.
- 68- Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
- 69- Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999
- 70- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497.
- 71- Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 –175; 1998.
- 72- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen lattice. *Diabetologia* 44: 433– 436; 2001.
- 73- Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Curr Atheroscler Rep* 2: 430–436; 2000.
- 48
- 74- Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 32: 170 –175; 1998.
- 75- DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavras H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension* 2000;36:477– 483.
- 76- Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, Ralston SH, Montgomery HE, Gallagher AM, McGuigan FE, Davey SG, Savage M, Humphries SE, Young IS. Effect of a COL1A1 Sp1 binding site polymorphism on arterial pulse wave velocity: an index of compliance. *Hypertension* 38: 444–448; 2001
- 77- Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M: Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.

- 78- London GM, Guérin AP, Pannier B, Marchais SJ, Métivier F, Safar ME: Arterial wave reflections and increased systolic and pulse pressure in chronic uremia. Study using noninvasive carotid pulse waveform registration. *Hypertension* 1992;20:10-19.
- 79- Asmar R: Pulse wave velocity. Principles and measurement. In: Asmar R, editor. *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier, 1999:25-55.
- 80- Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al.: Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985;71:202-210.
- 81- Asmar R: Factors influencing pulse wave velocity. In: Asmar R (Ed). *Arterial stiffness and pulse wave velocity*. France: Elsevier, 1999:57-88.
- 82- Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A. and O'Rourke, M. (1989) Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 80: 1652–1659
- 83- Chae CU, Pfeiffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 281:634–639; 1999
- 84- Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moisseiev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 352:1347–1351; 1999
- 85- Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard, J-L., Ducimetie`re P, and Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population. *Hypertension* 30: 1410 –1415; 1997
- 86- Galis ZS, Khatri JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: *Circ Res* 90: 251–262; 2002.47
- 87- Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al., CAFE Investigators; Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. *Circulation* 2006;113:1213–25 281:634–639; 1999
- 88- Kostis J, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, Wilson A, Kostis W, Lacy C. Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14: 798–803; 2001

- 89- Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, Bassiouny HS, Glagov S. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 2566 –2572; 2000.77)
- 90- Kuzuya M, Asai T, Kanda S, Maeda K, Cheng XW. Glycation cross- links inhibit matrix metalloproteinase-2 activation in vascular smooth muscle cells cultured on collagen I attice. *Diabetologia* 44: 433– 436; 200183
- 91- O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652– 8
- 92- Niederhoffer N, Lartaud-Idjouadiene I, Giummelly P, Duvivier C, Peslin R, Atkinson J. Calcification of medial elastic fibers and aortic elasticity. *Hypertension* 1997;29:999 –1006.
- 93- Protogerou A, Blacher J, Stergiou GS, Achimastos A, Safar ME. Blood pressure response under chronic antihypertensive drug therapy: the role of aortic stiffness in the REASON (Preterax in Regression of Arterial Stiffness in a Controlled Double-Blind) study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:445–51.
- 94- Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96:308 –315
- 95- Benetas A, Adamopoulos C, Bureau J-M, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202–1207
- 96- Lnihhan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995;130:153166
- 97- Courtois M, Kovasc SJ, Ludbrook PA, transmitral pressure flow velocity relation ;importance of regional pressure gradients in the left ventricle durin diastole. *Circ*. 1988;78,661-667
- 98- Thomas JD, Weyman AE, Echocardiordiographic doppler evaluation of left ventricular diastolic dysfunction ;phsysics and physiology. *Circ*. 1991;84;997-990

- 99- Naqvi TZ, Neyman G, Broyde A,etal.Comparison of myocardial tissue doppler with conventional transmitral doppler in left ventricularhypertrophy .J. Am Soc.Echo 2001 ;14;1153-1160
- 100- Matsuda Y,Tomöa Y;Moritani K,et al.Assessment of left atrial function in patients with hypertensive heart disease.Hypertension 1986 ;(779-789)
- 101- Courtois M, Verrd Z, Barzilai B et al. Left atrial function, transmitral pressure –flow velocity relation ;effect of abrupt preload reduction .Circ. 1988;78;1459-1468
- 102- 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Hypertens. 2007 Sep;25(9):1751-62.
- 103- Devereux RB , Dahlof B., Gerdts E. *et al.* Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive (LIFE) Study . *Circulation* 2004;110:1456-62.
- 104- Panupong Jiamsripong¹, Tadaaki Honda¹, Christina S. Reuss¹, R. Todd Hurst¹, Hari P. Chalik, European Journal of Echocardiography doi:10.1016/j.euje.2007.05.004
- 105- O'Rourke MF. Diastolic heart failure, diastolic left ventricular dysfunction and exercise intolerance. J Am Coll Cardiol 2001;38:803
- 106- Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107
- 107- Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. J Am Coll Cardiol 2001;38:796–802
- 108- Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS, et al. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. Am Heart J 1994;127:906–13.
- 109- Toto-Moukouro JJ, Achimastos A, Asmar R, Hughes CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. Am Heart J 1986; 112:136-40

- 110- Scherrer U, Randin D, Tappy L, Vollenweider P, Jequier E, Nicod P. Body fat and sympathetic nerve activity in healthy subjects. *Circulation* 1994; 89:2634-40
- 111- Weidmann P, de Courten M, Boehlen L, Shaw S. The pathogenesis of hypertension in obese subjects. *Drugs* 1993; 460:197-209.
- 112- MJ Brown Similarities and differences between augmentation indeks ve pulse wave velocity *QJ Med* 1999; 92:595-600
- 113- Brown MJ, Castaigne A, de Leeuw PW, et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension*. 2000;35:1038–1042
- 114- Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393–404
- 115- Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep*. 2001;24:721–725.
- 116- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension*. 1995;25:305–313
- 117- Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34:201–206
- 118- Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension*. 2005;45:426–431)
- 119- Bryan Williams, MD, FRCP *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 53, No. 5, 2009© 2009 by the American College of Cardiology Foundation Published by Elsevier Inc.
- 120- Lacy PS, Carr SJ, O'Brien D, et al. Reduced glomerular filtration rate in pre-dialysis non-diabetic chronic kidney disease patients is associated with impaired baroreceptor sensitivity and reduced vascular compliance. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:101– 8.

121- Bakris GL, Bank AJ, Kass DA, Neutel JM, Preston RA, Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *Am J Hypertens* 2004;17:23S–30S