

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

**TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ
KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ**

**İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**



**NON-DİPPER HİPERTANSİYON FENOMENİ İLE MİKROVOLT T
DALGA ALTERNANSI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. YALÇIN AVCI

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2013

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İSTANBUL BAKIRKÖY BÖLGESİ

KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

İSTANBUL MEHMET AKİF ERSOY GÖĞÜS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ EĞİTİM

VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**NON-DİPPER HİPERTANSİYON FENOMENİ İLE MİKROVOLT T
DALGA ALTERNANSI İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

DR. YALÇIN AVCI

TEZ DANIŞMANLARI

DOÇ. DR. AYDIN YILDIRIM

DR. ÖZGÜR SÜRGİT

İSTANBUL

2013

1-TEŞEKKÜR

T.K.H.B. Bakırköy Bölgesi Genel Sekreteri ve Kurucu Başhekimimiz Sayın Doç.Dr. İhsan Bakır'a,

Asistanlık süreci boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Başhekimimiz Doç. Dr. Nevzat Uslu'ya,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğindeki uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen ve yardımını gördüğüm değerli hocam Kardiyoloji Klinik Şefi Doç. Dr. Aydın Yıldırım'a, ayrıca değerli Kardiyoloji Klinik Şeflerimiz Prof. Dr. Abdurahman Eksik ve Doç. Dr. Hüseyin Aksu'ya, Tez çalışmamda destek ve yardımlarını esirgemeyen Dr. Özgür Sürgit, Dr. Mehmet Ertürk ve diğer tüm başasistan ve uzmanlarımıza,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana destek veren ve dört yıl birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi, Anestezi, Göğüs Hastalıkları ve Radyoloji bölümler'inin değerli Eğitim görevlileri, doktorları, hemşireleri ve çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme;

Asistanlık ve tez çalışmaları sürecinde sabırla yanımda olan, sevgisiyle desteğini esirgemeyen sevgili eşim Canan Avcı' ya ve canım oğluma,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Avcı, Y. Non-dipper hipertansiyon fenomeni ile mikrovolt T dalga alternansı ilişkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2013. Normal popülasyonda ortalama gece kan basıncı ortalama gündüz kan basıncından %10-20 daha düşük seyreder; ki bu dipper hipertansiyon (DHT) paterni olarak bilinir. Gece ortalama kan basıncı düşüşünün %10 dan az olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) fenomeni olarak adlandırılır. Non-dipper paterni; hedef organ hasarı, kardiyovasküler olay sıklığı, inme ve renal yetmezlik için bir prediktör sayılabilir. Mikrovolt T dalga alternansı (MTWA) ST segmenti ve T dalgasında atımdan atıma amplitüt, şekil ve zamanlama farklılıkları olarak ifade edilir. MTWA'nın ani kardiyak ölüm ve hayatı tehdit eden malign ventriküler aritmileri tahmin etmede faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmalar malign ventriküler aritmiler için yüksek riskli hasta grupları olan; sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği, iskemik kardiyomyopati, arteriyel hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine sahip hasta gruplarını içermektedir. Bizim bu gözlemsel vaka-kontrol çalışmamızın amacı normotansif grupta ve dipper/non-dipper sirkadien kan basıncı ritmi sergileyen hipertansiyon hasta grubunda MTWA'nın ölçülmesi ve non-dipper fenomeni ile MTWA ilişkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızda 38 ile 58 yaş aralığında olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş toplam 181 kişi değerlendirildi. Hipertansiyon grubu 118 hipertansiyon hastasından ve kontrol grubu 63 (ortalama yaş 46 ± 8 ; 34 erkek %54) sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hipertansiyon hastaları 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonuna göre, dipper hipertansiyon hastaları 61 hasta (ortalama yaş 46 ± 6 ; 32 erkek %52.5), non-dipper hipertansiyon hastaları 57 hasta (ortalama yaş 48 ± 10 ; 36 erkek %63.2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Bütün katılımcılara fizik muayene, laboratuvar çalışması, 24 saatlik kan basıncı takibi, konvansiyonel ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme uygulandı. Hastaların tümünün MTWA değerleri treadmill koşu bandı vasıtasıyla zaman odaklı MMA analizi kullanılarak hesaplandı. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içimi, ilaç kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. MTWA pozitifliği tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. IVS, PW, LVMI ölçümleri normotansif hastalarda DHT ve NDHT grubuna göre düşük bulundu ($p < 0.001$). LVMI, E/E', IVS, PW, 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri MTWA pozitifliği ile koreleydi. LVMI ve hipertansiyon tipinin MTWA pozitifliğinin bağımsız prediktörleri olduğu tespit edildi. NDHT grubunda gece tansiyon düşüşünün olmaması MTWA pozitifliği ile ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: Mikrovolt T dalga alternansı, Non-dipper hipertansiyon, Dipper hipertansiyon

ABSTRACT

Avcı, Y. Non-dipper hipertansiyon fenomeni ile mikrovolt T dalga alternansı ilişkisinin değerlendirilmesi. İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2013. In normal population average night-time BP exhibits 10–20% drop than their average daytime BP, that is the phenomenon known as the dipping pattern. And the nocturnal decline in BP of less than 10% of the daytime value has been termed as non-dipper. Furthermore this non-dipper pattern of BP is predictor of target organ damage, adverse cardiovascular event, stroke, and renal failure . Microvolt T-wave alternance (MTWA) is defined as beat-to-beat changes in shape, amplitude, or timing of ST segments and T waves. The usefulness of exercise-induced MTWA in predicting sudden cardiac death and life-threatening malignant ventricular arrhythmias in high-risk patients such as congestive heart failure, ischemic cardiomyopathy, and arterial hypertension and left ventricular hypertrophy has been investigated in several studies. The aim of the present observational case-control study was to evaluate MTWA in normotensive and hypertensive individuals with either non-dipper-type or dipper-type circadian rhythm of BP. The study group was consisted of total 181 patients. 118 hypertensive patients and 63 normotensive healthy volunteers [mean age 46 ± 8 ; 34 males (54%)]. The patients with hypertension were divided into two groups based on their results of 24 hours ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) 61 patients with dipper hypertension (DHT) [mean age 46 ± 6 ; 32 males (52,5%)], 57 patients with non-dipper hypertension (NDHT) [mean age 48 ± 10 ; 36 males (63,2%)]. Physical examination, laboratory work-up, 24-hour ABPM, conventional echocardiography and tissue Doppler imaging were performed to all participants. The MTWAs of all patients were analyzed using the time-domain modified moving average method by means of a treadmill exercise stress test. Age, sex, body mass index, smoking, drug utilization and biochemical parameters were not statistically different among the groups. MTWA positivity was statistically significant different between all groups. IVS, PW, LVMI were lower in normotensif group compared to DHT and NDHT group. ($p < 0,001$) LVMI, E/E', IVS, PW, 24 hour SBP and DBP, night time SBP and DBP were positively correlated with MTWA. LVMI, Hypertension type were determined as independent predictors of MTWA positivity. The blunting of the nocturnal fall in BP was associated with the MTWA positivity indices in the NDHT hypertensive group

Keywords: Microvolt T-wave alternance, Non- dipper, Dipper hypertension

4-İÇİNDEKİLER

SAYFA

1-TEŞEKKÜR	III
2-ÖZET	IV
3-ABSTRACT	V
4-İÇİNDEKİLER.....	VI
5-SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	VII
6-TABLolar LİSTESİ.....	IX
7-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
8-GENEL BİLGİLER.....	3
A) HİPERTANSİYON	3
I. Hipertansiyonun Tanımı ve Epidemiyolojisi.....	3
II. Hipertansiyonun Evrelendirilmesi.....	5
III. Kan Basıncı Ölçümü Nasıl Olmalı.....	7
IV. Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü.....	8
V. Evde Kan Basıncı Ölçümü.....	9
VI. Hipertansiyonun Etyolojisi.....	10
VII. Esansiyel Hipertansiyon Oluşmasında Etkili Faktörler.....	12
VIII. Hipertansiyon Patofizyolojisi.....	16
IX. Hipertansif Hastalara Klinik Yaklaşım.....	22
X. Hipertansiyonun Komplikasyonları.....	23
XI. Hipertansif Krizler.....	28
XII. Risk Değerlendirilmesi ve Prognoz.....	29
XIII. Primer Hipertansiyonun Önlenmesi ve Tedavisi.....	30
B) AMBULATUVAR KAN BASINCI İZLEMİ VE KAN BASINCININ DİÜRNAL DEĞİŞKENLİĞİ.....	39
C) MİKROVOLT T DALGA ALTERNANSI TESTİ.....	41
I. T dalga Değişiminin Mekanizması.....	43
II. MTWA Ölçüm Tekniği.....	47
III. MTWA Testinin Yorumlanması, Sınıflanması ve Kısıtlamaları.....	47
IV. Antiaritmik İlaç Tedavisi Altındaki Hastalarda MTWA Testi.....	48
V. MTWA ile İlgili Klinik Çalışmalar.....	48
VI. Metanaliz ve Klavuzlarda MTWA Testi.....	52
VII. MTWA' nın Gelecekteki Rolü.....	53
9-MATERYAL VE METOD.....	54
10-İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	57
11-BULGULAR.....	58
12-TARTIŞMA.....	62
13-ÇALIŞMA KISITLILIKLARI.....	65
14-SONUÇ.....	65
15-KAYNAKLAR.....	66

5-SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

MTWA	Mikrovolt T dalga alternansı
NDHT	Non-dipper Hipertansiyon
DHT	Dipper Hipertansiyon
HT	Hipertansiyon
CHD	Koroner kalp hastalığı
ACE	Anjiyotensin konverting enzim
BMI	Vücut kitle indeksi
NO	Nitrik oksit
RAA	Renin anjiyotensin aldesteron
AT-1	Anjiyotensin tip 1
AT-2	Anjiyotensin tip 2
PRA	Plazma renin aktivitesi
AKÖ	Ani kalp ölümü
MI	Miyokard infarktüsü
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
TG	Trigliserit
DM	Diyabetes Mellitus
KAH	Koroner arter hastalığı
LVH	Sol ventrikül hipertrofisi
EKG	Elektrokardiyografi
KİMK	Karotis intima media kalınlığı
USG	Ultrasonografi
ICD	İnternal kardiyak defibrilatör
TDA	T dalga alternansı
EF	Ejeksiyon fraksiyonu

EFÇ	Elektrofizyolojik çalışma
DKMP	Dilate kardiyomyopati
LVDD	Sol ventrikül diyastolik çapı
LVSD	Sol ventrikül sistolik çapı
LV	Sol ventrikül
LVMI	Sol ventrikül kitle indeksi
IVS	İnterventriküler septum kalınlığı
PW	Posterior duvar kalınlığı
MMA	Modified moving averaged
CFR	Koroner akım rezervi
SKB	Sistolik kan basıncı
DKB	Diyastolik kan basıncı
CCB	Kalsiyum kanal blokeri
SSS	Sempatik Sinir Sistemi
IKs	Gecikmiş yavaş potasyum kanalları
HLVH	Hipertansif sol ventrikül hipertrofisi

6-TABLolar LİSTESİ

Tablo		Sayfa
1	:JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi.....	6
2	:ESC/ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi.....	6
3	:Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak İçin eşik değerler.....	8
4	:Hipertansiyon Sınıflaması.....	11
5	:Hipertansiyonda hedef organlardaki değişiklikler ve komplikasyonlar.....	28
6	: Kan basıncı sınıflandırması (JNC-7) ve tedavi yaklaşımı.....	33
7	: ESH 2007 Hipertansiyon Tedavi Yaklaşımı.....	34
8	: Dipper hipertansiyon,non-dipper hipertansiyon ve kontrol grubunun klinik ve Laboratuvar bulguları.....	58
9	: Dipper hipertansiyon,non-dipper hipertansiyon ve kontrol grubunun Ekokardiyografik bulguları.....	59
10	: DHT-NDHT gruplarının 24 saat ambulatuvar kan basıncı değerlerinin Karşılaştırılması.....	60
11	: EKO ve 24 saatlik kan basıncı takibi parametrelerinin MTWA ile ilişkisi.....	61
12	: Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analizinde çoklu değişkenlerin MTWA üzerine olan etkisi.....	61

7-GİRİŞ VE AMAÇ

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir (1-4). "Kan basıncı = kardiyak debi x periferik rezistans" formülü ile ifade edilir (5). Hipertansiyon (HT), kan basıncının normal kabul edilen sınırların üzerine çıkması ya da hedef organlarda hasar oluşturma riskini arttıracak düzeyde yükselmesi olarak tanımlanabilir. Hipertansiyon görülme sıklığı yaşla birlikte artar, 60–69 yaş arası insanların yarısından fazlasında, 70 yaş üstü insanların dörtte üçünde HT olduğu saptanmıştır (6). Çok sayıda gözlemsel çalışmada, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,8).

Arteriyel kan basıncı sirkadien bir ritm sergiler. Bu ritm gündüz gecedan daha yüksek bir kan basıncına neden olan günlük varyasyon gösterir (9,10). Normal populasyonda ortalama gece kan basıncı ortalama gündüz kan basıncından %10-20 daha düşük seyrederek; ki bu dipper hipertansiyon (DHT) paterni olarak bilinir (11). Gece ortalama kan basıncı düşüşünün %10 dan az olması non-dipper hipertansiyon (NDHT) fenomeni olarak adlandırılır (12). 24 saatlik ambulator kan basıncı monitörizasyonu arteriyel kan basıncının diüurnal ritmini göstermek için kullanılır. Anormal diurnal kan basıncı varyasyonuna sebep olan mekanizma henüz net olarak çözülememiştir. Fakat otonomik balansın bozulmasıyla ilişkili olabilir (13). Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda nokturnal kan basıncı düşüşü olmaması kardiyovasküler prognoz için iyi bir prediktördür (14). Bunun da ötesinde non-dipper paterni; hedef organ hasarı, kardiyovasküler olay sıklığı, inme ve renal yetmezlik için de bir prediktör sayılabilir (15-18).

Mikrovolt T dalga alternansı (MTWA) ST segmenti ve T dalgasında atımdan atıma amplitüt, şekil ve zamanlama farklılıkları olarak ifade edilir. MTWA'nın ani kardiyak ölüm ve hayatı tehdit eden malign ventriküler aritmileri tahmin etmede faydalı olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (19,20). Bu çalışmalar malign ventriküler aritmiler için yüksek riskli hasta grupları olan; sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (21), konjestif kalp yetmezliği (22), iskemik

kardiyomyopati (23), arteriyel hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisine sahip hasta gruplarını içermektedir (24,25). Non-dipper hipertansiyon için sorumlu olan mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte non-dipper hipertansiyon hastalarında, otonomik disfonksiyonun neden olduğu anormal parasempatik ve artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin varlığına dair bazı kanıtlar mevcuttur (26-28). Sirkadien kan basıncı tipi ile MTWA arasındaki ilişki henüz çalışılmamıştır. Bizim bu gözlemsel vaka-kontrol çalışmamızın amacı normotansif grupta ve dipper/non-dipper sirkadien kan basıncı ritmi sergileyen hipertansiyon hasta grubunda MTWA'nın ölçülmesi ve non-dipper fenomeni ile MTWA ilişkisinin değerlendirilmesidir.



8-GENEL BİLGİLER

A) HİPERTANSİYON

A-1) HİPERTANSİYONUN TANIMI VE EPİDEMİYOLOJİSİ

Kan basıncı çok değişken olabilen kantitatif bir özelliktir (1-4). "Kan basıncı = kardiyak debi x periferik rezistans" formülü ile ifade edilir (5). Populasyon çalışmalarında, kan basıncı hafifçe sağa eğilen normal bir dağılım sergiler. Kan basıncı ve kardiyovasküler hastalık (felç, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği), böbrek hastalığı ve mortalite arasında normotensif sınırlarda bile güçlü pozitif ve sürekli bir korelasyon vardır. Normal kan basıncının kardiyovasküler komplikasyonların oluşacağı spesifik bir üst sınırı yoktur. Bu nedenle, hipertansiyonun tanımı görecelidir, ama hastanın değerlendirilmesi ve tedavisinde klinik kullanım için gereklidir. Hipertansiyonu, müdahalenin yararlarının maliyetten fazla olduğuna karar verilen kan basıncı düzeyi olarak tanımlarız. Esansiyel (primer, idiyopatik) hipertansiyon renovasküler hastalık, böbrek yetmezliği, feokromasitoma ve aldesteronizm gibi sekonder nedenlerin bulunmadığı yüksek kan basıncı olarak tanımlanır ve tüm hipertansiyon nedenlerinin %95'inden sorumludur (29).

Kan basıncı, toplumda sürekli ve normal olarak dağılım gösteren bir değişkendir. Bu nedenle, hipertansiyon, anormallik tanımının keyfi ve pragmatik olduğu kantitatif bir fenomendir. A.B.D' de, erişkin nüfusun %24'ünün günümüzde hipertansiyonun uluslararası olarak kabul edilmiş tanı kriterlerine uyduğu hesaplanmıştır. 70 yaş ve üzerindeki populasyonda prevalans %70' e çıkmaktadır (30). Antihipertansif ilaçlarla ilgili prospektif gözlemsel çalışmaların ve randomize kontrollü çalışmaların verileri, genel kan basıncı düzeyleri ile koroner kalp hastalığı (CHD) ve felç riski arasında sabit, sürekli lineer bir ilişki göstermiştir (31,32). Kalp hastalığı ve

felcin, gelişmiş ülkelerin çoğunda birinci ve üçüncü önde gelen ölüm nedeni olması ciddi bir sorundur.

Yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği ve son safha böbrek yetmezliğinin de major bir prediktörüdür (33). Ayrıca hipertansiyonda temel problem, kan basıncının yaşla yükselme eğiliminde olmasıdır. Yaşla kan basıncı artışının derecesi ve hipertansiyonun oluşması, dünya genelinde (34) ve zaman içinde (35) populasyonlar arasında ve aynı populasyon içinde (36) büyük ölçüde değişkenlik gösterir. Bu nedenle hipertansiyon kişilerin olduğu kadar toplumların da bir hastalığıdır. Hipertansiyonun gelişmesinin, genetik ve çevresel nedensel faktörler arasında karmaşık ve dinamik bir etkileşimi yansıttığı düşünülmektedir. Genetik duyarlılık farklılıkları, büyük ölçüde benzer bir ortamda bulunan bir populasyon içindeki kan basıncı varyasyonunun büyük kısmından sorumlu iken, çevresel faktörlerdeki farklılıklar büyük ölçüde populasyonlar arasındaki kan basıncı düzeyi varyasyonunu belirler (29). Siyah ırkta hipertansiyon prevalansının ergenlik dönemi sonrası her yaşta beyaz ırka kıyasla daha yüksek olduğu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (37).

Toplumda hipertansiyonun insidansı ile ilgili veriler yeterli değildir. Tanımlardaki ve ölçüm tekniklerindeki değişiklikler, farklı toplumlarda hipertansiyonun insidansının karşılaştırmalı olarak incelenmesini engellemiştir. Hipertansiyon insidansı yaşın ilerlemesi ile birlikte keskin bir şekilde artar ve yaşamın erken dönemlerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek oranlar görülürken, yaşamın geç dönemlerinde bunun tam tersi söz konusu olur (29). Framingham Kalp Çalışması' nın verileri, 5209 denekte, 30 yıllık takip esnasında, kesin hipertansiyonun insidansında eğilimlerin ve insidansın analizine olanak sağlamıştır (38). Hipertansiyon insidansı, 30-39 yaşları arasındaki erkeklerde %3.3' den ve kadınlarda %1.5' den, 70-79 yaş arası erkeklerde %6.2' e ve kadınlarda %8.6' a yükselmiştir.

Uzun dönem kardiyovasküler riskin belirlenmesinde herhangi bir eşik kan basıncı değerinin olmadığı, kan basıncı yükseldikçe kardiyovasküler riskin arttığı ortaya konmuştur (39). Sistolik kan basıncında her 20 mmHg, diyastolik kan basıncında her 10 mmHg artış, iskemik kalp hastalığı ve inmeye bağlı mortalite riskini 2 kat artırmaktadır (7).

Türk erişkinlerde kalp sağlığı çalışması verilerine göre ülkemizde HT görülme sıklığı erkeklerde %36.3 , kadınlarda ise %49'dur. Yaş ilerledikçe HT görülme sıklığı artar, 70 yaş üstü erkeklerde %60, kadınlarda %70'ler seviyesine ulaşır (40). Amerika'da kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %70, tedavi edilme oranı %59, kan basıncının kontrol altında olma oranı %34'dür (41). Türk HT prevalans çalışmasının verilerine göre erişkin her 3 kişiden birinde HT vardır. Yine bu çalışma verilerine göre Türkiye'de kan basıncı yüksekliğinin farkında olma oranı %40, tedavi edilme oranı %31, kan basıncının kontrol altında olma oranı tedavi alanlarda %20, tüm hipertansiflerde %8'dir (42).

Son yıllarda özellikle 60 yaş üstü kişilerde HT'ye bağlı risklerin sistolik kan basıncı ile daha çok ilişkili olduğu ortaya konmuştur (43). Özellikle nabız basıncının 55 mmHg üzerine kardiyovasküler risk artışı ile beraberdir. Günlük kullanımda HT sınıflaması, risk değerlendirmesi sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeylerine göre belirlenmeye devam etmelidir. Yüksek risk taşıyan ileri yaştaki sistolik HT hastalarını belirlemek için nabız basıncı kullanılabilir. Bu grup hastalardaki nabız basıncı yüksekliği, büyük arter sertliğinde belirgin artışın ve dolayısıyla ilerlemiş organ hasarının bir göstergesidir (44).

A-II) HİPERTANSİYONUN EVRELENDİRMESİ

Hem JNC 7 hem de ESC / ESH kılavuzları'na göre 18 yaş üzeri kişilerde sistolik 140 mmHg ve/veya diyastolik 90 mmHg üzeri kan basıncı HT olarak tanımlanır (Tablo 1,2).

Tablo 1. JNC -7 Hipertansiyon Evrelendirmesi

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

Tablo 2. ESC / ESH Hipertansiyon Evrelendirmesi (2007)

Kategori	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
Evre I HT	140-159	ve/veya	90-99
Evre II HT	160-179	ve/veya	100-109
Evre III HT	≥ 180	ve/veya	≥ 110
İzole Sistolik HT	≥ 140	ve	< 90

Bir hastanın sistolik ve diyastolik kan basıncı farklı kategorilere düştüğünde, toplam kardiyovasküler riskin ölçülmesinde, ilaç tedavisiyle ilgili verilecek kararda ve tedavinin etkinliğinin belirlenmesinde daha yüksek olan kategori geçerli sayılmalıdır.

A-III) KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ NASIL OLMALI

Hipertansiyon tanısının konması ve sınıflandırılması öncelikle standardize edilmiş kan basıncı ölçümü ile başlar. Kan basıncı hafifçe yükselmiş ise hastanın olağan kan basıncını doğru tanımlayabilmek için ölçümler birkaç ay boyunca tekrarlanmalıdır.

Hastada kan basıncı yükselmesi daha belirginse, HT ile ilişkili hedef organ hasarı varsa veya kardiyovasküler risk profili yüksek ise kısa aralıklarla (günler) ölçümlerin tekrarlanması önemlidir. Genellikle, HT tanısı her muayene ziyaretinde en az iki kan basıncı ölçümüne ve en az 2-3 muayene ziyaretine dayanır, ancak şiddetli vakalarda tanı tek vizitte de konulabilir.

Hastanın sessiz bir odada ayakları yere basar pozisyonda en az 5 dakika oturması sağlanmalıdır. Kol, kalp hizasında desteklenmelidir. İki dakika arayla en az iki ölçüm yapılmalıdır. İlk muayenede ölçüm her iki koldan yapılmalı ve daha sonraki vizitlerde kan basıncının yüksek bulunduğu koldan ölçüm yapılmalıdır. Gençlerde ilk vizitte alt extremiteden de kan basıncı ölçülmelidir.

İleri yaştaki, diyabetik ve antihipertansif ilaç kullanan kişilerde ayakta durduktan 1 ve 5 dakika sonrada kan basıncı ölçülmelidir. Kan basıncı ölçülecek kişi son 1 saat içinde kahve, son 30 dakika içerisinde sigara içmemiş, adrenerjik stimülan almamış olmalıdır. Steteskop yerleştirilmeden önce radyal arter palpe edilmeli, alet radyal nabız kaybolduktan sonra 20 mmHg daha şişirilmelidir. Aletin basıncı saniyede 2-3 mmHg hızında düşürülmelidir.

Korotkof 1 (sesin ilk duyulmaya başladığı) sistolik kan basıncı, korotkof 5 (sesin kaybolduğu) diyastolik kan basıncı olarak kabul edilmelidir. Sıfır mmHg'ye kadar seslerin duyulduğu hastalar, çocuk hastalar, gebe hastalarda korotkof 4 (seslerin azalmaya başladığı) sesi diyastolik kan basıncı olarak kabul edilebilir.

A-IV) AMBULATUAR KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Kan basıncının 24 saatlik takibinde çoğunlukla osilometrik otomatik kan basıncı ölçen cihazlar kullanılır. Ambulatuvar takip sayesinde daha kısıtlı zamanlara ait kan basıncı ölçümleri elde edilir (gece, gündüz, sabah erken saatler). Yirmidört saatlik kan basıncı ölçümünde uluslararası standartlara uyan cihaz kullanılmalı, muayenede ölçülen kan basıncı ile ambulatuvar takip cihazının ölçtüğü kan basıncı arasındaki farkın ± 5 mmHg'den daha büyük olmadığı kontrol edilmelidir. Ölçümler en fazla 30 dakika aralıklarla yapılmalı, cihazın havasının indirilmesi saniyede en fazla 2 mmHg hızla yapılmalıdır.

Hastalara, ambulatuvar kan basıncı izleme cihazı takılıyken normal aktivitelerini sürdürmeleri, aşırı egzersizden kaçınmaları söylenmelidir ve gece uyku kalitesi sorgulanmalıdır. Ambulatuvar kan basıncı izleminde ölçülen değerler muayenede ölçülenden sistolik 10 mmHg, diyastolik 5 mmHg düşük çıkmaktadır.

Tablo 3. Ambulatuvar kan basıncı izlemiyle Hipertansiyon tanısı koymak için eşik değerler.

	SKB(mmHg)		DKB(mmHg)
24 Saat Ortalama	>125-130	ve/veya	>80
Gündüz Ortalama	>130-135	ve/veya	>85
Gece Ortalama	> 120	ve/veya	>70

Ambulatuvar Kan Basıncı Takibinin Yararlı Olduğu Durumlar:

- * Aynı veya farklı muayene vizitlerinde yapılan ölçümlerde önemli değişkenlik saptanması,
- * Ofis veya beyaz önlük HT'undan kuşulanılan durumlar,

- * İlaç tedavisine dirençli HT,
- * Epizodik HT,
- * Özellikle ileri yaşta ve diyabetik hastalarda, hipotansif ataklardan kuşulanılması,
- * Antihipertansif ilaçlarla bağlı olduğu düşünülen ısrarlı hipotansiyon semptomları,
- * Hedef organ hasarı olmayan yüksek normal kan basıncı,
- * Antihipertansif ilaç etkinliğinin değerlendirilmesi,
- * Aile öyküsü pozitif normotansif bireyler,
- * Gece gelen anginal ataklar,
- * Otonom sinir sistemi fonksiyon bozuklukları,
- * Karotid sinüs senkopu ve pacemaker sendromları (45,46).

A-V) EVDE KAN BASINCI ÖLÇÜMÜ

Günlük yaşamda kişinin kan basıncını ölçmesinin ambulator takip kadar olmasa da farklı avantajları vardır. Evde yapılan ölçümlerle birkaç günlük dönemdeki ortalama kan basıncı belirlenir. Evde kan basıncı ölçümü beyaz gömlek etkisinden uzaktır, daha fazla tekrarlanabilir, organ hasarının varlığını, ilerlemesini ve kardiyovasküler olay riskini muayenehane değerlerinden daha iyi tahmin ettirir (47).

Evde kan basıncı ölçümünde onaylanmış cihazlar tercih edilmelidir, bilekten ölçüm yapan tam otomatik cihazlar kullanılmamalıdır. Ölçümler tercihen sabah ve akşam saatlerinde 5 dakika

dinlendikten sonra yapılmalıdır. Evde ölçülen 130-135/85 mmHg yaklaşık olarak muayenehanede ölçülen 140/90 mmHg'ya karşılık gelmektedir.

A-VI) HİPERTANSİYONUN ETYOLOJİSİ

Hipertansiyonun etiopatolojisi hakkındaki bilgiler hala çok yetersizdir. Hipertansiyon farklı hastalarda kan basıncında yükselmelere sebep olan heterojen bir hastalıktır. İnsanda kan basıncı varyasyonunun %25-40' ı genetik olarak belirlenir; bu süreçte kan basıncını hem yükselten, hem de düşüren genler rol oynar (48,49). Bir insanda kan basıncı fenotipi, yüksek düzeyde alkol tüketimi, tuz içeriği yüksek, potasyum ve kalsiyum içeriği düşük diyetler, yaşlanma, sedanter yaşam tarzı, sosyoekonomik durum ve stres gibi çevresel ve demografik faktörlerle etkileşen ve kan basıncını yükselten ve düşüren gen gruplarının ekspresyonuna bağlıdır (50).

Bununla beraber öteden beri iki farklı hipertansiyon türü tanımlanmıştır. Bunlardan biri, gösterilebilir hiçbir organ hastalığının başlatmadığı arteriyal hipertansiyon olup 'primer' veya 'idiyopatik' veya en sık kullanılan terimle 'esansiyel hipertansiyon'dur. Sekonder hipertansiyon ise arter basıncı yükselmesinin bir hastalığın çeşitli bulgularından birini meydana getirdiği durumlardır. Bu durumda hipertansiyon, asıl hastalığın ikincil bir yanı, ek bir fenomeni olduğundan bu tür kan basıncı yükselmelerinde sekonder hipertansiyon sözkonusudur. Yapılan çalışmalar hipertansiyon olgularının %92-95'inin esansiyel hipertansiyon olduğunu, %5-6 kadar hastada hipertansiyonun kronik böbrek parankim hastalığına bağlı olduğunu göstermiştir. Diğer tüm nedenler hipertansiyon etiolojisinde ancak %1-3 oranında rol oynamaktadır. Bu nedenle, her hastada sekonder nedenlere bağlı hipertansiyonun araştırılmasına gerek yoktur. Ancak ilk bulgu ve özelliklerin belirli bir sekonder hipertansiyon tablosunu kuvvetle düşündürdüğü durumlarda invaziv riskli ve pahalı araştırılmalara gidilmesi daha doğrudur.

1-SİSTOLİK VE DİYASTOLİK HT: A-Esansiyel, primer yada idyopatik B-Sekonder (nedeni bilinen) Renal • Renal parankin hastalıklar • Akut Glomerulonefrit • Kronik Piyelonefrit • Polikistik renal hastalık • Diyabetik nefropati • Hidronefroz Renovasküler hastalıklar • Renal arter stenozu • İntrarenal vaskülit Renin oluşturan tümörler Primer sodyum retansiyonu (Liddle sendromu,Gordon sendromu) Endokrin • Akromegali • Hipotiroidizm • Hipertiroidizm • Hiperkalsemi(Hiperparatiriodizm) Adrenal Bozukluklar • Kortikal -Cushing sendromu -Primer aldesteronizm -Konjenital adrenal hiperplazi • Medüller -Feokromositoma -Ekstraadrenal kromaffin tümörleri - Karsinoid sendrom Eksojen Hormon Kullanımı -Estrojen -Glukokortikoidler - Mineralokortikoidler -Sempatomimetikler -Eritropoetin	Tiramin içeren yiyecekler ve MAO inhibitörleri. Aort koarktasyon Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon Nörolojik Hastalıklar • Kafa içi basınç artışı • Uyku-apne sendromu • Kuadripleji • Akut Porfiriya • Familyal distonomia • Kurşun zehirlenmesi • Guillain-Barre sendromu Akut stres • Psikojenik hiperventilasyon • Yanıklar • Hipoglisemi • Alkolü Bırakma • Orak Hücre Hastalığı krizi • Yeniden canlandırma sonrası • Ameliyat sonrası Damar içi hacim artışı • Alkol • Nikotin • Siklosporin,tacrolimus • Diğer ajanlar 2-SİSTOLİK HİPERTANSİYON Artmış kalp atımı • Aort yetmezliği • A-V fistül,patent ductus • Tirotoksikoz • Kemiğin Paget hastalığı • Beriberi Aortun sertliği
---	--

TABLO 4: Hipertansiyon'un Sınıflaması (51,52,53)

A-VII) ESANSİYEL HİPERTANSİYONUN OLUŞMASINDA ETKİLİ FAKTÖRLER

A-VII-1) GENETİK FAKTÖRLER

Kan basıncı varyasyonunun kalıtsal özelliği, kan basıncının ailesel agregasyonu (54), monozigot ve dizigot ikizlerde kan basıncı karşılaştırması ve biyolojik ve evlat edinilmiş kardeşlerin kan basıncını karşılaştıran epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalar, akrabalar arasında kan basıncı korelasyonunun, kan basıncı sınırları boyunca görüldüğünü (yüksek kan basıncı olan anne-babaların, düşük kan basıncına sahip anne-babaların düşük kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri ile aynı derecede yüksek kan basıncına sahip çocukları olma eğilimleri vardır) ortaya koymuştur (4). Bu bulgular, bir insanda kan basıncının, her birisi kan basıncını yükseltme etkisine sahip bir dizi gen ile belirlendiği kavramını destekler niteliktedir.

Kan basıncı varyasyonundan sorumlu olan spesifik genlerin araştırılması halen devam etmektedir. Hipertansiyonla ilişkili genetik çalışmalarda major bir problem, kan basıncının biyolojik varyabilitesidir. Ayrıca, kan basıncında diurnal, mevsimsel ve postural varyasyonlar ve diyet ve uyanıklık durumu ile ilişkili varyabilite, optimal ölçüm tekniklerine rağmen fenotip belirlenmesinde zorluklar meydana getirmektedir. Hipertansiyonun moleküler ve genetik heterojenitesine ek olarak fenotip belirlenmesindeki bu zorluklar nedeniyle hipertansiyondan sorumlu major genler henüz tanımlanamamıştır.

Fizyolojik hipertansiyon çalışmaları ve kromozomal/genomik harita çalışmaları, yüksek kan basıncı ile ilişkilendirilen bazı aday genleri ortaya çıkarmıştır. Hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynamak açısından en güçlü göstergeler, anjiyotensinojen, anjiyotensin konverting enzim (ACE), beta-2 adrenarjik reseptör ve G-proteini beta-3 alt ünitesi için anjiyotensin-2 tip 1 reseptörü gibi renin-anjiyotensin sisteminin öğelerini kodlayan genlere aittir.

A-VII-2) ÇEVRESEL FAKTÖRLER

a)Obezite: Erişkinlerde, çocuklarda ve adolesanlarda diğer potansiyel karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak obezite ve hipertansiyon arasında bir ilişki ortaya konmuştur. Vücut ağırlığında çocukluktan genç erişkinlik dönemine kadar bir artış, erişkin dönemi hipertansiyonunun major bir göstergesidir. Prospektif çalışmalarda, vücut kitle indeksi (BMI), nisbi ağırlık, deri kıvrımı kalınlığı veya bel kalça oranı olarak ifade edilen obezite, hipertansiyonun önemli bir göstergesi olarak ortaya konmuştur. Ağırlığın sürekli olarak düşürülmesinin, kan basıncı üzerindeki etkilerin gözden geçirildiğinde, en az 6 ay takip süresi olan sadece sekiz adet randomize kontrollü çalışma tanımlandı (55). Hipertansif ve normotansif katılımcılarda, sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı derecede toplu net değişiklikler, sırası ile -5.2/-5.2 mmHg ve -2.8/-2.3 mmHg olarak saptandı. Ancak bu çalışmalarda, tuz ve alkol tüketimindeki ve fiziksel aktivitedeki değişikliklerin katkısı üzerinde durulmamıştır.

b) Fiziksel Aktivite: Egzersizin kan basıncı üzerindeki etkilerini değerlendiren iyi planlanmış çalışmaların sayısı fazla değildir. Gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda, fiziksel aktivitenin kalp krizi ve felç riskini azalttığını gösteren bariz bulgular vardır (56). Egzersizin kan basıncı üzerindeki etkileri, tamamen vücut ağırlığındaki değişiklikler yoluyla kontrol ediliyor olabilir. Klinik ve toplum sağlığı bakış açılarına göre, egzersizin kan basıncı üzerindeki bağımsız etkileri konusunun pratik önemi sınırlıdır.

c)Alkol: Yatay kesit çalışmalarda alkol tüketimi ve kan basıncı arasında, yaş, obezite, sigara tüketimi, sosyal sınıf ve sodyum atılımından bağımsız olan sabit bir ilişki görülmüştür. Günde 35 gramdan daha fazla alkol tüketen kadınlarda alkol kullanmayanlara kıyasla risk iki kat daha fazladır. Günlük 20 gram alkol tüketimi kadınlarda hipertansiyon riskini yükseltmezken, bu düzeyin üzerindeki alkol tüketimi, riski progresif olarak yükselttiği klinik çalışmayla ortaya konmuştur (57).

Alkolün kan basıncı üzerinde potansiyel etkileri belirsiz olmakla beraber muhtemel etkileri şunlardır:

-Alkolün direkt pressör etkisi

-Direnç damarlarının pressör maddelere karşı duyarlaşması

-Sempatik sinir sisteminin uyarılması

-Adrenokortikoid hormonlarının üretiminde artış.

d) Sigara: Sigara içimi, nikotin etkisiyle adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin salınımını uyararak kan basıncını yükseltir. Ek olarak, kan basıncı yükseltici etkisinden bağımsız olarak ani ve belirgin bir şekilde radyal arter kompliyansını azaltır.

e) Kalsiyum ve Magnezyum: Kalsiyum alımını kan basıncı üzerindeki etkisi ile ilgili klinik çalışmaların verileri çelişkilidir ve genel etki minimal düzeydedir. Yine de klinik çalışma verileri, hamileliğin indüklediği hipertansiyon ve pre-eklamsi riski üzerinde yararlı bir etkiyi desteklemektedir. Gözlemsel çalışmalarda, magnezyum alımı ile kan basıncı arasında zayıf bir ilişki söz konusudur.

f) Sodyum: Tuz gibi diyetler faktörlerin yaştan ilerlemesi ile birlikte kan basıncında yükselmeye ve esansiyel hipertansiyonun gelişimine katkısının aydınlatılması zor olmuştur, çünkü özgür yaşayan deneklerde diyetle alınan maddelerin ölçümü doğru yapılamaz. Ancak bu zorluklara rağmen, günümüzde tuz alımının kan basıncı regülasyonunda çok önemli bir rol oynadığına dair bulgular şaşırtıcıdır. INTERSALT çalışmasında , idrarda sodyum atılımı (tuz alımının bir göstergesi) ve kan basıncı arasında pozitif ilişkiler gözlemlendi. (populasyon içinde ve populasyonlar arasında) Populasyon içinde daha yüksek sodyum atılımı olanlarda, daha yüksek kan basıncı olma eğilimi vardı; daha yüksek ortalama sodyum atılımı olan populasyonlarda, daha

yüksek ortalama kan basınçları tespit edildi. Tüm yaşlardaki erkek ve kadınlarda sodyum alımında 100 mmol/gun (yaklaşık 6 gram) artış, sistolik kan basıncında 6 mmHg' lik ortalama bir artışla ilişkili bulundu. İlişki oranları daha yaşlı kişilerde (40-59 yaş), daha genç kişilere göre daha yüksekti. Bu çalışmanın ana bulgusu, populasyonlarda sodyum atılımı ve yaşı ilerlemesi ile kan basıncında yükselme arasında sabit ve yüksek düzeyde bir ilişki olmasıdır. 50-59 yaşları arasındaki kişilerde, günlük tuz alımında 3 gram azalmanın (diyetle orta derecede tuz kısıtlaması ile elde edilebilecek olan), sistolik kan basıncını ortalama olarak 5 mmHg azaltacağı hesaplanmıştır. Batı ülkelerinin çoğunda, kan basıncında toplum genelinde bu miktarda ortalama bir azalma, felç insidansını %25 ve iskemik kalp hastalığı insidansını %15 oranında azaltır. Bu nedenle, nispeten az miktarda tuz kısıtlamasının potansiyel klinik etkisi ve toplum sağlığı açısından etkisi önemli seviyededir.

Özetle, tanı konmuş hipertansiyonu olan ve yüksek-normal kan basıncı olan hastalara tuz alımını kısıtlamaları önerilebilir. Diyetimizdeki tuzun çoğu, ekmek, bisküvi ve mısır gevreği gibi işlenmiş besinlerde saklıdır.

g) Potasyum: Sodyum alımı, potasyum alımı ve kan basıncı arasındaki ilişki karmaşıktır ve tam olarak çözümlenememiştir. Sodyum ve potasyumun birbiri ile ilişkili olma olasılığı, INTERSALT gibi çalışmalarda, sodyum/potasyum oranı ve kan basıncı arasında sabit bir ilişkinin ortaya konması ile vurgulanmıştır.

A-VII-3) PSİKOSOSYAL FAKTÖRLER

Psikososyal faktörlerin, hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunduğunu gösteren bulgular olmasına rağmen, bu faktörlerin diğer diyet ve çevre faktörlerine göre önemi belli değildir. Araştırmalar, psikososyal stresin kan basıncı üzerindeki muhtemel direkt etkileri üzerinde odaklanmış olmasına rağmen, fakirlik, işsizlik, ve eğitimsizlik gibi "stressör"lerin,

hipertansiyonla bağlantılı olan aşırı yemek, yüksek düzeyde tuz içerikli diyet ve fiziksel inaktivite gibi yaşam tarzı özellikleri üzerindeki etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Milli Sağlık ve Beslenme İnceleme 1 epidemiyolojik Takip Çalışması'nda, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon açısından risk faktörü olarak rolleri incelenmiştir (58). Başlangıçta hipertansiyon bulgusu olmayan 2992 erkek ve kadından oluşam bir kohort 7-16 yıl boyunca takip edilmiş. Hipertansiyonu etkileyen diğer tüm risk faktörlerinin ayarlandığı analizlerde hem beyaz ırkta hem de siyah ırkta, anksiyete ve depresyonun hipertansiyon için bağımsız belirleyiciler olduğu belirlenmiştir.

A-VIII) HİPERTANSİYONUN PATOFİZYOLOJİSİ

Esansiyel hipertansiyonluların pek çoğunda spesifik bir neden yoktur. Yüksek kan basıncı, artmış kalp debisi ve/veya artmış periferik dirençle ilgili olarak ortaya çıktığına göre, bu iki hemodinamik parametreyi etkileyen bir veya daha fazla faktördeki bozukluklar kan basıncı yükselmesine sebep olur. Bu bozuklukların tipi ve niceliği, hastalar arasında genellikle birbirinden farklıdır. Yüksek kan basıncının patofizyolojik mekanizmaları halen kesin olarak bilinmediğinden, tedavisi ampiriktir.

Kan basıncının kontrolü böbrekler, santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi, vasküler endotel ve adrenal gland arasındaki karmaşık etkileşimle sağlanır. Bu heterojenik hastalık durumunda farklı hipertansif kişilerde kan basıncı yükselmesine neden olan patofizyolojik mekanizmalar içinde farklı faktörlerin bir etkileşimi söz konusudur. Bu etkileşim, kişinin kan basıncı fenotipine etki eden genetik bir altyapı (yatkınlık) üzerinde gerçekleşir. Bu genetik yatkınlık ise, kişinin kan basıncını düzenleyen ve kan basıncı üzerinde yükseltici veya düşürücü etkileri olan birçok genin birbirine olan üstünlüğü veya çekinikliği ile belirlenir. Bu genetik altyapı üzerinde kişinin yaşam tarzı, sosyoekonomik durumu, çevresel faktörleri, demografik ve metabolik özelliklerini belirleyen birçok faktörün etkileşimiyle kan basıncı değişiklikleri

belirlenir (59). Kan basıncını belirleyen hemodinamik parametreler kalp debisi ve periferik arteriyel direnç olduğuna göre, hipertansiyona neden olan faktörler bu ikisinden birinde veya her ikisinde artışa yol açmak suretiyle etki ederler. Yeni teşhis edilmiş özellikle genç hipertansiflerde kalp debisinin artmış olduğu hiperkinetik bir dolaşımın varlığı saptanabilir. Bu debi artışı 2 farklı mekanizmayla meydana gelebilir; intravasküler hacim artışı (önyük) veya kalbin nöral uyarımının artmasına bağlı kontraktilitenin artması. Fakat her ne kadar hastaların bazılarında hipertansiyonun başlangıç evrelerinde kalp debisi yüksek bulunsa da hipertansif hastaların tipik hemodinamik bulgusu, artmış periferik vasküler dirençe eşlik eden normal kalp debisidir (60). Hipertansiyon oluşumunda rolü olan patofizyolojik faktörler arasında artmış sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi, sodyum tutan hormonların ve vazokonstriktör maddelerin artmış üretimi, vazodilatör maddelerin yetersiz üretimi, renin üretimindeki dengesizlikler, diyetle sodyumun fazla ve potasyumun az alınması, obezite, insülin direnci ve diyabet, damar hücre büyümesinde etkili faktörlerin artmış üretimi sayılabilir.

Hipertansiyon İçin Genetik Yatkınlık

Hipertansiyon gelişiminde etkili olan birçok gen olmasına rağmen hipertansiyon için aile içi geçiş Mendel veya multifaktöryel kalıtım türlerine uymamaktadır (61). Ailesel hipertansiflerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan kan basıncı karşılaştırılması çalışmalarında kan bağı olan akrabalar arasında kan basıncı dağılımının ortalamalara uygun seyrettiği, yani yüksek kan basıncı olan bireylerin çocuklarının hipertansif olma eğiliminde, düşük kan basıncı olan ebeveynlerin çocuklarının ise aynı oranda hipotansif olma eğiliminde oldukları belirlenmiştir (59). Bu bulgular bir kişinin kan basıncına etki eden polijenik bir altyapının varlığını desteklemektedir. Bununla birlikte hipertansiflerin küçük bir azınlığında Mendel kalıtımına uyan genetik bozukluklar vardır.

Fetal Gelişim Dönemindeki Etkilenme

Düşük doğum ağırlığı fetal beslenme yetersizliğinin sonuçlarından birisidir ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkabilecek kan basıncı yüksekliği ile ilişkilidir. Beklenen doğum ağırlığından 1 kg daha düşük doğan bebeklerin erişkin çağda sistolik kan basınçları 2–4 mmHg daha yüksektir. Düşük doğum ağırlığı ve nefron sayısında azalma, glomerüler filtrasyon yüzey alanında azalmaya, sonuçta glomerüler ve sistemik HT'a yol açmaktadır. Brenner ve arkadaşları nefron sayısındaki azalmanın ve/veya glomerüler filtrasyon yüzey alanındaki azalmanın renal sodyum atılımını azaltarak HT'ye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir (62).

Renal Sodyum Tutulumu

Esansiyel Hipertansiyon oluşumunda böbrekler ve sodyum metabolizması temel rol oynar. Epidemiyolojik çalışmalarda günlük sodyum alımı ile HT sıklığı arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir (63). Sodyum alımındaki azalmanın kan basıncındaki düşme ile paralellik gösterdiği DASH çalışmasında gösterilmiştir (64). Esansiyel HT'da sodyumun rolünü gösteren deliller; değişik toplumlarda yaşla kan basıncı artışının tuz alımı ile doğrudan ilişkisinin mevcut olması, düşük sodyum (50 mmol/gün'den az) tüketen toplumlarda HT'nin çok az veya hiç görülmemesi, genetik predispozisyonu bulunan hayvanlara sodyum yüklendiğinde kan basıncının yükselmesi, çoğu hipertansif hastanın kan hücrelerinde ve vasküler dokusunda aşırı sodyum konsantrasyonunun belirlenmesi, sodyum kısıtlaması (60-90 mmol/gün'den az) ile çoğu kişide kan basıncında düşme gözlenmesi gibi daha önceki çalışmalarda ortaya konulmuş bulgulardır. Esansiyel hipertansiflerde sodyum atılımında defekt mevcuttur. Bunun muhtemel sebepleri; basınç natriürezinin yeniden ayarlanması, artan sodyum yükünü atmak için daha yüksek kan basıncına ihtiyaç duyulması, nefron sayısında ve filtrasyon yüzey alanında azalma, nefron heterojenliği, sodyum pompasında kazanılmış inhibisyon veya sodyum taşınmasında anormallikler, natriüretik hormonun etkisidir. Sodyum metabolizmasındaki bozukluklar, kan

basıncı ile ilişkisinin yanında HT'nin uzun dönemde oluşturduğu komplikasyonlarla ilişkilidir. Tuz kısıtlaması ile erken dönemde kan basıncında düşme olanlar tuza duyarlı, yanıt vermeyenler tuza duyarsız olarak isimlendirilir. Siyah ırkta tuza duyarlılık %70'in üstünde, beyaz ırkta bu oran %50-60 dolaylarındadır. Tuza duyarlı olan grupta endotel hasarı, HT'ye bağlı morbidite ve mortalite daha fazladır (65). Anjiyotensin dönüştürücü enzim gen polimorfizminin (1 alelinin) tuza duyarlılık ile ilişkisi ortaya konmuştur (66).

Vasküler Hipertrofi

Son yıllarda vasküler yapı ve endotel fonksiyonları ile ilgili bilginin artması HT patogeneğinde oynadıkları rolün önemini ortaya koymuştur. Hipertansiyon'un ana unsuru akıma karşı periferik direnç artışıdır. Kan basıncı yüksekliği devam ettikçe, küçük rezistans damarların media tabakasında hipertrofi ve sonuçta küçük damarların lümeninde daralma meydana gelir, bu hipertrofik remodelling olarak adlandırılır. Bu evrede media tabakasının kesit alanı artmıştır ve endotelin vazokonstriktör maddelere cevabı artmıştır. Başlangıçta HT'ye ikincil olarak gelişen hipertrofik remodelling ilerleyen süreç boyunca kan basıncı yükselmesine katkıda bulunur.

Endotel Disfonksiyonu

Endotel birçok vazokonstriktör ve vazodilatör madde salgılayarak vasküler tonusun ayarlanmasında en etkin rolü oynar. Esansiyel HT hastalarında endotel bağımlı gevşemede bozukluk olduğu bilinmektedir. Esansiyel HT hastalarında Nitrik Oksit (NO) üretiminde azalma olup, NO normal olsa bile, NO tarafından düzenlenen asetilkoline karşı vazodilatasyon yanıtında bozulma vardır (67). Endotelinler peptid yapıdadır ve en önemli izoformu Endotelin-1'dir. Endotelin-1 düz kas hücrelerinde bulunan Endotelin-A reseptörlerini uyararak vazokonstriktör etki gösterir. Endotelin-1 ayrıca endotel hücrelerinde bulunan Endotelin-B reseptörlerini uyarır ve prostasiklin, NO salınımına neden olarak vazodilatör etki gösterir. Hipertansiyon

patofizyolojisinde ve normotansiflerde vasküler tonus kontrolünde endotelin'in rolü halen araştırılmaktadır.

Sempatik Sinir Sistemi Aktivasyonu

Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi, esansiyel HT'si olan genç hastalarda ve yüksek normal kan basıncı olan kişilerde tanımlanmıştır. Kalp hızı, kalp debisi ve plazma norepinefrin düzeyleri bu hastalarda artmıştır, fakat plazma katekolominleri ile kan basıncı arasında korelasyon yoktur. Bu bireyler emosyonel ve fiziksel strese kan basıncı artışı ile yanıt verir. Ayrıca bu bireylerin bir kısmında renin seviyesi yüksek tespit edilmiştir. Baroreseptör duyarsızlığının adrenerjik hiperaktivitenin gelişmesinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Sempatik aktivite artışı sonucunda periferik vazokonstriksiyon, kalp hızında yükselme, jukstaglomerüler aparattan renin salınımında ve böbrekten sodyum tutulumunda artma meydana gelir, bu da kan basıncında yükselmeye sebep olur.

Renin – Anjiyotensin – Aldosteron Sistemi

Renin Anjiyotensin Aldosteron (RAA) sistemi kan hacmini ve basıncını düzenleyen en önemli araçlardan birisidir. Karaciğerden salgılanan anjiyotensinojen, böbrek jukstaglomerüler aparatından salgılanan renin tarafından anjiyotensin-1'e dönüştürülür. Anjiyotensin-1, anjiyotensin dönüştürücü enzim tarafından anjiyotensin-2'ye çevrilir, anjiyotensin-2 böbrek üstü bezi korteksinden aldosteron salınımını uyarır. Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin aktivasyonu böbrek perfüzyon basıncının düşmesi, hücre içi volümde azalma, dolaşımdaki katekolaminlerin artışı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve hipokalemi gibi uyaranlara cevap olarak oluşur. Anjiyotensin'in etkilerinin çoğu anjiyotensin-tip 1 (AT-1) reseptörleri üzerinden meydana gelir. Anjiyotensin-tip 1 reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas kontraksiyonu ve hipertrofisini uyarır, kardiyak kontraktileti artırır, sempatik sinir sistemini uyarır, NO üretimini azaltır, aldosteron ve vazopressin salınımını artırır, ayrıca AT-1 reseptörlerinin uyarılması renal

vazokonstriksiyona, böbrek kan akımında düşüşe ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. Anjiyotensin-2, aldosteron salgılanmasını arttırarak ve proksimal tübüle doğrudan etki ederek, sodyum reabsorbsiyonunu artırır. Anjiyotensin-tip 2 (AT-2) reseptörlerinin ise rolü tam net olmasada, vazodilatör ve antiproliferatif etkilerinin olduğu düşünülmektedir.

Renin Anjiyotensin Aldosteron sisteminin esansiyel HT'deki rolü karmaşıktır. Plazma renin aktivitesi (PRA) hipertansif hastaların %20'sinde yüksek, %30'unda düşük, %50'sinde normaldir. Bu değişken PRA seviyelerinin sebebinin nefron heterojenitesi olabileceği, bazı iskemik nefronların aşırı renin ürettiği ve diğer fazla süzen nefronlarda da renin üretiminin baskılandığı gösterilmiştir (68). İskemik nefronlardan salınan aşırı renin dolaşıma geçerek anjiyotensin-2 açığa çıkmasına yol açar, bu da diğer aşırı süzen nefronlarda uygunsuz vazokonstriksiyona ve sodyum Emiliminde artışa sebep olur.

Hiperinsülinemi - İnsülin Direnci

İnsülin direnci; iskelet kaslarında glukozun kullanımının azalmasıyla karakterize metabolik bozukluk olup kan basıncı yükselmesine katkısı vardır (69). Genelde santral obezite ile birlikte bulunmakla beraber obez olmayan hipertansif hastaların %20'sinde de insülin direnci bulunmaktadır. İnsülin direnci sıklıkla glukoz tolerans bozukluğu veya tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) azalması, trigliserid (TG) düzeylerinin artması ve HT ile birliktedir. İnsülin, aktivitesine direnç olmadığı durumlarda sempatik aktivitede kısmi artışa ve vazodilatasyona yol açar, net etki olarak kan basıncında artış gözlenmez. İnsülin direnci-hiperinsülinemi sonucunda sodyum ve su tutulumu artar, hücresel proliferasyon ve matriks genişlemesi sonucu vasküler hipertrofi meydana gelir, anjiyotensin- 2, endotelin, vazopressin düzeyleri yükselir, vazokonstriksiyon ve düz kas hipertrofisi oluşur. Aynı zamanda insülin direnci-hiperinsülinemi sonucu sempatik sinir sistemi aktivitesi artar. Sonuç olarak kan basıncı yükselir.

A-IX) HİPERTANSİF HASTALARA KLİNİK YAKLAŞIM

Hipertansif bir hastayı değerlendirirken ana hedeflerimiz şunlar olmalıdır.

a) Kan basıncı düzeylerini belirlemek ve hastanın öyküsünü almak, detaylı fizik muayene yapmak

b) Hipertansiyon'un olası ikincil nedenlerini saptamak

c) Hedef organ hasarını ve eş zamanlı hastalıkları araştırarak kardiyovasküler riski değerlendirmek.

Daha önce bahsedilen ölçüm tekniklerine dikkat edilerek kan basıncı düzeyleri doğru şekilde saptanmalıdır. Hikayede, kan basıncı yüksekliğinin süresi, ilaç-madde alımı (oral kontraseptifler, meyan kökü, sempatomimetik aminler, steroidler, non- steroid antiinflatuar ilaçlar, kokain, siklosporin, eritropoetin, amfetamin kullanımı), kullanılan veya daha önce kullanılmış antihipertansif ilaçlar ve yan etkileri, kardiyovasküler risk faktörleri (ailede HT, DM , KAH öyküsü, hastanın sigara ve diyet alışkanlığı, egzersiz durumu), hedef organ hasarı (kalp, böbrek, beyin, göz, periferik arterler) ve sekonder HT'ye yönelik sorgulama yapılmalıdır. Tüm sistemleri içeren tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

Klinik şüphe olan hastalar sekonder HT yönünden araştırılmalıdır. Hipertansiyonlu hastaların %92-95'ini primer (esansiyel) HT'li hastalar oluşturur, geri kalanı sekonder sebeplere bağlıdır.

Sekonder HT Araştırılması Gereken Durumlar:

*Yaş, anamnez, fizik muayene, HT'nin şiddeti veya temel laboratuvar incelemelerinin sekonder HT'yi akla getirdiği kişiler (20 yaş altı 50 yaş üstü HT başlangıcı, fizik muayenede abdominal üfürüm, anamnezde ailede böbrek hastalığı öyküsü, taşikardi, terleme ve tremorla

birlikte değişken kan basıncı, kan basıncının >180/110 mmHg olması, provake edilmemiş hipokalemi, serum kreatinin > 1,5 mg/dl olması.),

*İlaç tedavisine yanıtı zayıf olan hastalar,

*Kan basıncı kontrol altındayken belirgin bir sebep olmaksızın tekrar yükselmeye başlayan hastalar,

*Ani başlayan HT'si olanlar.

Hastalar hedef organ hasarı ve kardiyovasküler risk yönünden deęerlendirilmelidir.

Hipertansiyon'un öncelikle hasar verdiği organlar kalp, beyin, böbrekler, periferik ve santral arterlerdir. Hedef organ hasarının saptanması; HT hastalarının risk sınıflamasında, tedaviye başlangıç zamanı ve başlanacak tedavinin yoğunluğunu belirleme açısından da önem taşır. Hedef organ hasarı veya eşlik eden hastalık varlığında bireyin kan basıncı değeri ne olursa olsun (normal ve Evre 3 HT dahil tüm spektrumda), hasta orta veya yüksek risk sınıfında değerlendirilip tedavi başlanması gerekmektedir.

A-X) HİPERTANSİYONUN KOMPLİKASYONLARI

Kalp

Sol ventrikül diyastolik gevşeme bozukluğu en erken ve en sık gözlenen HT'ye bağlı kardiyak deformasyondur. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve sol atrium genişlemesi ise en sık görülen yapısal bozukluktur.

Hipertansif erişkinlerde LVH görülme sıklığı normotansiflere oranla 5 kat daha fazladır, sol ventrikül kitlesi sistolik kan basıncı düzeyleriyle daha yakından ilişkilidir.

Elektrokardiyografinin LVH'yi saptamada duyarlılığı yetersizdir (%10-50), en iyi olasılıkla da %80 spesifitesi vardır. Elektrokardiyografi'de Sokolow- Lyon indeksi (V1S+V5-6

R) >38 mm veya Cornell (voltaj x QRS süresi çarpımı > 2440 mm x msn) modifiye indeksine bakılarak LVH saptanabilir. Sol ventrikül hipertrofisinin EKG bulguları saptanan kişilerde kardiyovasküler hastalık insidansı 3 kat artmıştır (70).

Ekokardiyografi LVH'ye tanı konulmasında ve kardiyovasküler riskin tahmin edilmesinde EKG'den daha duyarlıdır (71).

Hipertansif hastaların %5-10'unda elektrokardiyografik olarak; %30'unda ekokardiyografik olarak LVH tespit edilir. Ciddi HT'si olanlarda ise ekokardiyografide LVH tespit edilme oranı %90'lara çıkar.

Sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) için erkeklerde 125 gr/m², bayanlarda ise 110 gr/m² eşik değeri olarak kabul edilmiştir.

Hipertrofi, egzantrik veya konsantrik şekilde olabilir. Egzantrik hipertrofide; sol ventrikül kitlesi artmış beraberinde duvar kalınlığının yarıçapa oranı $< 0,42$ 'dir. Konsantrik hipertrofide ise sol ventrikül kitlesi artmış, beraberinde duvar kalınlığının yarıçapı oranı $\geq 0,42$ 'dir. Konsantrik remodellingde ise sol ventrikül kitlesi normal, beraberinde duvarın yarıçapı oranı $\geq 0,42$ 'dir. Hipertansiyon tipik olarak konsantrik hipertrofi yapar, konsantrik hipertrofinin prognozu daha kötüdür. Bir çalışmada konsantrik hipertrofisi olanların dört kat daha fazla kardiyak mortalite ve morbidite riski taşıdığı gösterilmiştir (72).

Birçok çalışmada LVH'nin geleneksel risk faktörleri içinde sadece miyokard infarktüsü (MI) ve ölümü değil, inme, kalp yetmezliği ve diğer kardiyovasküler son noktaları kuvvetli şekilde öngördüğü gösterilmiştir (71,73). Sol ventrikül hipertrofisini geriletmenin ve kontrol altına almanın en iyi yolu, kan basıncının kontrolüdür. Sempatik sistem aktivasyonu yapanlar (hidralazin gibi direk vazodilatörler) dışında tüm antihipertansif ilaçların LVH'yi gerilettiği gösterilmiştir (74). Sol ventrikül hipertrofisinin azalmasıyla, sol ventrikül fonksiyonları iyileşir

ve kardiyovasküler morbidite azalır (73). Diyastolik kalp yetersizliğinin en sık sebebi HT'dir. Eğer kan basıncı kontrol altına alınamazsa sistolik disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliği meydana gelir.

Kan damarları

Santral ve periferik arterlerde hipertansif hasara bağlı değişiklikler; karotis arterde intima media kalınlığında artış veya aterosklerotik plak, büyük arterlerde kompliyans azalması, endotel disfonksiyonu, torasik veya abdominal arterlerde dilatasyon-anevrizma olarak tanımlanabilir.

B-mode USG ile karotis intima media kalınlığının (KİMK) ölçümü veya olan plağın tespit edilmesi hem inme hem de MI'nın öngördürücüsüdür (75). Karotis arter intima media kalınlığının artışı ile kardiyovasküler olay riski arasında sürekli bir ilişki olduğu bilinse de $\geq 0,9$ mm klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir. Ultrasonografi incelemesi sırasında ana karotis arterlerle beraber plakların daha sık görüldüğü bifürkasyon ve/veya internal karotislerinde taranması gereklidir.

Kan basıncı yüksekliği büyük ve küçük arterlerin elastikiyetini etkiler böylece arteryel duvarın musküler katları kan basıncı düşük olduğu zamanki gibi hızlı gevşeyemez ve basınç dalgalarını kolayca iletmez. Bu olay tipik olarak dakikalar veya saatler süren pasif ve geriye dönüşümlü bir durumdur. Fakat kan basıncı yüksekliği uzun süre devam ederse arterin internal elastik laminası hasar görür, bunun yerini intraselüler matriks doldurur. İlerleyen vakalarda arter duvarında mediyal nekroz oluşur. Yaşlanmaya ve HT'ye bağlı bu duruma arteriyoskleroz denir. Arteriyoskleroz arter ağacının kronik geri dönüşsüz sertleşmesine sebep olur.

Aortik stiffness artışı arteryel kompliyansın azaldığının göstergesidir. Aortik stiffness, HT yanında ileri yaş, DM, ileri dönem böbrek hastalığı ve ateroskleroz ile de artış gösteren bir durumdur. Yaş ve HT'nin etkisinden bağımsız olarak aortik stiffness artışı ile koroner arterler

dışındaki diğer arterlerin ateroskleroza arasında güçlü bir ilişki vardır. Aortik stiffness artışı hipertansiflerde kardiyovasküler ve tüm sebepli ölümlerin bağımsız prediktörüdür (76).

Sürekli dalga dopler cihazı ve kan basıncı için manometre kullanılarak ölçülen ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksinin $< 0,9$ olması arteriyel hasarı düşündürür. Ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksinin düşüklüğü periferik arter hastalığını ve ilerlemiş ateroskleroza işaret eder (77) ve daha fazla anjina, MI, konjestif kalp yetersizliği gelişmesiyle ilişkilidir (78).

Karotis-femoral nabız dalga hızı ölçümü arter sertliğinin kapsamlı ve non invaziv Değerlendirilmesine olanak verir. Nabız dalga hızı ölçümü; esansiyel HT'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler morbidite, koroner olaylar ve inmeyi göstermede bağımsız bir risk faktörüdür. Nabız dalga hızında eşik değer olarak > 12 m/sn önerilmiştir.

Hipertansiyon ile torasik ve abdominal aort dilatasyonu arasında yakın ilişki mevcuttur. Aort anevizması genel olarak aortanın bir veya birkaç segmentini tutan patolojik dilatasyonu (referans segmentin $> 1,5$ kat genişlemesi) olarak tanımlanmaktadır. Aort anevrizmasının en ölümcül komplikasyonu aort diseksiyonu ve rüptürü olgularının %70-80'inde HT saptanmıştır.

Böbrek

Hipertansiyon'a bağlı böbrek hasarı, kreatinin klirensinin azalmasına bağlı serum kreatininde yükselme veya idrarda albumin atılımında artış (mikro/makroalbuminüri) tespit edilmesidir.

Böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon hızına göre sınıflandırılır. Glomerüler filtrasyon hızı değerlerinin 60 ml/dk/1,73 m² altında olması evre 3 kronik böbrek hastalığına işaret ederken; $15-30$ ml/dk/1,73 m² arasında olması evre 4 kronik böbrek hastalığına, 15 ml/dk/1,73 m² altında olması evre 5 kronik böbrek hastalığına işaret eder.

Yirmidört saatlik idrarda 30-300 mg/gün arası albumin olmasına mikroalbuminüri; 300 mg/gün üzerinde albumin atılımına ise makroalbuminüri denir. Spot idrarda ise albumin/kreatin oranının 30-300 mg/gr kreatinin arası olması mikroalbuminüri olarak tanımlanır (79). Mikroalbuminüri prevalansı diyabeti olmayan esansiyel HT'li hastalarda %10-40 arasında değişir. Prevalansın bu kadar çok değişmesinin sebebi HT'nin süresi, kan basıncı kontrolünün süresi ve eşlik eden lipid bozukluklarıdır (80,81). Mikroalbuminürinin, diyabeti olan veya olmayan hipertansif hastalarda kardiyovasküler olaylara ilişkin tahmin faktörü olduğu gösterilmiştir ve hem kardiyovasküler olmayan hem de kardiyovasküler nedenli mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (82-84). Gece kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan non-dippers'lerde mikroalbuminüri prevalansı daha fazladır (85).

Göz

Bin dokuzyüz otuzlu yıllarda “Keith-Wagener-Baker” tarafından hipertansif göz dibi değişiklikleri sınıflandırılmıştır.

- | | |
|--------|---|
| Evre 1 | Fokal veya genel arterioller daralma gümüş kablo görünümü |
| Evre 2 | Arteriovenöz çaprazlanma |
| Evre 3 | Hemoraji ve eksüda |
| Evre 4 | Papil ödemi |

Günümüzde hastaların çoğunluğunun daha erken başvurması nedeniyle Evre 3-4 retinopatiye nadiren rastlanmaktadır. Evre 1-2 arteriyoller göz dibi değişikliklerinin prognostik bir değeri yoktur, bu nedenle global kardiyovasküler risk değerlendirilmesinde HT'a ait hedef organ hasarı kapsamında değerlendirilmez.

Beyin

Hipertansiyon, özellikle sistolik kan basıncı yüksekliği iskemik inme ve intraserebral hemoraji için majör bir risk faktörüdür.

Framingham kalp çalışmasında, kan basıncı eşiği $\geq 160/95$ mmHg kabul edildiğinde, HT'nin diğer tüm etmenlerden bağımsız olarak serebral infarktüs riskini erkekte 2.7, kadında 2.3 kat oranında artırdığı gösterilmiştir. Sistolik kan basıncında 12 mmHg, diyastolik kan basıncında 5 mmHg'lik azalma ile inme sıklığında %34 azalma sağlanmaktadır (86). Hipertansiyon aynı zamanda yaşla beraber olan kognitif fonksiyonlardaki kötüleşmeyi hızlandırır.

HİPERTANSİF	ATEROSKLEROTİK
Retinopati	Serebral tromboz
Ensefalopati	Myokard infarktüsü
Serebral kanama	Koroner kalp hastalığı
Sol ventrikül hipertrofisi	Kloadikasyo sendromları
Konjestif kalp yetmezliği	
Böbrek yetmezliği	
Aort diseksiyonu	

Tablo 5: Hipertansiyonda Hedef Organlardaki Değişiklikler ve Komplikasyonlar

A-XI) HİPERTANSİF KRİZLER:

Hipertansif krizler genellikle çok yüksek kan basıncı düzeyi ile ilişkili olan akut ve yaşamı tehdit eden tıbbi durumlardır. Hipertansif krizler, en sık olarak daha önceden bilinen hipertansiyonu olan hastalarda meydana gelir, ancak bazen daha öncesinde hipertansiyon öyküsü olmaksızın ortaya çıkabilir. Nispeten semptomsuz bir hastada, ciddi hipertansiyon hipertansif veya acil bir durum oluşturmaz ve acele durum ("urgency") olarak sınıflandırılır. Gerçek

hipertansif acil durumlar, akut aort diseksiyonu, yüksek kan basıncı ile birlikte sol ventrikül yetmezliği, eklamsi veya pre-eklamsi ve hipertansif ansefalopatidir.

Ciddi olarak hipertansif hastaların büyük çoğunluğunda kan basıncının, oral olarak aktif ilaçlarla yavaş yavaş düşürülmesi gerekir ve kan basıncının uzun vadede kontrolü muhtemelen prognozu etkileyen en önemli faktördür. Gerçek hipertansif acil durumlarda, erken safhada çoğunlukla parenteral tedavi (sodyum nitroprusid, nitrogliserin) gerekir.

Malign Hipertansiyon:

Malign hipertansiyon, genellikle klinik olarak papilödemle birlikte veya papilödem olmaksızın bilateral retinal lineer veya alev şeklinde kanamalar ve/veya pamuk yünü eksudalar ve/veya sert eksudalarla birlikte yüksek kan basıncı olarak tanımlanır.

Malign hipertansiyonu olan hastaların bir bölümü asemptomatiktir ve semptomlar hastalığın geç döneminde meydana gelir. Malign hipertansiyon ile ilgili komplikasyonlar, böbrek hasarı ve retinopatiyi içerebilir ve bazı hastalarda hipertansif kalp yetmezliği, kalpte iskemi veya enfarktüs ve diğer hipertansif acil durumlar olabilir. En sık görülen semptom baş ağrısı ile birlikte veya baş ağrısı olmaksızın görme bozukluğudur. Bu hastalarda sekonder hipertansiyon nedenlerinin araştırılması ve uzun vadede hipertansiyonun medikal tedavi ile kontrol altına alınması prognoz için hayati öneme sahiptir.

A-XII) RİSK DEĞERLENDİRMESİ VE PROGNOZ

Hipertansif bir hastanın prognozu sadece kan basıncı düzeyine değil, aynı zamanda diğer risk faktorlerinin, hedef organ hasarının ve diyabet veya böbrek hastalığı gibi birlikte bulunan hastalıkların varlığına ve hastanın kişisel ve sosyal durumuna bağlıdır. Hastayı tedavi etmenin nedeni kardiyovasküler komplikasyonları önlemektir.

Framingham takip verileri beyaz ırkla sınırlı olmasına rağmen, 10 yılda koroner kalp hastalığı oranları erkekler ve kadınlar için risk faktörlerinin çeşitli kombinasyonlarına göre hesaplanmıştır (87). Riskin kişisel belirleyiceleri, yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, total serum kolesterol düzeyi, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol düzeyi, diyabet, sigara ve elektrokardiyografide sol ventrikul hipertrofisini kapsamaktaydı. Bu verilerin temel noktası, her risk faktörü eklendikçe, major bir kardiyovasküler olay yaşamak açısından 10 yıllık riskin artarak yükselmesidir.

A-XIII) PRİMER HİPERTANSİYONUN ÖNLENMESİ VE TEDAVİSİ

Primer hipertansiyondan şifa olmadığından yaşam boyu tedavi gereklidir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve belli ilaçların birlikte uygulanmasıyla hastalık kontrol altında tutulabilir. Tedavinin hedefi kan basıncı ve beraberindeki metabolik bozuklukları yeterli şekilde düzelterek kardiyovasküler ve renal nedenlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Klinik denemelerde antihipertansif tedavi, inme insidansında ortalama %35-40, myokard infarktüsü (MI) insidansında %20-25, kalp yetersizliği insidansında %50'nin üzerinde azalmayla ilişkili bulunmuştur (88). Evre 1 hipertansiyonu ve ayrıca başka kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda sistolik kan basıncında 10 yıl süreyle korunan 12 mmHg'lık azalmanın tedavi uygulanan her 11 hasta için bir ölüm vakasını önlediği hesaplanmıştır.

Günümüzde hipertansiyon kontrol oranlarının nispeten daha iyi olmasına rağmen dünya genelinde çoğu merkezde hala hedeflenen değerlerin çok altındadır. Ülkemizdeki yaklaşık 15 milyon civarındaki hipertansif bireyin yarısından çoğunun hipertansiyonunun farkında olmadığı, erişkinlerimizdeki kan basıncı kontrolünün tüm hipertansiflerde % 8, kan basıncı yüksekliğinin farkında olan ve tedavi alanlarda ise % 20 olduğu bulunmuştur (89). Etkili kan basıncı kontrolü sağlanabilen hipertansiyonlu hastaların çoğunluğunda 2 ya da daha çok sayıda antihipertansif ilaca gereksinim olduğunu ortaya koyan klinik çalışmalar mevcuttur (90,91). Diyabet ve kronik

böbrek yetersizliği olan hastalardaki daha sıkı kan basıncı hedeflerini sağlamak için ise genellikle 3 ya da 4 ilacın kullanılması gerekir (92). Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri önerilmediği veya gerçekleştirilmediği durumlarda, uygun dozlarda antihipertansif ilaçlar ya da ilaç kombinasyonlarıyla bile yeterli kan basıncı kontrolü sağlanamayabilir (93).

Her hastada toplam kardiyovasküler riske göre bir kan basıncı hedefi belirlenmeli, sağlanmalı ve sürdürülmelidir. Çoğunlukla ana prensip, ilaç tedavisini giderek yoğunlaştırarak kan basıncının devamlı şekilde 140/90 mmHg'nin altında seyretmesini sağlamaya çalışmaktır. Özellikle 50 yaşın üzerindeki kişiler olmak üzere hipertansiflerin çoğu sistolik kan basıncı hedefine ulaştığında diyastolik kan basıncı hedefine de ulaştığından, birincil odak noktası sistolik kan basıncı hedefi olmalıdır. Sistolik ve diyastolik kan basıncının 140/90 mmHg hedefine ulaşmak üzere tedavi edilmesi, hipertansiyon komplikasyonlarında azalmayla ilişkilidir. Diyabet ya da böbrek yetersizliğiyle birlikte hipertansiyonu olan kişilerde hastalıklarından kaynaklanan yüksek risk nedeniyle kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'nin altında olmalıdır (94,95).

Kan basıncı hedeflerine ulaşmak için ilaçların titre edilmesine özen gösterilmelidir. Kan basıncı hedeflerinin neredeyse tutturulması ile hedeflerin 10/5 mmHg altına ulaşılması arasında kardiyovasküler riskten korunma açısından fark olduğu defalarca ispatlanmıştır (96).

Nonfarmakolojik Tedavi:

Hipertansiyonu olan herhangi bir yaştaki hastanın tedavisinde ilk basamak, sodyum alımının azaltılması (9 gram/gün'den 6 gram/gün'e) olmalıdır. Sebze, meyve ve baklagillerin tüketiminin artırılması ile birlikte potasyumdan zengin bir diyet önerilir. Kilo vermek, düzenli ritmik egzersiz ve alkol tüketiminin kısıtlanması (<20gram/gün), hipertansiyon prevansiyonu ve nonfarmakolojik tedavi planları içine dahil edilmelidir.

Hipertansiyonun tedavisi ve prevansiyonunda, kalsiyum, magnezyum ve stres tedavisinin rolünü destekleyen bulgular sınırlıdır.

Farmakolojik Tedavi

Hipertansiyonun prevansiyonu ve tedavisinin hedefi, morbidite ve mortaliteyi mümkün olan en kolay yollarla azaltmaktır. Bu, sistolik kan basıncını 140 mmHg'nin altında ve diyastolik kan basıncını 90 mmHg'nin altında tutarak ve kardiyovasküler hastalık açısından diğer modifiye edilebilir risk faktörlerini kontrol ederek başarılabılır. Diyabetik hipertansif hastalarda ise ideal kan basıncı hedefi 130/80 mmHg'nin altı olmalıdır.

İdeal bir antihipertansif ilaç şu özelliklere sahip olmalıdır:

- Sistemik kan basıncını düşürmek açısından günde tek dozla uzun süreli olarak (24 saat) etkili olmalıdır,
- Yan etkileri ve istenmeyen metabolik etkileri en az olmalıdır,
- Hedef organ hasarının geri dönüşmesini kolaylaştırabilmelidir.

Yayınlanan JNC VII Kılavuzu'nda zorunlu endikasyon yoksa komplikasyonsuz hipertansiflerde ilk seçenek ilaç olarak tiazid grubu diüretikler önerilmektedir (97). ESH-ESC HT Kılavuzu'na göre başlangıç ve idame tedavisi için diüretikler, ACE inhibitörleri, anjiyotensin reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ve beta blokerlerden birisinin verilebileceği bildirilmektedir. Uygulanan bireyselleştirilmiş tedavi yönteminde, hastanın demografik özellikleri (yaş, cins, ırk v.b), eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri, hedef organ hasarları değerlendirilerek uygun ilacın kullanılması önerilmektedir (97).

Prehipertansiyonu olan hastalarda gelecekte HT gelişme riskinin yüksek olduğu ve kardiyovasküler riski önlemek için bu hastalara mutlak yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi

gerektiği JNC VII raporunda vurgulanmıştır. Bu bireylerde eşlik eden kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, kalp yetersizliği, inme ve koroner kalp hastalığı varsa antihipertansif ilaç tedavisi başlanması önerilmektedir (97). ESH-ESC HT Kılavuzu’nda, tedavinin zamanlanması ve ilacın seçimi kardiyovasküler risk sınıflaması esasına göre yapılmıştır (98).

Kan Basıncı sınıflaması	Yaşam tarzı değişiklikleri	Özel endikasyon* yoksa	Özel endikasyon* varsa
Normal (SKB < 120 ve DKB < 80 mmHg)	Önerilir	–	–
Pre-Hipertansiyon (SKB 120-139 veya DKB 80-89mmHg)	Evet	Antihipertansif ilaç endikasyonu yok	Özel endikasyon için ilaç(lar)
Evre 1 HT (SKB 140-159 veya DKB 90-99mmHg)	Evet	Çoğunlukla tiyazid grubu diüretik; ACEİ, ARB, KKB, BB veya kombinasyon değerlendirilebilir	Özel endikasyon için ilaç(lar). Gereklikçe diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ACEİ,ARB,KKB,BB)
Evre 2 HT (SKB ≥160 veya DKB ≥ 100mmHg)	Evet	Çoğunlukla iki ilaç kombinasyonu. (çoğunlukla tiyazid grubu diüretik ve ACEİ/ARB/ BB/KKB)	Özel endikasyon için ilaç(lar). Gereklikçe diğer antihipertansif ilaçlar (diüretikler, ACEİ,ARB,KKB,BB)

Tablo 6 : Kan basıncı sınıflandırması (JNC-7) ve tedavi yaklaşımı

Diğer risk faktörleri, organ hasarı veya hastalık	Normal (120-129/ 80-84)	Yüksek-normal (130-139/ 85-89)	Evre 1 HT (140-159/ 90-99)	Evre 2 HT (160-179/ 100-109)	Evre 3 HT ($\geq 180/\geq 110$)
Başka risk faktörü yok	KB' na yönelik girişime gerek yok	KB' na yönelik girişime gerek yok	Birkaç ay süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
1-2 risk faktörü	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Birkaç hafta süreyle yaşam tarzı değişiklikleri, KB kontrol edilemezse ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
≥ 3 risk faktörü, metabolik sendrom veya organ hasarı	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri ilaç tedavisi düşünülebilir	Yaşam tarzı değişiklikleri + İlaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + İlaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi
Diabetes mellitus	Yaşam tarzı değişiklikleri	Yaşam tarzı değişiklikleri + ilaç tedavisi			
Saptanmış KVH veya böbrek hastalığı	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi	Yaşam tarzı değişiklikleri + Hemen ilaç tedavisi

Tablo 7: ESH 2007 Hipertansiyon Tedavi Yaklaşımı

Tiyazid ve Tiyazid Benzeri Diüretikler:

Bu ilaçlar dilue edici segmentin ötesinde ve aldosterona duyarlı bölgenin proksimalinde etki ederek sodyum ve su kaybına neden olurlar. Uzun vadede kalp debisinde azalma ve aynı zamanda sistemik damar direncinde anlamlı bir düşüşe yol açarlar. Bu ilaçların antihipertansif etkisi günde tek dozla 24 saat sürer ve günde 12,5-25 gram hidroklorotiyazid kan basıncını kontrol etmek için yeterlidir. Daha yüksek dozlarda yan etkilerinde anlamlı derecede artış izlenir. Bu ilaçlar kombinasyon tedavilerinde sıkça tercih edilen bir gruptur. Tiyazid gurubu ilaçlar, hipertansiyonu olan yaşlılar, siyah ırka mensup hastalarda veya izole sistolik hipertansiyonu olan hastalar için uygun bir seçimdir. Tek zorunlu kontrendikasyonu gut hastalığıdır.

Yan etki olarak, hipokalemi, hiperkalsemi, hiperürisemi, glukoz toleransında bozulma ve serumda total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde artış görülebilir.

Loop Diüretikleri:

Loop diüretikleri, henle kulpunun kalın çıkan kolunun luminal membranının sodyum-potasyum-klor kotransport sistemini inhibe ederek primer olarak klor reabsorbsiyonunu bloke ederler. Bu nedenle, tiyazid gurubuna göre çok daha güçlüdür ve daha hızlı etki ederler. Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ya da kalp yetmezliği olan hastalarda tercih edilirler. Ayrıca kalsiyum atılımını artırdıkları için hiperkalsemi tedavisinde de kullanılırlar. Eğer yüksek dozlarda kullanılırlarsa hipokalemi, hipokalsemi gibi metabolik yan etkiler izlenebilir.

Potasyum Tutucu Diüretikler:

Potasyum tutucu diüretikler, sodyum reabsorbsiyonunu bozarlar ama potasyum atılımını sınırlarlar. Spironolakton aldosteron reseptörleri için spesifik bir antagonisttir ve bu nedenle etkisi aldosteron varlığına bağlıdır. Buna karşılık, amilorid ve triamteren potasyum sekresyonunun direkt inhibitörleri olarak etki ederler. Bu üç ilaç da, diğer diüretiklere bağlı gelişen potasyum

kaybını önlemek açısından faydalıdır. Potasyum tutucu diüretikler, ACE inhibitörleri ile birlikte ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında ciddi hiperkalemiye sebep verebilirler. Spironolakton kullanımı, gastrointestinal semptomlar, yorgunluk, jinekomasti ve impotans gibi doza bağlı yan etkilere neden olabilir.

Beta-Adrenarjik Reseptör Antagonistleri:

Beta-adrenarjik reseptör antagonistleri, kalpte ve jukstaglomerüler aparatusta, agonistin beta-reseptörlere bağlanmasını selektif ve kompetitif olarak inhibe ederek sempatik etkiyi azaltırlar. Sonuç olarak kan basıncını kalp debisi ve renin sekresyonunu azaltarak düşürürler. Anjina, post-miyokard enfarktüsü, taşiaritmiler ve kalp yetmezliği beta-blokerler için zorunlu endikasyonlardır. Zorunlu kontrendikasyonlar, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ikinci-üçüncü derece atriyoventriküler kalp bloğudur. Muhtemel kontrendikasyonlar dislipidemi, diyabet, atlet hastalar ve periferik damar hastalığıdır. Yan etki olarak lipid profilinin bozulması ve glukoz toleransında azalma izlenebilir.

Alfa-Adrenarjik Reseptör Antagonistleri:

Alfa-adrenarjik reseptör antagonistleri, nöronlardan salınan norepinefrinin etkisini inhibe ederek arteriyolar düzeyde sistemik damar direncini düşürür. Bu sınıfın farklı üyeleri arasında major farklar etki süresi ile ilişkilidir. Bu anlamda günde bir kez kullanılan doksazosin önerilebilir. Prostat hipertrofisinin bulunması alfa-blokerlerin kullanımı için zorunlu bir endikasyondur. Muhtemel endikasyonlar dislipidemi ve glukoz intoleransıdır. Ortostatik hipotansiyonun varlığı tek muhtemel kontrendikasyondur.

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Günümüzde üç tip kalsiyum kanal blokeri (benzotiyazepinler, fenilakilaminler ve dihidropiridinler) vardır. Bu üç tipin hepsi aynı kalsiyum kanalı ile etkileşime girer (L tipi voltaj-

gated plazma membranı kanalı). Kan basıncını kontrol etmek açısından etkinlikleri aynıdır ancak etki mekanizmaları farklıdır. Nondihidropiridin ilaçlar olan verapamil ve diltiazem kalp dokusunda etki eder ve kalp kontraktilitesini, sinus düğümü iletimini ve atriyoventriküler iletimi azaltır. Aynı zamanda arteriyel vazodilatatörlerdir. Buna karşılık, dihidropiridinler, kan basıncını primer olarak sistemik damar direncini azaltarak düşürürler. Kalsiyum kanal blokerleri ayrıca natriurezi de kolaylaştırır. Bu da antihipertansif etkiyi artırır. Kalsiyum kanal blokerleri, yaşlı hipertansiflerde, izole sistolik hipertansiyonu ve anjinası olan hastalarda kullanılabilir. Birlikte atriyal fibrilasyon varsa, verapamil ve diltiazem gibi hız azaltıcı ilaçlar faydalıdır. Özellikle dihidropiridinler için periferik vasküler hastalık muhtemel bir endikasyondur.

Kalp bloku ve kalp yetmezliği nondihidropiridin gurubu için kontraendikasyon oluştururken, iskemik kalp hastalığı olanlarda nifedipin gibi kısa etkili dihidropiridin gurubu ilaçlar refleks taşikardiye yol açtıkları için kontraendikasyon oluşturur.

Yan etki olarak konstipasyon ve atriyoventriküler blok verapamilin en önemli yan etkileridir. Dihidropiridin gurubunda ise yan etki olarak daha çok baş ağrısı, flushing ve ödem görülebilir.

Anjiyotensin Konverting Enzim İnhibitörleri:

ACE'nin aktivitesinin inhibisyonu, kininlerin yarı ömrünü uzatırken anjiyotensin-2 oluşumunu engeller. Dolaşımda anjiyotensin-2 düzeylerinin azalması, bu peptid tarafından oluşturulan direkt vazokonstruksiyonu ortadan kaldırır. Bu ilaçlar, kalp, beyin, böbrek ve damar duvarları gibi değişik dokularda ACE'nin aktivitesini inhibe ederler. Antihipertansif etki, kalp debisinde değişiklik olmaksızın sistemik damar direncinde düşüşe bağlıdır ve daha önceki sodyum azalması ile artar. Kan basıncındaki düşüşün önemli bir bölümü kininlerin vazodilatatör etkilerine bağlıdır. Ayrıca, aldosteron sekresyonunda azalma, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun baskılanması, endojen endotelin sekresyonunun baskılanması ve endotel

fonksiyonunda düzelme gibi diğer birçok etki, kan basıncının düşmesinde rol oynar. ACE inhibitörleri, kan basıncını iki vital organ olan kalp ve böbreklerin fonksiyonunu korumaya eğilimli bir şekilde düşürür.

Kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu, postmiyokard enfarktüs durumu ve diyabetik nefropati, ACE inhibitörlerinin kullanımı için zorunlu endikasyonlardır. Hamilelik, bilateral renal arter stenozu ve hiperkalemi zorunlu kontrendikasyonlardır. Öksürük ve hiperkalemi ACE inhibitörlerinin en sık görülen yan etkileri iken anjioödem nadir olmasına rağmen yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur.

Anjiyotensin-2 Reseptör Blokerleri:

Anjiyotensin-2 reseptör blokerleri, anjiyotensin-2' yi spesifik reseptöründen ayırır ve bilinen tüm etkilerini antagonize ederek sistemik damar direncinde azalmaya sebep olur. ACE inhibitörlerinin tersine, kinin düzeylerinde artış olmaz ve bu ilaçlar öksürüğü provoke etmez.

ACE inhibitörlerini tolere edemeyen kalp yetmezliği olan hastalarda bu ilaçlar ilk seçilecek ilaç grubudur. Ayrıca mikroalbuminüri bulunan diyabetik hastalarda da tercih edilebilir. Kontrendikasyonları, ACE inhibitörleri için kontrendike olarak kabul edilen durumlar ile aynıdır. Bu ilaç grubunda yan etki profili oldukça düşük olmakla beraber, hiperkalemi ve hipotansiyon görülebilmektedir.

Diğer İlaçlar:

Metildopa, merkezi alfa-2 agonist olarak etki eder. Hipertansiyon tedavisinde, hamilelikte ve diğer ilaçlarla kombine olarak güvenli bir şekilde kullanılabilir.

İmidazol reseptör antagonisti olarak etki eden moksonidin merkezi sempatik aktiviteyi azaltarak etki gösterir. Yan etki profili düşük olduğu için güvenli kullanılabilir.

Hidralazin ve minoksidil güçlü arteriyolar vazodilatatörlerdir. Refleks taşikardi, sodyum tutulumuna bağlı kalp debisinde artış ve anjina gelişme olasılığı nedeniyle günümüzde pek tercih edilmezler.

Guanetidin gibi periferik norepinefrin nöronlarını boşaltan ilaçlar, hastalar tarafından iyi tolere edilmedikleri için günümüzde pek tercih edilmezler.

B) AMBULATUAR KAN BASINCI İZLEMİ VE KAN BASINCININ DİÜRNAL DEĞİŞKENLİĞİ

Ambulatuvar kan basıncı izleminin ilk kullanım amacı antihipertansif ilaçların etkinliklerinin ve etki sürelerinin, vadi-tepe oranlarının belirlenmesi gibi özelliklerinin test edilmesi olmuştur.

Kan basıncının günlük seyrinin invaziv olmayan bir yöntemle değerlendirilmesi, ambulatuvar kan basıncı izleminin klinik çalışmalarda da kullanımını sağlamıştır. Bu araştırmalar günlük ortalama kan basıncı, gece ortalama kan basıncı, kan basıncının gündüz-gece paterni, kan basıncı değişkenliği, günlük ortalama nabız basıncı gibi verilerin hipertansif hastalarda prognozu belirlemede önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Ambulatuvar kan basıncı izleminde elde edilen kan basıncı değerleri, HT ile ilişkili organ hasarıyla ve organ hasarında tedaviyle meydana gelen değişikliklerle muayenehanede ölçülen kan basıncı değerlerinden daha fazla ilişkilidir (99-101) ve kardiyovasküler olayları daha yüksek düzeyde öngördürür (47,102-104).

Gerek normal kişilerde, gerekse hipertansif hastalarda kan basıncının gece değerlerini belirlemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (105,106). Kan basıncı, uykunun ilk birkaç saatinde en düşük seviyelerine iner, uykudan uyanıklığa geçilecek sabah saatlerinde ise yükselir. Gece kan basıncında meydana gelen düşme oranı kişiden kişiye değişkenlik gösterebilmekle birlikte

populasyonun büyük çoğunluğunda %10- 20 arasında (dippers) gerçekleşmektedir, gece kan basıncı düşüşünün $< \%10$ olduğu kişilere ise non-dippers denilmektedir (107).

Diğer yandan gece kan basıncı gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur ve bunlara reverse dippers denilmektedir. Eğer gündüz kan basıncı normal ve gece kan basıncı yüksek ise bu grup noktörmal hipertansifler olarak adlandırılır. Gece kan basıncı düşüşünün normalden daha fazla olduğu kişiler ($> \%20$) ise ekstrem dippers olarak adlandırılmaktadır.

Non-dipper kan basıncı oluşmasında uyku kalitesinin kötülüğü, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artma, parasempatik sistem aktivitesinde azalma, glukortikoid kullanımı, renal hastalık varlığı gibi faktörler sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca ellibeş yaş üstü non-dipper hipertansiyonlu hastalarda, dolaşımdaki serbest norepinefrin düzeyinin ve periferik vasküler direncin artmış olduğu saptanmıştır (108). Bu nedenle bu hastalarda gece kan basıncında yeterli azalma olmamaktadır. Non-dipper hipertansiyon siyah ırkta daha fazla görülmektedir; ileri yaş, diyabetes mellitus ve sekonder hipertansiyonun da non-dipper hipertansiyon gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (109).

Kan basıncı gece düşenler ve düşmeyenler diye bir sınıflandırma yapmanın gereği iki grup arasında kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin farklı bulunmasından kaynaklanmıştır.

Non-dipper kan basıncına sahip olanlarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite daha yüksek bulunmuştur (110,111). Birkaç "cross-sectional" çalışmada, gece sistolik kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan ("nondippers" ve "reverse dippers") hasta gruplarında, "dippers" gruba kıyasla daha fazla klinik ve subklinik olarak kalp, beyin ve böbrek gibi organlarda hedef organ hasarı saptanmıştır (112,113). Örnek olarak; gece kan basıncı düşüşü yeterli düzeyde olmayan non-dippers'lerde mikroalbuminüri prevalansı daha yüksek bulunmuştur (85).

Diğer yandan hipertansif hastalarda ekstrem gece düşüşünün sessiz koroner iskemi ve sessiz serebral infarktüse yol açtığını gösteren yayınlar mevcuttur (114,115).

C) MİKROVOLT T-DALGASI ALTERNANSI TESTİ

Ani kalp ölümü (AKÖ) riski altındaki hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Elektrokardiyografideki T dalgasında vurudan vuruya ortaya çıkan mikrovolt düzeyindeki değişimlerin ölçümüne dayanan mikrovolt T dalgası alternansı (MTWA) testi, AKÖ riski bulunan hastaların risk derecelendirmesinde kullanılan girişimsel olmayan bir tanı yöntemidir. Özellikle son on yıl içinde yapılan çalışmalar, MTWA testinin miyokart enfarktüsü geçirmiş veya iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu, ayrıca çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur (116).

Tüm kardiyovasküler ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturan ani kalp ölümü gelişmiş ülkelerde halen en önde gelen ölüm nedenidir (117). Ani ölümde altta yatan ritim bozukluklarının %80'den fazlasını ventrikül taşiaritmileri oluşturmaktadır (118). Bu nedenle, AKÖ için risk altında bulunan hastaları önceden belirlemek amacıyla değişik klinik parametreler ve girişimsel olmayan testler geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunlar arasında azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokart skarı tayini gibi yapısal parametreler, kalp hızı değişkenliği, kalp hızı türbulansı ve baroreseptör duyarlılığı gibi otonomik tonus ölçümleri, sinyal ortalamalı EKG (geç potansiyeller) gibi depolarizasyon, T dalga alternansı ve QT dispersiyonu gibi elektriksel repolarizasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi ya da holter testi ile sık ventrikül ektopisi veya süreksiz ventrikül taşikardisinin gösterilmesi sayılabilir.

Ejeksiyon fraksiyonunun AKÖ için en önemli risk belirleyicisi olduğu çok iyi bilinmekle birlikte, kimi kısıtlılıkları da söz konusudur. Örneğin, EF'nin belirlenmesinde kullanılan yöntemle

göre anlamlı değişkenlikler söz konusu olabilmektedir. Ayrıca, düşük EF'nin pozitif öngördürücü değerinin güçlü olmaması nedeniyle, profilaksi amaçlı internal kardiyak defibrilatör (ICD) uygulanan hastaların büyük çoğunluğu cihazın tedavisine hiç gereksinim duymamaktadırlar (119). Ek olarak, AKÖ olaylarının büyük çoğunluğu EF'si kısmen korunmuş hastalarda olmaktadır. Yüksek AKÖ riski bulunan hastaların daha yüksek bir doğrulukla saptanabilmesi, en uygun tedavi yönteminin belirlenebilmesi için son derece önemlidir. Bu nedenle, EF parametresini tamamlayıcı testler hep gündemde olmuştur.

Elektrokardiyografik dalga formunun şekil veya büyüklüğünün vurudan vuruya farklılık göstermesi elektriksel değişim (alternans) olarak tanımlanmaktadır. Gözlenebilir (makrovolt) elektriksel değişim ilk kez 1908 yılında Hering tarafından tanımlanmıştır (120). Kısa bir süre sonra Lewis bu durumun normal bir kalpte belirgin bir hızlanma sonrasında ve miyokart hastalığında olabileceğini belirtmiştir (120). 1948 yılında Kalter ve Schwartz yaklaşık 6000 hastanın EKG'sini incelemişler ve beşinde gözledikleri makroskobik T dalga alternansının (TDA) mortalite ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (121). Daha sonraları çeşitli olgu raporlarında TDA'nın miyokart iskemisinde, koroner spazmda, elektrolit bozukluklarında ve özellikle doğumsal uzun QT sendromunda görüldüğü bildirilmiştir (121). Schwartz ve Malliani (122) ise ilk kez TDA ile AKÖ patogenezi arasında potansiyel ilişkiye dikkat çekmişlerdir.

T dalgasındaki gözle görülemeyen mikrovolt seviyesindeki elektriksel değişimin değerlendirilmesi ise ilk kez 1982 yılında bildirilmiştir (121). 1980'lerde Cohen ve ark. köpekler üzerinde yaptıkları çalışmalarda MTWA ile ventrikül fibrilasyonu arasında yakın ilişki gözlemişler ve EKG tabanlı bu yöntemin bir risk belirleyicisi olarak prognostik önemini ortaya koymuşlardır (121,123). Özellikle son 10 yıl içinde yapılan çalışmalar, MTWA'nın MI geçirmiş veya iskemik yada iskemik olmayan kardiyomiyopatisi bulunan hastalar arasında aritmik

mortalite açısından yüksek riskli olanları belirlemek için etkili bir yöntem olduğunu ve çok yüksek bir negatif öngördürücü değeri bulunduğunu ortaya koymuştur.

C-I) T DALGA ALTERNANSININ MEKANİZMASI

Deneyisel çalışmalarda miyokarttaki aksiyon potansiyel süresindeki değişimin düzenli olmadığı gösterilmiştir (124). Ventriküler miyokartın önemli bir kısmının aksiyon potansiyelinde vurudan vuruya gözlenen uzama ve kısaltmalar değişim uyumsuzluğu (alternans diskordansı) olarak adlandırılmaktadır. Transmembran potansiyelindeki uzamsal gradientin vurudan vuruya büyüklük ve yön bakımından değişimli olması yüzey EKG'sinde MTWA'nın oluşmasının temel nedenidir. Pastore ve ark. (124) uzamsal repolarizasyon gradiyenti sonucu oluşan değişim uyumsuzluğunun tek yönlü ileti bloğu ve fonksiyonel yeniden giriş (reentri) üzerinden ventrikül fibrilasyonu oluşturabileceğini göstermişlerdir. Laboratuvar çalışmalarında miyokart içinde yapısal kalp hastalıklarındakine benzer şekilde oluşturulan bariyerlerin, komşu hücreler arasında iyonik farklılık yaratarak değişim uyumsuzluğu oluşturduğu ve böylece yeniden giriş yoluyla özellikle monomorfik ventrikül taşikardisini başlattığı saptanmıştır (125). Berger (126) bu bulgular üzerinden yeniden girişli (re-entran) aritmilerin temelindeki ortak mekanizmanın repolarizasyon değişim uyumsuzluğu olduğunu, metabolik ve kronotropik stres altında bunun tek yönlü blok ve yeniden giriş geliştirebileceğini ileri sürmüştür. Mikrovolt T dalga alternansının hücre düzeyindeki elektriksel değişimden kaynaklandığı ve hücreiçi kalsiyum döngüsünün MTWA mekanizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir (127). Tüm bu bulgular MTWA'nın sadece AKÖ ile ilişkili olmakla kalmayıp, aynı zamanda AKÖ'nün nedeni de olabileceğini düşündürmektedir.

T dalgası alternansı ventriküler aritmilerle beraber gözlenen ama pek sık rastlanmayan bir EKG anormalliği olarak tanımlandığından beri çok az sayıda olgu bildirimi dışında rapor edilmemiştir (128,129,130). Oysa aksiyon potansiyelinde olduğu halde yüzey EKG'de

görülemeyen alternans olduğu tespit edilmiştir (131). Bu sebeple aslında birçok EKG’de olası TDA, çıplak gözle görülememesinden dolayı saptanamamaktadır.

Adam ve arkadaşları ile Verrier ve arkadaşları (132) bilgisayarlı yöntemlerle EKG’yi işleyerek saptadıkları gözle görülemeyen TDA büyüklüğünün, ventriküler fibrilasyona olan eşiğin azalmasıyla doğru orantılı olduğunu saptamışlardır. Rosenbaum ve arkadaşları elektrofizyolojik çalışma (EFÇ) yaptıkları hastalarda TDA’nın, ventriküler aritmi uyarılması ve gelecekte oluşabilecek aritmileri tahmin etme açısından bağımsız belirleyici olduğunu göstermişlerdir.

Günümüzde çıplak gözle görülemeyen alternansı tespit etmek için microvolt düzeyinde hesaplar yapılmaktadır.

Daha çok repolarizasyonun uniform biçiminde olmaması ventriküler aritmiler için asıl risk faktörüdür. Esas olarak repolarizasyon heterojenitesinin 2 boyutu vardır.

Repolarizasyonun Uzaysal Heterojenitesi

Ventrikülün uzaysal heterojenitesi 12 derivasyonlu EKG’de derivasyonların QT mesafesi ölçüldükten sonra en uzun QT mesafesinden en kısa QT mesafesinin çıkarılmasıyla bulunur. Repolarizasyon süresinin dispersiyonu veya QT dispersiyonu olarak da ifade edilebilir. Ventrikülün repolarizasyon dispersiyonunun uzaması ciddi ventrikül aritmilerinin oluşması için substrat oluşturarak özellikle reentran aritmilerin oluşmasına sebep olabilir (133-137).

Repolarizasyonun Dinamik Heterojenitesi

Repolarizasyon süre veya amplitüdünde atımdan atıma olan değişiklik repolarizasyonun dinamik boyutudur ve T dalga alternansı olarak bilinir. TDA ilk kez normal kalp ritmi süresince

ventriküler repolarizasyonda atımdan atıma saptanan geçici morfolojik değişikliklerle tanımlanan EKG anormallığıdır.

Repolarizasyon Heterojenitesinin Mekanizmaları

a) İskemi Kaynaklı TDA

İyon kanallarının ve iyon kinetiğinin miyokardial bölgeler arasında dağılım farklılığı konumsal heterojeniteye neden olur. Antzelevich ve arkadaşları (138) iyon kanallarının önemli bir parçası olan potasyumun geçici dışa doğru akım kanallarının miyokardda farklı dağılım gösterebileceğini bildirmişlerdir.

Fakat repolarizasyonun dinamik heterojenitesini oluşturan mekanizmalar daha karmaşıktır. Çünkü TDA'nın şu 3 parametreyle yakın ilişkisi vardır.

- 1- Kalp hızı
- 2- Repolarizasyon süresi
- 3- Diastolik siklus uzunluğu

İyonik kanal kinetiğinin atımdan atıma değişimi TDA oluşmasının temel mekanizmasıdır.

b) Kalsiyum Teorisi:

Kalsiyumun hücreler arasında ve hücre içindeki hareketleri TDA oluşmasında önemli rol oynar (139-141). Floresan kalsiyum işaretliyecisi Indo 1 ile yapılan çalışmalar, kalsiyum hareketlerinin alternans gözlenen bölgeler ile uyumlu olduğunu göstermiştir. Yine sarkoplazmik rerikulumdan kalsiyum serbestleşmesini bloke eden “ryanodine” de iskemiye bağlı olan TDA'yı bloke etmektedir. İyonize kalsiyumun yanı sıra kalsiyum-sodyum değiştirici pompalarının da alternansa katkısı vardır.

c) Potasyum Teorisi :

Gecikmiş yavaş potasyum kanalları (IKs) repolarizasyonun başlangıcı ve hızını belirler. Kendini QT aralığının uzaması olarak gösteren gecikmiş ventrikül repolarizasyonu , normal IKs kanallarının kinetiğinden veya aksiyon potansiyelinin 3 fazındaki içe ve dışa doğru akımların dengeye ulaşana kadar geçen zamanın değişmesinden kaynaklanır (142,143). Siklüs uzunluğuna göre çok yavaş IKs kinetiği atımdan atıma T dalgası değişikliklerine neden olarak TDA'yı oluşturur. Aksiyon potansiyelinin uzadığı durumlarda IKs kanalları normale göre daha yavaş kapalı duruma gelir. Arkadan gelen aksiyon potansiyeli uyarıldığında henüz IKs kanalları tamamen kapanmamıştır. Bu ikinci atımda faz 3 repolarizasyonunun başlaması için gereken IKs kanallarına, aktivasyon kısa olduğu için daha çabuk ulaşılır. Dolayısıyla depolarizasyon sırasında bütün iyon kanalları kapalı durumda olan birinci atıma göre ikinci atım daha kısa olur. Kalp hızı sabit olduğunda diastolik period daha uzundur (aktivasyon kısa olduğu için).

Daistolik dönem uzamış olduğundan bu kez IKs kanallarının daha büyük kısmı kapalı duruma gelecektir. Böylece arkadan gelen yeni aksiyon potansiyeli (3 nolu atım) başladığında hemen tüm IKs kanalları kapalı olduğundan olaylar 1 nolu atım gibi olacaktır ve QT aralığı uzayacaktır. Böylece kısa ve uzun aksiyon potansiyeli alternansa sebep olacaktır. Kanal kinetiğinde veya siklüs uzunluğundaki bir değişiklik alternansı tetikleyecektir. Dolayısıyla TDA oluşumunda en kritik belirleyiciler repolarizasyon süresi ile siklus uzunluğudur. Yine TDA'nın büyüklüğü uzamış repolarizasyon süresine ve etkilenen miyokardın miktarına bağlıdır. Sonuç olarak TDA aksiyon potansiyelindeki morfolojiye ait değişikliklerle yakından ilişkilidir.

Potasyumun hücre dışı birikimi aksiyon potansiyeli süresinin elektriksel toparlanmasını deprese ederek postrepolarizasyon refrakterliğine sebep olur. Postrepolarizasyon refrakterliği ise miyokartda aritmi oluşumunda reentrinin en önemli belirleyici mekanizması olan tek yönlü blokla sonuçlanır. Bu da reentriye bağlı ventriküler taşiaritmilere sebep olur.

C-II) MTWA ÖLÇÜM TEKNİĞİ

Mikrovolt T dalga değişiminin saptanabilmesi ve ölçülebilmesi için çeşitli bilgisayar algoritmaları geliştirilmiştir. En çok kullanılan teknik fast Fourier dönüşüm algoritmasının uygulandığı spektral yöntemdir (123). Hastanın cildi hazırlandıktan sonra, özel elektrotlar yoluyla üç Frank ortogonal derivasyonda en az 128 vurunun EKG sinyalleri kaydedilir. Mikrovolt T dalga değişiminin saptanabilmesi için kalp hızının artırılması gerekir. Bu genellikle koşu bandı veya bisiklet egzersiz testiyle, egzersiz yapamayacak durumdaki hastalarda ise farmakolojik stres testi ile sağlanır. Değişim voltajı (V_{alt}) ve değişim oranı (K skoru) hesaplanır; K skoru ≥ 3 ve V_{alt} ≥ 1.9 ise MTWA anlamlı olarak değerlendirilir (144). Sürekli değişim, anlamlı olarak saptanan MTWA'nın kalp hızının eşik değerin üzerindeki hızlarında en az bir dakika sürmesi şeklinde tanımlanır (145). Bir diğer yöntem de uygulaması ve yorumlanması daha basit olan Modified Moving Averaged (MMA) yöntemidir. Bu testte özel elektrodlara gerek yoktur. MMA yöntemi parazitleri çıkartan ve tekrarlayan ortalamalar üzerinden sonuç veren bir testtir. Atımları tek-çift olarak ikiye ayırmakta ve onların ortalamalarını almakta ve bu ortalamalar üst üste getirilerek JT segmenti arasında 10-15 msn'lik bir maksimum farkı belirleyerek bunu T dalga alternansı değeri olarak vermektedir (146).

C-III) MTWA TESTİNİN YORUMLANMASI, SINIFLANDIRILMASI VE KISITLAMALARI

Her gelişen yeni yöntemde olduğu gibi, MTWA testinin değerlendirilmesi için oluşturulan sınıflandırma şemaları, ilk klinik çalışmaların sonuçlarına göre geliştirilmiştir. Test sonuçları pozitif, negatif veya şüpheli (belirsiz) olarak sınıflandırılır. Eğer başlangıç kalp hızı dakikada 110 veya daha düşük olduğunda sürekli değişim var ise test pozitif kabul edilir. Eşik kalp hızının dakikada 110 olarak belirlenmesinin nedeni, MTWA'nın sağlıklı kişilerde de bu hızdan daha yüksek kalp hızlarında ortaya çıkabilmesidir. Bu yüzden, yüksek kalp hızlarında saptanan

MTWA prognostik açıdan anlamlı değildir. Elde edilen sonuç pozitif olma ölçütlerini karşılamıyor ve testin negatif olduğu en yüksek kalp hızı dakikada 105 ve daha fazla ise test negatif olarak değerlendirilir. Şüpheli ya da belirsiz sonuç ise pozitif ya da negatif olarak sınıflandırılmayan testlerdir. Bunlar test sonuçlarının yaklaşık %12-25'ini oluşturur ve yöntemin en önemli kısıtlaması olarak karşımıza çıkar. Testin diğer kısıtlamaları ise, atriyal ve ventriküler ekstrasvurular veya atriyal fibrilasyon bulunması, hastaların kalp hızlarının egzersiz yapamamaları ya da beta-bloker, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri gibi ilaç kullanmaları nedeniyle dakikada 105 vurudan daha fazla hızlandırılmaması ve aşırı gürültülü/parazitli sinyal kaydı olarak sayılabilir (147-149).

C-IV) ANTİARİTMİK İLAÇ TEDAVİSİ ALTINDAKİ HASTALARDA MTWA TESTİ

Antiaritmik ilaçlar ventrikül repolarizasyonunu uzattığı için repolarizasyon değişimini etkileyebilirler. Çeşitli çalışmalarda prokainamid, flekainid, amiodaron, D-sotalol, non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri ve beta-blokerlerin MTWA'yı azaltarak test sonuçlarını etkilediği, hatta pozitif test sonuçlarının ilaç sonrasında negatife dönebildiği gösterilmiştir (150-152). Bu nedenle, hastalardan testten en az 24 saat önce antiaritmik ilaçlarını kesmeleri istenmelidir. Bunun yanı sıra, antiaritmik tedavi altındaki hastaların ilaçlarında herhangi bir değişiklik söz konusu olursa, testin yeni antiaritmik ile tedaviye başladıktan sonra tekrarlanması gerekir.

C-V) MTWA İLE İLGİLİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

İlk klinik çalışmalarda kalp hızını artırmak için atriyumlardan uyarı verme (pacing) kullanılmıştır (153,154). Ancak, bu yöntem girişimsel olduğu için yerini girişimsel olmayan bisiklet veya koşu bandı testi ya da egzersiz yapamayacak hastalarda farmakolojik stres testine bırakmıştır.

TWA anormalliği saptanan klinik durumlara bakarsak;

- 1- Long QT sendromu
- 2- Miyokardiyal iskemi ve infarktüs
- 3- Dilate Kardiyomiyopati
- 4- Kalp Yetmezliği
- 5- ICD hastaları
- 6- İlacın indüklediği torsades de pointes sendromu

Çalışma aşamasında olan ve daha fazla kanıtı ihtiyacımız olan klinik durumlar ise şöyle sıralanabilir.

- 1- Üremik kardiyomiyopati
- 2- Hipertrofik kardiyomiyopati
- 3- Erişkin konjenital kalp hastalıkları
- 4- Katekolaminejik VT sendromu
- 5- Uyku bozuklukları
- 6- Vazospastik anjina

Ventrikül Taşıaritmisi Riski Olan Hastalarda MTWA Testi

Elektrofizyolojik çalışma ile MTWA test sonuçlarının karşılaştırıldığı ilk önemli klinik çalışma 1994 yılında Rosenbaum ve ark. (153) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada EFÇ yapılacak 83 hasta incelenmiş ve MTWA varlığı ile ventrikül taşikardisi veya ventrikül fibrilasyonu uyarımı arasında mükemmel bir ilişki saptanmıştır. Yirmi aylık takip sonucunda, MTWA testinin aritmisiz sağkalım için anlamlı bir öngördürücü olduğu ($p<0.001$) ve test sonucu pozitif olan hastalarda ventrikül aritmi uyarımına hassasiyetin 5.2 kat arttığı gösterilmiştir. Hohnloser ve ark. (147) ventrikül taşıaritmisi öyküsü nedeniyle ICD uygulanacak 95 hastanın

dahil edildiği bir çalışmada, MTWA testini gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye anlamlı tek risk belirleyicisi olarak bildirmişlerdir. Gold ve ark. (148) da, 313 hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Miyokart Enfarktüsü Geçirmiş Hastalarda MTWA Testi

Miyokart enfarktüsü sonrası risk katmanlandırmasında MTWA testinin etkinliğini belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır (155-158). Miyokart enfarktüsü sonrası 5-21 gün içinde MTWA testi yapılan 448 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, MTWA'nın akut MI sonrası ilk ay evrim geçirdiği, dolayısıyla testin bu bir aylık süreç sonunda, kararlı dönemde (≥ 2 ay sonra) yapılması gerektiği bildirilmiştir (155). Ikeda ve ark.nın (156) MI sonrası sağkalan ve 13 ± 6 ay izlenen 102 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, aritmik olaylar açısından MTWA testinin negatif öngördürücü değeri %98, pozitif öngördürücü değeri ise %28 olarak bildirilmiş ve geç potansiyeller ile birlikte değerlendirildiğinde pozitif öngördürücü değerin %50'ye yükseldiği belirtilmiştir. Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise, 14 değişken arasından sadece MTWA testinin ICD tedavisinden mortalite yararı sağlamayacak düşük risk grubundaki hastaları ayırt edebileceği gösterilmiştir (159).

Dilate Kardiyomiyopatili Hastalarda MTWA Testi

Dilate kardiyomiyopati (DKMP) artmış ani ölüm riski ile ilişkili bir klinik durumdur. Son yıllarda, kendiliğinden oluşan ventrikül aritmileri, otonomik tonus ölçümleri ya da EFÇ gibi klasik risk belirteçlerinin gelecekteki taşiaritmik olayları öngörmeye yetersiz kaldığı bu hasta grubunda, MTWA testinin önemli bir risk belirleyicisi olabileceği öne sürülmektedir. Ancak, özellikle iskemik olmayan DKMP'li hastalar ile yapılan çalışmalarda hem olumlu hem olumsuz sonuçlar yayımlanmıştır. Adachi ve ark. (160) DKMP'li 82 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, sadece pozitif MTWA testinin ve düşük EF'nin (≤ 35) yüksek riskli hastaları belirleyebildiğini göstermişlerdir. Klingenberg ve ark. (149) ise DKMP'li 107 hastanın (40 iskemik olmayan, 67

iskemik kardiyomiyopati) 18 aylık takibi sonrasında, sadece MTWA testinin aritmik olaylar için bağımsız, anlamlı bir risk belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. Bunun kadar önemli olabilecek bir diğer bulgu da, MTWA test sonucu negatif bulunan hastaların ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu veya AKÖ için ileri derecede düşük risk altında oldukları sonucudur. Marburg kardiyomiyopati çalışmasında ise, iskemik olmayan kardiyomiyopati 343 hasta aritmi riskinin öngörülebilmesi amacıyla 52 ± 21 ay takip edilmiştir (161). Bu çalışmada sadece düşük EF ve beta-bloker ilaç kullanmama risk öngördürücüsü olarak belirlenirken, aralarında MTWA testinin de bulunduğu diğer girişimsel olmayan aritmi risk öngördürücülerinin herhangi bir yararının bulunmadığı bildirilmiştir. Önceki çalışmalarla çelişen bu sonuçlar, yöntem, hasta seçimi ve hasta sayısındaki farklılıklar ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bloomfield ve ark. (162) ise, iskemik (%49) ve iskemik olmayan (%51) DKMP'li 549 hastanın ($EF \leq 40$) ortalama 20 ± 6 ay izlendiği çokmerkezli bir çalışmada, MTWA testinin her iki hasta grubunda da yüksek riskli olanları belirlemekle kalmayıp, aynı zamanda ICD tedavisinden yarar görmeyecek düşük riskli hastaları da ayırt edebildiğini göstermişlerdir. Tüm bu çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde, EFÇ gibi diğer risk öngördürücü testlerin tersine, MTWA testinin ICD tedavisinden yarar görmeyecek DKMP'li hastaları yüksek negatif öngördürücü değeri ile (> 90) belirleyebileceği; bununla birlikte, diğer risk belirleyici testlere benzer şekilde, düşük pozitif öngördürücü değeri (%20-30) nedeniyle ICD tedavisinden yarar görebilecek yüksek riskli DKMP hastalarını ise ancak onlar ile birlikte (düşük EF, geç potansiyeller) ayırt edebileceği söylenebilir (116).

Hipertansiyon ve Sol Ventrikül Hipertrofisi Olan Hastalarda MTWA Testi

Yapılan klinik çalışmalara göre arteriyel hipertansiyon, özellikle sol ventrikül hipertrofisi ile birlikte ise artmış ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur. D Francis ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, hipertansiyon ve sol ventriküler hipertrofisi olan hastalarda bakılan MTWA verilerine göre T dalga alternansı aritmi riski için en güçlü non-invaziv belirleyici olarak

görüldü. Ayrıca hipertansif sol ventrikül hipertrofisi aritmik risk için önemli bağımsız risk faktörüdür. Aritmi riski ile ilgili bulunan ve kolayca ölçümü yapılabilen bu testin ayrıca antihipertansif tedavi sürecinde aritmi riskini ölçmek için faydalı klinik bir parametre olabileceği düşünüldü (163). Bir başka çalışmada Hennersdorf ve arkadaşları arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda ventriküler aritmi ve T dalga alternansını araştırdı. Sonuç olarak mikrovolt T dalga alternansı pozitif olan arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda aritmi riski yüksek olarak tespit edildi. Ayrıca sol ventrikler hipertrofisi olan hastalarda T dalga alternansının pozitif olma ihtimali yüksek olarak belirlendi (164). Yine Yuji Kon-No ve arkadaşlarının bir başka çalışmasında HCM hastaları, hipertansif sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar ve normal grupta T dalga alternansı bakıldı. HCM grubundaki hastaların bir kısmından kardiyak biyopsi örnekleri alındı. Sonuç olarak sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda (HCM, HL VH) egzersizin indüklediği T dalga alternansı; histolojik anormallikler ve elektriksel instabilite ile ilişkili bulundu (165). Tüm bu çalışmalar ışığında hipertansif hastalarda ve LVH olan hastalarda T dalga alternansı yüksek olarak görüldü. Ayrıca T dalga alternansı yüksek olan hipertansif hastalarda aritmi riski yüksek bulundu.

C-6) META-ANALİZ VE KILAVUZLARDA MTWA TESTİ

Toplam 2608 kişiyi içeren 19 ayrı çalışmanın incelendiği bir meta-analizde MTWA testinin aritmik olaylar için negatif öngördürücü değeri oldukça yüksek (%97.2), pozitif öngördürücü değeri ise diğer girişimsel olmayan risk belirleyicileri gibi düşük (%19.3) bulunmuştur (166). İskemik ve iskemik olmayan DKMP grupları arasında ise öngördürücü değer açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde ise yıllık AKÖ riski, MTWA testi negatif olan hastalarda yalnızca %0.3 bulunurken, testin negatif olmadığı hastalarda %4.4 bulunmuştur (167).

ACC/AHA/ESC'nin 2006 yılında yayımladığı ventrikül aritmilerinin tedavisi ve AKÖ'den korunma kılavuzunda, yaşamı tehdit edici aritmi gelişme riskini belirlemek için sinyal ortalamalı EKG gibi diğer girişimsel olmayan yöntemler sınıf IIb endikasyon ile önerilirken, MTWA testi için sınıf IIa endikasyon önerilmiştir (168). Bugün ICD tedavisi için MTWA testi endikasyonu bulunmamakla birlikte, MTWA testi genellikle EF'yi tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

C-7) MTWA'NIN GELECEKTEKİ ROLÜ

Günümüzde AKÖ riski yüksek ve düşük olan hastaları birbirinden yüksek pozitif öngördürücü gücü ile ayırt edebilecek tek bir test veya test grubu bulunmamaktadır.

Elektrofizyolojik çalışmanın girişimsel bir yöntem olması, maliyeti ve düşük öngördürücü gücü nedeniyle uygulanmasında önemli sınırlılıklar vardır. Girişimsel olmayan diğer yöntemlerin ise özgüllük ve öngördürücü değerleri düşüktür. Diğer yandan AKÖ riski altında bulunan her hastaya ICD tedavisi uygulamak, bizzat bu tedavi yönteminin kendisinin hasta için oluşturabileceği riskler ve ekonomik maliyetinin yüksek olması nedeniyle mantıklı görünmemektedir. Mikrovolt T dalga alternansı testi, girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilen bir yöntem olarak MI geçirmiş hastalarda ve iskemik olan ya da olmayan DKMP'li hastalarda AKÖ riskini öngörmede ve özellikle yüksek negatif öngörü değeri ile ICD tedavisinden yarar sağlamayacak hastaların belirlenmesinde giderek daha fazla umut vermektedir. Bahsedilen hasta gruplarında, negatif MTWA testi hastaların konservatif bir şekilde tedavi edilmesini mümkün hale getirirken, pozitif sonuç hastalara EFÇ gibi daha ileri tetkiklerin ya da ICD tedavisinin uygulanması açısından yol gösterici olmaktadır. Bununla birlikte, daha büyük ölçekli klinik çalışmalar ile aksi kanıtlanıncaya kadar, pozitif öngördürücü gücü düşük olan MTWA testinin, EF ve EFÇ gibi diğer risk belirleyici testler ile birlikte kullanılması gerektiği, onları tamamlayıcı bir yöntem olduğu da unutulmamalıdır (116).

9-MATERYAL VE METOD

Çalışma Popülasyonu:

Çalışmamızda 38 ile 58 yaş aralığında olan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuş toplam 181 kişi değerlendirildi. Hipertansiyon grubu 118 hipertansiyon hastasından ve kontrol grubu 63 (ortalama yaş 46 ± 8 ; 34 erkek %54) sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Hipertansiyon hastaları 24 saatlik ambulator kan basıncı monitörizasyonuna göre, dipper hipertansiyon hastaları 61 hasta (ortalama yaş 46 ± 6 ; 32 erkek %52.5), non-dipper hipertansiyon hastaları 57 hasta (ortalama yaş 48 ± 10 ; 36 erkek %63.2) şeklinde iki gruba ayrıldı. Bütün katılımcılara fizik muayene, laboratuvar çalışması, 24 saatlik kan basıncı takibi, konvansiyonel ekokardiyografi ve doku doppler görüntüleme uygulandı. Koroner arter hastalığı öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, orta-ileri kapak hastalığı, hipertroidi, hipotroidi, KOAH, atriyoventriküler ileti bozukluğu, sol dal bloğu, gebelik; ayrıca marihuana gibi kimyasallar, antiaritmik ilaçlar, dijitaller, betablokerler ve non-dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma için lokal bölgesel etik komitesinden onay alındı. Çalışma Helsinki Bildirgesine uygundu.

Ambulator Kan Basıncı Monitörizasyonu:

Hipertansiyon; oturur pozisyonda en az 3 farklı durumda ölçülen, tedavi edilmemiş sistolik kan basıncı ≥ 140 ve diyastolik kan basıncı ≥ 90 olarak tanımlandı (169). Non-dipper hipertansiyon 24 saatlik kan basıncı takibinde gece ölçümlerinde sistolik ve/veya diyastolik kan basıncında %10' dan daha az düşme olarak ifade edildi (170). Ofis kan basıncı doktor tarafından oturur pozisyonda en az 5 dakika istirahat sonrası ölçüldü ve 5 dakika aralarla ölçülen üç ardışık ölçümün ortalaması ofis sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri olarak değerlendirildi.

24 saatlik kan basıncı portable kompakt dijital kaydedicilerle (BPM-AM 200, Nihon Kodan Co.Ltd, Tokyo, Japan) ölçüldü ve analizör saat 07:00 ile 23:00 arası 15 dakikada bir, saat 23:00 ile 07:00 arası 30 dakikada bir kan basıncı ölçümü yapacak şekilde programlandı. Gündüz ve gece kan basıncı; saat 07:00-23:00 arası gündüz ve saat 23:00-07:00 arası gece olarak tanımlandı. Hastalara günlük aktivitelerini yapmalarında bir sakınca olmadığı fakat ölçüm sırasında sabit durmaları gerektiği söylendi. Kayıtlar verilerin %80' inden fazlası uygunsa geçerli kabul edildi.

Kan örnekleri 12 saatlik bir açlıktan sonra sabah saat 08:00-10:00 arası antekübital venden 21 G steril iğnesiyle dikkatli bir şekilde alındı. Açlık glukozu, kreatinin ve lipid profili standart methodlarla değerlendirildi.

Transtorasik Ekokardiyografi:

Tüm transtorasik ekokardiyografi uygulamaları; 2.5-4 MHz transdüser özellikli GE Vivid S6 Vingmed System 5 (Norway, Horten) kullanılarak yapıldı. Sol ventrikül kitlesi Devereux ve Reichek tarafından tariflenen regresyon denklemi kullanılarak hesaplandı (171). Sol ventrikül kitle indeksi sol ventrikül kitlesinin vücut yüzey alanına bölünmesiyle hesaplandı. Ekokardiyografik ölçümler, Amerikan Ekokardiyografi Derneği ve Avrupa Ekokardiyografi Derneği tarafından önerilen parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluk görüntülerinde iki boyutlu, M-mode, pulse wave doppler ve doku doppler görüntüleme kullanılarak ölçüldü (172).

Egzersiz Testi Protokolü:

Egzersiz testine başlamadan önce hastalar 10 dakika supin pozisyonda yatırılıp sonrasında EKG çekimi yapıldı. Egzersiz testi treadmill koşu bantında uygulandı. Lead sisteminde standart 12 lead sisteminin Mason-Likar modifikasyonlu lead sistemi kullanıldı. Her 3 dakikada bir iş

gücünü arttırmak için modifiye Bruce protokolü kullanıldı. Devamlı EKG CardioSoft version 4.14 egzersiz sistemi (GE Healthcare) kullanılarak 500 Hz frekans hızında dijital olarak kaydedildi ve otomatik olarak GE Healthcare'ın modified moving averaged methoduyla analiz edildi. Egzersiz testi boyunca kalp hızı EKG ile kaydedildi. Sistolik ve diyastolik kan basıncı brakial manşon ile her 2 dakikada bir ölçüldü.

MTWA'nın Ölçümü:

MTWA'nın tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için kullanılan algoritma zaman odaklı MMA analizi üzerinden yapıldı. Bu algoritmalar koşu ve soluk alıp vermenin sebep olduğu parazit ve artefaktların etkisini azaltmak için birleştirildi. MTWA değerleri tüm standart leadlerde (I, II, III, aVR, aVF, aVL ve V1-V6) tüm egzersiz testi boyunca, istirahatten recovery dönemine kadar devamlı olarak ölçüldü. Maksimum MTWA değerleri kalp hızı 125 in altında kaydedildi. Bu kalp hızı üzerindeki değerler dışlandı. Analizde 1/8 yükseltici faktör uygulandı. Biz 65 mikrovolt değerini cutoff değer olarak dizayn ettik. Bu değer daha önceki çalışmalarda kardiyak arrest ve aritmik ölümler için öngördürücü değer olarak belirlenmiştir (173). MTWA değeri 65'in altında olanlar negatif, 65 ve üzerinde olanlar ise pozitif olarak kabul edildi (173-175).

10-İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS istatistiksel uygulamanın 17.versiyonu istatistiksel hesaplamalar için kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları; görsel (histogramlar, olasılık eğrileri) ve analitik metodlar (Kolmogorov-Smirnov's) kullanılarak belirlendi. Tanımsal analizler ortalama $\pm$ standart sapma; kategorik değişkenler yüzde değerleri kullanılarak sunuldu. Gruplar birbirleri ile Student's t testi, One way-ANOVA testi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Çoklu karşılaştırmalarda gruplar arası anlamlı farklılıkları test ederken Bonferroni düzeltmesi için Tukey's testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin tespitinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. MTWA pozitifliğinin bağımsız prediktörlerini tespit etmek için yapılan multivariate analize, univariate lojistik regresyon analizinde anlamlı çıkan olası değişkenler dahil edildi. p değeri 0.05'ten küçük olan değerler anlamlı kabul edildi.

11-BULGULAR

Normotansif, dipper hipertansif ve non-dipper hipertansif hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 8’de gösterildi. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içimi, ilaç kullanımı ve biyokimyasal parametreler açısından gruplar arasında fark yoktu. Ofis sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri NDHT ve DHT gruplarında normotansif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$). MTWA pozitifliği tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı. (NDHT vs DHT grup $p<0.001$, NDHT vs normotansif grup $p<0.001$, DHT vs normotansif grup $p=0.049$).

	Dipper hipertansiyon grubu (n=61)	Non-dipper hipertansiyon grubu (n=57)	Kontrol Grubu (n=63)	P Değeri
Yaş (yıl)	46±6	48±10	46±8	0.159
Cinsiyet, (erkek %)	52,5	63,2	54	0.450
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	24±4	24±4	24±3	0.057
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,1	0,9±0,1	0,8±0,2	0.184
Sigara İçiciler(%)	29,5	28,1	38,1	0.438
Diyabetes Mellitus (%)	16,4	19,3	11,1	0.451
Hematokrit(%)	42±5	43±	43±2	0.397
ARB+ACE (%)	55,7	63,2	-	0.412
CCB(%)	19,7	31,6	-	0.138
Diüretik(%)	27,9	44,1	-	0.105
Ofis Sistolik KB, Ortalama±SD(mm Hg)	150±12	151±12	124±11*	<0.001
Ofis Diyastolik KB, Ortalama±SD(mm Hg)	92±8	94±10	81±5*	<0.001
MTWA pozitifliği(sayı,%)	15 (24,6%)	27(47%)	4(6,3%)	<0.001

Table 8: Dipper hipertansiyon, non-dipper hipertansiyon ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar bulguları. *, $P<0.001$ DHT vs NDHT

Tablo 9’da belirtildiği gibi NDHT grubunda DHT grubuna göre ortalama gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0.001$). NDHT ve DHT hasta gruplarında 24 saat ve gündüz ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçların açısından anlamlı fark yoktu.

Tablo 10 normotansif, DHT ve NDHT gruplarında sol ventrikül konvansiyonel ve doku doppler ölçümlerini göstermektedir. LVDD, LVSD ölçümleri gruplar arasında benzer iken, IVS, PW, LVMI ölçümleri normotansif hastalarda DHT ve NDHT grubuna göre düşüktü ($p<0.001$). Mitral akım E velositesi, LV pik E’ velositesi, E/E’ değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı ($p<0,001$,hepsi için).

	Dipper hipertansiyon grubu (n=61)	Non-dipper hipertansiyon grubu (n=57)	Kontrol Grubu (n=63)	P değeri
Ejeksiyon fraksiyonu(%)	66±4	65±3	66±3	0.176
Sol Ventrikül Kitle İndeksi (g/m ²)	104±23	107±19	82±17*	<0.001
LVDD (mm)	47,4±4,0	47,6±3,6	47±3,5	0,770
LVSD (mm)	28,8±4,7	29,2±3,1	29,6±2,8	0,489
IVS (mm)	1,1±0,2	1,2±0,2	0,9±0,1*	<0.001
PW (mm)	1,1±0,2	1,1±0,2	0,9±0,1*	<0.001
E (m/sn)	66,8±9,4	58,9±8,6	77,8±15,9	<0.001**
E’(cm/sn)	8,6±1,8	6,5±1,4	14,2±4,0	<0.001**
E/ E’	8,1±1,9	9,4±1,9	5,9±2,0	<0.001**

Table 9: Dipper hipertansiyon,non-dipper hipertansiyon ve kontrol grubunun ekokardiyografik bulguları. *, $p<0.01$ DHT vs NDHT **, $p<0.001$ Tüm gruplar arasında

Korelasyon analizinde LVMI, E/E', IVS, PW, 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı, gece sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri MTWA pozitifliği ile koreleydi (Tablo 11). MTWA pozitifliği öngörücülerini tespit etmek için; sigara içimi, DM, LVMI, hipertansiyon tipi, cinsiyet ve kreatinin değerleri tek değişkenli lojistik regresyon analizine konu. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde istatistiksel anlamlılık gösteren LVMI, yaş ve hipertansiyon tipi çok değişkenli analize dahil edildi. LVMI ve hipertansiyon tipinin MTWA pozitifliğinin bağımsız prediktörleri olduğu tespit edildi (Tablo 12).

	Dipper hipertansiyon grubu (n=61)	Non-dipper hipertansiyon grubu (n=57)	P değeri
24 Saat SKB, Ortalama±SD(mm Hg)	143±11	145±10	0.232
24 Saat DKB, Ortalama±SD(mm Hg)	91±8	94±9	0.164
Gündüz SKB Ortalama±SD(mm Hg)	151±5	150±10	0.428
Gündüz DKB Ortalama±SD(mm Hg)	94±8	97±9	0.170
Gece SKB Ortalama±SD(mm Hg)	132±7	144±13	<0.001
Gece SKB Ortalama±SD(mm Hg)	80±5	90±8	<0.001

Table 10: DHT-NDHT gruplarının 24 saat ambulator kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Pearson Korelasyon Analizi	
	r	p
LV Kitle İndeksi	0.422	<0.001
IVS	0,276	0.002
PW	0.280	0.002
Gece SKB	0.207	0.024
Gece DKB	0.181	0.049
Gündüz SKB	0.140	0.131
Gündüz DKB	0.075	0.420
24-Saat SKB	0,229	0,013
24-Saat DKB	0.215	0,019
E/ E'	0,363	<0,001

Table 11: EKO ve 24 saatlik kan basıncı takibi parametrelerinin MTWA ile ilişkisi

	Univariate Analiz		Multivariate Analiz	
	OR(CI %95)	p	OR(CI 95%)	p
Sigara İçimi	0,699(0,295-1,654)	0.415		
DM	1,455(0,556-3,802)	0.445		
LV Kitle İndeksi	1,049(1,026-1,072)	<0.001	1,050(1,027-1,074)	<0.001
Non-Dipper Hipertansiyon	2,760(1,264-6,027)	0.011	2,919(1,188-7,175)	0.02
Cinsiyet(Erkek)	1,315(0609-2,840)	0.485		
Yaş	1,051(0,999-1,105)	0,053	1,040(0,982-1,101)	0,182
Kreatinin	4,646(0,331-65,247)	0,255		

Table 12: Univariate ve Multivariate Lojistik Regresyon Analizinde çoklu değişkenlerin MTWA üzerine olan etkisi

12-TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulguları şunlardır. 1) MTWA pozitifliği; 24 saatlik kan basıncı takibine göre NDHT paterni olan hastalarda, DHT paterni ve normal popülasyona göre önemli derecede yüksekti. 2) Sol ventrikül kitle indeksi, 24 saatlik gece kan basıncı değerleri ve E/E' oranı MTWA ile anlamlı olarak koreleydi. 3) LVMI ve hipertansiyon tipinin MTWA pozitifliğinin bağımsız prediktörleri olduğu tespit edildi.

Nokturnal kan basıncı düşüşü normal sirkadien paternin bir parçasıdır. Bu düşüşün olmayışı non-dipper patern olarak adlandırılmaktadır. NDHT , kardiyovasküler olaylarda artışla ve end organ hasarının ciddiyeti ile ilişkilidir (176,177). Sol ventrikül hipertrofisi (178), mikroalbüminüri (179) ve serebrovasküler hasar (180) NDHT paterni olan hastalarda daha sık olarak gözükmetedir. Gece kan basıncı düşüşünün altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılamamasına rağmen non-dipper grubu hastalarında bozulmuş otonomik sistemin sebep olduğu anormal parasempatik ve artmış sempatik sistem aktivitesinin varlığı kanıtlanmıştır. Ayrıca bu durum ventriküler repolarizasyon ve kardiyak otonomik fonksiyonların bozukluğu ile de ilişkilidir (181-182).

Kalp hızı MTWA için en önemli faktördür (183). Bununla birlikte tek belirteç değildir; otonomik nörotransmitterler kalp hızından bağımsız olarak MTWA' nın büyüklüğünü etkileyebilirler (184-185). Otonomik sinir sistemi aktivite değişikliği özellikle beta-adrenerjik aktivasyon ve blokajı MTWA' nın büyüklüğünü önemli derecede değiştirebilir. Örnek olarak, Kovach ve arkadaşları miyokard iskemisi varlığından bağımsız olarak uyanık hayvanlarda öfke benzeri durumların oluşmasının önemli derecede MTWA' nın yükselmesine neden olduğunu göstermişlerdir. Bu etki intravenoz metoprolol uygulaması ile meydana gelen akut beta adrenerjik blokaj ile ciddi düzeyde azalmıştır (186). Bunun da ötesinde insanlarda Kaufmann ve arkadaşları normal bireylerde, monomorfik ventriküler taşikardili hastalarda ve ani kardiyak arrest öyküsü

olan hastalarda kalp hızını kalp pili ile pacing yaparak dakikada 100 atıma çıkarmış, daha sonra aynı kalp hızına ulaşmak için izoproterenolün yaptığı beta adrenerjik uyarı kullanılmış. Her iki durumda MTWA sonuçları karşılaştırılmış (183). Kombine grup analizleri sonuçlarına göre iki protokol arasında MTWA pozitifliği açısından bir fark gözlenmemiştir. Bu nedenle non-dipper hipertansiyon hastalarındaki MTWA pozitifliğinin mekanizması otonomik tonustaki değişimle ilgili olabilir.

Sol ventrikül kitlesinin artması sol ventrikül hipertrofisi olarak tanımlanır. Bir meta analizde diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak sol ventrikül kitlesinin artışının gelecekte olacak olan kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi en az iki kat arttırdığı gösterilmiştir (187). Bizim çalışmamızda çıkan verilere göre non-dipper hipertansiyon grubunda, dipper hipertansiyon grubuna ve normal gruba göre daha yüksek sol ventrikül kitle indeksi değerleri görüldü. Ayrıca LVMI, MTWA pozitifliğinin bağımsız pediktörüyü. Arteriyel hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda myokardın kalınlaşmasının kan ihtiyacını arttırdığı ve bunun da myokardın birçok alanında arz talep uyumsuzluğuna ve miyokardiyal iskemiye sebep olduğu görülmüştür (188-189). Bizim çalışmamızda non-dipper hipertansiyon hastalarında dipper hipertansiyon grubuna ve normal gruba göre daha fazla diyastolik disfonksiyon görüldü. Diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik markırlarından biri olan E/E', MTWA pozitifliğinin tek değişkenli analizde öngördürücüsüyü. Sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun, koroner mikrovasküler disfonksiyon ve koroner akım rezervi (CFR) bozukluğuna neden olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (190-191). Bu miyokardiyal iskemi için diğer bir mekanizma olabilir. Ayrıca insan ve hayvan modellerinde; iskemik ve non-iskemik kardiyomyopatilerde ve göğüs ağrısı ile ST-T dalga değişimine sebep olan akut koroner sendromlarda MTWA pozitifliği daha yüksek oranda izlenmiştir (192-193). Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi olan arteriyel hipertansiyonlu hastalarda da yüksek oranda pozitif MTWA görülmüştür (194). Myokardiyal iskeminin MTWA değerini arttırabileceği hayvanlarda koroner arter

oklüzyonu sırasında ve insanlarda anjioplasti sırasında yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (195). Kalp hızının sabit olarak tutulduğu bu deneysel çalışmalarda, myokardiyal iskeminin MTWA değerini yükselttiği, bununla birlikte iskemiye bağlı ventriküler fibrilasyon duyarlılığını da arttırmış olduğu bulunmuştur (196). MTWA değerindeki bu artış T dalga kompleksinin değişimi ve heterojenitesiyle ilişkili bulunmuştur (197). Tekrarlayan iskemiler süresince ventriküler fibrilasyonlu vakaların %95'inde aksiyon potansiyeli değişimi tespit edilmiştir (198). Bu değişimlerin iyonik alt yapısı tam olarak anlaşılamamasına rağmen, iskeminin sebep olduğu kalsiyum metabolizması ve iletim sistemi bozukluklarının buna neden olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca anestezi altındaki sıçanlarda kalsiyum kanal blokajı ile iskemiye bağlı MTWA'nın azaldığı gösterilerek kalsiyum metabolizmasının bu yolakta önemli bir komponent olduğu ispatlanmıştır (199). Ayrıca iskemiye bağlı potasyum-ATP kanal aktivasyonu, MTWA'da potasyum kanallarının da önemli bir rol üstlendiğini göstermiştir (200). Bu sebeple bu hastalarda miyokardial iskemi MTWA pozitifliğinin olası mekanizmalarından biri olabilir.

Sol ventrikül hipertrofisi oluşumu sırasında myokardiyal yapısal değişimler meydana gelmektedir. LVH' de membran protein kompozisyonunda değişim ve fibrozis gibi iki önemli farklılaşma görülür (201). LVH'de ventrikül fibrozisi iyi dökümente edilmiş bir antitedir. LVH' li ve arteriyel hipertansiyonlu hastalarda kollajen volüm yüzdesinin arttığı görülmüştür (202). LVH'nin aritmiye sebep olduğu birkaç küçük klinik çalışmada gösterilmiştir (203). Aritmilerin oluşumunda kardiyak hipertrofinin rolü ve fibrozis varlığı ayrı ayrı hiç çalışılmamıştır. Bu aritmilerde reentri olası bir mekanizma olabilir. Fibrozis, iletim bloğu yaparak ve alternatif bir yolağa sebep olarak iletimin yavaşlamasına yol açabilir. Ayrıca LVH'de aritmilerin, tetiklenmiş aktivite ve anormal otomatisteden de kaynaklanabileceği gösterilmiştir (204). LVH'de moleküler bazda izomyozin çifti olduğu ve sarkoplazmik retikulumun sarkoplazmik kalsiyum-ATPazının yoğunluğunun azaldığı dökümente edilmiştir (205). Bunlara ek olarak LVH, EKG' de ventriküler repolarizasyon anomalilerine sebep olan aksiyon potansiyeli uzamalarına meydan

verebilir (206). Yukarıda bahsedilen aritmi mekanizmaları ventriküler aritmilerin öngördürücüsü olan MTWA pozitifliğinin artışı açıklayabilir (207-208).

13-ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Çalışmamız tek merkezli ve görece küçük örnekleme boyutu olan bir çalışmadır. Bu durum çalışmamızın gücünü sınırlandırmaktadır. Ek olarak çalışmamız uzun dönemli sonuçlara yönelik bilgi içermemektedir. MTWA pozitifliğinin patogenezindeki olası otonomik disfonksiyondan dolayı, baroreflex duyarlılık/kemoreflex duyarlılık gibi otonomik tonusla alakalı non-invaziv metodların araştırılması ve incelenmesi, spesifik antiaritmik tedavinin belirlenmesi için yeterli doğrultuda bilgi sahibi olmamızı sağlayabilir. MTWA analizinin prognostik değerinin belirlenmesi için geniş çaplı prospektif kohort çalışmalar gereklidir.

14-SONUÇ

NDHT grubunda gece tansiyon düşüşünün olmaması MTWA pozitifliği ile ilişkili bulundu. MTWA pozitifliğinin prognostik önemi göz önünde bulundurulduğunda NDHT hastalarının risk altında olduğu ve yine bu hastalarda, özellikle aritmik olaylarla ilişkili olarak kötü kardiyovasküler olayların meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır.

15-KAYNAKLAR

- 1- Oparil S, Calhoun DA. High blood pressure. In: Dale DC, Federman DD, eds. Scientific American medicine. New York: Scientific American, 1997; vol. 1, sect. 1, subsect 2:1-14.
- 2- Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure. *Science* 1996; 272:676-80.
- 3- Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101:329-35.
- 4- Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, PA : WB Saunders, 1999: ch. 4.
- 5- Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition Eugene Braunwald, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Norman M. Kaplan . Chapter 28. Page 941-972.
- 6- Burt VL, Whelton P, Brown C, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25:305-13.
- 7- Lewington S, Clarke R, Collin SR, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Prospective studies collaboration Lancet* 2002; 360:1903-13.
- 8- Macmahon S, Peto R, Stamler J, et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 1 prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335:765-74.
- 9- Richardson DW, Honour AJ, Fenton GW, Scott FH, Pickering GW. Variation in arterial pressure throughout the day and night. *Clin Sci.* 1964; 26:445-460.
- 10- Nillmar-Craig NW, Bishop CV, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978; 1:795-797.
- 11- Cicconetti P, Morelli S, De Serra C et al. Left ventricular mass in dippers and nondippers with newly diagnosed hypertension. *Angiology*, 2003; 54: 661–669.
- 12- Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al .Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536.
- 13- Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens.* 2008; 21:92–97.
- 14- Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borqioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801

- 15- Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Naqai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997;10:201–1207.
- 16- Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, et al. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347:797–805.
- 17- Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, Brotman DJ. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline in glomerular filtration rate. *Arch Intern Med*. 2006;166:846–852.
- 18- Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension*. 2001;38:852-857
- 19- Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2001 Jun;12(6):645-52.
- 20- Merchant FM, Ikeda T, Pedretti RF, et al. Clinical utility of microvolt T-wave alternans testing in identifying patients at high or low risk of sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2012 Aug;9(8):1256-64.e2. Epub 2012 Mar 8.
- 21- Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Dec;36(7):2247-53.
- 22- Monasterio V, Laguna P, Cygankiewicz I, et al. Average T-wave alternans activity in ambulatory ECG records predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Heart Rhythm*. 2012 Mar;9(3):383-9. Epub 2011 Oct 2
- 23- Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 May 2;47(9):1820-7. Epub 2006 Apr 19.
- 24- Francis D, Lane R, Mayet J, Foale RA, Thom S, Peters NS; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Microvolt T wave alternans in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hum Hypertens*. 2001 Aug;15 Suppl 1:S95-6.

- 25- Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension*. 2001 Feb;37(2):199-203.
- 26- Abate G, D'Andrea L, Battestini M, Zito M, Di Iorio A. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano)*, 1997; 9: 408–414.
- 27- Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: The role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*, 2002; 15 (2 Part 1): 111–118.
- 28- Nakano Y, Oshima T, Ozono R et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci*, 2001; 88: 181–186
- 29- Crawford Kardiyoloji 1.Baskı 2.Cilt, Michael H Crawford, John P DiMarco, Bölüm 3:Hipertansif Kalp Hastalığı, Sayfa:1.1-11.16.
- 30- 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;25:305-13.
- 31- MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-74.
- 32- Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2. Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827-38
- 33- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- 34- Bruce NG, Cook DG, Shaper AG, Thomson AG. Geographical variations in blood pressure in British men and women. *J Clin Epidemiol* 1990;43:385-98
- 35- INTERSALT: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ* 1988;297:319-28.
- 36- Burt VL, Higgins M, Horan MJ, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys 1960 to 1991. *Hypertension* 1995;26:60-9.

- 37- Dyer AR, Liu K, Walsh M, et al: Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: The Cardia Study. *J Hum Hypertens* 13:13,1999.
- 38- Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988;78:676-9.
- 39- National High Blood Pressure Education Program working group report on primary prevention of hypertension. *Arch Intern Med* 1993;153:183-186.
- 40- Onat A, Sensoy V, Tokgözoğlu L. Türk Eriskinlerde Kalp Sağlığı 2005, Türk Kardioloji derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul. 2005.
- 41- Chobanian AV, Bakris GL, Roccella EJ, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 42- Altun B, Arici M, Nergizoglu G, et al. For the Turkish society of hypertension and renal diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23:1817-23.
- 43- Black HR, Kuller LH, O'Rourke MF, et al. The first report of the systolic and pulse pressure working group on systolic and pulse pressure. *J Hypertens* 1999;17:3-14.
- 44- Laurent S, Cockcroft J, Wilkinson I, et al. On behalf of the European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart Journal* 2006;27:2588-605.
- 45- Neutel JM. Role of whole-day ambulatory blood pressure monitoring in the management of hypertension. *Am J Nephrol* 1996 ; 16: 202- 209.
- 46- Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1995 ; 9:1-11.
- 47- Sega R, Facchetti R, Mancia G, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressure compared with office blood pressure in the general population: follow up results from the PAMELA study. *Circulation* 2005; 111:1777-83.
- 48- Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272:676-80.
- 49- Harrap SB. Genetics. In: Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: companion to Brenner and Rector's The kidney. Philadelphia, PA :WB Saunders, 1999: ch. 4.
- 50- Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part 1: definition and etiology. *Circulation* 2000; 101:329- 35.

- 51- The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure(JNC VI). NIH Publication No. 98-4080, 1997
- 52- Summary of 1993 World Health Organisation-International Society of Hypertension Guidelines for The Management of Mild Hypertension Subcommittee of WHO/ISH Mild Hypertension Liaison Committee. BMJ. 1993; 307: 1541-1546
- 53- Kaplan NM, Lieberman E. Clinical Hypertension S.34-98, 7 bask_.Williams and Wilkins Inc, 1998
- 54- Karet FE, Lifton RP. Mutations contributing to human blood pressure variation. Rec Progr Hormone Res 1997;52:263-76.
- 55- Ebrahim S, Smith GD. Lowering blood pressure: a systematic review of sustained effects of nonpharmacological interventions. J Public Health Med 1998;20:441-8
- 56- Shaper AG, Wannamethee G, Weatherall R. Physical activity and ischaemic heart disease in middle-aged British men. Br Heart J 1991;66:384-94.
- 57- Witterman JC, Willett WC, Stampfer MJ, et al. Relation of moderate alcohol consumption and risk of hypertension in women. Am J Cardiol 1990;65:633-7.
- 58- Jonas BS, Franks P, Ingram DD. Are symptoms of anxiety and depression risk factors for hypertension? Longitudinal evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey 1 Epidemiologic Follow-up Study. Arch Fam Med 1997;6:43-9.
- 59- Harrap SB, Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: Companion to Brenner and Rector's The Kidney. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1999:ch.4.
- 60- Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 1992;72:231-300.
- 61- Hunt SC, Hopkins PN, Lalouel JM. Hypertension. in: King RA, Rotter JI, Motulsky AG, eds. The Genetic basis of Common Diseases. 2nd ed. New York: Oxford University Press 2002; pp. 127-54.
- 62- Brenner MB, Chertow GM. Congenital oligonephropathy and the ethiology of adult hypertension and progressive renal injury. Am J Kidney Disease 1994;23:171-75.
- 63- Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results of 24h urinary sodium an potassium excretion. British Med Journal 1988;297:319-28.
- 64- Volmer WM, Sacks FM, Ard J, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure. Subgroup analysis of the DASH–sodium trial. Ann Intern Med 2001;135:1019-28.
- 65- Weinberger MH, Fineberg NS, Fineberg ES. Salt sensitivity, pulse pressure and death in normal and hypertensive humans. Hypertension 2001;37:429-32.

- 66- Poch E, Gonzalez D, Sierra A, et al. Molecular Basis of Salt Sensitivity in Human Hypertension: Evaluation of Renin–Angiotensin–Aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001;38:1204-09.
- 67- Forte RP, Copland M, Smith LM. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.
- 68- Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, et al. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction–volume relationship. *J Hypertens* 1988;6:763-77.
- 69- Ferranini E, Natali A, Capolda B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 1997;30:1144-49.
- 70- Levy D, Salomon M, Kannel WB, et al. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
- 71- Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-66.
- 72- Devereux RB, De Simone G, Ganau A, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1993;15:1025-32.
- 73- Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97:48-54.
- 74- Bahlöf B, Pennert K. Reversal of left ventricular hypertensive patients. A meta analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-102.
- 75- Bats ML, Hofman A, Grobbee DE, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam Study *Circulation* 1997;96:1432-37.
- 76- Laurent S, Gautier I, Benetos A, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
- 77- Faringa HH, Boersma E, Elhendy A, et al. The long term prognostic value of the resting and post exercise ankle-brachial index. *Arch Intern Med* 2006; 166:529-35.
- 78- McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87: 119-28.
- 79- Parsons MP, Newman DJ, Price CP, et al. Validation of a point of care assay for the urinary albumin:creatinine ratio. *Clin Chem* 1999;45:414-17.

- 80- Pedrinelli R. Microalbuminuria in Hypertension. *Nephron* 1996;73:499-505.
- 81- Pantremoli R, Nicoletta C, Viazzi F, et al. Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:430-38.
- 82- Gerstein HC, Mann JF, Yusuf S, et al. HOPE study investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and non-diabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421-26.
- 83- Hillege HL, Fidler V, De Jang PE, et al. Prevention of Renal, Vascular end Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and non-cardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002;106:1777-82.
- 84- Jensen JC, Feldt Rasmussen B, Borch Johnsen K. Arterial Hypertension, Microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000;35: 898-903.
- 85- Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am Journal Hypertension* 1994;7:23-29.
- 86- The United Kingdom transient ischemic attack aspirin trial: Final results. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-54.
- 87- Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1998;17:151-83
- 88- Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs. *Lancet* 2000;356:1955-1964.
- 89- Altun B, Arıcı M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, Sindel Ş, Erbay B, Hasanoğlu E, Çağlar Ş and for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *J Hypertens* 2005;23:1817-1823
- 90- 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* 2002;4:393-404.
- 91- Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, et al: Baseline characteristics and elderly blood pressure control in the CONVINCE trial. *Hypertension* 2001;37:12-18.
- 92- Cecil Textbook of Medicine, 22nd edition, Ch.63. Arterial Hypertension:346-363
- 93- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. 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.

- 94- American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003;26:S80-S82.
- 95- National Kidney Foundation Guideline. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-S246.
- 96- Staessen JA, Wang JG, Thijs L: Cardiovascular protection and blood pressure reduction: A meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-1315.
- 97- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: 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
- 98- Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*, 2003;21:1011-1053.
- 99- Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertension* 1997;15:1493-502.
- 100-Verdecchia P, Schilacci G, Parcelatti C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-36.
- 101-Mancia G, Hennig M, Zanchetti A. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from European Lacidipine study an Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertension* 2001; 19:1981-89.
- 102-Dolan E, Stanton A, Staessen JA, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality. *Hypertension* 2005; 46:156-61.
- 103-Kikuya M, Ohkubo T, Asayoma K, et al. Ambulatory blood pressure and 10– year risk of cardiovascular and non-cardiovascular mortality. The Ohasoma study. *Hypertension* 2005;45:240-45.
- 104-Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-51.
- 105-Pickering TG, Blank S, Harshfield GA, et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise: comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982;247:992-96.
- 106-Mallion JM, Baguet JP, De Gaudermaris R. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-95.

- 107-**O'Brien E, Sheridan J, O' Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 2:397-400.
- 108-**Seo WS, Oh HS. The circadian rhythms of blood pressure and heart rate in the hypertensive subjects: dippers and non-dippers. *Yonsei Med J* 2002;43:320-8.
- 109-**Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl* 1991;9:S42-4.
- 110-**Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: The Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-89.
- 111-**Verdecchia P, Schilacci G, Borgioni C, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood pressure monitoring.* 1997;2:347-52.
- 112 -**Kobrin I, Oigman W, Kumar A, Ventura HO, Messerli FH, Frohlich ED, Dunn FG. Diurnal variation of blood pressure in elderly patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 1984;2:896-899
- 113 -**Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga A, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens.* 1992;10:875-878
- 114-**Pirerdomenico S, Bucci A, Mezzetti A, et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiology* 1998;31:1627-34.
- 115 -**Korio K, Pickering TG, Matsuo T, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38: 852-57.
- 116 -**Dr.Selçuk Görmez,Dr.Demet Erciyes,Dr.Murat Gülbaran.Türk Kardioloji Derneği Arş.-Arch. Turk Soc.Cardiology 2010;38(6):436-443 Mikrovolt T-dalgası değişim testi-The microvolt T-wave alternans test.
- 117 -**Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001;104:2158-63.
- 118-**Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-9.

- 119-Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter- defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
- 120-David D, Naito M, Michelson EL, Morganroth J, Mardelli TJ, Blenko T. Atrial alternans: experimental echocardiographic and hemodynamic demonstration during programmed pacing. *Am J Cardiol* 1981;48:468-72.
- 121 -Armoundas AA, Tomaselli GF, Esperer HD. Pathophysiological basis and clinical application of T-wave alternans. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:207-17.
- 122 -Schwartz PJ, Malliani A. Electrical alternation of the T-wave: clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *Am Heart J* 1975;89:45-50.
- 123-Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988;77:110-21.
- 124-Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosenbaum DS. Mechanism linking T-wave alternans to the genesis of cardiac fibrillation. *Circulation* 1999; 99:1385-94.
- 125-Pastore JM, Rosenbaum DS. Role of structural barriers in the mechanism of alternans-induced reentry. *Circ Res* 2000;87:1157-63
- 126-Berger RD. Repolarization alternans: toward a unifying theory of reentrant arrhythmia induction. *Circ Res* 2000;87:1083-4.
- 127-Walker ML, Rosenbaum DS. Repolarization alternans: implications for the mechanism and prevention of sudden cardiac death. *Cardiovasc Res* 2003;57:599-614.
- 128-Schwartz PJ, Mallioni A:Electrical alternans of the T-wave:clinical and experimental evidence of its relationship with the sympatetic nervous system and with the long QT sendrom.*Am Heart J* 1975;89:45-50
- 129-Rozanski JJ,Kleinfeld M:Alternans of the ST segment in Prinzmental angina.*PACE* 1982;5:359-365
- 130-Puletti M,Curione M,Righetti G,et al:Alternans of the ST segment and T-wave in acut myocardial infarction on. *J Electrocardiol* 1980;13:297-300
- 131-Sutten PMI,Taggart P,Lab M,et al:alternans of epicardiyal repolarization as a localized phenomenon in man.*Eur Heart J* 1991;12:70-78
- 132-Verrier RL,Nearing BD:Electrophysiologic basis for T-wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation.*J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5:445-461
- 133-Campbell RWF:QT Dispersion.oto A,ed.practice and progress in Cardiac Pacing and Electrophysiology.The Netherlands,Kluver Academic Publishes,1996:71-74

- 134-**Batur MK,Aksöyek S,oto A ve ark.Circadien variants of QTc dispersion:is it a clue to morning increase of sudden cardiac death?Clin Cardiol (baskıda)
- 135-**Day CP,Mc Comb JM,Campbell RNF:QT dispersion and indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals.Br Heart J 1990;63:342-4
- 136-**Aksöyek S,Batur MK,Atalar E ve ark.:Akut miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler taşiaritmilerde QT dispersiyonu.Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1996;88-92
- 137-**Aksöyek S,Atalar E,Batur MK ve ark.:Akut miyokard infarktüsünde başarılı trombolitik tedavinin QT dispersiyonu üzerine etkisi.MN Kardiyoloji 1997;4:1-3
- 138-**Lukas A,Antzelevich C:Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischaemia.Rol of transient outward current.Circulation 1993;88:2903-2909
- 139-**Hashimoto H,Suzuki K,Miyake S,et al:Effects of calcium antagonists on the electrical alternans of the ST segment and on associated mechanical alternans during acute coronary occlusion in dogs.Circulation 1983;68:667-672
- 140-**Nearing BD,Verrier RL:Diltiazem reduces T-wave alternations and vulnerability to fibrillation during both coronary artery occlusion and reperfusion.(Abstract) J Am Coll Cardiol 1992;19:364A
- 141-**Effects of heart rate and diltiazem hydrochlorid on alternans of ST segment elevation and ventricular arrhythmia during acute myocardial ischaemia in dogs.Cardiovasc Res 1989;23:520-528
- 142-**McAllister RE,Noble D,Tsien RW:Reconstruction of the electrical activity of cardiac purkinje fibers.J Physiol;251:1-9
- 143-**Anumonowo JMB,Freeman LC,Kwok WM,et al:Potassium channels in the heart:electrophysiology and pharmacological regulation.Cardiovasc Drug Rev 1991;9:299-307
- 144-**Bloomfield DM, Hohnloser SH, Cohen RJ. Interpretation and classification of microvolt T wave alternans tests. J Cardiovasc Electrophysiol 2002;13:502-12.
- 145-**Hohnloser SH, Klingenhöben T, Zabel M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. J Cardiovasc Electrophysiol 1997;8:987-93.
- 146-**GE Medical System's Physicians Guide to TWA 2005
- 147-**Hohnloser SH, Klingenhöben T, Li YG, Zabel M, Peetermans J, Cohen RJ. T wave alternans as a predictor of recurrent ventricular tachyarrhythmias in ICD recipients: prospective comparison with conventional risk markers. J Cardiovasc Electrophysiol 1998;9:1258-68.

- 148-**Gold MR, Bloomfield DM, Anderson KP, El-Sherif NE, Wilber DJ, Groh WJ, et al. A comparison of T-wave alternans, signal averaged electrocardiography and programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2247-53.
- 149-**Klingenheben T, Zabel M, D'Agostino RB, Cohen RJ, Hohnloser SH. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet* 2000;356:651-2.
- 150-**Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang SE, Gold MR. The effect of procainamide on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:649-54.
- 151-**Groh WJ, Shinn TS, Engelstein EE, Zipes DP. Amiodarone reduces the prevalence of T wave alternans in a population with ventricular tachyarrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1335-9.
- 152-**Klingenheben T, Grönefeld G, Li YG, Hohnloser SH. Effect of metoprolol and d,l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2013-9.
- 153-**Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994;330:235-41.
- 154-**Estes NA 3rd, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, et al. Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1997;80:1314-8.
- 155-**Hohnloser SH, Huikiri H, Schwartz PJ, Vijgen J, Pedretti RF, Levy S, et al. T-wave alternans in post myocardial infarction patients (ACES Pilot Study). [Abstract] *J Am Coll Cardiol* 1999;33:144A.
- 156-**Ikeda T, Sakata T, Takami M, Kondo N, Tezuka N, Nakae T, et al. Combined assessment of T-wave alternans and late potentials used to predict arrhythmic events after myocardial infarction. A prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:722-30.
- 157-**Tapanainen JM, Still AM, Airaksinen KE, Huikuri HV. Prognostic significance of risk stratifiers of mortality, including T wave alternans, after acute myocardial infarction: results of a prospective follow-up study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001;12:645-52.
- 158-**Ikeda T, Saito H, Tanno K, Shimizu H, Watanabe J, Ohnishi Y, et al. T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:79-82.
- 159-**Chan PS, Nallamothu BK, Spertus JA, Masoudi FA, Bartone C, Kereiakes DJ, et al. Impact of age and medical comorbidity on the effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:16-24.

- 160-Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, et al. Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:374-80.
- 161-Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B. Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003;108:2883-91.
- 162-Bloomfield DM, Bigger JT, Steinman RC, Namerow PB, Parides MK, Curtis AB, et al. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:456-63.
- 163-D Francis, R Lane, J Mayet, RA Foale, S Thom and NS Peters. St Mary's hospital and Imperial College School of Medicine, London, UK. Microvolt T-wave alternans in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy
- 164-Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T-wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension.
- 165-yuji kon-no, m.d., jun watanabe, m.d., yoshito koseki, m.d., jiro koyama, m.d., aki yamada, m.d., sunao toda, m.d., tsuyoshi shinozaki, m.d., mitsumasa fukuchi, m.d., masahito miura, m.d., yutaka kagaya, m.d., and kunio shirato, M.D. Microvolt T-wave Alternans in Human Cardiac Hypertrophy: Electrical Instability and Abnormal Myocardial Arrangement
- 166-Gehi AK, Stein RH, Metz LD, Gomes JA. Microvolt T-wave alternans for the risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:75-82.
- 167-Hohnloser SH, Ikeda T, Cohen RJ. Evidence regarding clinical use of microvolt T-wave alternans. *Heart Rhythm* 2009;6(3 Suppl):S36-44.
- 168-Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385-484.
- 169-Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P,

- Viigimaa M, Waeber B, Zannad F; Task Force members ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2013 Oct;31(10):1925-38. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
- 170-**O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Menqden T, et al. on behalf of the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self-blood pressure measurement. J Hypertens. 2005;23:697-701.
- 171-**Devereux RB: Detection of left ventricular hypertrophy by M-mode echocardiography. Anatomic validation, standardization, and comparison to other methods. Hypertension 1987, 9:II9-II26.
- 172-15.** Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr, 2005; 18: 1440–1463
- 173-**Nieminen T, Lehtimäki T, Viik J, et al. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. Eur Heart J. 2007 Oct;28(19):2332- 7. Epub 2007 Jul 25.
- 174-**Minkkinen M, Kahonen M, Viik J, et al. Enhanced predictive power of quantitative TWA during routine exercise testing in the Finnish Cardiovascular Study. J Cardiovasc Electrophysiol 2009;20:408 –15
- 175-**Sakaki K, Ikeda T, Miwa Y, et al. Time-domain T-wave alternans measured from Holter electrocardiograms predicts cardiac mortality in patients with left ventricular dysfunction: a prospective study. Heart Rhythm 2009;6:332–7
- 176-**Fukutomi M, Matsui Y, Shimada K. Dipper and non-dipper. Nippon Rinsho, 2006; 64 (suppl. 6): 33–38
- 177-**Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Abnormal blood pressure circadian rhythm: A target organ damage? Int J Cardiol, 2006; 107:343–349.
- 178-**Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation, 1990; 81: 528–536.

- 179-**Redon J, Liao Y, Lozano JV, Miralles A, Pascual JM, Cooper RS. Ambulatory blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension: role of circadian variability. *J Hypertens*, 1994; 12: 947–953.
- 180-**Shimamura T, Nakajima M, Iwasaki T, Hayasaki Y, Yonetani Y, Iwaki K. Analysis of circadian blood pressure rhythm and target-organ damage in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*, 1999; 17: 211–220.
- 181-**Abate G, D'Andrea L, Battestini M, Zito M, Di Iorio A. Autonomic nervous activity in elderly dipper and non-dipper patients with essential hypertension. *Aging (Milano)*, 1997; 9: 408–414.
- 182-**Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: The role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens*, 2002; 15 (2 Part 1): 111–118.
- 183-**Kaufman ES, Mackall JA, Julka B, et al. Influence of heart rate and sympathetic stimulation on arrhythmogenic T wave alternans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1248–55.
- 184-**Shusterman V, McTiernan CF, Goldberg A, et al. Adrenergic stimulation promotes T-wave alternans and arrhythmia inducibility in a TNF-alpha genetic mouse model of congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Feb;298(2):H440-50. Epub 2009 Nov 25.
- 185-**Harada M, Shimizu A, Murata M, et al. Relation between microvolt-level T-wave alternans and cardiac sympathetic nervous system abnormality using iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy..*Am J Cardiol*. 2003 Oct 15;92(8):998-1001.
- 186-**Kovach JA, Nearing BD, Verrier RL. An angerlike behavioral state potentiates myocardial ischemia-induced T-wave alternans in canines. *J Am Coll Cardiol*. 2001 May;37(6):1719-25..
- 187-**Vakili BA,Okin PM,Devereux RB:Prognostic implications of left ventricular hypertrophy.*Am. Heart J* 2001,141:334-341

- 188**-Schwartzkopff B, Motz W, Frenzel H, Vogt M, Knauer S, Strauer BE. Structural and functional alterations of the intramyocardial coronary arterioles in patients with arterial hypertension. *Circulation*. 1993;88:993–1003.
- 189**-Pringle SD,Dunn FG,Tweddel AC,Martin W,Macfarlane PW,Mckillop JH,Lorimer AR,Cobbe SM.Symtomatic and silent myocardial ischemia in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy.*Br Heart J*.1992 May;67(5):337-82
- 190**-Galderisi M, de Simone G, Cicala S, De Simone L, D’Errico A, Caso P, de Divitiis O. Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass. *J Hypertens*. 2003;21:2183–2188.
- 191**-Galderisi M, Cicala S, De Simone L, Caso P, Petrocelli A, Pietropaolo L, et al. Impact of myocardial diastolic dysfunction on coronary flow reserve in hypertensive patients with leftventricular hypertrophy. *Ital Heart J*. 2001;2:677–684.
- 192**-Calò L, De Santo T, Nuccio F, et al . Predictive value of microvolt T-wave alternans for cardiac death or ventricular tachyarrhythmic events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy patients: a meta-analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Oct;16(4):388-402. doi: 10.1111/j.1542-474X.2011.00467.x.
- 193**-Kwofie MA, Chaudhary AK, Martins JB. Association among intracardiac T-wave alternans, ischemia, and spontaneous ventricular arrhythmias after coronary artery occlusion in a canine model. *Transl Res*. 2011 Nov;158(5):265-72. doi: 10.1016/j.trsl.2011.07.001. Epub 2011 Aug 3.
- 194**-Hennersdorf MG, Niebch V, Perings C, Strauer BE. T wave alternans and ventricular arrhythmias in arterial hypertension. *Hypertension*. 2001 Feb;37(2):199-203.
- 195**-Nearing BD, Oesterle SN, Verrier RL. Quantification of ischaemia induced vulnerability by precordial T wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res*. 1994 Sep;28(9):1440-9.
- 196**-Nearing BD, Verrier RL. Progressive increases in complexity of T-wave oscillations herald ischemia-induced ventricular fibrillation. *Circ Res*. 2002 Oct 18;91(8):727-32.

- 197-Qian YW, Clusin WT, Lin SF, et al. Spatial heterogeneity of calcium transient alternans during the early phase of myocardial ischemia in the blood-perfused rabbit heart. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2082-7.
- 198-Russell DC, Smith HJ, Oliver MF. Transmembrane potential changes and ventricular fibrillation during repetitive myocardial ischemia in the dog. *Br Heart J*. 1979;42:88 –96.
- 199-Hua F, Gilmour RF. Contribution of IKr to rate-dependent action potential dynamics in canine endocardium. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1996 Jun;27(6):777-87
- 200-Hua F, Gilmour RF. Contribution of I_{Kr} to rate-dependent action potential dynamics in canine endocardium. *Circ Res* 2004;94:810–819. [PubMed: 14963001]
- 201-Assayag P,Carre F,Chevalier B,Delcayre C,Mansier P,Swynghedauw B.Compansated cardiac hypertrophy:arrhythmogenicity and the new myocardial phenotype.I.Fibrosis.*Cardiovasc Res*.1997 Jun;34(3):439-44.Review.
- 202-Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin–angiotensin–aldosterone system. *Circulation* 1991;83:1849–1865.
- 203-Gonzales-Fernandes RA, Rivera M, Rodriguez P, et al. Prevalence of ectopic ventricular activity after left ventricular mass regression.*Am J Hypertens* 1993;6:308–313.
- 204-Pogwizd SM. Non reentrant mechanisms underlying spontaneous ventricular arrhythmias in a model of nonischemic heart failure. *Circulation* 1995;92:1034–1048.
- 205-Swynghedauw B. *Molecular cardiology for the cardiologist*. Boston:vKluwer Academic Publishers, 1995
- 206-Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994;28:933–946.
- 207-Pastore JM,Girouard SD,Laurita KR,Akar FG,Rosenbaum DS.Mechanism linking T-wave alternans to genesis of cardiac fibrillation.*Circulation*.1999 Mar 16;99(10):1385-94.
- 208-Richard L. Verrier, Ph.D., F.A.C.C., Kapil Kumar, M.D., and Bruce D. Nearing, Ph.D. Basis for Sudden Cardiac Death Prediction by T-Wave Alternans from an Integrative Physiology Perspective. *Heart Rhythm*. 2009 March ; 6(3): 416–422.