

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Armağan ALTUN

KORONER ARTER HASTALIĞI İLE HİPERTANSİYF RETİNOPATİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. F. Alper AKSOY

EDİRNE- 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında fikirlerini ve emeğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Armağan Altun'a ve gerek kardiyoloji alanında gerekse sosyal hayatta her zaman destek olan Kardiyoloji AD öğretim üyemiz Doç. Dr. Ersan Tatlı' ya ve eğitimimin her aşamasında destek olan değerli öğretim üyelerine, asistan arkadaşlarıma, Göz Hastalıkları AD öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Ömer Benian'a, İstatistik AD başkanı Doç. Dr. Necdet Süt'e, Kardiyoloji Kliniği hemşireleri ve çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİ.....	2
KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ	7
HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI.....	9
HİPERTANSİYON VE SON ORGAN HASARI	12
HİPERTANSİYON VE SUBKLİNİK ORGAN HASARI.....	17
KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA	33
SONUÇLAR.....	37
ÖZET	38
SUMMARY	40
KAYNAKLAR.....	42
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AKS	: Akut Koroner Sendrom
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ASRP	: Aterosklerotik Retinopati
Cx	: Circumflex Arter
DD	: Diastolik Disfonksiyon
DM	: Diabetes Mellitus
DSÇ	: Diastol Sonu Çapı
DZ	: Deselerasyon Zamanı
E	: Erken Diyastolik Akım Hızı
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiografi
EKO	: Ekokardiyografi
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HT	: Hipertansiyon
HTRP	: Hipertansif Retinopati
ICAM-1	: İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IFN-γ	: İnterferon- γ
IVS	: İnterventriküler Septum
KAG	: Koroner Anjiografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KWVA	: Kruskall Wallis Varyans Analizi

LAD	: Left Anterior Descending (Sol Ön İnen Arter)
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVEF	: Left Ventricular Ejection Fraction (Sol Ventrikül Ejenksiyon Fraksiyonu)
LVH	: Left Ventricular Hypertrophia (Sol Ventrikül Hipertrofisi)
SVKI	: Sol ventrikül kitle indeksi
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
NO	: Nitrik Oksit
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PLT	: Platelet
PPAR-γ	: Peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ
PWD	: Posterior Wave Diameter (Posteriyor Duvar Çapı)
RAAS	: Renin-anjotensin-aldesteron sistemi
RCA	: Right Coronary Artery (Sağ Koroner Arter)
SSÇ	: Sistol Sonu Çapı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVK	: Sol Ventrikül Kitlesi
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

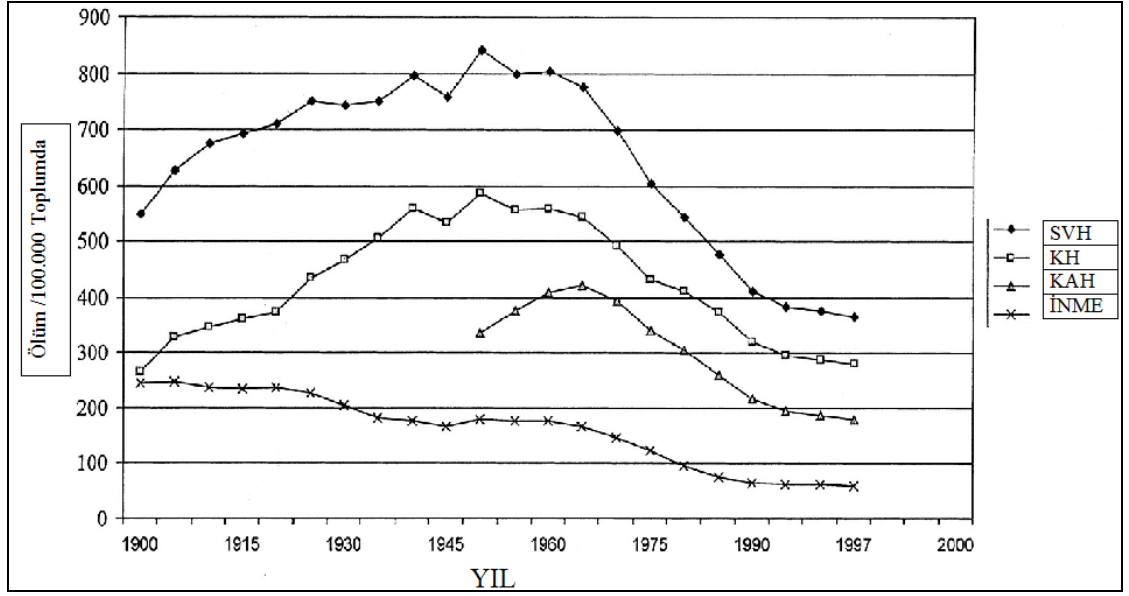
GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT) etyolojisi ve sıklığı iyi tanımlanmış olmasına rağmen hala sebep olduğu komplikasyonlar ile en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Aterosklerotik koroner arter hastalığının (KAH) etyopatogenezinde HT önemli bir yere sahip olup yalnızca koroner arterleri değil bütün arteryel sistemi hasarlayabilen bir klinik durumdur. Göz dibi incelemesi; HT süresi, şiddeti ve yarattığı son organ hasarları hakkında bilgi vermektedir (1,2). Göz dibi incelemesi basit, kolay ulaşılabilen ve tekrarlanabilme özelliğiyle hipertansif hastalarda aterosklerotik KAH' nin şiddet ve yaygınlığını tahmin etmekte kullanılabilir mi? Norgaz ve ark. bu soruyu Tip 2 diyabeti (DM) olan hastalar için sormuşlar ve KAH ile diyabetik retinopati arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardı (3). Bizim amacımız hipertansif retinopati (HTRP) ile KAH arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını araştırmak ve böyle bir ilişki saptanırsa daha geniş çalışmalar ile klinikte bu ilişkinin kullanılabilirliğini öğrenmektir. Kliniğe akut koroner sendrom (AKS) ön tanısı ile başvuran veya aterosklerotik KAH araştırmak için koroner anjiyografi (KAG) önerilmiş bireylerde girişimsel olmayan ve kolay uygulanabilecek bir yaklaşım olarak göz dibi bulgularının klinik kullanımını araştırdık.

GENEL BİLGİLER

KORONER ARTER HASTALIĞI ETYOPATOGENEZİ

Batı dünyasında en sık görülen ölüm nedeni aterosklerozdur. Ateroskleroz ciddi mortalite ve morbiditeye neden olur. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada ölümün birinci nedeni olacağını bildirmektedir (4). Dünya Sağlık Örgütü 2006 Raporu' na göre; dünyadaki ölümlerin %30' u KAH, %13' ü kanser ve %2' si DM kaynaklıdır (5). Gerçek bir global KAH epidemisinin tam ortasında olduğumuz bu çağda, Afrika'nın Sahra-altı bölgesi dışında dünyanın tüm bölgelerinde KAH mortalitenin en önde gelen nedenidir (6). Şekil 1' de (7) Amerika Birleşik Devletleri' ndeki yıllara göre ölüm sebepleri, Tablo 1' de (8) ülkemizdeki KAH' ye bağlı ölümlerin prevalansı görülmektedir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasıyla ülkemizde KAH prevalansı 1990 kesit taramasında, insidansı da 2004 yılına kadar geçen dikey süreçte araştırılmıştır (8). 2003–2004 yılları takibinde KAH prevalansı, 2 milyon 800 bin olarak tahmin edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak yılda 310 bin yeni koroner olay geliştiği öne sürülmüştür. Bunlardan 90 bininin ani ölüm şeklinde olduğu, geri kalan 220 bin kişinin de yeni vaka olarak koroner arter hastaları arasına katılmakta olduğu düşünülmektedir. Eski koroner arter hastalarından yaklaşık 80 bini de öldüğünden, koroner arter hastalarının sayısı yılda yaklaşık 140.000 civarında artmaktadır. Bu rakamlar KAH ciddiyetini ve sağlık çalışanları için öncelikli olarak ilgilenilmesi gereken bir sağlık sorunu olduğunu net bir şekilde ortaya koymaktadır. Aterogenez ve sıklıkla üzerine eklenen tromboz KAH' ye yol açan en sık sebep olup arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterosklerotik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar-proliferatif bir süreçtir.



SVH: Serebrovasküler hastalık; KH: Kalp hastalığı; KAH: Korener arter hastalığı.

Şekil 1. 1900 ile 1997 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranları (7)

Tablo 1. TEKHARF 45-74 yaş kohortunda 15.5 yılda gelişen ölüm ve koroner kalp hastalığından ölüm prevalansı (8)

	Toplam			Erkek			Kadın		
	Takip süresi	Ölen	Yıllık binde	Takip süresi	Ölen	Yıllık binde	Takip süresi	Ölen	Yıllık binde
Tüm ölümler									
Tarama 2005-06	4175	45	10,8	2035	34	16,7	2140	11	5,1
Türkiye 1990-2004	17696	269	15,2	8686	166	19,1	9010	103	11,4
Türkiye 1990-2006	21871	314	14,4	10721	200	18,7	11150	114	10,2
Koroner kalp hastalığı ölümleri									
Tarama 2005-06	4175	23,5	5,63	2035	18,5	9,09	2140	5	2,34
Türkiye 1990-2004	17696	106	6,00	8686	71	8,12	9010	36	4,0
Türkiye 1990-2006	21871	129,7	5,93	10721	89,00	8,3	11150	40,7	3,65

Ateroskleroz

Normal arter duvarı üç histolojik tabaka içerir. En iç tabaka lamina elastika internanın komşuluğunda tek katlı endotel hücrelerinin lümenin etrafını döşediği intima tabakasıdır. Bunun etrafında içeriği arter duvarına göre değişen medya tabakası yer alır. Medya arteriyollerde tek tabaka düz kas hücrelerinden oluşurken küçük arterlerde daha kalın bir tabaka halindedir. Medya tabakasının yüksek elastin içeriğinden dolayı büyük arterler elastik arterler olarak adlandırılır. Tüm arterleri sinir ve kan damarlarını (vaso vasorum) içeren adventisya tabakası çevreler. Ateroskleroz esasen elastik arterlerin intima tabakasının hastalığıdır (9,10). Aorta, koroner arterler, serebral ve renal arterler en sık tutulan damarlardır. İnternal mamaryal arter ile brakial arter sebebi net olarak bilinmemekle birlikte aterosklerozdan korunur. Ateroskleroz “yaygın” inflamatuvar bir süreç olmasına rağmen bazı arterler bu süreçten nasıl uzak durabilmektedir? (11-13). Histopatolojik olarak aterosklerozun en erken lezyonu yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılır. Bu lezyon yüklü makrofajların oluşturduğu köpük hücreleri ve ilişkili T lenfositlerin subendotelyal birikimidir. Zamanla lezyon ilerler ve hücre kalıntıları, kolesterol kristalleri, inflamatuvar hücreleri içeren plağın merkezi nekroze olur. Nekroze olan bu merkez kollajen eksternal matriks içine gömülmüş fibröz kapsül tarafından sarılır. Fibröz kapsülde T lenfositler, mast hücreleri ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler de yer alır. İlerlemiş lezyonlar kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, rüptür veya ülser olarak giderek kompleks hale gelebilir (10,14). Aterosklerotik plağın değişken, dinamik yapısı ile hücreler arasındaki etkileşim sonucu plağın ilerlemesi ve komplikasyonları hastalığın sonucunu belirler.

Aterogeneizde yer alan hücreler:

Endotel hücreleri: Antikoagülan ve antiagregan özellikleriyle damar duvarının sağlığında önemli rol oynarlar. Nitrik oksit sentetaz ile üretilen nitrik oksit (NO) platelet (PLT) agregasyonunu inhibe edip intimaya girişini azaltarak endotel hücrelerinin bu fonksiyonunda önemli yer tutar. Ek olarak intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve P-selektin gibi adhezyon ve inflamasyonda rol alan moleküllerin genetik ekspresyonunu azaltıp ateroskleroz sürecini baskılayabilirler (15). Aterosklerozun ilk sıralarda saptanan belirtisi farmakolojik ve hemodinamik uyarıya cevaben NO salınımında azalmadır (16). Endotel fonksiyonu aterosklerotik risk faktörlerinin etkilemesi sonucu NO aracılı birçok mekanizma ile bozulmaktadır. Hiperlipidemik hastalarda NO aracılı vazodilatasyonda azalma söz

konusudur. Bu lipid düşürücü tedavi ile azaltılabilir (17). Hipertansiyon ve sigara içiminin de benzer şekilde NO biyoyararlanımını azaltması bu mekanizmalara örnek gösterilebilir (18-20). Anormal arteriyel *shear stres*, subendotelyal okside lipid ve diyabetik hastalarda arter duvarında artmış glikolizasyon son ürünleri varlığında P-selektin, VCAM-1, ICAM-1 ekspresyonu artar, bu da inflamatuvar hücrelerin endotele tutunmasını kolaylaştırır (16). Her şeye rağmen subendotelyal okside lipid yokluğunda inflamatuvar hücreler subendotelde birikme taraftarı değildir. Kan akımının laminar özelliğini yitirdiği damar yatağında poligonal hale gelen endotel hücreleri ve diğer risk faktörleri aracılığıyla meydana gelen endotel disfonksiyonu sebebiyle artık subendotel düşük yoğunluklu lipoproteine (LDL) karşı artmış geçirgenliğe sahip olur ve lezyon oluşumu uyarılır (21).

Inflamatuvar hücreler: Subendotelyal okside LDL birikimi endotel hücrelerinin aktive olmasını ve lokal inflamatuvar reaksiyonu uyarır. Aktive hücreler çok sayıda adhezyon molekülü ve kemokin eksprese ederler. Özellikle okside LDL varlığında MCP-1 gibi kemokinlerin salınımı daha da uyarılır (22,23). Kemokinler kemoatraksiyon, migrasyon ve peşi sıra lökosit aktivasyonundan sorumlu proinflamatuvar sitokinlerdir. İntimaya inflamatuvar hücrelerin alınmasının ilk aşaması monosit ve T hücrelerinin endotel tabakası üzerine sarılmasıdır. Bu selektin molekülleri aracılığı ile olur. Sonrasında lökositler ICAM-1 ve VCAM-1 gibi moleküller aracılığı ile endotel yüzeyine sıkıca yapışıp migrasyona uğrarlar. İntimaya giren monositler makrofaj koloni uyarıcı faktör etkisiyle makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar kemokinlerin etkisiyle okside LDL molekülünü hücre içine almalarını sağlayan çöpçü (temizleyici) reseptörlerini kullanıp köpük hücrelere dönüşürler (24). Temizleyici reseptörlerin oluşumu peroksizom proliferatör aktive reseptör- γ (PPAR- γ) tarafından düzenlenmektedir (25). Köpük hücreler erken evre aterosklerotik lezyonda baskın hücrelerdir. Salgıladıkları sitokinler ile damar düz kas hücrelerinin medyadan intimaya göçünü uyarıp fibröz kapsül oluşumu için sentetik fenotipe dönmelerini sağlar. Apoptoz hızı yüksek olan makrofajlar öldüğünde plağın çekirdeğine katkı sağlayan içerik salınır ve plak büyümeye başlar.

Damar düz kas hücreleri: Aterosklerozda aktive makrofaj ve endotel hücrelerinin ürettiği sitokinler ile intimaya göç eden düz kas hücreleri kontraktıl fonksiyonlarını kaybedip sentetik organellerde artış ile değişime uğrarlar. Bu değişim yeni gelişen kan damarları etrafındaki düz kas hücrelerinin yapısıyla benzerlik göstermektedir (26). Bu da akla ‘düz kas hücreleri aterosklerozda onarıcı rol üstleniyor olabilir mi?’ sorusunu getirmektedir. Keza damar düz kas hücreleri fibröz kapsülü sentezleyen tek hücre grubu olarak lipidden zengin

içerikli çekirdeğin dolaşımına temasını engelleyerek aterosklerozun trombojenik ölümcül komplikasyonlarından korunmada önemli rol sahibidir (27).

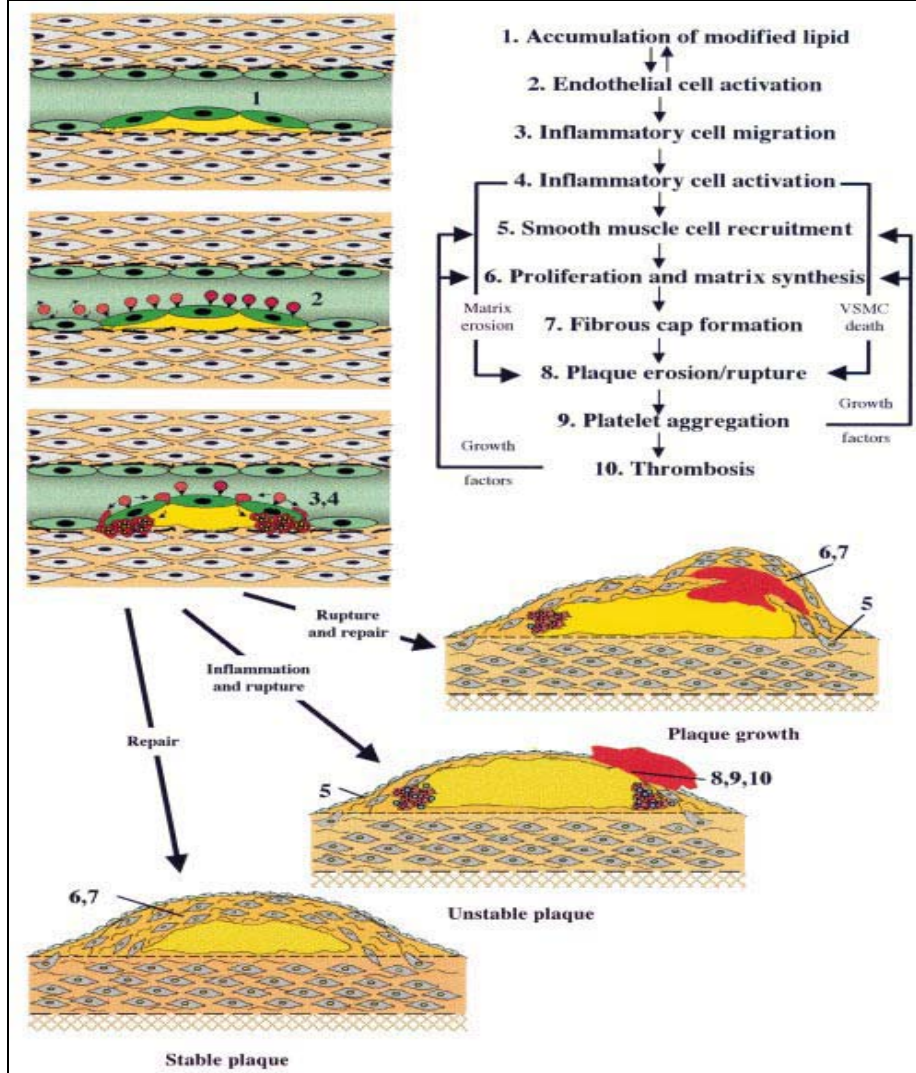
Aterosklerotik lezyonun stabilitesi, inflamatuvar sitokinler ve klinik sonuçları:

Aterosklerotik plak köpük hücrelerin ölümü ile ortaya çıkan içerik sayesinde büyür ve koroner damar lümeninde azalmaya yol açarak egzersiz gibi ihtiyacın arttığı durumlarda angina ve/veya eşdeğeri semptomlarına sebep olabilir. Daha tehlikeli olan ise plak fibröz kapsülünün yırtılıp çekirdeğin açığa çıkması sonucunda trombüs oluşumudur. Bu da AKS ile sonuçlanır. Yırtılmaya eğilimli olan plakların özellikleri; ince fibröz kapsül ($<65 \mu\text{m}$), lipid içeriğinin plak volümünün %50' sinden fazla olması ve yüksek inflamatuvar hücre oranı olarak sıralanabilir. Fibröz kapsülün düz kas içeriği az ise ve fazla miktarda inflamatuvar hücre içeriyorsa o plağın yırtılma eğilimi yüksektir (28). Bazı çalışmalarda plak içine kanamanın da plak stabilizasyonunu bozup rüptür lehine dengeyi bozduğu ileri sürülmüştür (29). Tablo 2' de otopsi çalışmalarından elde edilen verilerle düzenlenmiş hassas plak kriterleri vurgulanmıştır (28). Plaktaki aktive T hücreleri kollajen sentezini durdurup damar düz kas hücre çoğalmasını inhibe eden interferon- γ (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayıp düz kas hücrelerinin ekstrasellüler matriks yapımı ve tamir yeteneğini zayıflatır. Makrofajlardan salgılanan interlökin-1 β ve tümör nekroz faktör-alfa, IFN- γ ile beraber düz kas hücrelerine apoptotik etki gösterirler (30). Ek olarak makrofajlar fibröz kapsülün yapısını bozan matriks metalloproteinazlarını salgılayıp plağın hassasiyetini arttırabilirler (27). Bütün bu moleküler davranışlar anjiyografik olarak önemsiz lezyonlarda da oluşup koroner olaylara yol açabilmektedir (28).

Tablo 2. Hassas plağın tanımı, majör ve minör kriterler (28)

Majör kriterler • Aktif enflamasyon (makrofaj/monosit ve bazen T-hücre infiltrasyonu) • Geniş lipid merkezi ile birlikte ince kapsül • Endotelial erozyon ile birlikte trombosit agregasyonu • Fissüre olmuş plak
Minör kriterler • Yüzeysel kalsifiye nodül • Plak içi kanama • Endotelial disfonksiyon • Pozitif yeniden şekillenme • Parlak sarı renk

Aterosklerotik sürecin gelişimi ve zamanla ilerleyerek klinik olaylara sebebiyet verışı Ruengsakulrach ve ark. (13) yayınladıkları çalışmada özetlenmiştir (Şekil 2.).



1.Modifiye lipid birikimi, 2.Endotel hücre aktivasyonu, 3.İnflamatuar hücre göçü, 4.İnflamatuar hücre aktivasyonu, 5.Düz kas hücresi birikimi, 6.Matriks üretimi ve proliferasyon, 7.Fibröz kep oluşumu, 8.Plak erezyonu/yırtılması, 9.Trombosit agregasyonu, 10.Trombosis, **Plaque growth:** Plak büyümesi, **Stable plaque:** Kararlı plak, **Unstable plaque:** Kararsız plak, **VSMC death:** Damar düz kas hücresi ölümü, **Matrix erosion:** Matriks erozyonu **Growth factors:** Büyüme faktörleri, **Rupture:** Yırtılma, **Repair:** Tamir.

Şekil 2. Aterosklerotik plağın gelişimi ve ilerleyişi (13)

KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Aterosklerozun gelişmesinde rol oynayan birçok risk faktörü vardır. Bunlar genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşim sonucu aterosklerozun gelişmesine sebep olur. Genetik faktörler nadiren tek başlarına semptomatik ateroskleroza (örn; LDL reseptör eksikliği) neden olabilirler (31,32). Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak

oluşması) belirgin şekilde etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler (33). 27. Bethesda Konferansı Raporu'nda (34) nedensellik ikinci derecede önemli görülmüş ve risk faktörleri değiştirilebilirliklerine göre sınıflandırılmıştır.

1. Grup risk faktörleri; Müdahale edildiğinde KAH riskini azatlığı kanıtlanmıştır.

1. Sigara kullanımı
2. LDL kolesterol
3. Hipertansiyon
4. Sol ventrikül hipertrofisi (LVH)
5. Trombojenik faktörler
6. Aterojenik diyet

2. Grup risk faktörleri; Müdahale edildiğinde KAH riskini azaltacağı öngörülenler.

1. DM
2. Fiziksel inaktivite
3. Obezite
4. Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol
5. Postmenapozal durum (kadın)

3. Grup risk faktörleri; Modifiye edildiğinde KAH riski muhtemelen düşebilir.

1. Psikososyal faktörler ve
2. Alkollü içecek tüketimi
3. Trigliseridler (TG)
4. Lipoprotein(a)
5. Homosistein
6. Oksidatif stres

4. Grup risk faktörleri; Değiştirilemez faktörler.

1. Erkek cinsiyet
2. Yaş
3. Ailede erken yaş kardiyovasküler hastalık anamnezi

Bilinen KAH risk faktörleri hastalık oluşumundaki farklılığın sadece yarısını açıklayabilmektedir (35). Düşük yoğunluklu lipoprotein dışında, kardiyovasküler risk faktörleri ile ateroskleroz arasındaki özel ilişkiye dair çok az bilgi bulunmaktadır. Aynı koroner arterde yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine maruz kalan plaklar bile çok farklı gözükür.

HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLAMASI

Kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin hem sistolik hem de diyastolik kan basıncıyla sürekli bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (36-38). Ayrıca bu ilişkinin koroner olaylarda inmeye göre daha az olduğu saptanmıştır. Ancak kardiyovasküler hastalık sıklığının fazla olmasından dolayı atfedilen risk (yüksek kan basıncına bağlı olarak fazladan meydana gelen ölüm vakaları) inmeye göre koroner olaylarda daha fazladır (39). Ek olarak, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı (PAH) ve son evre böbrek hastalığıyla kademeli ve bağımsız bir ilişki göstermektedir (40-42). Hipertansiyonda sınır değerlerin kullanımı günlük pratikte tanı ve tedavi yaklaşımlarını basitleştirir. Bu nedenle, 2003 ESH/ESC (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology) kılavuzunda kullanılan HT sınıflandırması 2007 ESH/ESC HT kılavuzunda aşağıdaki koşullar altında korunmuş olup HT sınıflaması Tablo 3’ te gösterilmiştir (36).

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

2. İzole sistolik HT, sistolik-diyastolik HT için endike olan aynı sistolik kan basıncı değerlerine göre derecelendirilmelidir (1., 2. ve 3. derece). Bununla birlikte, düşük diyastolik kan basıncıyla ilgili ilişki (örn. 60-70 mmHg) ek risk olarak kabul edilmelidir;

3. Hipertansiyon eşiği (ve ilaç tedavisi gereksinimi), toplam kardiyovasküler risk profili ve düzeyi temelinde aynı şekilde esnek kabul edilmelidir. Örneğin, bir kan basıncı değeri, yüksek riskli durumlarda, kabul edilemez derecede yüksek ve tedavisi gerekli kabul edilebilirken, düşük riskli hastalarda hala kabul edilebilir olabilir.

Tablo 3. Kan basıncı düzeylerinin tanımları ve sınıflandırılması (36)

Kategori	Sistolik		Diyastolik
Optimum	<120	ve	<80
Normal	120-129	ve/veya	80-84
Yüksek normal	130-139	ve/veya	85-89
1.derece hipertansiyon	140-159	ve/veya	90-99
2.derece hipertansiyon	160-179	ve/veya	100-109
3.derece hipertansiyon	≥180	ve/veya	≥110
İzole sistolik hipertansiyon	≥140	ve	<90

Toplam Kardiyovasküler Risk Kavramı

Bu kavram, hipertansif topluluğun yalnızca küçük bir bölümünde tek başına kan basıncı artışı olmasına ve büyük çoğunlukla, kan basıncındaki artışın şiddeti ile glukoz metabolizmasındaki değişiklikler arasındaki ilişkiyle birlikte ek kardiyovasküler risk faktörleri bulunmasına dayanmaktadır (36). Ayrıca, eşzamanlı bulunduğu, kan basıncı ve metabolik risk faktörleri sinerjistik etki oluşturmakta, bu da tek tek bileşenlerin toplamından daha büyük bir toplam kardiyovasküler riske yol açmaktadır (36). Şekil 3’ te kardiyovasküler risk artışına göre HT’ya yaklaşım gösterilmiştir.

Kan basıncı (mmHg)					
Diğer risk faktörleri, OH veya hastalık	Normal SKB 120-129 veya DKB 80-84	Yüksek normal SKB 130-139 veya DKB 85-89	1. derece HT SKB 140-159 veya DKB 90-99	2. derece HT SKB 160-179 veya DKB 100-109	3. derece HT SKB ≥180 veya DKB ≥110
Başka risk faktörü yok	Ortalama risk	Ortalama risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk
1-2 risk faktörü	Düşük ek risk	Düşük ek risk	Orta derecede ek risk	Orta derecede ek risk	Çok yüksek ek risk
3 veya daha fazla risk faktörü, MS, OH veya diyabet	Orta derecede ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk
Yerleşmiş KV veya renal hastalık	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk	Çok yüksek ek risk

Şekil 3. Kardiyovasküler riskin dört kategoride katmanlandırılması

SKB: Sistolik kan basıncı; **DKB:** Diastolik kan basıncı; **HT:** Hipertansiyon. Düşük, orta, yüksek ve çok yüksek; ölümcül veya ölümcül olmayan olaya ilişkin 10 yıllık riske atıfta bulunmaktadır. ‘Ek’ terimi, bütün kategorilerde riskin ortalamanın üzerinde işaret etmektedir. **OH:** Subklinik organ hasarı, **MS:** Metabolik sendrom, **KV:** Kardiyovasküler. Kesik çizgili eğri HT tanımının toplam KV risk düzeyine bağlı olarak nasıl değişebileceğine işaret etmektedir.

Aşağıdaki Tablo 4’de riski katmanlandırmak için kullanılması gereken en yaygın klinik değişkenler gösterilmektedir. Bu değişkenler risk faktörlerine hedef organ hasarı ölçümlerine ve DM ve ilişkili klinik durumların tanısına dayanmaktadır (36).

Tablo 4. Prognozu etkileyen faktörler (36)

Risk Faktörleri	Subklinik organ hasarı
-Sistolik ve diyastolik KB düzeyleri	Elektrokardiyografik LVH (Sokolw-Lyon> 38 mm ; Cornell> 2440 mm*msn) veya:
-Nabız basıncı düzeyleri (ileri yaştakilerde)	Ekokardiyografik LVH° (sol VKİ $E \geq 125 \text{ g/m}^2$, $K \geq 110 \text{ g/m}^2$
-Yaş (E>55 yaş; K>65 yaş)	Karotis duvarında kalınlaşma (IMK>0,9 mm) veya plak
-Sigara	Karotis-femoral nabız dalga hızı>12 m/sn
-Dislipidemi	Ayak bileği/brakiyal KB indeksi<0,9
TC>5,0 mmol/L (190 mg/dl) veya:	Plazma kreatinininde hafif artış:
LDL-C>3,0 mmol/L (115 mg/dl) veya:	E:115-133 mmol/L (1,3 -1,5 mg/dl)
HDL-C :E<1,0 mmol/L (40 mg/dl),K< 1,2 mmol/L (46 mg/dl) veya:	K:107-124 mmol/L (1,2-1,4 mg/dl)
TG>1,7 mmol/L (150 mg/dl)	Tahmini glomeruler filtrasyon hızının^ (<60 mL/dak./1,73 m ²) veya kreatininin klirensinin (<60 mL/dak) ^a düşük olması
-Açlık plazma glukozu 5,6-6,9 mmol/L (102-125 mg/dl)	Mikroalbuminüri 3-300 mg/24 ssat veya albumin/kreatininin oranı: $\geq 22 \text{ (E)}$; veya $\geq 31 \text{ (K)}$ mg/g kreatininin
-Anormal glukoz tolerans testi	
-Abdomina obezite (Bel çevresi>102 cm (E) ,> 88 cm (K)	
-Ailede erken yaşta KV hastalık öyküsü (E<55 yaş, K<65yaş)	
Diabetes mellitus	Yerleşik KV veya renal hastalık
-Açlık plazma glukozu $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$ (126 mg/dl) (tekrarlanan ölçümlerde) veya	Serbrovasküler hastalık: iskemik inme; beyin kanaması; geçici iskemik atak
-Yükleme sonrası plazma glukozu > 11,0 mmol/L(198 mg/dl)	Kalp hastalığı: myokard infarktüsü; angina; koroner revaskülarizasyon; kalp yetersizliği
	Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati; böbrek bozukluğu (serum kreatininin E> 133, K> 124 mmol/L); proteinüri (>300 mg/24 saat)
	Periferik arter hastalığı
	İlerlemiş retinopati: kanama veya eksuda, papilla ödemi
Not: Beş risk faktöründen (abdominal obezite, açlık plazma glukozunda değişme, KB >130/85 mmHg, düşük HDL-K ve yüksek TG [yukarıda tanımlandığı şekilde]) üçünün birada bulunması metabolik sendroma işaret eder.	

E:Erkek; **K:**Kadın; **KV:**Kardiyovasküler hastalık; **IMK:**İntima-media kalınlığı; **KB:**Kan basıncı; **TG:**Trigliserid; **TC:**Total kolesterol; ^MDRD formülü; ^a Cockroft Gault formülü; ° Konsantrik LVH (Sol ventrikül hipertrofisi) için risk maksimum: >0,42 düzeyinde bir duvar kalınlığı/yarıçap oranıyla birlikte artmış sol VKİ (Sol ventriküler kitle indeksi).

Sonuç olarak HT evrelemesinde ve tedavi planlamasında toplam kardiyovasküler risk kavramı göz önünde tutulmalıdır ve subklinik organ hasarı ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır.

HİPERTANSİYON VE SON ORGAN HASARI

Hipertansiyonun aterosklerotik hastalıklara majör katkısı olduğu yapılan epidemiyolojik çalışmalarla açık bir şekilde gösterilmiştir (40-43). Hipertansiyonun öncelikle hasar verdiği organlar kalp, beyin ve böbreklerdir. Bunun dışında ise özellikle periferik ve santral arterlerin etkilenebilmesine bağlı olarak birçok organ ve sistem (Tablo 5) HT'den olumsuz yönde etkilenebilmektedir (44,45). Bu nedenle HT'nin hedef organlar üzerindeki klinik ve preklinik etkilerinin bilinmesi önemlidir.

Tablo 5. Hipertansiyona bağlı hedef organ hasarı (45)

Kalp Sol ventrikül hipertrofisi Anjina/Miyokard Enfarktüsü Kalp yetmezliği
Kronik böbrek hastalığı
Beyin İnme veya geçici iskemik atak Demans
Periferik arter hastalığı
Retinopati

Hipertansiyon ve Kalp

Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü ve ani ölüm dahil olmak üzere semptomatik KAH riskini iki kattan fazla, konjestif kalp yetmezliği riskini ise üç kattan fazla artırmaktadır (40). Artmış yüklenmeye karşı LVH gelişmesi ve aterosklerozun artmış hızı HT' nin kalp üzerine etkilerini doğurmaktadır. Hipertansiyonda oluşan en sık kardiyak hasar LVH' dir (46). Sol ventrikülde gelişen hipertrofi geometrik yapısına göre "ekzantrik ve konsantrik" tanımlarıyla sınıflandırılmaktadır. Sol ventrikül hipertrofisinin en önemli elektrokardiyografi (EKG) göstergeleri QRS genlik ve genişliğinde artıştır (Sokolow-Lyon index: $SV1 + RV5-6 \geq 35$ mm veya Cornell modifiye index $>2440 \text{ mm}^2 \cdot \text{ms}$). Aktoz ve ark. esansiyel HT' si olan 125 hasta ile yapmış olduğu çalışmalarında bu kriterlerin LVH geometrik paternlerinin ayırımını yapamadığını göstermişlerdir (47). Ek olarak K. Alfakih ve ark. LVH için cinsiyete dayalı olarak yeni bir Sokolow indexi önermişlerdir (Sokolow-Lyon index: Kadın >34 mm, Erkek >38 mm) (48). Ayrıca 2007 ESH/ESC kılavuzunda da subklinik organ hasarının göstergesi olarak Sokolow indexi >38 olarak kabul edilmiştir. Yine QRS aksının sol posteriyor ve superiyora kayması, repolarizasyon değişiklikleri LVH' nin önemli EKG bulgularıdır (49,50). Ekokardiyografi (EKO) ile sol ventrikülün artmış duvar kalınlığı veya kitle artışı (erkeklerde $>125 \text{ g/m}^2$, kadınlarda $>110 \text{ g/m}^2$) objektif olarak saptanabilmektedir (51,52).

Elektrokardiyografi ve EKO ile saptanan LVH, hipertansif ve normotansif hastalarda kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Bunun yanında konsantrik veya eksantrik hipertrofi tanımlamasının yapılması sonrasında, sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) artmadığı halde duvar-yarıçap oranının artması olarak tanımlanan konsantrik remodelingin (>0.45) risk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (53). Sol ventrikül hipertrofisinin önlenmesinde en önemli hedef, HT' nin uygun biçimde kontrol altına alınmasıdır. Seçilecek ilacın tipi ve grubundan çok kan basıncını kontrol altına almak asıl hedef olmalıdır. Yapılan bir çalışmada da aynı hasta grubunda kullanılan farklı β -Blokler' lerin antihipertansif etkinlikleri arasında bir farklılık saptanmadığı, klinik yararın kan basıncındaki düşüşten kaynaklandığı belirtilmişti (54).

Sol atriyal (LA) dilatasyon ve LVH hipertansif hastalarda gözlenen en sık yapısal değişikliklerden olsa da bunlar semptomların sebebi değildir. Sol ventrikül diyastolik relaksasyon ve kompliyans bozukluğu en sık ve en erken görülen HT bağımlı kardiyak fonksiyon bozukluğudur. Kalp yetersizliği nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık % 40' ında diyastolik disfonksiyon (DD) olduğu daha doğru bir terimle sistolik fonksiyonların korunmuş (Ejeksiyon fraksiyonu [EF] % 40' ın üzerinde) olduğu saptanmıştır (55,56). Hipertansif hastalarda sol ventrikülün relaksasyonu ve kompliyansı azalmıştır. Bu iki özelliğin genellikle birlikte bozulması, pulmoner konjesyonla sonuçlanan artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve artmış sol atriyal ve pulmoner venöz basınca neden olur. Sonuç olarak egzersiz intoleransı, kronik yorgunluk, egzersiz ve ilerleyen dönemlerde istirahat dispnesi ve pulmoner ödeme bağlı tipik semptomlar gelişir. Hipertansiyona bağlı gelişen iskemi ve vasküler önyük artışının da diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşumuna katkısı unutulmaması gereken önemli bir noktadır (55). Diyastolik fonksiyon bozukluğuna yönelik ilk terapötik yaklaşım venöz basıncın düşürülmesi, atriyal kontraksiyonun sağlanması, taşikardinin engellenmesi ve relaksasyon ile kompliyansı olumsuz yönde etkileyecek iskeminin önlenmesi olmalıdır.

Diastolik kalp yetersizliğinde tedavinin mortaliteye etkisi üzerine kandesartan, perindopril ve irbesartan gibi renin-angiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri ile yapılan çalışmalarda bileşik son noktayı oluşturan riskte (kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm ya da kalp yetmezliği ile hastaneye yatış) anlamlı bir azalma gösterilememiş, ancak kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatışlarda anlamlı bir azalma görülmüştür (56-59).

Hipertansiyonun sol ventriküler genişleme ve KAH' yi indüklemesi sonucu sistolik fonksiyonlar da bozulabilmektedir. Bozulmuş sol ventrikül sistolik fonksiyonu, sol ventrikül EF' nin %40' tan az olması ile karakterize, kötü kardiyovasküler prognoz ve tüm nedenlere

bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Neden olduğu nörohümorale aktivasyon ve takiben kötü ventriküler remodeling siklusu, kalp yetersizliğine ilerlemeye ve ölüme sebep olmaktadır. Sistolik fonksiyon bozukluğunun önlenmesinde en önemli nokta erken tanı ve tedavi ile kan basıncının etkin bir biçimde kontrol altına alınmasıdır. Renin-anjotensin-aldesteron sistemi blokerleri tedavide kullanılabilecek öncelikli ilaçlardır (53,55,56). Hipertansiyon KAH için en önemli risk faktörü olup koroner perfüzyonu azaltarak ve miyokardın kanlanma ihtiyacını artırarak dengeyi kolayca bozabilir. Hipertansiyonda büyük koroner arterlerin aterosklerotik daralmasının hızlanması, endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulması, koroner rezervin sınırlandırılması artmış KAH riskini beraberinde getirir. Hipertansif hastalarda koroner iskemi, miyokard enfarktüsü ve ani ölümler normotansiflere göre daha sık görülmektedir (60).

Hipertansiyon ve Böbrek

Hipertansif hastalarda renal fonksiyon bozukluğu hem yapısal hem de fonksiyonel olarak sıklıkla mevcuttur. İki klinikopatolojik çeşit tanımlanmıştır. Biri malign nefroskleroz olup malign HT ile birliktedir. Fibrinoid nekroz ve myointimal hiperplazi ile karakterizedir. Antihipertansif tedavideki gelişmeler nedeniyle malign nefroskleroz günümüzde seyrek olarak görülür. Diğer ise benign nefroskleroz olup histopatolojik olarak preglomerüler damar duvarlarının hyalinizasyonu ile birlikte mikrovasküler değişikliklerle, intimanın kalınlaşmasıyla ve interlobar ve arkuat arterlerin iç elastik laminalarının duplikasyonu ile birliktedir (61,62). Bu değişiklikler glomerüler hasar, glomerüloskleroz, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozise götürebilmektedir.

Renal tutulum genelde asemptomatik olup ilk objektif bulgu mikroalbuminüridir. Mikroalbuminüri sadece ilerleyici renal hastalığın değil aynı zamanda kardiyovasküler morbiditenin de bir habercisidir (36,44). Hipertansif hastalarda nefrotik ölçüde ağır proteinüri de görülebilmektedir. Mikroalbuminüri 24 saatlik idrarda 30-300 mg (20-200 mikrogram/dakika) arasındaki düşük; ancak anormal albumin miktarı olarak tanımlanmaktadır. Hipertansif hastalarda albumin atılımındaki artışın intraglomerüler basınç artışı ve glomerüler bariyerdeki filtrasyon değişikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Mikroalbuminüri üzerinde gerek anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gerekse anjiotensin 2 reseptör blokerlerinin yarattığı RAAS inhibisyonunun özellikle yararlı olabileceğini düşündürmektedir (63,64).

Hipertansiyon ve Vasküler Yataktaki Değişiklikler

Hipertansiyonun hedef organ hasarı olarak erken bulgularından biri de büyük arterlerde kompliance azalmasının (“stiffness artışı”) göstergelerinin ortaya konmasıdır. Tanısal amaçlı testlerden en çok kullanılanlar brakiyal arterde “pulse wave velocity (PWV)” ve “augmentation index” ölçümleridir. Bu her iki değerlendirme, aortik kan basıncının göstergeleridir ve kardiyovasküler risk göstergesi olarak koldan alınan kan basıncına göre daha değerli olabilir (65).

Lümen çapındaki küçük değişikliklerin vasküler direnci artırarak HT ve son organ hasarı üzerinde önemli etkisi olmaktadır. Subkutan dokudaki küçük rezistans damarlar üzerinde yapılan çalışmalarda media kalınlığının iç lümen çapına oranının hipertansif bireylerde normotansif bireylere göre % 26 ila % 62 oranında artmış olduğu saptanmıştır (66). Artmış duvar kalınlığı/lümen çapı nedeniyle rezistans damarlar uyarıldığı zaman daha fazla duvar stresi ve intralümenal basınç meydana gelir. Hipertansiyonda lümenal daralmaya neden olan mekanizmalar yapısal yeniden şekillenme veya vasküler tonda fonksiyonel bir artışa neden olabilir. Basınç uyarılarına artmış vazokonstriktör yanıt ve NO salınımını uyarıcı ajanlara bozulmuş vazodilatör yanıt zamanla endotel fonksiyon bozukluğu oluşturabilir ya da endotel fonksiyon bozukluğunun sonucu olarak vardır. Nitrik oksit azalması düz kas hücre proliferasyonuna neden olur ve aterosklerozun tetiğini çeker. Buna ek olarak mekanik etkiyi de unutmamak gerekir. Mekanik faktörler arasında ise damar duvarında yeniden şekillenmeyi aktif olarak etkileyen hemodinamik “makaslama zorlaması (*shear stres*)” başta gelmektedir.

Hipertansiyon ile torasik ve abdominal aort dilatasyonu ve anevrizması arasında da yakın bir ilişki mevcuttur. Hipertansiyon, aort diseksiyonunun ileri yaşla birlikte en önemli risk faktörüdür (67). Ek olarak HT aterosklerozu uyaran etkisiyle PAH için de önemli bir risk faktörü olarak yer alır.

Hipertansiyon ve Beyin

Hipertansiyon iskemik inme ve intraserebral hemoraji için majör bir risk faktörüdür. Hipertansiyona bağlı en önemli serebrovasküler komplikasyon “hemorajik inme” dir. Intraluminal kan basıncı yüksekliğinin direkt etkisi, sekonder endotel fonksiyon bozukluğu, kan-beyin bariyerindeki geçirgenlik artışı, laküner infarktüslerdeki fibrinoid nekroz, hiyalin dejenerasyonu, intraserebral kanama, ve iskemik infarktüse yol açan hızlanmış ateroskleroz temel patofizyolojik mekanizmalar olarak sayılabilir. Karotis aterosklerozu ve geçici iskemik atakta yönelik tanısal değerlendirme ve tedavi, serebrovasküler hastalığın (SVH)

önlenmesinde etkin yaklaşımın ayrılmaz parçasıdır. Ayrıca HT yaşla birlikte kognitif bozukluğun hızlanmasından da sorumludur. Bu nedenle yaşlı hipertansiflerde kognitif bozukluk yönünden tetkik yapılması klinik değerlendirmenin içinde olmalıdır (68).

Hipertansiyon ve Retinopati

Hipertansiyondaki fundus görünümü vazokonstriksiyon, kapiller permeabilite artışına bağlı göllenme ve arterioskleroza bağlıdır. Hipertansiyonda fundusda görülebilen ilk bulgu vazokonstriksiyon sonucunda diffüz arteriolar daralmadır. Normalde 2/3 oranında olan arteriol–venül oranı değişmiştir. Daha sonra görülen fokal arteriolar daralma arteriolar duvarındaki lokalize spazma bağlıdır ve geri döndürülebilir (69). Ciddi HT prekapiller arteriollerin tıkanmasına ve retinada yumuşak eksüdaların oluşmasına neden olur. Hipertansiyona bağlı oluşan anormal vasküler permeabilite retina yüzeyinde hemorajilerin, retina ödeminin ve sert eksüdaların gelişmesinden sorumludur. Özellikle oluşan sert eksüdalar fovea çevresinde radier tarzda yerleşim gösterir (Henle tabakasının anatomik yapısıyla uyumlu olarak). Bu görünüm “maküla yıldızı” olarak adlandırılır. Arterioskleroz damar duvarının kalınlaşmasına neden olur. Bu durum histolojik olarak intimal hiyalinizasyon, medial hipertrofi ve endotelial hiperplazi şeklinde bulgu verir.

“Keith Wagener ve Baker Sınıflaması” na (Tablo 6) göre tarif edilen hipertansif göz dibi değişikliklerinden, günümüz klinik pratiğinde hastaların büyük çoğunluğunun erken dönemde başvurması nedeniyle hemoraji, eksüda, (Grade 3) ve papilödemine (Grade 4) nadiren rastlanmaktadır (36,69).

Tablo 6. Keith Wagener ve Baker sınıflaması

EVRE I	Retina arteriollerinde jeneralize, orta dereceli daralma vardır. Daralma özellikle küçük damarlarda belirgindir.
EVRE II	Evre 1’de görülen yaygın arterioller daralma belirginleşmiştir. Buna ilave olarak damar boyunca lokal daralmalar izlenir ve arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde arterin altındaki venin yön degistirdigi (Salus belirtisi) görülür.
EVRE III	Arterioller bakır tel görünümünü almıştır. Arter-ven çaprazlaşma bölgelerinde altta kalan venin ezildiği (Gunn belirtisi), distaldeki venin genişlediği (Bonnet belirtisi), görülür. Retina yüzeyine yayılmış hemorajiler yumuşak ve sert eksüdalar evre 2 deki görünüme ilave olmuştur.
EVRE IV	Bu evrede retina bulgularına ilave olarak optik diskte belirgin ödem vardır. Arterioller gümüş tel görünümünü almıştır. Sistemik hipertansiyonda koroidde iskemik infarktlar (Elschnig Spot), retinada arterial makroanevrizmalar ve iskemik optik nöropati gelişebilir.

HİPERTANSİYON VE SUBKLİNİK ORGAN HASARI

Subklinik organ hasarı toplam kardiyovasküler riskin önemli bir belirtici olup kardiyovasküler hastalık sürecinde bir ara evredir. Aşağıda hipertansif hastada subklinik organ hasarının nasıl araştırılması gerektiğine dair bir öneri sıralaması sunulmuştur (36,44).

1. Kalp – Sol ventrikül hipertrofisi, “zorlanma” paternleri, iskemi ve aritmileri saptamak için EKG, yüksek kan basınçlı hastalarda bütün rutin değerlendirmelerin bir parçası olmalıdır. Sol ventrikül hipertrofisini daha duyarlı bir şekilde saptamanın yararlı olacağı düşünüldüğünde EKO önerilir. Ekokardiyografiyle geometrik paternler tanımlanabilir; bunlar arasında prognozu en kötü olan, konsantrik hipertrofidir. Diyastolik fonksiyon bozukluğu transmitral Doppler ile değerlendirilebilir.

2. Kan damarları – Vasküler hipertrofi veya asemptomatik aterosklerozun saptanmasında yarar görülürse, karotis arterlerin ultrason incelemesi tavsiye edilir. Geniş arterlerde sertleşme (ileri yaştakilerde izole sistolik HT’ye yol açar) nabız dalga hızıyla ölçülebilir. Daha fazla erişilebilirliği olsa, daha çok tavsiye edilebilirdi. Düşük bir ayak bileği-brakiyal kan basıncı indeksi, ilerlemiş PAH’ nin sinyalini verir.

3. Böbrek – Hipertansiyonla ilişkili böbrek hasarı tanısı, azalmış böbrek işlevi veya idrarda artmış albümin atılımına dayanır. Serum kreatininin düzeyinden glomerüler filtrasyon hızının (MDRD formülü [yaş, cinsiyet, ırk bilgilerini gerektirir]) veya kreatininin kliresinin (Cockcroft-Gault formülü, yine vücut ağırlığını gerektirir) tahmin edilmesi rutin işlem olmalıdır. Tüm hipertansiflerde çubuk testiyle idrarda protein araştırılmalıdır. Çubuk testi negatif hastalarda, spot idrarda düşük derecede albüminüri (mikroalbüminüri) belirlenmeli ve idrarda kreatininin atılımıyla ilişkilendirilmelidir.

4. Fundoskopi – Göz dibi incelemesi yalnızca ağır hipertansiflerde tavsiye edilir. Hafif retinal değişiklikler, genç hastalar dışında, büyük oranda özgül değildir. Kanamalar, eksüdalar ve papilla ödemi yalnızca şiddetli HT’de bulunur ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir.

5. Beyin – Sessiz beyin infarktları, laküner infarktlar, mikrokkanamalar ve beyaz madde lezyonları hipertansiflerde nadir değildir ve manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi ile saptanabilir. Erişilebilirlik ve maliyet unsurları bu tekniklerin her istendiğinde kullanılabilmesine izin vermez. İleri yaştaki hipertansiflerde bilişsel testler, başlangıçtaki beyin kötüleşmesini saptamaya yardımcı olabilir.

KORONER ARTER HASYALIĞI CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistemik HT, dislipidemi, sigara ve DM, KAH için iyi tanımlanmış major risk faktörleridir. Bununla birlikte anjiyografik ateroskleroz için risk faktörleri daha az araştırılmıştır. Ayrıca eski çalışmalarda risk faktörleri farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni küçük hasta gruplarıyla çalışılmış olması ve incelenen risk faktörlerinin farklılığına bağlı olabilir. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri major koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir major koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır.

Koroner Anjiyografi Skorlamaları

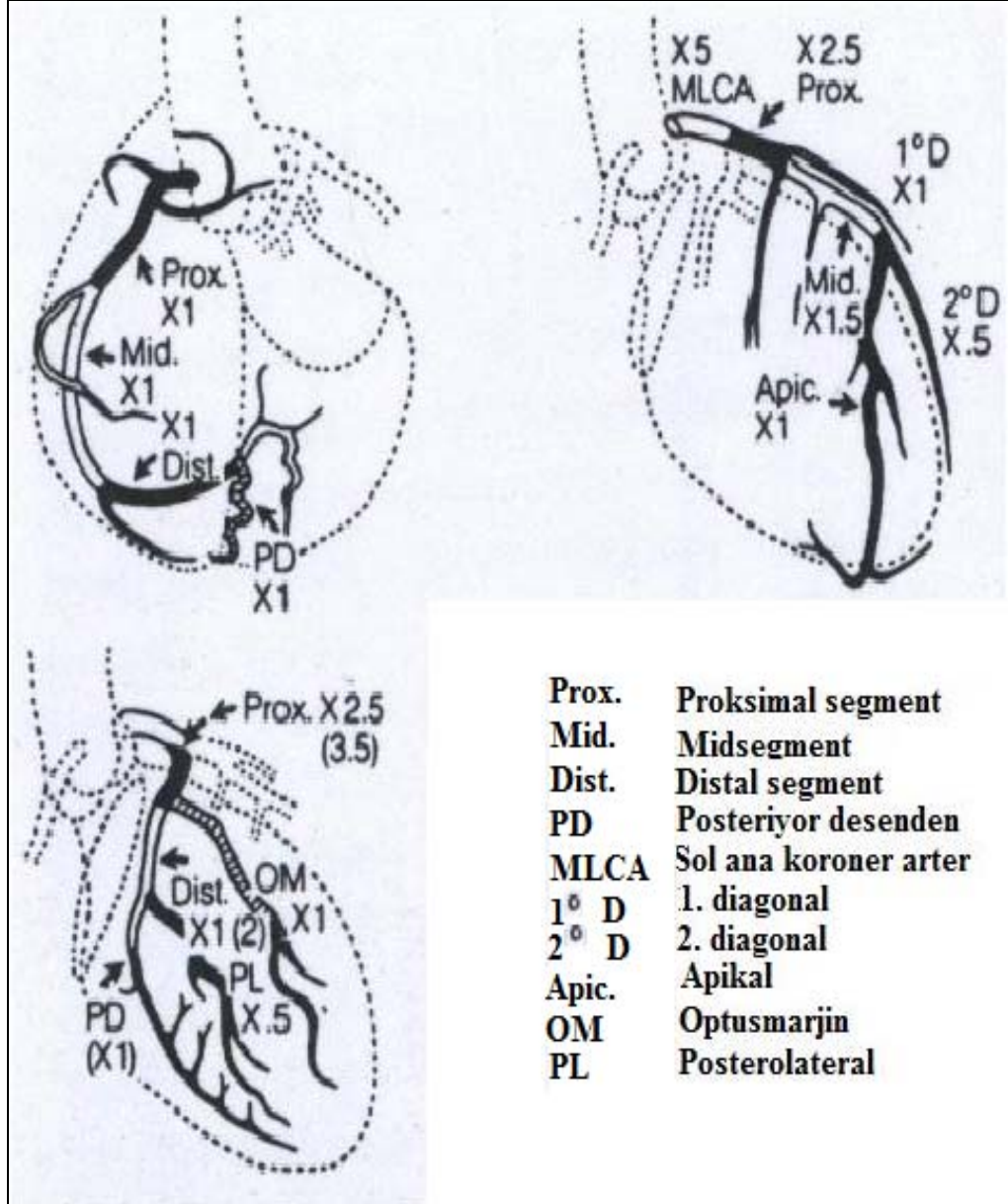
1-Damar skorlaması: Anlamli darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

2-Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır (70). Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan %100 total lezyon için 32 puan verilir (Şekil 4).

Konsantrik plak		Eksantrik plak	
25			1
50			2
75			4
90			8
99			16
100 %			32
Lümen çapında daralma		Skor ciddiyeti	

Şekil 4. Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri

Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 5).



Şekil 5. Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmiştir. Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç her bir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır (71).

Üç tekniğin karşılaştırıldığı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında ilişki saptanmışken, yaygınlık skoru ile daha güçlü ilişki bulunmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akut koroner sendrom ön tanısı ile başvurmuş veya aterosklerotik koroner arter hastalığı araştırmak için KAG önerilmiş, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalarda KAG' deki aterosklerotik hastalığın ciddiyeti ile HTRP ilişkisini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmamız Trakya Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (Ek-1). Tüm olgular çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alındı (Ek-2). Çalışmamız Trakya Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda KAG uygulanan 118 (66 erkek, 52 kadın) hipertansif hastaya uygulandı.

Çalışmaya alınan 3 hastada retinal yan dalcık oklüzyonu olması, 1 hastada psödo-fak saptanması, 3 hastanın kritik kapak hastası çıkması ve 3 hastanın verilerinin eksik olması sebebiyle 108 (62 erkek, 46 kadın) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 34'ü akut koroner sendrom sebebiyle, 74'ü ise elektif olarak KAH araştırmak için KAG yapılan bireyleri içermektedir.

ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Koroner arter hastalığı şüphesi veya ön tanısı ile KAG yapılması için poliklinik ve koroner bakım ünitesinden yönlendirilmiş eski yada yeni HT tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

- a. DM (Tip 1, Tip 2 ve tüm ara tipler) tanısı olan hastalar
- b. Diyabetik retinopatili hastalar

- c. Kardiyojenik şokta başvuran hastalar
- d. Çalışmayı yapan, gözlemleyen yada çalışmanın konusu hakkında bilgisi olabilecek hekimlerin refere ettiği hastalar
- e. Kritik kapak hastalığı olanlar

Akut koroner sendrom veya elektif olarak KAH şüphesiyle KAG işlemi yapılan hastaların KAG' leri değerlendirildi. Değerlendirmede Gensini skoru KAH' nin ciddiyet göstergesi olarak kullanıldı. Her hasta KAG öncesi hipertansif ve aterosklerotik retinopati açısından hastanın kliniği ve öyküsü hakkında bilgi sahibi olmayan bir göz hastalıkları uzmanı tarafından incelendi.

KORONER ANJİYOGRAFI

Selektif KAG Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla uygulandı. (Philips, 30 kare/sn, on 35mm cine film, 7 F kılavuz kateter) Sol ön inen arter (LAD) ile Sirkumflex (Cx) arter en az dört pozda ve Sağ koroner arter (RCA) en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Kılavuz kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilen bir kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler KAH ciddiyet skoru ile yorumlandı. Bu skorlamada daha önce tanımlanan Gensini skoru kullanıldı (70). Koroner arteriyel ağaç segmentler halinde incelendi. Fonksiyonel öneme göre ana koroner 5, distal segmentler 0.5 çarpım faktörü ile lümen çap skorları (0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) çarpıldı. Sonuçta KAH ciddiyetini gösteren toplam Gensini skoru sayısal olarak elde edildi.

GÖZ DİBİ İNCELEMESİ

Tüm hastalara fundus muayenesi için % 1'lik tropikamid damladan, her iki göz alt kapağı hafifçe kaldırılıp alt forniksine 5 dakika aralıklarla 2 kez damlatılıp pupiller dilatasyon sağlandı. Son damlayı takiben 30 dakika içinde 78 diyoptri fundus lensi ve biyomikroskop yardımıyla indirekt oftalmoskopi metoduyla fundus muayenesi yapıldı. Fundus muayenesi sonucunda hastalar HTRP açısından gruplara ayrıldı. Gruplandırma esas olarak fundus bulguları değerlendirilip Keith Wagener ve Baker Sınıflaması kullanılarak 3 grup oluşturuldu. Bunlar HTRP evre 1, evre 2 ve HTRP saptanmayan (Grup 0) hastalar olarak gruplandırıldı. Ek olarak aterosklerotik retinopati (ASRP) sınıflaması da her hasta için benzer bir evreleme

kullanılarak yapıldı. Gerek HTRP gerek ASRP sınıflamasında ileri evreler (evre 3 ve 4) saptanmadığından hasta gruplandırmalarında yer almadı.

EKOKARDİYOĞRAFİK ÖLÇÜMLER

Tüm hastaların transtorasik EKO kayıtları alındı. Akut koroner sendrom hastalarında EKO görüntüleri yatışlarının 48-72 saatleri içinde alındı ve kayıt edildi. Ekokardiyografik inceleme, sol lateral dekübitis pozisyonunda "Vingmed System GE ultrasound, Horten, Norway" EKO cihazı 2.5-3.5 MHz transducer kullanılarak, parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerden yapıldı. Hastalara sırasıyla iki boyutlu EKO, M-mod EKO, PW-CW Doppler, renkli Doppler, PW ve renkli doku Doppler EKO incelemeleri yapıldı.

Kalp boşluklarına ve büyük damarlara ait çap ölçümü ve duvar kalınlığı ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin ve Amerikan Ekokardiyografi Birliği, Avrupa Ekokardiyografi Birliği, Amerikan Kalp Birliği ve Amerikan Kardiyoloji Koleji Ekokardiyografi Komitesi'nin ortak hazırladığı boşluk kantifikasyonu kılavuzuna göre yapıldı (72). Konvansiyonel Doppler ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti Doppler EKO kılavuzuna göre yapıldı (73). Hastaların M-mode EKO inceleme ile diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (İVS), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (PWD), sol ventrikül diyastol sonu çapı (DSC), sol ventrikül sistol sonu çapı (SSÇ) parametreleri ölçüldü. Devereux Formülü kullanılarak hastaların Sol Ventrikül Kitleleri (SVK) hesaplandı. $SVK (gr) = 0.83 \times [(IVS + DSC + PWD)^3 - (DSC)^3] + 0.60$ (Devereux Formülü) (74). Hastaların boy ve kilo farkları nedeniyle Vücut Yüzey Alanları (VYA) ve İndeksleri (VKİ) hesaplanıp, SVK vücut yüzey alanlarına bölünüp SVKI hesaplandı.

$VKİ (kg/m^2) = kilo / (boy)^2$, $VYA (m^2) = (kilo.425 \times boy^{0.725}) \times 0.007184$ (Dubois Formülü) (72,73), $SVKI (g/m^2) = SVK (g) / VYA (m^2)$. Erkeklerde 125 g/m², kadınlarda 110 g/m² sınırının üzerinde bulunan SVKI değerleri LVH bulgusu olarak kabul edildi (75,76).

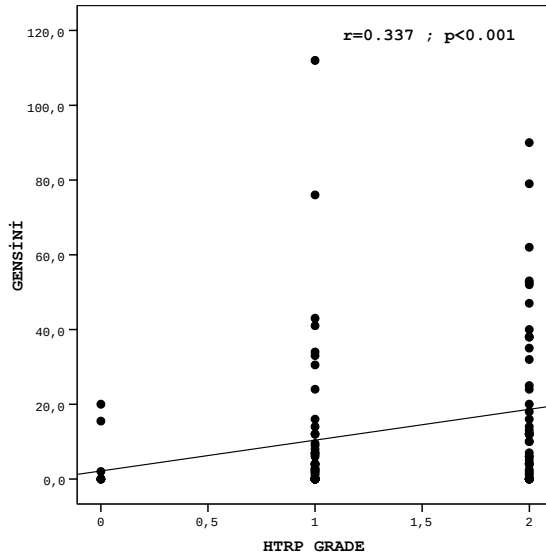
İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 ve Medcalc istatistik programları kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örneklem Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım göstermedikleri için gruplar arası kıyaslamalarda Kruskal Wallis Varyans Analizi (KWVA) kullanıldı. Anlamlı farklılık saptandığında farkın hangi gruplar arasında olduğunu

belirlemede Bonferoni çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Niteliksel verilerde χ^2 testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 108 hasta alındı. 55 hastada (30 erkek, 25 kadın) Grade 1 HTRP, 45 hastada (30 erkek, 15 kadın) Grade 2 HTRP saptandı ve 8 hastada (2 erkek, 6 kadın) HTRP saptanmadı (Grade 0). Grade 1 HTRP grubundaki 55 hastanın ortalama yaşı 59 ± 11 yıl, Grade 2 HTRP grubundaki 45 hastanın ortalama yaşı 61 ± 9 yıl ve Grade 0 HTRP grubundaki 8 hastanın ortalama yaşı ise 54 ± 12 yıl olarak tespit edildi. Gensini skoru ile HTRP arasındaki bu pozitif korelasyon Şekil 6’ da gösterildi.



HTRP: Hipertansif retinopati

Şekil 6. Gensini ve Hipertansif retinopati derecesi arasındaki korelasyon grafiği

Çalışmaya alınan 108 hastanın HTRP derecelerine göre demografik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. Grade 1 HTRP, Grade 2 HTRP ve HTRP saptanmayan (Grade 0) gruplar

arasında yaş, cinsiyet, HT öyküsü, sistolik ve diastolik kan basınçları, sigara kullanımı, KAH aile öyküsü, SVH öyküsü, PAH öyküsü, VKI, TG, HDL-K, Açlık kan şekeri (AKŞ), Hemoglobin (HGB) ve PLT düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasında kollateral varlığı (n:9, %8,3) ve rentrop akım derecesine yönelik yapılan karşılaştırmada kollaterale sahip hasta sayısı az olduğundan ve gruplara dağıtıldığında bir grupta vaka sayısı yetersiz hale geldiğinden (n<5) yorumlanamadı.

Gruplar arasında kreatininin kan düzeyi, total kolesterol, LDL-K düzeyleri ile Gensini skorları arasında anlamlı farklılıklar saptandı (Tablo 7).

Tablo 7. Hipertansif retinopati derecesine göre hastaların demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri

Değişken	HTRP G0 n=8	HTRP G1 n=55	HTRP G2 n=45	P #
Yaş (yıl)	54 ± 12	59 ± 11	61 ± 9	A.D*
Cinsiyet(E/K)	2/6	30/25	30/15	A.D**
HT öyküsü (%)	4 (50)	41 (74,5)	39 (86,7)	A.D**
HT süresi	2,2 ± 3,1	6,1 ± 6,8	5,5 ± 5,8	A.D*
SKB (mmHg)	122,5 ± 20,3	121,5 ± 15,7	123,7 ± 21,2	A.D*
DKB (mmHg)	73,8 ± 10,9	75 ± 11,3	75,4 ± 12,1	A.D*
Sigara (%)	3 (37,5)	21 (38,2)	16 (35,6)	A.D**
KAH aile öyküsü (%)	2 (25)	10 (18,2)	9 (20)	A.D**
SVH öyküsü(%)	0 (0)	4 (7,3)	3 (6,7)	A.D**
PAH öyküsü(%)	2 (25)	11 (20)	8 (17,8)	A.D**
VKI (kg/m2)	30,7 ± 5,6	29,9 ± 4,1	29,2 ± 4,7	A.D*
Serum Kreatinini	0,68±0,13***	0,88 ± 0,24***	0,9 ± 0,28***	0,034*
TG	126 ± 36	140 ± 132	129 ± 60	A.D*
Total Kolesterol	214 ± 39 ⁺	200 ± 52 ⁺	178 ± 35 ⁺	0,036*
HDL-K	45,3 ± 13	36,4 ± 9	35,1 ± 9	A.D*
LDL-K	134 ± 34 ⁺⁺	133 ± 36 ⁺⁺	115 ± 30 ⁺⁺	0,045*
AKŞ	102 ± 8,7	97 ± 10,3	98 ± 11,9	A.D*
HGB	13,4 ± 1,4	13,7 ± 1,6	16,9 ± 1,8	A.D*
Gensini skoru	4,7 ± 8,2 ⁺⁺⁺	9,7 ± 20 ⁺⁺⁺	19 ± 22,6 ⁺⁺⁺	0,002*
Nonkritik KAH(%)	6 (75)	34 (61,8)	13 (28,9)	A.D**
Damar sayısı				
Tek (%)	1 (12,5)	11 (20)	19 (42,2)	
İki (%)	1 (12,5)	9 (16,4)	8 (17,8)	A.D**
Çok(%)	0 (0)	1 (1,8)	5 (11,1)	
Kollateral varlığı(%)	0 (0)	3 (5,5)	6 (13,3)	A.D**
Rentrop akım				
1(%)	0 (0)	0 (0)	2 (4,4)	
2(%)	0 (0)	2 (3,6)	2 (4,4)	A.D**
3(%)	0 (0)	1 (1,8)	2 (4,4)	

HT: Hipertansiyon; **SKB:** Sistolik Kan Basıncı; **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı; **KAH:** Koroner Arter Hastalığı; **SVH:** Serebrovasküler Hastalık; **PAH:** Periferik Arter Hastalığı; **VKI:** Vücut Kitle İndeksi; **TG:** Trigliserid **HDL-K:** Yüksek Dansiteli Lipoprotein; **LDL-K:** Düşük Dansiteli Lipoprotein; **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri; **HGB:** Hemogloblin; **A.D:** Anlamlı Değil. Veriler ortalama±standart sapma ya da sayı (%) biçiminde gösterildi. Post hoc analiz; Bonforoni testi.

*: Kruskall Wallis Varyans analizi (KWVA), **: Pearson χ^2 analizi, #: p<0.05 düzeyinde anlamlı.

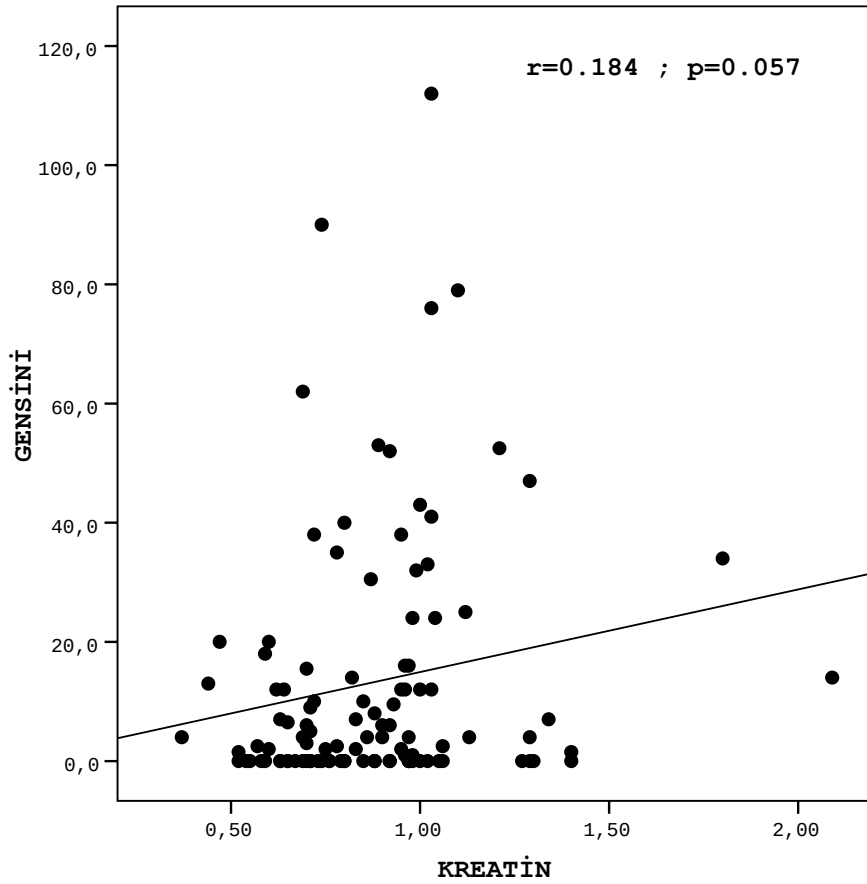
***: $X^2=6.767$ p=0.034; Grade 0 ile Grade 1 arasında p<0.05; Grade 0 ile Grade 2 arasında p<0.05.

+: $X^2=6.647$ p=0.036; Grade 1 ile Grade 2 arasında p<0.05.

++: $X^2=6.211$ p=0.045; Grade 1 ile Grade 2 arasında p<0.05.

+++ : $X^2=12.236$ p=0.002; Grade 1 ile Grade 2 arasında p<0.05, Grade 0 ile Grade 2 arasında p<0.05.

Hipertansif retinopati derecesi arttıkça Gensini skorunda arttığı tespit edildi ($p=0,002$). Yine HTRP derecesi arttıkça kreatininin düzeyi de artmaktaydı ($p=0,034$). Kreatininin artışı ve Gensini skoru arasında zayıf bir korelasyon saptandı, bu da Şekil 7’de gösterildi. Gensini skoru üzerine HTRP ve kreatininin etkisi regresyon analizi ile incelendiğinde anlamlı bir regresyon denklemi elde ettik ($p=0,012$). Bu denklem; $\{\text{Gensini Skoru}=7,5 \times (\text{HTRP Grade}) + 11,1 \times (\text{Kreatinin}) - 6,6\}$ idi.



Şekil 7. Gensini ve kreatinin değerleri arasındaki korelasyon grafiği

Hastalar ayrıca ASRP derecelerine göre de sınıflandırıldı. 54 hastada (31 erkek, 23 kadın) Grade 1 ASRP, 44 hastada (25 erkek, 19 kadın) Grade 2 ASRP saptandı ve 10 hastada (6 erkek, 4 kadın) ASRP saptanmadı (Grade 0). Grade 1 ASRP grubundaki 54 hastanın ortalama yaşı 60 ± 11 yıl, Grade 2 ASRP grubundaki 44 hastanın ortalama yaşı 60 ± 10 yıl ve ASRP saptanmayan (Grade 0) gruptaki 10 hastanın ortalama yaşı ise 54 ± 8 yıl olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan 108 hastanın ASRP derecelerine göre demografik özellikleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Aterosklerotik retinopati derecesine göre hastaların demografik, klinik ve anjiyografik özellikleri

Değişken	ASRP G0 n=10	ASRP G1 n=54	ASRP G2 n=44	P #
Yaş (yıl)	54 ± 8	60 ± 11	60 ± 10	A.D*
Cinsiyet(E/K)	6/4	31/23	25/19	A.D**
HT öyküsü(%)	6 (60)	38 (70,4)	40 (90,9)	A.D**
HT süresi	3,4 ± 3,6	5,3 ± 6,4	6,5 ± 6,5	A.D*
SKB (mmHg)	121,5 ± 15,8	120,7 ± 16,1	125,1 ± 21,5	A.D*
DKB (mmHg)	76,5 ± 12,7	74,5 ± 10,7	75,5 ± 12,4	A.D*
Sigara (%)	3 (30)	23 (42,6)	14 (31,8)	A.D**
KAH aile öyküsü(%)	3 (30)	11 (20,4)	7 (15,9)	A.D**
SVH öyküsü(%)	1 (10)	2 (3,7)	4 (9,1)	A.D**
PAH öyküsü(%)	2 (20)	10 (18,5)	9 (20,5)	A.D**
VKI (kg/m ²)	30,3 ± 4,9	29,55 ± 4,5	29,7 ± 4,7	A.D*
Serum Kreatinini	0,82 ± 0,18	0,86 ± 0,27	0,89 ± 0,26	A.D*
TG	174 ± 292	131 ± 55	130 ± 63	A.D*
Total Kolesterol	191 ± 77	199 ± 42	184 ± 41	A.D*
HDL-K	37 ± 7,5	36 ± 9,4	35,5 ± 10	A.D*
LDL-K	115 ± 37	133 ± 35	119 ± 31	A.D*
AKŞ	95 ± 11,6	99 ± 10,5	96 ± 11,3	A.D*
HGB	13,3 ± 1,37	16,4 ± 1,8	13,78 ± 1,8	A.D*
Gensini skoru	8,25 ± 23,9***	10,8 ± 17,8***	17,3 ± 23,75***	0,033*
Nonkritik KAH (%)	9 (90)	27 (50)	17 (38,6)	A.D**
Damar sayısı				
Tek (%)	0 (0)	14 (25,9)	17 (38,6)	
İki (%)	1 (10)	12 (22,2)	5 (11,4)	A.D**
Çok(%)	0 (0)	1 (1,9)	5 (11,4)	
Kollateral varlığı (%)	1 (10)	2 (3,7)	6 (13,6)	A.D**
Rentrop akım				
1(%)	0 (0)	1 (1,9)	1 (2,3)	
2(%)	0 (0)	0 (0)	4 (9,1)	A.D**
3(%)	1 (10)	1 (1,9)	1(2,3)	

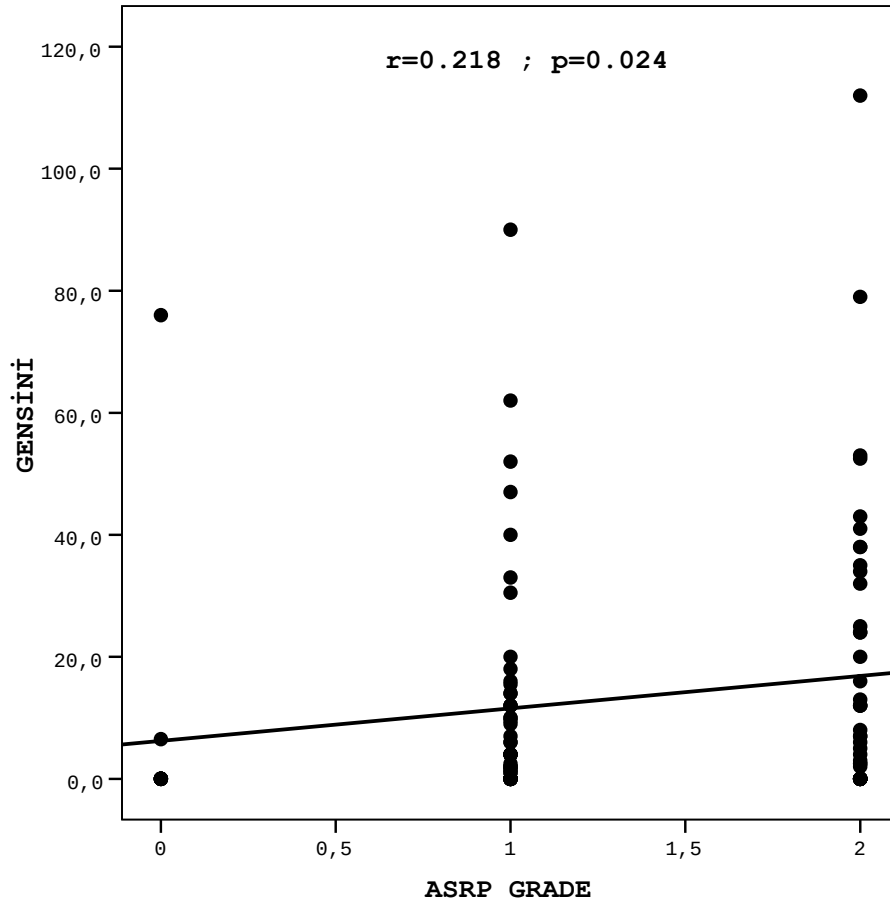
ASRP: Aterosklerotik retinopati, HT: Hipertansiyon; SKB: Sistolik Kan Basıncı; DKB: Diyastolik Kan Basıncı; KAH: Koroner Arter Hastalığı; SVH: Serebrovasküler Hastalık; PAH: Periferik Arter Hastalığı; VKI: Vücut Kitle İndeksi; TG: Trigliserid HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein; LDL-K: Düşük Dansiteli Lipoprotein; AKŞ: Açlık Kan Şekeri; HGB: Hemogloblin, A.D: Anlamlı Değil. Veriler ortalama±standart sapma ya da sayı (%) biçiminde gösterildi.

*: Kruskal Wallis Varyans analizi (KWVA), **: Pearson χ^2 analizi, #: p<0.05 düzeyinde anlamlı.

***: $X^2=6.824$ p=0.033; Grade 0 ile Grade 2 arasında p<0.05.

İstatistiksel fark varlığında Bonforoni post hoc analizi kullanıldı.

Grade 1 ASRP, Grade 2 ASRP ve ASRP saptanmayan (Grade 0) gruplar arasında yaş, cinsiyet, HT öyküsü, sistolik ve diastolik kan basınçları, sigara kullanımı, KAH aile öyküsü, SVH öyküsü, PAH öyküsü, Kreatinin, VKI, TG, Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, AKŞ, HGB ve PLT kan düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak Gensini skorları açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,033$). Aterosklerotik retinopati derecesi arttıkça Gensini skorunda arttığı tespit edildi. Gensini skoru ile ASRP arasındaki bu pozitif korelasyon Şekil 8’ de gösterildi.



ASRP: Aterosklerotik retinopati

Şekil 8. Gensini ve aterosklerotik retinopati derecesi arasındaki korelasyon grafiği

Hipertansif retinopati derecelerine göre gruplandırılan hastaların EKO ölçümleri Tablo 9’da gösterildi. Gruplar arasında LA, LVDSÇ, LVEF, DD derecesi, Deselerasyon Zamanı (DZ) ve SVKI açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Grade 2 HTRP grubunda İVS ve PW kalınlıkları daha fazlaydı ($p<0,05$).

Tablo 9. Hipertansif retinopati derecesine göre ekokardiyografik parametreler

Değişken	HTRP G0 n=8	HTRP G1 n=55	HTRP G2 n=45	P #
LA (mm)	38 ± 4,6	40,1 ± 4,5	41,2 ± 5,1	A.D*
LVDSÇ (mm)	47,4 ± 3,9	49 ± 4,8	49,5 ± 4,9	A.D*
LVEF (%)	64 ± 7,7	61,5 ± 9,5	60,1 ± 8,4	A.D*
İVS	10,8 ± 1,9***	11 ± 2***	11,8 ± 1,7***	0,025*
PW	10,9 ± 2,9 ⁺	9,9 ± 1,5 ⁺	10,8 ± 1,5 ⁺	0,023*
DD				
Yok (%)	3 (37,5)	14 (25,5)	5 (11,1)	A.D**
Tip 1 (%)	2 (25)	36 (65,5)	33 (73,3)	
Tip 2 (%)	3 (37,5)	5 (9,1)	7 (15,6)	
E	0,82 ± 0,14	0,74 ± 0,19	0,7 ± 0,2	A.D*
A	0,69 ± 0,15	0,80 ± 0,2	0,79 ± 0,21	A.D*
DZ (msn)	236,6 ± 60,1	259,2 ± 66,3	260 ± 65,2	A.D*
SVKI (gr/m²)	103,1 ± 24,28	106,5 ± 24,2	116,5 ± 26,5	A.D*

HTRP: Hipertansif retinopati, **LA:** Sol Atriyum; **LVDSÇ:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap; **LVEF:** Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; **İVS:** İnterventriküler septum; **PW:** Sol ventrikül arka duvarı; **DD:** Diastolik disfonksiyon; **E:** Mitral iç akım erken doluş dalgası; **A :** Mitral iç akım geç doluş dalgası ; **DZ:** Deselerasyon Zamanı; **SVKI:** Sol Ventrikül Kitle İndeksi, **A.D:** Anlamlı Değil. Veriler ortalama±standart sapma ya da sayı (%) biçiminde gösterildi.

*: Kruskal Wallis Varyans analizi (KWVA), **: Pearson χ^2 analizi, #: p<0.05 düzeyinde anlamlı.

***: $X^2=7.368$ p=0.025; Grade 1 ile Grade 2 arasında p<0.05.

⁺: $X^2=7.524$ p=0.023; Grade 1 ile Grade 2 arasında p<0.05.

İstatistiksel fark varlığında Bonforoni post hoc analizi kullanıldı.

Aterosklerotik retinopati derecelerine göre gruplandırılan hastaların EKO ölçümleri Tablo 10'da gösterildi. Gruplar arasında LA, LVDSÇ, LVEF, DD derecesi, İVS, PW, DZ ve SVKI açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 10. Aterosklerotik retinopati derecesine göre ekokardiyografik parametreler

Değişken	ASRP G0 n=10	ASRP G1 n=54	ASRP G2 n=44	P [#]
LA (mm)	38,8 ± 4	39,6 ± 4,3	41,7 ± 5,2	A.D [*]
LVDSÇ (mm)	50 ± 5,7	48,7 ± 4,5	49,2 ± 5	A.D [*]
LVEF (%)	63 ± 7,8	62,1 ± 7,9	59,2 ± 10	A.D [*]
İVS	10,7 ± 1,6	11,2 ± 1,5	11,6 ± 2,3	A.D [*]
PW	10,3 ± 2,6	10,2 ± 1,5	10,6 ± 1,7	A.D [*]
DD Yok (%) Tip 1 (%) Tip 2 (%)	3 (30) 4 (40) 3 (30)	12 (22,2) 35 (64,8) 7 (13)	7 (15,9) 32 (72,7) 5 (11,4)	A.D ^{**}
E	0,77 ± 0,17	0,74 ± 0,2	0,70 ± 0,19	A.D [*]
A	0,73 ± 0,17	0,79 ± 0,2	0,81 ± 0,21	A.D [*]
DZ (msn)	241,5 ± 39,1	258,8 ± 63,8	260,8 ± 71,7	A.D [*]
SVKI (gr/m ²)	102,8 ± 26,2	107,7 ± 21,6	115,51 ± 29,1	A.D [*]

ASRP: Aterosklerotik retinopati, LA: Sol Atriyum; LVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap; LVEF: Sol ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu; İVS: İnterventriküler septum; PW: Sol ventrikül arka duvarı; DD: Diastolik disfonksiyon; E: Mitral iç akım erken doluş dalgası; A : Mitral iç akım geç doluş dalgası ; DZ: Deselerasyon Zamanı; SVKI: Sol Ventrikül Kitle İndeksi, A.D: Anlamlı Değil. Veriler ortalama±standart sapma ya da sayı (%) biçiminde gösterildi.

Kruskall Wallis Varyans analizi (KWVA), **: Pearson χ^2 analizi, #: p<0.05 düzeyinde anlamlı.

TARTIŞMA

Keith ve ark. (76) 1939'da giderek şiddetlenen retinopati ile KAH arasında giderek artan bir ilişki olabileceğini bildirdiler. Sonrasında yapılan birçok çalışmada retinopati belirteçlerinin, hipertansif bireylerde mortalite artışı için bir risk göstergesi olduğu saptandı (77-79). Kan basıncı artışının yarattığı subklinik organ hasarları son kılavuzlarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirleyici faktörleri arasında önemli göstergeler olarak belirtilmiştir (36). Subklinik organ hasarının göstergelerinden biride HTRP olup kılavuzlarda özellikle ileri evre (Grade 3-4) HTRP bulgularının subklinik organ hasarı göstergesi olabileceği vurgulanmaktadır (36,80,81).

Retinal mikrovasküler patolojik değişikliklerin artmış kan basıncıyla ilişkisi geniş gruplarda yapılmış önceki çalışmalarla net bir şekilde saptanmıştı (82-86). Retinopati varlığının diyabetik hastalarda da KAH risk göstergesi olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (87,88). Örnek olarak Norgaz ve ark. (3) 69 normotansif Tip 2 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; KAH ciddiyet göstergesi olarak Gensini skoru kullanılmış, diyabetik retinopatinin Gensini skoru ile ilişkili olabileceğini saptamışlardı. Bizim çalışmamızda diyabeti olmayan hipertansif hastalarda göz dibi bulgularının KAH ciddiyeti ile ilişkisi araştırıldı. Amacımız, "Kan basıncı ölçümünün ötesinde HTRP bulguları KAH ciddiyetini yansıtan bir risk belirteci olabilir miydi?" sorusunu yanıtlamaktı. Çalışmamızda AKS sebebiyle ya da elektif olarak KAG önerilen hastalarda göz hastalıkları uzmanının yaptığı indirekt oftalmoskopi ile elde edilen retinopati bulgularını, KAG ile elde edilen Gensini skoru (KAH'nin ciddiyet göstergesi) ile karşılaştırdık. Hipertansif retinopati derecesi arttıkça Gensini skorunun arttığını saptadık.

Son hipertansiyon kılavuzunda ileri evre (Grade 3-4) HTRP bulgularının subklinik organ hasarı göstergesi olduğu belirtilmekle birlikte bizim bulgularımız hafif derecede retinal lezyonların varlığının da (Grade 1 ve 2 HTRP) KAH ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan Beaver Dam Eye Study (83), Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study (86), Blue Mountains Eye Study (89) ve Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) (90) gibi çalışmalarda göz dibi bulgularının hipertansiyon ve diğer komorbiditelerle ilişkisi ortaya konmuştur. Mikroanevrizmalar, kanama, sert eksüda, ve izole pamuk atılmış manzarası (cotton-wool spots) gibi ilerlemiş HTRP bulguları KAH, konjesif kalp yetersizliği, subklinik SVH ve kardiyovasküler mortalite için; kan basıncı ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız ve güçlü bir risk faktörüdür (89,91). Buna karşılık arteriyo-venöz çentiklenme, fokal arteriyoller daralma gibi hafif HTRP bulguları sistemik vasküler hastalıklar ve kardiyovasküler mortalite ile daha az ilişki içerisinde (89,91). Hafif HTRP gelecekteki kardiyovasküler olaylar için düşük derecede prognostik öneme sahiptir ve hipertansif son organ hasarı için günümüz prospektif çalışmaları yeterli gözükmemektedir. Belki de hipertansif vasküler hasarın daha erken ve daha net saptanmasını sağlayacak yeni yöntemler HTRP' nin erken evrede tanınmasına yardımcı olarak hafif retinopati bulgularının prognostik önemini arttırabilir (92).

Hipertansiyonun yarattığı arteriyel hasarın bir sonucu olan retinopati, koroner sirkülasyondaki mikrovasküler hasarla eşzamanlı oluşabilir. Duncan ve ark. (93)' nın 560 hipertansif, hiperlipidemik orta yaşlı erkek hasta üzerinde yapmış olduğu kohort çalışmasında, düşük dereceli HTRP bulgularının da kardiyovasküler hastalıkların morbidite ve mortalite göstergesi olabileceği belirtilmiştir. Bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını dolaylı olarak desteklemektedir.

Bunlarla beraber günümüz literatüründe KAH yaygınlığı ve mortalitesiyle retinopati arasındaki ilişki açısından sınırlı ve tutarsız bilgiler mevcuttur (94). National Health Examination Survey (NHES) çalışmasından elde edilen verilere göre 35-54 yaş arası erkeklerde HT, DM ve kolesterol düzeyleri arasındaki farklılıklara bakıldıktan sonra, retinal değişikliklerin KAH için 4 kat artmış risk, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise 6 kat artmış risk göstermektedir (95). Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial (LRC-CPPT) çalışmasında ise HTRP/ASRP'nin kan basıncı ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH risk faktörü olduğu belirtilmiştir (96). Michelson ve ark. (97)' nın çalışmasında, DM ve HT olmayan KAG yapılmış hastalarda retinal lezyonların KAH varlığı ve şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızın diğer alt grup analizi olan ASRP varlığı ile Gensini

skoru artışı bulgumuz HTRP bulguları dışındaki retinal değişikliklerinde KAH yaygınlığını gösterme de değerli olduğunu göstermektedir (Şekil 8).

Retinal değişiklikler HT dışında DM ve diğer aterosklerotik risk faktörleri ile de oluşabilmektedir. Bu risk faktörleri aracılığıyla oluşabilen ASRP'nin toplumdaki sıklığı oksidatif stresin tetiklediği inflamatuvar reaksiyon ile de artmaktadır (98). Tedeschi-Reiner ve ark. (99)'nın yaptığı çalışmada; 109 normotansif (kan basıncı<140/90 mmHg) ve öncesinde KAH öyküsü/tanısı olmayan hastanın KAG ile Gensini skorları hesaplanıp, ASRP ile KAH arasındaki ilişki araştırılmıştır. Aterosklerotik retinopatinin ilk evreleri (grade 1 ve 2) HTRP grade 1 ve grade 2 ile benzerlik gösterdiğinden; çalışmadan hipertansif hastalar dışlanmıştır. Bu çalışmanın sonunda da Gensini skoru arttıkça ASRP derecesinde arttığı saptandı.

The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) çalışmasında hastaların göz dibi bulguları retinal fotoğraflama yöntemi incelenmiş, kronik böbrek hastalığı ile kreatininin seviyesindeki artışın, retinopati bulgularıyla ilişkili olduğu ve bunların kardiyovasküler mortalite için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır (100). Kwon ve ark. (101)'nin yaptığı çalışmada ise HTRP'nin sessiz beyin infarktları için artmış risk göstergesi olduğu bulundu. Sonuç olarak HT'nun yarattığı mikrovasküler hasarın renovasküler, serebrovasküler ve kardiyovasküler etkilerinin eş zamanlı olduğu ve HTRP'nin bu klinik durumların hepsi için bir risk göstergesi olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızın bulguları da bu saptamaları desteklemektedir. Çalışmamızda HTRP derecesi arttıkça kreatininin düzeyinin artması subklinik organ tutulumunun birlikte seyrettiğini bize göstermektedir. Çalışmamızdan HTRP ve kreatininin düzeyleri üzerine uyguladığımız regresyon analizi ile elde ettiğimiz regresyon denklemi {Gensini Skoru=7,5×(HTRP Grade) + 11,1×(Kreatinin) – 6,6}; KAH ciddiyetini göstermede yardımcı bir yol olabilir. Şimdiye kadar subklinik organ hasarının birlikteliğini oransal olarak gösteren başka bir çalışmaya rastlamadık. Ancak bu denklemin geçerlilik ve faydalığı kapsamlı klinik çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir. Yine subklinik organ hasarının birlikteliğini gösteren bir bulgu olarak IVS ve PW değerleri ile HTRP derecesi arasında pozitif bir ilişki saptadık. Hipertansif son organ hasarlarından biri olan LVH ve retinopati bulgularının birlikteliği daha önce yapılan çalışmalarda saptanmıştı (102,103).

Bizim çalışmamızda hasta popülasyonun randomize olarak seçilmemesi, hasta sayısının gruplarda dengeli olmaması ve hasta sayısının azlığı, hiperlipidemik hastaların çalışmaya alınması ve diğer risk faktörlerinin (lipid seviyesi, sigara kullanımı vb.) varlığı çalışmanın sınırlayıcıları olabilir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı yönü etik nedenlerle kontrol grubunun olmamasıdır. Ayrıca göz dibi incelemesinde retinal fotoğraflama (104,105)

gibi daha objektif bir yaklaşımın kullanılmaması ve KAH ciddiyetini belirtmek için tek bir skarlama sisteminin (3,70,71,106) kullanılması çalışmanın sınırlayıcıları arasında değerdendirilebilir.

Sonuç olarak hafif-orta derecede HTRP varlığı da KAH varlığı için risk göstergesidir. Hipertansif retinopati derecesi arttıkça KAH yaygınlığı da artmaktadır. Retinal fotoğraflama gibi objektif metodlar da kullandığından günümüz klinik pratiğinde göz dibi değerdendirmesi KAH klinik ve yaygınlığı hakkında dolaylı bilgi sağlayabilir (102,103). Göz dibi değerdendirmesi KAH risk sınıflaması için klinik pratiğe basit, kolay uygulanabilen ve maliyeti düşük bir katkı sağlamaktadır.

SONUÇLAR

Hipertansiyon öyküsü olan bireylerde HTRP ile anjiyografik KAH ciddiyeti arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Sonuç olarak;

1. Hipertansif retinopati derecesi arttıkça Gensini skorunun da arttığı saptandı.
2. Hafif HTRP (grade 1 ve 2) bulgularının da KAH ciddiyetini göstermede faydalı olabileceği saptandı.
3. Ekokardiyografik parametrelerden IVS ve PW'nin HTRP derecesi arttıkça arttığı saptandı.
4. Hipertansif subklinik organ hasarlarının birlikte ilerlediği ve kreatininin ile HTRP arasında bir regresyon denklemi $\{Gensini\ Skoru = 7,5 \times (HTRP\ Grade) + 11,1 \times (Kreatinin) - 6,6\}$ olduğu saptandı.
5. Aterosklerotik retinopati derecesi arttıkça Gensini skorunda arttığı saptandı.

ÖZET

Hipertansiyon yalnızca koroner arterleri değil bütün arteryel sistemi hasarlayabilen klinik bir durumdur. Hipertansiyonun sebep olduğu son organ hasarlarından biri de hipertansif retinopatidir.

Çalışmamıza hipertansiyon öyküsü olup diyabeti olmayan 108 hasta aldık. Koroner arter hastalığı ciddiyet göstergesi olarak gensini skorunun hipertansif retinopati ile ilişkisini araştırdık. Her hasta koroner anjiyografi öncesi hastaların klinik durumu hakkında bilgi sahibi olmayan bir göz hastalıkları uzmanınca indirekt oftalmoskopik yöntemle değerlendirildi. Hastaların 55' inde Grade 1 hipertansif retinopati, 45' inde Grade 2 hipertansif retinopati saptandı ve 8 hastada hipertansif retinopati saptanmadı (Grade 0). Hastaların ortalama yaşı Grade 1 grubunda 59 ± 11 yıl, Grade 2 grubunda 61 ± 9 yıl ve Grade 0 grubunda ise 54 ± 12 yıl olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon öyküsü, sistolik ve diastolik kan basınçları, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı aile öyküsü, serebrovasküler hastalık öyküsü, periferik arter hastalığı öyküsü, vücut kitle indexi, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein, açlık kan şekeri, hemoglobin ve platelet düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Hipertansif/aterosklerotik retinopati derecesi arttıkça gensini skorunun da arttığı saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.033$). Kan kreatinini ($r=0.184$, $p=0.057$), septum ($r=0.142$, $p=0.025$)-arka duvar ($r=0.875$, $p=0.023$) kalınlıkları artışının hipertansif retinopati derecesiyle pozitif bir ilişkiye sahip olduğunu gördük.

Hafif retinopati bulgularının da (Grade 1 ve 2) koroner arter hastalığı ciddiyetini yansıtabileceğini saptadık. Hipertansif retinopati ve kreatininin düzeyleri üzerine

uyguladığımız regresyon analizi ile bir regresyon denklemi elde ettik. {Gensini Skoru= $7,5 \times (\text{Hipertansif Retinopati Grade}) + 11,1 \times (\text{Kreatinin}) - 6,6$ }.

Sonuç olarak; subklinik organ hasarları birlikte ilerlemektedir ve hipertansif retinopati koroner arter hastalığı risk sınıflaması için klinik pratiğe basit, kolay uygulanabilen ve maliyeti düşük bir katkı sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipertansif retinopati, koroner arter hastalığı, gensini skoru, subklinik organ hasarı

THE RELATIONSHIP BETWEEN CORONARY ARTERY DISEASE AND HYPERTENSIVE RETINOPATHY

SUMMARY

Hypertension is a clinical condition that not only damage the coronary arteries. The whole arterial system can affect. Hypertensive retinopathy is one of end-organ damage caused by hypertension.

We received 108 patients in our study who has non-diabetic hypertension disease. Gensini score as an indicator of severity of coronary artery disease, we investigated the relationship between hypertensive retinopathy. All patient were evaluated by ophtalmologist who knowledge about the clinical status of patients with indirect ophthalmoscopic methods before coronary angiography. Grade 1 hypertensive retinopathy in 55 patients, 45 patients had grade 2 hypertensive retinopathy and there is no hypertensive retinopathy evidence (grade 0) in 8 patients. The mean age were found in the Grade 1 group 59 ± 11 years, in the Grade 2 group 61 ± 9 years and in the Grade 0 group 54 ± 12 years. There was no significant difference between the groups in age, gender, history of hypertension, systolic and diastolic blood pressure, smoking, family history of coronary artery disease, history of cerebrovascular disease, peripheral artery disease history and body mass index, triglycerides, high density lipoprotein, fasting blood glucose, hemoglobin and platelet levels. While degree of Hypertensive/atherosclerotic retinopathy was increased also Gensini score was elevated. (respectively $p=0.002$, $p=0.033$). We found a positive correlation with blood creatinine ($r=0.184$, $p=0.057$) and septal ($r=0.142$, $p=0.025$)- posterior wall ($r=0.875$, $p=0.023$)

thickness in hypertensive retinopathy ($p<0.05$). Also found that mild retinopathy signs (Grade 1 and 2) may reflect the severity of coronary artery disease. Regression analysis was performed on hypertensive retinopathy and creatinine levels and we obtained a regression equation. $\{ \text{Gensini Score} = 7,5 \times (\text{Hypertensive Retinopathy Grade}) + 11,1 \times (\text{Creatinin}) - 6,6 \}$.

As a result; the effects of subclinical organ damage consists in the same process and hypertensive retinopathy contribution to clinical practice for risk stratification in coronary artery disease, simple, easily applicable and cost-effective.

Key words: Hypertensive retinopathy, coronary artery disease, Gensini score, subclinical organ damage

KAYNAKLAR

1. Tuncer İ. Böbrek ve toplayıcı sistem. Çevikbaş U (Editör). Temel patoloji'de. 5. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevler Ltd; 1995.s.437-71.
2. Koç M. Hipertansiyonun koroner aterosklerotik sekeli. Yıldız A, Akkaya V (Editörler). Hipertansiyon'da. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2006. s.237-50.
3. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Guveli A, Aksoy S, Ozer O et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Int Heart J 2005;46:639-46.
4. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1436-42.
5. World Health Organization The world health report 2006: working together for health; Report of WHO consultation. Geneva: World Health Organization 2006.
6. Braunwald E, Bonow RO, Libby P, Zipes DP. Braunwald' s Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine 7th ed. 2008.
7. Cooper R, Cutler J, Desvigne-Nickens P, Fortmann SP, Friedman L, Havlik R et al. Trends and disparities in coronary heart disease, stroke, and other cardiovascular diseases in the United States: findings of the national conference on cardiovascular disease prevention. Circulation 2000;102:3137-47. Medicine 2007; 5. Edition, p.1-20.
8. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, Soydan İ, Can G, Erginel N ve ark. TEKHARF. Türk Halkının Kalp Sağlığı, Gizmine Çözüm Evrensel Tıbbı Katkı 2007.
9. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd; 2000:282-10.
10. E.J Topol (Çeviri: Ö. Kozan). Textbook of Cardiovascular Medicine 3. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2008:3-1.

11. Imren Y, Sinci V. Histopathologic analysis of internal thoracic artery in patients with chronic renal failure. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2005;25:795-9.
12. Sons HJ, Godehard E, Kunert J, Losse B, Bricks W. Internal thoracic artery: Prevalence of atherosclerotic changes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:1192-5.
13. Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation* 1999;100 Suppl II:II139-44.
14. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-402.
15. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1652-9.
16. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340:115-26.
17. Stroes ESG, Koomans HA, deBruin TWA, Rabelink TJ. Vascular function in the forearm of hypercholesterolaemic patients on and off lipid-lowering medication. *Lancet* 1995;346:467.
18. Heitzer T, Krohn K, Albers S, Meinertz T. Tetrahydrobiopterin improves endothelium dependent vasodilation by increasing nitric oxide activity in patients with Type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:1435-8.
19. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation* 1996;94:6-9.
20. Panza JA, García CE, Kilcoyne CM, Quyyumi A, Cannon RO III. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension: evidence that nitric oxide abnormality is not localized to a single signal transduction pathway. *Circulation* 1995;91:1732-8.
21. Gimbrone (Jr), MA. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999;155:1-5.
22. Lucas AD, Greaves DR. Atherosclerosis: role of chemokines and macrophages. *Expert Rev Mol Med* 2001;3:1-18.
23. Boring L, Gosling J, Chensue SW, Kunkel SL, Farese RV, Broxmeyer HE et al. Impaired monocyte migration and reduced type 1 (Th1) cytokine responses in C-C chemokine receptor 2 knockout mice. *J Clin Invest* 1997;100:2552-61.
24. İlhan F, Gödekmerdan A. Scavenger receptors and their functions. *T Klin İmmünol Romatol* 2003;3:100-6.

25. Li AC, Brown K, Silvestre M, Willson T, Palinski W, Glass C. MCP-1 deficiency reduce peroxisome proliferator-activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 2000;106:523–31.
26. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:333–8.
27. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844–50.
28. Sezer M. Vulnerable high-risk plaque (thin cap fibroatheroma): vulnerable patient/vulnerable blood *Anadolu Kardiyol Derg* 2006;6 Özel Sayı 1:8–12.
29. Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW, Bosmans JM, De Meyer RY, Arnold G et al. Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:440–6.
30. Geng YJ, Wu Q, Muszynski M, Hansson GK, Libby P. Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon- γ , tumor necrosis factor- α , and interleukin-1 β . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:19–27.
31. Roselaar SE, Kakkanathu PX, Daugherty A. Lymphocyte populations in atherosclerotic lesions of apoE 2/2 and LDL receptor 2/2 mice: decreasing density with disease progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;16:1013–8.
32. Sjolund H, Eitzman DT, Gordon D, Westrick R, Nabel EG, Ginsburg D. Atherosclerosis progression in LDL receptor-deficient and apolipoprotein E-deficient mice is independent of genetic alterations in plasminogen activator inhibitor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:846–52.
33. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update; consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. *Circulation* 2002;106:388–91.
34. 27th Bethesda Conference. Matching the Intensity of Risk Factor Management with the Hazard for Coronary Disease Events. September 14–15, 1995 *J Am Coll Cardiol* 1996;27:957–1047.
35. Walker ARP. Cholesterol: How low is low enough? *BMJ* 1999;318:538.
36. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462–536.
37. Collins R, Peto R, MacMahon S, Herbert P, Fieback NH, Eberlein KA et al. Blood pressure stroke coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990;335:827–39.

38. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–913.
39. European cardiovascular disease statistics, British Heart Foundation 2000 www.dphpc.ox.ac/UKbhfhpgrg. RV.
40. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571–6.
41. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, Browner D. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381–6.
42. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13–8.
43. Korhonen P. Assessment of total cardiovascular risk in hypertensive subjects (Dissert.) Satakunta Health Federation of Municipalities, Harjavalta, Finland University of Turku, 2009.
44. Pontremoli R, Leoncini G, Viazzi F, Ratto E, Vaccaro V, Falqui V et al. Evaluation of subclinical organ damage for risk assessment and treatment in the hypertensive patient: Role of Microalbuminuria. *J Am Soc Nephro* 2006;17:112–4.
45. Liu JE, Roman MJ, Pini R, Schwartz JE, Pickering TG, Devereux RB. Cardiac and arterial target organ damage in adults with elevated ambulatory and normal Office blood pressure. *Ann Intern Med* 1999;131:564–72.
46. Schmieder RE, Messerli FH. Hypertension and the heart. *J Hum Hypertens* 2000;14:597–604.
47. Aktoz M, Erdogan O, Altun A. Electrocardiographic prediction of left ventricular geometry patterns in patients with essential hypertension. *Int J of Cardiol* 2007;120:344–50.
48. Alfakih K, Walters K, Jones T, Ridgway J, Hall AS, Sivananthan M. New gender-specific partition values for ECG criteria of left ventricular hypertrophy: recalibration against cardiac MRI. *Hypertension* 2004;44:175–9.
49. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med* 1990;322:1561–66.
50. Romhilt DW, Estes EH (Jr). A point score system for the electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1968;75:752–8.
51. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: Relation of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981;63:1391–8.

52. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: Importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470-6.
53. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001;104:2996–3007.
54. Ertem B. Primer Orta ve Hafif Hipertansiyonlu Hastalarda Karvedilol ve Nebivalol' ün Antihipertansif Etkinliğinin Karşılaştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
55. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:49–55.
56. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole-Wilson PA et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388–442.
57. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
58. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–45.
59. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–67.
60. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1454-9.
61. Kadiri S, Thomas JO. Kidney histology and clinical correlates in malignant hypertension. *E Afr Med J* 1993;70:112–6.
62. Raine AEG. Hypertension and the kidney. *British Medical Bulletin* 1994;50:322–41.
63. HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE sub-study. *Lancet* 2000;355:253-9.

64. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002;7:35-43.
65. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse wave velocity in healthy men. *Hypertension*. 2001;37:1429–33.
66. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. *Hypertension* 1993;21:391-7.
67. Blanchard JF, Armenian HK, Friesen PP. Risk factors for abdominal aortic aneurysm: results of a case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:575–83.
68. MacMahon S, Tzourio C, Rodgers A, Ralph H, Johnson VA, Basile JN et al. For the PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
69. Van den Born BJ, Hulsman CA, Hoekstra JB, Schlingemann RO, van Montfrans GA. Value of routine funduscopy in patients with hypertension: systematic review. *BMJ* 2005;331:73.
70. Gensini GG. *Coronary Arteriography*. New York, Futura Publishing Co, Inc 1975;p.271-4.
71. Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-6.
72. Lang RM, Biering M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
73. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15(2):167-84.
74. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57:450–8.
75. 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;81:528-36.
76. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci* 1939;197:332–43.
77. Breslin DJ, Gifford RWJ, Fairbairn JFI. Essential hypertension: a twenty year follow-up study. *Circulation* 1966;33:87–97.

78. Breslin DJ, Gifford RWJ, Fairbairn JFI, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *JAMA* 1966;195:335–8.
79. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension: A nine year follow-up study of four hundred and eighteen cases. *Arch Intern Med* 1950;85:727.
80. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC7 Report. *JAMA* 2003;289:2560–72.
81. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *Bmj* 2004;328:634–40.
82. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Wang Q. Hypertension and retinopathy, arteriolar narrowing, and arteriovenous nicking in a population. *Arch Ophthalmol* 1994;112:92–8.
83. Klein R, Klein BEK, Moss SE. The relation of systemic hypertension to changes in the retinal vasculature. The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1997;95:329–50.
84. Sharp PS, Chaturvedi N, Wormald R, McKeigue PM, Marmot MG, Young SMH et al. Hypertensive retinopathy in Afro-Caribbeans and Europeans. Prevalence and risk factor relationships. *Hypertension* 1995;25:1322–5.
85. Yu T, Mitchell P, Berry G, Li W, Sharp PS, Chaturvedi R et al. Retinopathy in older persons without diabetes and its relationship to hypertension. *Arch Ophthalmol* 1998;116:83–9.
86. Sharrett AR, Hubbard LD, Cooper LS, Sorlie PD, Brothers RJ, Nieto FJ et al. Retinal arteriolar diameters and elevated blood pressure. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 1999;150:263–70.
87. Kaushik S, Wang JJ, Wong TY, Flood V, Barclay A, Brand-Miller J et al. *Stroke* 2009 Jan;40(1):206–12. Epub 2008 Oct 23.
88. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, Stevens LK, Porta M, Fuller JH. EURODIAB Prospective Complications Study Group. *Diabetes Care* 2008 Jul;31(7):1360–6. Epub 2008 Mar 28.
89. Wong TY, Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004;35:2310–7.
90. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Roux AVD, Folsom AR et al. Multiethnic study of atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol* 2002;156:871–81.
91. Schmieder RE. Hypertensive retinopathy: a window to vascular remodeling in arterial hypertension. *Hypertension* 2008;51:43–4.

92. Schmieder RE. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management, Hypertensive retinopathy, www.viamedica.pl. Accessed October 2009. No:41
93. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002;86:1002-6.
94. Wong TY, Klein R, Klein BEK, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ et al. Retinal microvascular abnormalities and their relations with hypertension, cardiovascular diseases and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001;46:59–80.
95. Gillum RF. Retinal arteriolar findings and coronary heart disease. *Am Heart J* 1991; 122:262-3
96. U.S Department of Health & Human Services: National Heart and Blood Institute <https://biolincc.nhlbi.nih.gov/studies/lrccppt/>. Lipid Research Clinic's Coronary Primary Prevention Trial. Study Period: 1973-1989
97. Michelson EL, Morganroth J, Nichols CW, MacVaugh H et al. Retinal arteriolar changes as an indicator of coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1979;139:1139–41.
98. Sakane N, Fujiwara S, Domichi M, Tsuzaki K, Matsuoka Y, Hamada T et al. Oxidative stress, inflammation, and atherosclerotic changes in retinal arteries in the Japanese population; results from the Mima study. *Endocr J* 2008;55(3):485-8
99. Tedeschi-Reiner E, Strozzi M, Skoric B, Reiner Z. Relation of atherosclerotic changes in retinal arteries to the extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:1107–9.
100. Feldman HI, Appel LJ, Chertow GM, Cifelli D, Cizman B, Daugirdas J et al. The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: design and methods. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:Suppl 2:148-53.
101. Kwon H, Kim B, Oh J, Kim SJ, Lee SH, Oh BH et al. Retinopathy as an indicator of silent brain infarction in asymptomatic hypertensive subjects. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;252(2):159-62.
102. Bilge AK, Atilgan D, Onur I, Pamukcu B, Ozcan M, Adalet K. Relationship between left ventricular hypertrophy, hypertensive retinopathy, microalbuminuria and echocardiographic modalities in newly diagnosed hypertensive patients. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010 Apr;26(4):405-12.
103. Shirafkan A, Motahari M, Mojerlou M, Rezghi Z, Behnampour N, Gholamrezanezhad A. Association between left ventricular hypertrophy with retinopathy and renal dysfunction in patients with essential hypertension. *Singapore Med J*. 2009;50(12):1177.
104. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Tielsch JM et al. Retinal arteriolar narrowing and risk of coronary heart disease in men and women: the Atherosclerosis Risk in the Communities Study. *JAMA* 2002;287:1153–9.

105. Couper DJ, Klein R, Hubbard LD, Wong TY, Sorlie PD, Cooper LS et al. Reliability of retinal photography in the assessment of retinal microvascular characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Ophthalmol* 2002;133:78–88.
106. Reardon MF, Craic JH, Happer RW. Lipoprotein predictors of severity of coronary artery disease in men and woman. *Circulation* 1985;71:881–8.

EKLER

Ek 1

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
YEREL ETİK KURULU Edirne, Türkiye
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTFEK 2009 / 113
	PROTOKOL ADI	Hipertansif Retinopati Hipertansif Hastalarda Koroner Arter Hastalığını Predikte Edebilir mi?
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç. Dr. Ersan TATLI
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	T.Ü.T.F. Kardiyoloji Anabilim Dalı
	BAŞVURULAN ETİK KURUL	T.Ü.T.F. Yerel Etik Kurulu
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	Araştırmacıların kendileri
	FAZİ	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	☒ Tek Merkez ☐ Çok Merkez ☒ Ulusal ☐ Uluslar arası

DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Değişiklik No.su	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	13.05.2009		☒ Türkçe ☐ İngilizce
	ARAŞTIRICI BROŞÜRÜ			☐ Türkçe ☐ İngilizce
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ÖRNEĞİ OLGU RAPOR FORMU	13.05.2009		☐ Türkçe ☒ İngilizce ☐ Türkçe ☐ İngilizce

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 10 / 08	Tarih: 28.05.2009
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ersan TATLI'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Dr. Faik Alper AKSOY'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeleri araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu				
ÜYELER						
Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Dikmen DÖKMECİ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Doç. Dr. Ümit N. BAŞARAN Başkan Yardımcısı	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Prof.Dr. Betül Biner ORHANER Üye	Çocuk Sağ. ve Hst.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hst. A.D.	K	☐ ☐	☐ ☐	izinli
Doç. Dr. Dilek MEMİŞ Üye	Anesteziyoloji	T.Ü.T.F. Anesteziyoloji A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	Romatoloji	T.Ü.T.F. İç Hst. A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hakan ERBAŞ Üye	Biyokimya	T.Ü.T.F. Biyokimya A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA Üye	Patoloji	T.Ü.T.F. Patoloji A.D.	E	☐ ☒	☒ ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Deontoloji ve Tıp Tarihi	T.Ü.T.F. Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.	K	☐ ☒	☒ ☐	
Ecz. Emine SAKMAN Üye	Eczacı	T.Ü.T.F. Başhekimliği	K	☐ ☒	☒ ☐	
Avukat Barış DEMİREL Üye	Hukuk	T.Ü. Rektörlüğü	E	☐ ☐	☐ ☐	katılmadı

* Araştırma ile ilişki

** Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENGİL

Dekan

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Hipertansif Retinopati ve Koroner Arter Hastalığı arasındaki ilişki” dir.

Bu araştırmanın amacı hipertansif retinopati ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını öngörmektir. Bu çalışmada size ek herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Araştırmada sizin var olan klinik durumunuz ile ilgili gerekli olan istenmiş testler (Koroner Anjiyografi ve hipertansif hastalarda rutin olarak yapılan göz dibi incelemesi gibi) geriye dönük incelencektir. Bu çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100-150’ dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uymak sizin sorumluluklarınızdır.

Bu çalışmada sizin için herhangi bir risk yoktur. Bu çalışmanın size faydası bazı durumlarda yapılamayan veya klinik yoğunluk içerisinde unutulabilen göz dibi muayenesi ile var olan hastalığınızın size vermiş olduğu zararlarla ilgili bilgi edinmek ve hekiminiz tarafından tedavinizin düzenlenmesine yardımcı olmaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için 0532 7328597 no.lu telefondan Dr.F.Alper AKSOY’a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: F.Alper AKSOY

Görevi: Araş.Gör.Dr.

Adresi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Tel.-Faks: 0 284 2357641-2100/2150

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme
tanığının,**

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: