

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERTANSİF HASTALARDA ERKEN ORGAN HASARI VE
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN(NGAL) SEVİYESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Serdar Gökhan NURKOÇ

ANKARA
TEMMUZ 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERTANSİF HASTALARDA ERKEN ORGAN HASARI VE
NÖTROFİL JELATİNAZ İLİŞKİLİ LİPOKALİN(NGAL) SEVİYESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr.Serdar Gökhan NURKOÇ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Asife ŞAHİNARSLAN

ANKARA
TEMMUZ 2018

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel' e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın' a, Prof. Dr. Adnan Abacı' ya, Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye, Prof. Dr. H. Murat Özdemir' e, Prof.Dr.Gülten Taçoy'a, Prof. Dr. Asife Şahinarslan' a, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu' na,Yrd.Doç.Dr. Salih Topal' a ve Uzm.Dr.Burak Sezenöz'e teşekkürlerimi sunarım. Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez'e, emekli öğretim üyemiz Prof. Dr. Deniz Demirkan'a ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Bu teze konu olan çalışmanın planlanması ve hazırlanması aşamasında büyük emeği olan, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Asife Şahinarslan' a teşekkür ederim.

Tezimin hayata geçirilmesinde emeği geçen Kardiyoloji uzmanı Dr.Serkan Ünlü'ye, Biyokimya bölümü araştırma görevlisi Dr.Bayram Şen'e, Göz Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç.Dr. Murat Hasanreisoglu'na, Göz Hastalıkları araştırma görevlisi Dr.Atike Burçin Tefon'a ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı Dr.Sabire Gökalp'a katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Ayrıca tüm kısıtlı imkânlarına rağmen başladığım bu yolculukta bana sonsuz destek ve güvenlerini esirgemeyen aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Serdar Gökhan NURKOÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	6
2.1.1. Prevalans	8
2.1.2 Kan Basıncı Değişkenliği ve Belirleyicileri.....	9
2.1.3 Esansiyel Hipertansiyonun Mekanizması	10
2.1.4. Esansiyel Hipertansiyonun Etiyolojisi ve Patogenezi.....	11
2.1.4. A. Genetik	11
2.1.4. B. Çevrenin Rolü.....	12
2.1.4. C. Sempatik Sinir Sistemi (SSS).....	12
2.1.4. D. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)	13
2.1.4. E. Artmış Periferik vasküler Rezistans ve Artmış İnsülin Direnci	14
2.1.5. Hipertansiyonun Tanısı	15
2.1.5. A. Kan Basıncının Ölçülmesi.....	15
2.1.5. B. Klinikte Kan Basıncının Ölçülmesi.....	16
2.1.5. C. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT).....	17
2.1.5. D. Ayaktan Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM).....	18

2.1.6. A.Beyaz Önlük Hipertansiyonu (İzole Klinik Hipertansiyon).....	19
2.1.6. B. Maskeli Hipertansiyon (İzole Ambulatuvar Hipertansiyon)	20
2.2. HİPERTANSİYONUN SİSTEMİK ETKİLERİ	20
2.2.1 Hipertansif Renal Hasar	23
2.2.2. Hipertansif Retinopati	25
2.2.3. Hipertansif Kardiyak Disfonksiyon	26
2.2.3.1. Sol Ventikül Hipertrofisi (SVH)	26
2.2.3.2. Patofizyoloji	27
2.2.3.3. Epidemiyoloji	28
2.2.3.4. Tanısal Değerlendirme	28
2.2.3.4. A. Elektrokardiyografi (EKG).....	29
2.2.3.4. B. Ekokardiyografi (EKO)	29
2.2.3.4. C. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (KMRG).....	30
2.2.3.4. D. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (KBT).....	30
2.2.3.4. E. Nükleer Görüntüleme.....	31
2.3. SOL VENTRİKÜLÜN DİYASTOLİK FİZYOLOJİSİ	31
2.3.1. Diyastolik Fonksiyonun Regülasyonu	33
2.3.2. M-Mode Ekokardiyografik İnceleme.....	35
2.3.3. Mitral İleri Akımları (İnflow)	35
2.3.4. Doku Doppler(DD)	36
2.3.5. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVGZ).....	38
2.3.6. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi	38
2.4. HAREKET VE DEFORMASYON	41
2.4.1. Miyokardiyal Strain Görüntüleme	43

2.4.2. Speckle Tracking Ekokardiyografi (Benek Takibi)	45
2.5. NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN) ..	47
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. Etik Kurul Onayı.....	49
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	68
6. ÖZET.....	74
6. SUMMARY	76
8.KAYNAKLAR.....	78

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. JNC 7’ de KB düzeylerine göre yapılan sınıflandırma	7
Tablo 2. ESH/ESC’ ye göre KB düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması.....	7
Tablo 3. 2017 AHA/ACC’ ye göre KB düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması.	8
Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması: Erişkinde Normal ve Anormal Değerler	40
Tablo 5. Grupların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri	59
Tablo 6. Grupların Ekokardiyografik verileri	63
Tablo 7. LV geometrisi, LV mass indeksi ve RWT	64
Tablo 8. Diyastolik disfonksiyon evresine göre parametrelerin değişkenliği	66

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sol ventrikülün Diyastolik ve Sistolik Fazları	33
Şekil 2 Mitral akım paternleri (79); A: Normal mitral akımlar B: Uzamış relaksasyon (I. Derece diyastolik disfonksiyon) C: Psödonormal patern (II. Derece diyastolik disfonksiyon) D: Restriktif patern (III. ve IV. derece diyastolik disfonksiyon)	40
Şekil .3. Sol ventrikül miyokardiyal duvar strainlerinin farklı tipleri (87)	43
Şekil 4. “Speckle-tracking” ekokardiyografi analizi ile apikal 4 boşluk kesitinde LV segmentlerinin longitudinal analizi	46
Şekil 5. Hipertansif bir hastada “bullseye” görüntüde GLS değerlerinin analizi..	54
Şekil 6. GLS ve NGAL arasındaki yüksek korelasyon ilişkisi	62
Şekil 7. NGAL’ in hipertansif hastalarda komplikasyonları predikte etme eğrisi	67

KISALTMALAR

KB: Kan Basıncı
SVH: Sol ventrikül hipertrofisi
LV: Sol ventrikül
STE: Speckle tracking ekokardiyografi
GLS: Global longitudinal strain
HT: Hipertansiyon
RAAS: Renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi
SSS: Sempatik Sinir Sistemi
ACEİ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokeleri
A I: Anjiyotensin I
A II: Anjiyotensin II
NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
JNC 7 : “The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure”
KAH: Koroner arter hastalığı
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
KMRG: Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme
KBT: Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi
ACC/AHA: American College of Cardiology & American Heart Association
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SERCA-2: Sarkoplazmik retikulum adenozin trifosfataz
PW: Pulsed wave
CW: Continuous wave
IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı
DZ: Deselerasyon zamanı

VKI: vücut kitle indeksi
LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı
IVS: İnterventriküler septum
DSV: Diyastol sonu hacim
SSV: Sistol sonu hacim
ASE: American Society of Echocardiography
AKŞ:Açlık kan şekeri
Plt:Platelet
WBC:Beyaz kan hücresi
LDL:Düşük dansiteli lipoprotein
HDL:Yüksek dansiteli lipoprotein
NGAL:Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
GFR:Glomerüler filtrasyon hızı
BB:Beta bloker
KKB:Kalsiyum kanal blokeri
HCT:Hidroklorotiyazid
AD:Arka duvar
Kİ:Kitle indeksi
DF:Diyastolik fonksiyon
RWT:Göreceli duvar kalınlığı
EF:Ejeksiyon fraksiyonu
IVSD:İnterventriküler septum kalınlığı
KBY:Kronik böbrek hastalığı
DM:Diyabetes mellitus
DSÖ:Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon (HT), kardiyovasküler hastalıklar içinde en sık görülen kronik hastalıktır. Mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Bu nedenle halk sağlığının da önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir. Dünyada yaklaşık bir milyar kişi hipertansiyondan etkilenmektedir ve her yıl ölümlerin takriben %13'ünün (7,1 milyon) hipertansiyona bağlı nedenlerden gerçekleştiği tahmin edilmektedir (2).

Kan basıncının (KB) yüksek olması zamanla çeşitli organlarda hasar gelişmesine neden olmaktadır. HT' li olgularda uç organ hasarının varlığı, hastalığın prognozunu kötü olduğunun bir göstergesidir. HT' li bireylerde erken teşhis ve tedavi ile uç organ hasarının gerileyebildiği gösterilmiştir (3).

Hipertansiyon, ülkemizde yaygın bir toplum sağlığı problemidir. TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre ülkemizde 5,2 milyon erkek ile 6,6 milyon kadında hipertansiyon olduğu tahmin edilmektedir (4). HT hastaları, hastalıklarının ciddiyetinin farkında olmadıkları için medikal tedavilere yeterince uyum göstermemektedirler. TEKHARF çalışmasına göre her beş HT hastasından yalnızca üçünün ilaç kullandığı görülmüştür ve hedef tansiyon değerlerine bu hastaların sadece %26'sında ulaşılmıştır (4). TÜRKSAHA çalışmasında ise 60 yaş üzeri popülasyonda KB kontrolü %12 seviyelerindedir (5). Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması" (PatenT) çalışmasında HT sıklığı %31,8 saptanmıştır. HT prevalansı erkeklerde

%27,7, kadınlarda %36,1 olarak rapor edilmiştir (6). Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taramasının (NHANES) 2012 yılındaki verilerine göre 18 yaş üzeri popülasyonda HT prevalansı %29,1' dir ve bu oran erkekler ve kadınlarda benzer bulunmuştur (erkeklerde %29.7, kadınlarda %28.5) (7). Avrupa ülkelerinde ise HT sıklığı %30-45 arasında değişmektedir (8).

KB yüksekliği kalbin yapısında kompleks değişikliklere yol açar; sol ventrikül hipertrofisine (SVH), iskemik kalp hastalığına, ileti anormalliklerine ve kalp yetersizliğine (korunmuş ya da azalmış sistolik fonksiyonla beraber) neden olmaktadır (9). HT' nin kontrolsüz seyretmesi sistolik ve diastolik disfonksiyona neden olmaktadır (3). Global Longitudinal Strain (GLS) LV dinamiklerini gösteren en hassas parametrelerden biridir ve miyokard hastalıklarını göstermede yüksek duyarlılığa sahiptir. Yeni ekokardiyografik modalitelerden olan speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi ile değerlendirilen Global Longitudinal Strain (GLS)' in LV fonksiyonlarını göstermede etkin bir yöntem olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (10-15).

Gözün retina tabakasında meydana gelen hipertansif arteriyol bozuklukları, göz dibi muayenesi ile tespit edilebilir. Gözün retina tabakasında oluşan çeşitli derecedeki anatomik bozukluklar (papilla ödemi de dahil) retinopatinin klinik evrelendirilmesinde kriter olarak kullanılmaktadır. KB' nin uzun süreli kontrolsüz seyretmesi halinde görme sistemi ile ilgili semptomlar ortaya çıkar. Genellikle ilk değişiklikler nonspesifik arteriolar daralma ya da arteriovenöz çaprazlaşmalardır.

Daha önceki çalışmalarda retinopatinin HT' li bireylerde mortaliteyi arttıran sebeplerden biri olduğu gösterilmiştir (16). HT' nin yarattığı subklinik organ hasarı, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirleyici faktörleri arasında önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle de ileri evre retinopati varlığının subklinik organ hasarı göstergesi olabileceği dile getirilmiştir (17-19). Yapılan çalışmalarda retinal mikrovasküler patolojik değişikliklerin artmış KB ile ilişkisi net bir şekilde gösterilmiştir (20, 21).

Ayrıca sistemik HT progressif renal hasara sebep olmaktadır (22). Hipertansif renal hasar, sistemik KB yükünün etkisiyle başlayan veya hızlanan renal harabiyet olarak tanımlanmaktadır (22). Arteriyel HT sonucunda renal vasküler direnç ve filtrasyon fraksiyonu artmakta; ancak renal kan akımı normal kalmaktadır. Arteriyel HT' ye bağlı gelişen böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. İlk görüşe göre; HT afferent arteriyollerde daralmaya, glomerüler kan akımında düşmeye yol açar ve buna bağlı glomerüler iskemi gelişir. Glomerüler iskemi sonucu böbrek yetmezliği meydana gelir. İkinci görüş ise glomerül üzerinde sistemik basınç artışı sonucunda direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar (23). Otoregülasyon sınırında olan hipertansiyon varlığında afferent vasküler yapılarda vazokonstriksiyon gelişmekte ve renal kan akımı sabit kalmaktadır. Bu nedenle KB' nin renal mikrovasküler sistemi etkilemesi; KB artış miktarı ve renal otheregülasyon kapasitesiyle ilgilidir.

Fakat üst limitin aşılması durumunda hipertansif hasar gelişmektedir. Bu hasar damar sisteminde ve özellikle glomerülde daha belirgindir. Üst limitin altında seyreden HT’ de rezistan damarlarda kalınlaşma, remodeling ve çok az miktarda glomerüler hasar görülür.

HT’ nin yol açtığı organ hasarı göstergelerinden birisi de artmış NGAL seviyesidir ve yapılan çalışmalarda biyo-belirteç olarak kullanılmıştır. NGAL 25-kDA büyüklüğünde, 178 aminoasit içeren ve nötrofil granüllerinde bulunan bir glikoproteindir. Ölçümü hem kan hem de idrarda yapılabilmektedir. Baskın olarak monomerik formda bulunmakta olup çok küçük bir kısmı da dolaşımda dimer ve trimer formundadır (24). Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinin sağlanmasında önemli bir mediatördür (25). Bakteriostatik etki göstermektedir; inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri makrofajlara sunar (26, 27)

NGAL çeşitli patolojik (iskemi sonrası endotel hasarı, inflamatuvar süreç) durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden salınır. En önemli özelliği hedef organ hasarından sonraki 2 saat içinde yükselme trendine geçmesi sayılabilir. Bu süre serum kreatinin düzeyinin yükselmesi için gereken bekleme süresine göre oldukça kısadır. Bu özelliklerinden dolayı NGAL, böbrek hasarının erken tanısında kullanılan bir biyobelirteç haline gelmiştir (27).

Ayrıca NGAL bir akut faz proteinidir. Aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülürse semptomatik kardiyovasküler hastalığı olanlarda NGAL artışı beklenir.

NGAL; matriks metaloproteinaz 9 aktivitesini düzenler ve bu metaloproteinaz aterosklerozda, vasküler yeniden şekillenmede ve plak instabilitesinde rol oynayan aracı bir proteindir (28). Bu durum NGAL'in hipertansif hastalarda artış nedenleri arasında gösterilebilir. Yapılan çalışmalarda sol ventrikül hipertrofisi olan hastalarda NGAL düzeyi ve albüminüride artış görülmüştür(29). Ayrıca serum NGAL seviyesi non dipper HT' si olan hastalarda dipper HT' si olan hastalara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (30). Bu yüksekliğin temel sebebi non dipper gruplarında inflamatuvar reaksiyonun ve metaloproteinaz aktivitesinin daha fazla olması olabilir (31).

HT endotel disfonksiyonuna, vasküler yeniden şekillenmeye ve ateroskleroza zemin hazırlaması nedeniyle birçok komplikasyona yol açabilir. KB' nin uzun süre kontrol altına alınmadan yüksek seyretmesi; kardiyovasküler, renal ve SSS gibi bir çok organ ve sistemde harabiyete neden olmaktadır. Özellikle vasküler remodeling ve ateroskleroz HT' nin uç organ hasarının erken belirteçlerinden olup; henüz kardiyak, renal ve göz ile ilgili semptomlar ortaya çıkmadan görülebilir. HT' nin başlangıç döneminde hedef organlar üzerindeki etkilerini erken ortaya çıkarabilecek pratik uygulanabilir bir değerlendirme stratejisi henüz mevcut değildir.

NGAL, HT' nin neden olduğu vasküler yeniden şekillenme ve aterogeneizde yükselme eğilimindedir ve inflamatur süreci göstermektedir. Bu nedenle erken organ hasarının önemli bir biyo belirteci olan NGAL' i klinik pratiğimizde asemptomatik organ hasarını değerlendirmek için kullanabiliriz. Bu amaçla çalışmamızda HT' li hastalarda asemptomatik organ hasarı tahmininde

kullanılabilecek pratik, uygulanabilir bir biyo belirteç olan NGAL'in cut off değerini belirlemeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI

HT etiyolojik olarak çok faktörlü bir hastalık olup bireyin KB değerlerinin normale göre yüksek seyretmesidir. Kardiyovasküler mortalite ve morbidite hem sistolik hem diyastolik KB ile ilişki göstermektedir. KB yüksekliği toplum genelinde son derece yaygın görülmektedir (32). KB ile kardiyovasküler ve renal olaylar arasındaki sürekli ilişki HT tanısı için eşik KB değerleri seçimini zorlaştırmaktadır. Sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg ve üzeri ve/veya diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üzerinde olması veya bireyin anti hipertansif ilaç kullanıyor olması HT olarak tanımlanmaktadır (18).

HT tanımlanmasını daha anlaşılır ve kolay hale getirmek için kılavuzlar KB' ye göre sınıflama yapmışlardır. 2003 yılında yayımlanan JNC 7 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) raporunda önerilen ve 2013 yılında JNC 8 tarafından tekrar teyit edilen tanımlama şöyledir: İlk klinik ziyaretten sonraki iki ve daha fazla klinik ziyarette en az iki kere yapılan ölçümlerin ortalaması KB tayini için esas alınmalıdır (18, 33).

Tablo 1. JNC 7’ de KB düzeylerine göre yapılan sınıflandırma

Sistolik	Diastolik	Kategori	KB (mmHg)	KB (mmHg)
	Normal	<120	ve	<80
Pre hipertansiyon		120-139	veya	80-89
Evre 1 hipertansiyon		140-159	veya	90-99
Evre 2 hipertansiyon		≥160	veya	≥100

Başka bir sınıflandırma da 2013 yılında Avrupa Hipertansiyon ve Kalp Cemiyetlerinin (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, ESH/ESC) ortak yayınladığı arteriyel HT kılavuzunda önerilmiştir.

Tablo 2. ESH/ESC’ ye göre KB düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması

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

En son 2017 yılında yayınlanan AHA/ACC (American heart association/American collage of Cardiology) hipertansiyon kılavuzuna göre yeni bir KB sınıflandırması yapılmıştır.

Tablo 3. 2017 AHA/ACC’ ye göre KB düzeylerinin tanımları ve sınıflandırması

Kategori	Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Normal	<120	ve	<80
Yüksek	120-129	ve	<80
Evre 1 HT	130-139	veya	80-89
Evre 2 HT	≥140		≥90
Hipertansif kriz	>180	ve/veya	>120

2.1.1. Prevalans

Gelişmiş ülkelerde HT prevalansı yaşla birlikte artmakta ve özellikle 30 yaşından sonra hızlanarak yaygınlaşmakta. Elli yaş öncesinde HT prevalansı kadınlarda erkeklere nazaran daha düşük iken, menopoz sonrası kadınlarda prevalans erkekleri geçmektedir (34). TEKHARF çalışmasında HT’ nin kentsel ve kırsal kesimde yaşayan kadınlar arasındaki sıklığı anlamlı bir fark göstermemiştir. Kentsel ve kırsal alanda yaşayan kadınlar arasında HT sıklığının yaşlanmaya paralel olarak arttığı ve tüm yaş gruplarında HT’ nin erkeklere göre daha sık görüldüğü dikkati çekmiştir (4).

HT' li hastaların %95' inde KB yüksekliğinin nedeni günümüz koşullarında belirlenememiş olup tam olarak nedeni belirlenememiş olan HT' ye esansiyel HT ismi verilmiştir. Sekonder nedenlere bağlı KB yüksekliği HT hastalarının %5'ni oluşturmaktadır.

2.1.2 Kan Basıncı Değişkenliği ve Belirleyicileri

Genetik belirleyiciler: KB yüksekliğinde genetik yatkınlık yıllardır bilinmektedir. KB yüksekliği ortak genlerden kaynaklanmaktadır ve KB' nin biyolojik değişkenliğinden dolayı en ileri teknolojilere rağmen genetik temelini belirlenmesi zor ve karmaşıktır. Mevsimsel, diüurnal, postural varyasyonlar, diyet ve uyanıklık gibi durumlar fenotip belirlenmesinde zorluk yaratabilir. Bazı genetik temelli hastalıklar dışında majör hipertansif genler henüz tanımlanamamıştır (3).

Davranışsal Belirleyiciler: Esansiyel HT hastasında bazı alışkanlık ve davranışların KB yüksekliği ile ilişkisi gösterilmiştir. Sigara, fazla miktarda alkol kullanımı, kafein, fiziksel egzersiz KB değerlerinde yükselmeye neden olabilmekte. Ayrıca fazla kilo alımı KB yüksekliğinin diğer bir davranışsal sebebidir. Diyetle alınan sodyum miktarı da KB' nin yükselmesine neden olmakta böylece fazla miktarda sodyum alımı ile HT riski aktarmaktadır (35).

2.1.3 Esansiyel Hipertansiyonun Mekanizması

Esansiyel HT yaşla beraber değişen üç farklı alt gruba ayrılır.

Genç Erişkinlerdeki Sistolik HT: 17-25 yaş grubunda izole sistolik HT görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Hemodinamik anormallik artmış kardiyak output ve sert aorta başlıca sonuçları arasında gösterilebilir. Her ikisi de muhtemelen aşırı aktif sempatik sinir sistemini yansıtır (36).

İzole sistolik HT genç erkeklerde %25, kadınlarda %2 düzeylerinde görülmektedir.

Orta Yaşta Diyastolik Hipertansiyon: 30-50 yaş aralığında en sık görülen izole diyastolik KB' dır. Hem sistolik hem de diyastolik KB yüksekliği birlikte de görülebilir. İzole diyastolik HT daha çok erkeklerde görülmekte ve fazla kilo alımı ile ilişkilidir. Tedavisiz kalması durumunda kombine duruma ilerleyebilmektedir (37).

Yaşlı Erişkinlerde İzole Sistolik HT: 55 yaşından sonra en sık görülen HT şeklidir. Sistolik KB yaşla artarken diyastolik KB azalır. Bu da nabız basıncının artmasına neden olmaktadır. İzole sistolik HT kadınlarda daha sık olup diyastolik kalp yetmezliği için de en önemli risk faktörüdür (37).

2.1.4. Esansiyel Hipertansiyonun Etiyolojisi ve Patogenezi

Kalp debisi ve periferik arter direnci kanın damar duvarına basınç uygulamasına neden olmaktadır.

Esansiyel HT' nin temel sebebi bilinmemektedir. Fakat genetik ve çevresel faktörlerin etkisinin olduğu düşünülmektedir. Genetik ve çevresel faktörler içerisinde en önemli yere sahip olanlar sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve böbrekten sodyum tutulumuyla beraber endotelin, nitrik oksit, kallikrein kinin sistemidir.

2.1.4. A. Genetik

Esansiyel HT' ye neden olan birçok gen ve çevresel faktörün etkileşimi sonucu gelişir. KB, yaş ve cinsiyete göre düzenlendiğinde genetik faktörlerin rolü %30-60 civarındadır (38). Her iki ebeveyninde ve kardeşinde de HT öyküsü olan bir çocukta HT gelişme riski %60 iken, mono zigot ikizinde HT varsa bu risk %80' e çıkar (39). Esansiyel HT klasik Mendelyan genetik geçişi göstermez. Esansiyel HT' nin birçok gen ve çevresel faktörün etkileşimi sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (40).

2.1.4. B. Çevrenin Rolü

KB yüksekliğinin birçok genin etkileşimi sonucu geliştiği görüşü hâkimdir. Bu genlerin çevresel faktörlerle birleşimi sonucunda da HT geliştiği ifade edilmiştir (41).

Yaşanılan çevre, sosyoekonomik durum, kişinin diyeti, alışkanlıkları başlıca çevresel faktörlerdir.

2.1.4. C. Sempatik Sinir Sistemi (SSS)

SSS, kardiyak output ve periferik vasküler direnci değiştirerek KB üzerinde etkili olabilmektedir. Santral ve otonom sinir sistemi kısa süreli arteriyel basınç üzerinde kontrolü sağlayabilmektedir (42). Karotis sinüs ve aort arkındaki yüksek basınç baro reseptörleri basınçta ani artışlara refleks olarak vagal bradikardiye ve merkezi sinir sisteminde sempatik inhibisyon ile cevap verirler. Atriyum ve ventriküllerdeki düşük basınç kardiyo pulmoner reseptörleri, atriyal doluştaki artışlara cevap olarak kalp hızını artırır. Böylece kardiyak sempatik sinir sistemi inhibe olmakta ve atriyal natriüretik peptitte artış, vasopressin salınımında düşüş sağlanmaktadır (42).

Yeni tanılı HT hastalarında plazma norepinefrinde, kalp hızında ve kardiyak indekste artış olduğu görülmüştür. Bu da esansiyel HT' li gençlerde ve pre HT' li kişilerde özellikle artmış plazma norepinefrinin olduğunu

göstermektedir (9). SSS uyarımında artış miyokardiyal dokularda pro hipertrofik etkilere yol açar. Bu da arteriyel distensibilite ve kompliyansa yol açan vasküler hipertrofi ve vasküler gerginlik artışında rol alır (43).

2.1.4. D. Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi (RAAS)

RAAS kan hacmi ve KB düzenlenmesinde rol almaktadır. Renin proteolitik bir enzim olup KB düştüğünde ve justaglomerüler hücreye ulaşan sodyum miktarında düşüş olduğunda prorenin olarak renal justaglomerüler hücrelerden sentezlenir. Karaciğerde üretilen anjiotensinojenden dekaeptid anjiyotensin I' i oluşturur. Anjiyotensin I (A I) in kendisinin vazo aktif bir etkisi olmayıp anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) yolu ile Anjiyotensin II' ye (A II) dönüştürülür. Anjiyotensin I' in birçoğu pulmoner dolaşımında A II' ye dönüşür (3). A II reseptörlerinin insanda iki tipi tanımlanmıştır. AII birçok etkisini AT1 reseptörleri ile gösterir. AT1 reseptörü G protein bağımlıdır. AII vasküler düz kas kontraksiyonuna, vasküler hipertrofiye, artmış kardiyak kontraktiliteye neden olur. Santral ve periferik sinir sistemi uyarır. Vazopressin salınımına ve aldosteron sentezinde artışa yol açar (3).

Böbrekte AT1 reseptörü uyarımı renal efferent arteriyelerde vazokonstrüksiyon yaparak renal kan akımında azalmaya ve renal vasküler dirençte artışa neden olur. AII sodyum geri emilimini direkt olarak proksimal

tubüllerde tübüloglomerüler feedback cevabına duyarlılığı arttırarak ve aldosteron yoluyla arttırır.

AT1 reseptörü ayrıca NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) oksidazın aktivasyonunu azaltmaktadır. Böylece damar duvarında reaktif oksijen radikalleri artmakta ve ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (44). AT2 reseptör sitümlasyonun vasküler ve kardiyak etkileri AT1 reseptörlerince dengelenmektedir (44).

Renin salınımı yaşa ve ırksal farklılıklara göre varyasyon gösterebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda nefronun kanlanma durumuna göre renin düzeyinde artış ve azalışlar olabilmektedir. Artmış renin seviyesi AT II seviyesinde artışa neden olarak vazokonstriksiyon ve sodyum geri emilimini arttırarak HT' ye yol açmaktadır (45).

2.1.4. E. Artmış Periferik vasküler Rezistans ve Artmış İnsülin Direnci

Periferik vasküler direnç HT' nin bir göstergesi olabilmektedir. Artmış duvar stresine karşı oluşmuş bir adaptasyon cevabıdır. Ve HT devamında rol oynamaktadır. Birçok vazo aktif madde vasküler düz kas hücrelerinde presör ve trofik etkiler gösterebilmektedir (46, 47).

Hiperinsülinemi sodyum tutulumunu arttırarak, SSS' yi uyararak ve büyüme faktörü etkisi ile HT' ye neden olabilmektedir. Bu nedenle HT' li hastalarda bir miktar hiperinsülinemi olabilmektedir (48).

2.1.5. Hipertansiyonun Tanısı

HT hastalarının ilk değerlendirilmesinde KB' nin doğru ölçülmesi, tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması ve sekonder sebeplerin ekartasyonu iyi yapılmalıdır.

2.1.5. A. Kan Basıncının Ölçülmesi

KB, kanın arter duvarına uyguladığı basınçtır. Kalp debisiyle periferik vasküler direncin çarpımına eşittir. KB birimi mmHg'dir. Ölçümü cıvalı ve aneroid sfigmomanometreler, otomatik ossilometrik ölçüm cihazları ile yapılabilmektedir.

$$\text{Sistemik Kan Basıncı} = \text{Kalp Debisi} \times \text{Periferik Vasküler Direnç}$$

Kalp debisinde ve/veya periferik dirençte artış hipertansiyona neden olmaktadır. RAAS, SSS, plazma hacmi, sodyum tutulumu, endotel disfonksiyonu,

insülin direnci, genetik nedenler kalp debisi ve periferik direnç üzerindeki etkilerinden dolayı HT' nin oluşmasına neden olmaktadır.

KB ilk kez 1733 yılında Stephen Hales tarafından anestezi altındaki bir atın karotis arteri cam boru ile kanüle edilerek ölçülmüştür. 1896' da Riva Rocci hava ile doldurulmuş manşonla KB' yi ölçmüştür. Daha sonra Nicolai Korotkoff stetoskop kullanarak sistolik ve diastolik KB' yi tanımlamada kullanılan sesleri tarif etmiştir (3).

Günümüzde, HT ayaktan KB monitorizasyonu, evde KB takibi (EKBT) ve klinikte KB ölçümleri yapılarak teşhis edilebilmektedir.

2.1.5. B. Klinikte Kan Basıncının Ölçülmesi

Hastalar KB ölçümünden yarım saat öncesinde egzersiz yapmamalı, bir şey yememeli, kafein, sigara ve adrenerjik uyarıcılar kullanmamalı ve en az 5 dakika istirahat etmiş olmalıdır.

Hasta rahat oturmalı ve konuşmamalıdır. Kol kalp düzeyinde duracak şekilde tutulmalı ve dirsek desteklenmelidir. Ölçüm yapılan manşonun genişliği hastanın kol çevresinin en az %40' ı olmalı ve manşonun alt ucu dirsek çukurunun 2,5-3 cm üzerinde olacak şekilde sarılmalıdır. Aşırı kilolu erişkinler için geniş, yetişkin boy manşonlar kullanılmalıdır. Bu hastalarda standart boyutlu manşon ölçümleri olduğundan daha yüksek gösterir. Stetoskop dirsek çukurunda, brakial

arter üzerinde, sıkıca ve dengeli bir biçimde tutulmalı ve aşırı basınçtan kaçınılmalıdır.

Sesin ilk duyulduğu anda (Korotkoff faz 1) ölçülen değer sistolik, kaybolduğu anda okunan değer ise (Korotkoff faz 5) diyastolik KB olarak kabul edilmelidir.

İlk muayenedeki ölçümler her iki koldan yapılmalı, yüksek olan koldaki KB hastanın KB olarak kabul edilmeli ve ileriki dönemlerde hasta takibi bu koldan yapılmalıdır. Ayrıca 5 dakika ayakta durduktan sonra da KB ölçülmelidir. Otonom yetersizliğe bağlı oluşan postural KB düşüşünü dışlamak adına bu şekilde ölçüm önerilmektedir (3, 49).

2.1.5. C. Evde Kan Basıncı Takibi (EKBT)

Gün içerisinde KB değişkenlik gösterir. Klinik dışındaki ölçümler KB' nin genel seyrini kesin tanı ve tedavisini yönlendirebilir. Bu ölçümler kardiyovasküler olayları klinikte yapılan ölçümlere göre daha iyi öngörür ve beyaz önlük HT gibi nedenlerle ortaya çıkabilecek yanılsamaların önüne geçilmiş olunur. Birçok çalışmada evde KB ölçümünün HT tanısını koymada daha iyi olduğunu göstermiştir. EKBT' de sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez ölçüm yapılması, ölçüm kayıtlarının 4-7 gün yapılması, ilk günlük ölçümlerin ihmal edilerek diğer ölçümlerin ortalamasının alınması HT tanısı ve tedavisinin takibinde önerilmektedir (3).

2.1.5. D. Ayaktan Kan Basıncı Monitorizasyonu (AKBM)

Ambulatuvar monitorizasyonu hastaların uyku halini de içeren günlük aktiviteleri içerisinde 24 saatlik periyot sırasında KB' nin ölçümlerini sağlar. Tedavi edilen ve edilemeyen hasta gruplarında ambulatuvar KB ölçümleri miyokardiyal enfarktüsü ve inmede standart klinik ölçüme göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (50).

AKBM taşınabilir bir cihazın yardımı ile gerçekleştirilir. Cihaz hastanın sık kullanmadığı koluna bağlanır. 24 saat takip yapabilen cihaz gündüz 15-30 dakika, gece 30-60 dakika aralıklarla ölçüm yapar. Böylece hem aktif hem de uyku dönemi ile ilgili bilgi verir. Hastalara cihazın takıldığı gün normal aktivitelerine devam etmesi, manşon şiştiğinde hareket etmemeleri, konuşmamaları ve kollarını kalp hizasında tutmaları talimatı verilir (3).

Önerilen normal değerler gündüz için 135/85 mmHg' nın altı, gece için 120/70 mmHg' nın altı ve 24 saatlik ortalamanın 130/80 mmHg' nın altında olmasıdır (3).

Gün içerisinde KB değişkenlik gösterir. KB en yüksek değerlere sabah saatlerinde ulaşmakta, gün içerisinde azalıp gece boyunca en düşük değerlerde seyretmektedir. KB' deki bu ritim yeni bir sınıflandırma yapılmasına neden olmuştur.

Gece KB düşüşünün %10-20 arasında olan hasta değerlerine "dipper" HT, %10' dan daha az düşme olması ise "non-dipper" HT olarak adlandırılmıştır .

Diğer yandan gece KB gündüzden yüksek olan bir grup da mevcuttur. Gece KB' nin artmasına (oran >1) “ters (reverse)” dipping denilmekte. Eğer gece düşüşü %20' nin üzerinde ise bu grup “ekstremer dipper” olarak sınıflandırılmalıdır (3, 51).

“Non-dipper” HT olgularda hedef organ hasarı riski artmıştır. HT derecesinden bağımsız olarak non dipping vakalarda sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetersizliği ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski daha fazladır (52, 53).

2.1.6. A.Beyaz Önlük Hipertansiyonu (İzole Klinik Hipertansiyon)

Klinikte ölçülen KB değerlerinin yüksek; ev ve ABKM değerlerinin ise normal olduğu hastalarda beyaz önlük HT vardır denir. Klinikte yüksek ölçülen KB değerlerinin yaklaşık %20' sinde beyaz önlük HT vardır. Klinikte KB yüksekliği olan hastalarda eğer gün içinde KB 135/85 mmHg altındaysa ve hedef organ hasarı yok ise beyaz önlük HT' si olarak ifade edilmektedir.

Bu bireylerin taşıdıkları kardiyovasküler risk normal bireylerden yüksek olup HT' li bireylerden ise düşüktür (3). Beyaz önlük HT' u olan hastalarda hedef organ hasarı veya yüksek kardiyovasküler risk profili belirlendiği zaman bu hastalara ilaç tedavisi başlanmalı ve muhakkak yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

2.1.6. B. Maskeli Hipertansiyon (İzole Ambulatuvar Hipertansiyon)

Klinik dışında ölçülen KB yüksek olup klinikte ölçülen KB' nin normal olduğu gruptur. Prevalansının yaklaşık %13 olduğu ifade edilmektedir (54). Başlıca nedenleri genç yaş, erkek cinsiyet, sigara, alkol tüketimi, fiziksel aktivite, anksiyete, obezite, diyabet gibi etmenlerdir. Bu grup hastalarda kardiyovasküler risk artmıştır.

2.2. HİPERTANSİYONUN SİSTEMİK ETKİLERİ

Yüksek KB başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organ ve sistemi etkileyerek morbidite ve mortalitenin artmasına sebebiyet vermektedir. Hedef organ hasarı doğrudan KB yüksekliğine bağlı olabileceği gibi zemin hazırladığı ateroskleroza da bağlı gelişebilmektedir.

Kardiyak etkileri değerlendirmek için elektrokardiyografi ile HT' li hastaların rutin değerlendirilmesi yapılmalıdır. Ayrıca olası kardiyak etkilerini değerlendirmek için de ekokardiyografi ile değerlendirmek gereklidir. Ayrıca vasküler değerlendirme için karotis arter ultrasonografisi yapılabilir.

Renal etkileri değerlendirmek için de azalmış böbrek fonksiyonları veya idrarda artmış albümin atılımına bakılması gerekir. Serum kreatinin düzeyinden glomerüler filtrasyon hızının veya kreatinin klerensinin hesaplanması rutin işlem olmalıdır.

Klirens; böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesindeki temel kavramdır. Birim zamanda belirli bir maddeden temizlenen plazma miktarı o maddenin plazma klirensi olarak adlandırılır.

Plazma Klirensi = İdrar miktarı (ml/dk) x İdrar konsantrasyonu / plazma konsantrasyonu.

Klirensi ölçülen madde su kadar etkin bir şekilde glomerüllerden filtre oluyor ve plazmada herhangi bir değişime uğramadan tubuler sistemden geçiyorsa, bu maddenin plazma klirensinin ölçülmesi glomerüler filtrasyon hızını yansıtacaktır. Buna göre, klirens çalışmalarında glomerüllerden serbestçe filtre olabilen, tübülüslerden geri emilmeyen veya atılmayan, plazma proteinlerine bağlanmayan, böbrekte sentezlenmeyen veya metabolize olmayan maddeler kullanılmalıdır.

Her iki böbrekte bir dakikada oluşan glomerüler filtrat miktarına Glomerüler Filtrasyon Hızı (GFR) adı verilir, normal bir şahısta 125 ml/dk kadardır. Filtratın % 99' u tübülüslerden geri emilirken, geri kalan 1-2 litrelik kısım günlük idrar olarak atılır.

GFR Ölçümü: GFR fonksiyonel böbrek kitlesinin göstergesidir. GFR' de düşüş olması renal hasarlanmanın erken göstergelerinden biridir. Fakat klinik önemine rağmen yeterli düzeyde pratik bir tetkik olmaması nedeniyle rutin kullanılmamaktadır. GFR hesaplanmasında eksojen olarak ünilin, endojen olarak da kreatinin klerensi kullanılmaktadır. GFR hesaplanmasında en sık kullanılan

yöntem endojen kreatinin klirensidir (55). Kreatinin kastaki kreatin metabolizmasının bir ürünüdür ve plazma konsantrasyonu nispeten sabittir. Kreatinin klirensinin normal değerleri; kadında 95±20 ml/dk, erkekte 120±25 ml/dk' dır. Kreatinin glomerülden serbestçe filtre olur, böbrekte geri emilmez veya metabolize edilmez.

$$\text{Klirens Cr (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) x günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl) x 1440 (Bir gündeki dakika miktarı)}}$$

GFR' de olması muhtemel değişiklikler kreatinin klirensine nazaran daha basit bir test olan plazma kreatinin ölçümü ile kontrol edilebilir. Kreatinin atılımı ile kreatinin üretimi birbirine eşittir. Böbrek patolojisi söz konusu olduğunda atılan miktarda azalma olur ve plazma kreatinin konsantrasyonu yükselir. Sıklıkla serum kreatinin düzeyinin ölçümüne dayalı GFR tayini için geçerliliği gösterilmiş 2 yöntem kullanılmaktadır.

Cockcroft-Gault Formülü:

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{Vücut Ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Serum Kreatinini (mg/dl)}} \text{ Kadın ise } \rightarrow \times 0.85$$

MDRD formülü (Modification of Diet in Renal Diseases Study):

$$\text{GFR(ml/dk/m}^2\text{)} = 186 \times (\text{S}_{\text{Kr}})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203} \text{ (eger kadın) } \times 0.742 \text{ (eğer siyahi ise) } \times 1.212$$

Ayrıca fundoskopik değerlendirme ile HT'un görme sistemine olan etkileri değerlendirilebilir.

Bilişsel fonksiyonlarda bozulma olması halinde ise HT' nin beyin üzerine olan etkisini değerlendirmek amacıyla MRG veya BT çektirilebilir.

2.2.1 Hipertansif Renal Hasar

Sistemik HT ve bir çok metabolik anormallikler progressif renal hasara sebep olmaktadır (56). Hipertansif renal hasar sistemik KB yükünün etkisiyle başlayan veya hızlanan renal harabiyet olarak tanımlanmaktadır(22). Arteriyel HT sonucunda renal vasküler direnç ve filtrasyon fraksiyonu artmakta, renal kan akımı normal kalmaktadır. Arteriyel HT' ye bağlı gelişen böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. Birinci görüşe göre; HT nedeniyle afferent arteriyol ve arterlerde daralma ve glomerüler kan akımında düşüş ve buna bağlı gelişen glomerüler iskemi sonucunda böbrek yetmezliği gelişmesidir. İkinci görüş ise glomerül üzerine sistemik basınç artışı sonucunda direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda

ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar (23). Afferent vazodilatasyon ve normal koruyucu renal otoreglatuvar mekanizmaların bozulmuş olduğu durumlarda (diabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi) KB' nin mikrovasküler yapıya aktarımı ve renal hasar daha belirgin olmaktadır. Otoregülasyon sınırında olan HT varlığında afferent vasküler yapılarda vazokonstriksiyon gelişmekte ve renal kan akımı (glomerüler kapiller basınç) sabit kalmaktadır. Bu nedenle, belirli bir KB' nin (sabit veya dalgalı) renal mikrovasküler sistemi etkilemesi, KB' nin artış miktarı ve renal otoregülasyon kapasitesiyle ilgilidir. Genellikle HT renal otoregülasyon aralığının genişlemesi kronik olarak koruyucu bir mekanizmadır. Yine de üst limitin aşılması durumunda hipertansif hasar gelişir. Bu hasar damar sisteminde ve özellikle glomerülde daha belirgindir. Üst limitin altında seyreden HT' de rezistan damarlarda kalınlaşma, yeniden modellenme ve çok az miktarda glomerüler hasar görülür. Otoregülasyon sınırları içindeki HT vakalarda görülen glomerüler hasar, daha çok uzun dönemde fokal glomerüler iskemiyle karşımıza çıkmaktadır. Esansiyel HT' de renal otoregülasyon genellikle sağlanmaktadır, dolayısıyla malign HT gelişmedikçe renal hasar gelişmemektedir. Ayrıca KB' nin otoregülasyon limitleri içine düşürülmesi hedef organ hasarını önleyebilmektedir.

2.2.2. Hipertansif Retinopati

HT' li hastalarda uç organ hasarının belirteci olarak retinal değişiklikler incelendiğinde kardiyovasküler risk tanımlamasında hastaların ancak dörtte üçünde pozitif sonuç vermiştir (57).

HT ile ilişkili en yaygın göz hastalığı “hipertansif retinopati” olarak adlandırılan retinal vasküler yataktaki değişikliklerdir. HT, retinal arterler ve venöz damarlarda tıkanıklık, retinal emboli, retina mikro anevrizması gibi hastalıkların riskini artırmaktadır. Göz dibi anatomik bozuklukları bulanık görmeden tam kalıcı körlüklere kadar giden klinik bulgulara neden olur. Papilla ödemi serebral ödemin ve hipertansif ensefalopatinin objektif bulgusu olarak kabul edilir. Hipertansif retinopati sınıflaması Keith ve ark. tarafından 1939 yılında yapılmıştır. Buna göre retinal tutulumun olduğu hastalar dört gruba ayrılmış Evre I daralma evresi, Evre II arteriovenöz çaprazlama evresi, Evre III kanama ve eksudasyon evresi, Evre IV ise papilla ödemi evresi olarak tanımlanmıştır.

Retina ile alakalı başlangıç değişiklikler klinik oftalmolojik yorumlamalar ve göreceli göz dibi incelemesi ile ortaya konduğu için sonuçlarda farklılıklara neden olabilmektedir. Bu nedenle göz dibi incelemesini standart hale getirmek için son yıllarda yeni teknikler geliştirilmiştir. Yeni teknik tanımlamada fundus

görüntüleri bilgisayar destekli olarak işlenmekte ve böylece retinal dolaşımın evrelemesi daha objektif hale gelebilmektedir (57).

2.2.3. Hipertansif Kardiyak Disfonksiyon

KB' de uzun süreli artışlar miyokardın yapısında, koroner damarlarda ve kalbin ileti sisteminde değişikliklere neden olabilmektedir. KB' nin efektif kontrolü HT'ye bağlı kardiyak komplikasyonları azaltabilmekte ve meydana gelmiş olan organ hasarlarının da gerilemesini sağlayabilmektedir (58, 59). Uzun süreli KB yüksekliği kalbin geometrisinde ve miyokart yapısında kompleks değişikliklere yol açarak SVH' ye, iskemik kalp hastalığına, ileti anormalliklerine ve kalp yetersizliğine (korunmuş ya da azalmış sistolik fonksiyonla beraber) yol açar.

2.2.3.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH)

SVH kalp yetersizliği, akut koroner sendrom, ani kardiyak ölüm ve inme riskinde artış gösterdiği kanıtlanmış güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür.

SVH farklı şekillerde sınıflandırılmıştır. Bunlar; konsantrik yeniden şekillenme, konsantrik LV hipertrofisi ve eksantrik LV hipertrofisidir. Konsantrik remodeling'de ventrikül hacminde belirgin artış olmaksızın duvar kalınlığı artabilir. Duvar stresi minimal olur. Sistolik fonksiyon korunur ancak diyastolik fonksiyon bozulur. Konsantrik LV hipertrofisinde sistemik HT ve aort stenozunda

olduğu gibi basınç yükünün neden olduğu duvar kalınlığı ve LV kütlesinde artış gözlemlenir ancak LV diyastolik hacmi normaldir (3). Eksantrik LV hipertrofisi aort yetmezliği ve ilerlemiş kalp yetmezliğinde olduğu gibi hacim yüküne bağlı normal veya azalmış duvar kalınlığı, artmış LV kitlesi ile diyastolik hacimde artışın birlikte olduğu ventrikülü tarif eder (3).

2.2.3.2. Patofizyoloji

Yüksek KB düzeyleri kalbin yapısında, nörohormonal ve vasküler değişikliklere bağlı olarak farklı etkilere yol açar. Kardiyomiyositler ventrikülün sistolik duvar stresini normale çevirmek için adaptif bir cevap olan hipertrofiye uğrayabilir ya da dilatasyon ve ventrikül yetersizliğine yol açan mal adaptif bir sürece girer (60, 61). Başlangıçta gevşeme oranında, diyastolik emmede ve LV pasif sertliğinde bozulmaya yol açan asemptomatik ve kompanse değişiklikler oluşur. Sonra, kollajen liflerinin uzaysal oryantasyonunun değişimi diyastolik doluşu ve miyokardiyal kuvvette kardiyomiyosit kontraksiyon üretimini bozan değişiklikler ile semptomatik hale gelir (62).

Kollajen üretimi artışı LV' de hipertrofiye neden olur ve böylece kardiyomiyosit apopitozunda artış hızlanmakta. Bu durum LV dilatasyonu ve disfonksiyonunu hızlandırır. Ventriküller dilatasyon sonucu oluşan adrenerjik ve RAAS aktivasyonu miyokardiyal β reseptörlerinde down regülasyona ve sarkolemmal kalsiyum kanallarında inhibisyona yol açar (62). Ayrıca kollajen

birikimi iskemik değişikliklere, ventriküller ve atriyal aritmilere neden olabilmektedir (62).

2.2.3.3. Epidemiyoloji

LV hipertrofisi yaş ve HT ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. Yaşın artması ile LV hipertrofisi sıklığında artış olmaktadır. Hafif-ciddi hipertansiyonda LV hipertrofisi sıklığı %20-50 civarında olup daha ciddi HT' de %60' lara ulaşır (63). Framingham çalışmasında kalp yetersizliği gelişme riski HT' li erkeklerde %39 kadınlarda %59' dur (63).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre hedef KB sağlanamayan hastaların %62' sinde serebrovasküler hastalık, %49' unda ise koroner arter hastalığı (KAH) gelişme riski olduğu bildirilmiştir (64).

2.2.3.4. Tanısal Değerlendirme

Amaç organ hasarının erken saptanmasıdır. Çünkü henüz semptomların gelişmediği evre, hastalığa giden yolda ara basamak olup organ disfonksiyonu geri döndürülebilir seviyededir.

2.2.3.4. A. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG' nin LV hipertrofisini tespit etmek için duyarlılığı düşük olsa da saptanan LV hipertrofisi kardiyovasküler olayların bağımsız öngördürücüsüdür (65). EKG ile LV hipertrofisinin belirlenmesi için birçok kriter belirlenmiştir (66). Bunlardan bazıları özetlenmiştir.

Sokolow-Lyon indeksi:

- V1 S + V5 veya V6 (hangisi daha büyük ise) R $\geq$ 35 mm
- aVL _de R $\geq$ 11 mm

Cornell voltaj kriterleri

- V3 S + aVL R > 28 mm (erkeklerde)
- V3 S + aVL R > 20 mm (kadında)

2.2.3.4. B. Ekokardiyografi (EKO)

LV' nin değerlendirilmesinde transtorasik EKO, EKG' den daha duyarlıdır (67). Transtorasik EKO ile LV' nin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi elde edilebilir.

Geleneksel EKO yöntemlerinden M-mod ve iki boyutlu EKO teknikleri ile sol ventrikülün sistol sonu çapı (SVSSÇ) ve diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ile hacimleri ölçülüp LV sistolik fonksiyonları hakkında bilgi elde edilir.

Ekokardiyografi diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde de önemlidir. Kullanımda olan birçok metot mevcuttur. Bu metotlardan volüm bağımlı olanlar, transmitral ve pulmoner venöz kan akımları iken volüm bağımsız metotlara örnek olarak LV kavitesine renkli akım propagasyonu, doku doppler ve speckle tracking sayılabilir. Gerçek zamanlı 3 boyutlu ekokardiyografinin gelişimi ile ekokardiyografi ile LV hacim ve kütle ölçümünün doğruluğu artmıştır. Kardiyak MR ile 3 boyutlu ekokardiyografinin korelasyonu iyidir (68).

2.2.3.4. C. Kardiyak Magnetik Rezonans Görüntüleme (KMRG)

LV hacim ve kütle ölçümü için altın standarttır. Anatomik imitasyonu, iyotlu kontrast ve radyasyon maruziyeti yoktur. Miyokard deformasyon analizi ile LV diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir (69).

2.2.3.4. D. Kardiyak Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

LV volüm, fonksiyon ve kütle ölçümlerinde genellikle doğru sonuç vermektedir. Ayrıca eş zamanlı olarak koroner değerlendirmeye de olanak sağlamaktadır. Dezavantajı ise radyasyona ve iyotlu kontrast maddeye maruziyettir.

2.2.3.4. E. Nükleer Görüntüleme

KAH' a yönelik tanı ve risk sınıflamasında sık kullanılmaktadır. Ayrıca aynı zamanda LV volüm, fonksiyon ve kütlesinin değerlendirilmesini de mümkün kılar.

2.3. SOL VENTRİKÜLÜN DİYASTOLİK FİZYOLOJİSİ

Diastolik disfonksiyon 40 yaş üzeri erişkinlerin %25' inden fazlasında görülmekte olup kalp yetersizliği olgularının %50' sinden fazlasında birincil sebeptir.

LV' ün sistolik ve diastolik olmak üzere iki fonksiyonel komponenti vardır. Sistolik komponenti; aniden yükselen LV basıncı ile sertleşen miyokardın kasılarak kanı perifere atması, diastolik komponenti ise; gevşemiş olan LV miyokardı sayesinde genişlemiş olan LV boşluğunun sol atriyum basıncının yardımı ile kanla dolmasıdır (70). İki boyutlu ekokardiyografi ile birlikte kullanılan doppler diastolik disfonksiyonun bulunup bulunmadığını saptamak açısından en iyi yöntemdir. İstirahatte ve egzersiz sırasında, sol ventrikülün diastolde yeterince dolması ve bu sırada diastolik basınçlarda artış olmaması, normal diastolik fonksiyon olarak tanımlanır (70). LV doluşu birçok hemodinamik olayın etkileşimi sonucu meydana gelir. İlk diastolik olay

miyokardiyal gevşemedir. Miyokardiyal gevşeme aktif, enerji bağımlı bir süreç olup LV kontraksiyonu sonrası ve erken diyastolde hızla basıncın düşmesine neden olur. LV' ün dört diyastolik fazı tanımlanmıştır.

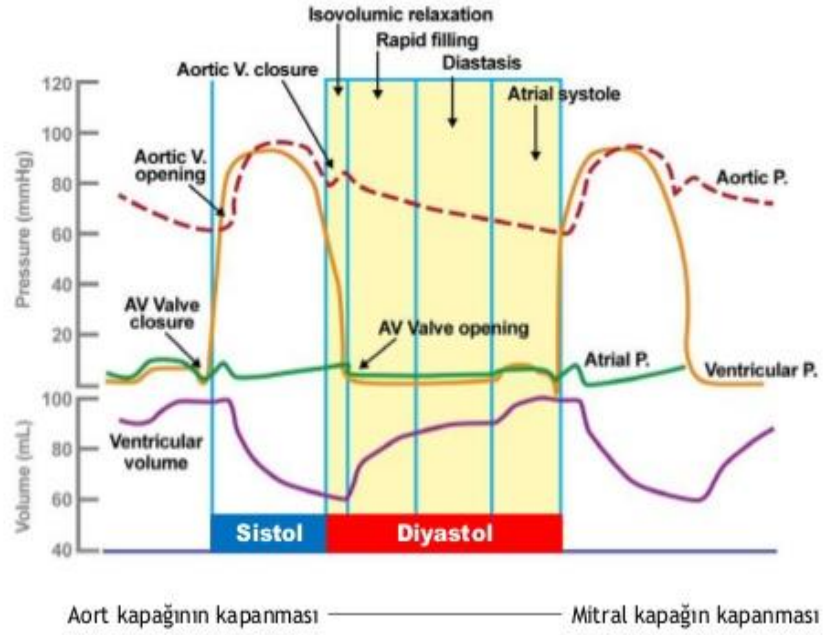
İzovolümetrik gevşeme fazı: Aort ve mitral kapağın kapalı olduğu fazdır. Sistol sonunda aktive olmuş fosfolambanın etkisi altında, sarkoplazmik retikulum içine kalsiyum alımından dolayı sitozolik kalsiyum iyon konsantrasyonu düşmeye başlar ve miyofibriller gevşeme durumuna geçer. Böylelikle LV' den aorta geçen kan akımı hızı azalır. Aort içi basınç, gevşemeye başlayan LV içi basınçtan daha fazla olduğu için aortik kapak kapanır. Bundan sonra ventrikül gevşemeye devam eder. Bu esnada mitral kapak kapalı olduğu için LV hacmi değişmez (3) .

Erken (hızlı) doluş fazı: Bu fazda mitral kapak açık aort kapak kapalıdır. Ventrikül doluşunun %70-80' i bu fazda gerçekleşir. Bu faz sol atriyum (LA) ve LV arasındaki basınç farkı tarafından yönetilir. Bu faz pulsed-wave doppler sinyalinin diyastolde açılan mitral kapak küspislerinin ucuna yerleştirilmesi ile oluşan "E" dalgası ile temsil edilir (3).

Diastazis (ayrışma) fazı: Doluş fazlarının ikincisidir. LA ve LV basınçlarının eşitlendiği fazdır ve bu basınçlar eşitlendiğinde LA' dan LV' e kan akışı durur. Ventrikül doluşunun % 5' i bu fazda gerçekleşir. Taşikardi durumunda bu faz kısalmır (3).

Atriyal kontraksiyon fazı: Ventrikül doluşunun % 15-25' i bu fazda gerçekleşir. Elektrokardiyografideki (EKG) PR süresi, atriyumun inotropi yeteneği, atriyal ön yük, ard yük, otonom sistem aktivitesi ve kalp hızı bu fazı etkiler. Bu faz doppler

ekokardiyografide mitral diyastolik akım örneğinde kaydedilen “A” dalgası ile temsil edilir (3, 71).



Mandrow L., Cardiovasc Res 2000; 45:822.

Şekil 1. Sol ventrikülün Diyastolik ve Sistolik Fazları

2.3.1. Diyastolik Fonksiyonun Regülasyonu

Kardiyak kontraksiyon ve relaksasyonun normal siklusu hücre içi kalsiyum iyon kontrasyonunda geçici artış ve azalışları gerektirir. Kalsiyum iyonun düzenlenmesinde sarkoplazmik retikulum görev yapmaktadır (72). Aksiyon potansiyeli ile L tipi sarkolemmal kalsiyum kanalları açılır. Bu kanallar

aracılığı ile kalsiyum iyonları sitozole girer ve kalp kasının kontraksiyonu başlar. Kalsiyum iyonlarının girişı, sarkoplazmik retikulumdan ryanodin reseptör kanalları aracılığı ile daha fazla kalsiyum iyonunun serbestleşmesine yol açar. Bu kalsiyum iyonları troponin C' ye bağlanır. Troponin C, aktin ve miyozin ile etkileşim içinde olup sonuçta çapraz bağlar gelişir (3, 73).

Miyokardiyal relaksasyon ise sarkoplazmik retikulumdan salınan bir enzim aracılığı ile kalsiyum iyonlarının troponin C' den ayrılması ile başlar. Bu enzim sarkoplazmik retikulum adenozin trifosfataz (SERCA-2) olarak adlandırılır. İnsanlarda kalsiyum iyonlarının %75' i SERCA-2, %25' i sodyum-kalsiyum yer değıştirici ile yer değıştirir (3, 74). SERCA-2'nin aktivasyonu fosfolamban isimli sarkoplazmik retikulumda SERCA-2' nin yakınında bulunan bir protein tarafından düzenlenir. Protein kinaz A ve diğerk kinazlar ile yapılan fosforilasyon yoluyla, fosfolamban SERCA-2 tarafından kalsiyum iyon alımını artırır. Kontraksiyon esnasında kalsiyum iyonu geri alım mekanizmalarında yetersizlik olursa relaksasyonda yavaşlama veya sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun normal diyastolik seviyelere dönmesinde yetersizlik gelişir. Diyastolik kalsiyum seviyesinin fazla olması ve tam olmayan relaksasyon diyastolik gerilim ve sertliğin artması ile sonuçlanır (3, 74). SERCA-2 konsantrasyonunun azalması ve sarkoplazmik retikulum tarafından kalsiyum alımının azalması normal sistolik fonksiyon olsa dahi diyastolik fonksiyonu etkilemektedir. Diyastolik doluş ve doluş basınçlarının saptanması için iki boyutlu ekokardiyografi parametrelerinin değerkendirilmesi gereklidir.

2.3.2. M-Mode Ekokardiyografik İnceleme

M-Mod görüntüler; göstergeyi (kürsör), görüntülenmek istenen bölgenin üstüne dik açıyla yerleştirilerek elde edilir. M-Mod görüntüleme ile sadece göstergenin üzerinde olduğu bölgenin kesit görüntüsü elde edilmektedir. M-Mod görüntüleme tekniği kullanılarak yapılan ölçümlerle, kalp duvarının kalınlığı, kalp boşluklarının boyutları, perikart kalınlığı, kapak hareketleri hakkında net bilgiler elde edilebilir (3). Ayrıca mitral E dalgası ile İVS arasındaki mesafe ölçülerek sol ventrikül sistolik fonksiyonları hakkında bilgi elde edilebilir. E-İVS uzaklığı normalde <10 mm' dır. Sistolik fonksiyon bozulduğunda bu mesafe artmaktadır. LV global sistolik fonksiyonunu değerlendirmek için günümüzde en sık kullanılan yöntem ejeksiyon fraksiyonunun ölçülmesidir (EF). EF ölçümü için genellikle modifiye Simpson yöntemi kullanılmaktadır. EF, atım hacminin (diyastol sonu hacim-sistol sonu hacim) diyastol sonu hacme oranının yüzdelere ifadesidir. Normal değeri $\geq$ %55 kabul edilmektedir (75).

2.3.3. Mitral İleri Akımları (Inflow)

Mitral inflow ölçümleri pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ), (izovolümetrik gevşeme zamanı) IVGZ' dan oluşur. LV çıkım yoluna konulan continuous wave (CW) doppler imleci ile denetlenen IVGZ aortik ejeksiyonun sonundan mitral inflowun başlangıcına kadar olan periyodu tanımlar. Sol

ventrikül doluşunu değerlendirmek için apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları pulsed wave (PW) doppler ile incelenir. PW doppler mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilerek 1-3 mm' lik örnek hacim ile velosite kaydı alınır. Spektral mitral akım velosite kayıtlarının solunumsal değişimlerden etkilenip etkilenmediğinin anlaşılabilmesi için 25-50 mm/s hızla alınmalıdır. Eğer değişkenlik yoksa hız 100mm/s düzeyine çıkartılarak ekspiryum sonunda üç kardiyak siklus ortalaması alınır. Mitral ileri akımların değerlendirmesinde göz önünde bulundurulması gereken en önemli değişkenlerden biri de yaştır. Yaşın ilerlemesi ile birlikte E dalgası amplütüdü ve E/A oranı azalır. DZ ve A dalgası amplütüdü artar.

2.3.4. Doku Doppler(DD)

Mitral anüler velositelerin ölçümünde PW doku doppler yöntemi apikal görüntüler ile elde edilmelidir. Apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anülüsün lateral ve septal kısımlarına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçülür. Doku doppler görüntülemeye aynı doppler kuralları geçerlidir. Ancak konvansiyonel dopplerde yüksek frekanslı ve düşük amplütüdü kan hücrelerinin hızı ölçülürken, DD düşük hız ve yüksek amplütüde sahip miyokarddan gelen sinyalleri analiz eder.

Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal ($<20^\circ$) olması gerekir. Kayıtların en az üç kardiyak siklusa 50-100 mm/sn hızında

alınması önerilir. Temel ölçümler; sistolik (S), erken diyastolik (e'), geç diyastolik (a') velositelerdir (76). Global sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anülüsün septal ve lateral taraflarından doku doppler ölçümlerinin ortalaması alınır (77). Lateral anülüs e' velositesi medial anülüsten alınan e' velositesinden yüksektir. Egzersiz veya ön yükün artışı gibi transmitral gradiyentin arttığı durumlarda e' dalgası artış gösterir. Bozulmuş miyokart relaksasyonu olan hastalarda e' dalgası azalır. e' velositesindeki azalma diyastolik disfonksiyonun en erken belirteçlerinden biridir. e' velositesinin düşük olması, yüksek doluş basınçlarından dolayı mitral E velositesinin yüksek olması neticesinde elde edilen E/e' oranı, LV doluş basıncı ve pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir. E/e' oranı <8 ise normal, >15 ise artmış dolum basınçlarından bahsedilir. 8-15 arasındaki değerler için diğer ekokardiyografik yöntemlerin de kullanılarak değerlendirilmesi önerilir.

Ciddi anüler kalsifikasyon, cerrahi ringler, mitral stenoz ve protez mitral kapakların olması genellikle e' velositesini azaltır. Orta-ileri mitral yetersizliğinde regürjitan kapağa doğru artmış akım yüzünden relaksasyon normal olsa da e' velositesi artmıştır. Konstriktif perikarditte lateral ve anteroposteriyor diyastolik sapma kısıtlanmış ve longitudinal genişleme korunmuş olduğu için septal e' dalgası sıklıkla artmıştır (78).

2.3.5. İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (IVGZ)

Miyokardiyal relaksasyon bozulduğunda LV basıncının LA basıncının altına düşme süresi gecikir. Bu yüzden mitral kapak açılması gecikir ve IVGZ uzar.

2.3.6. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelendirilmesi

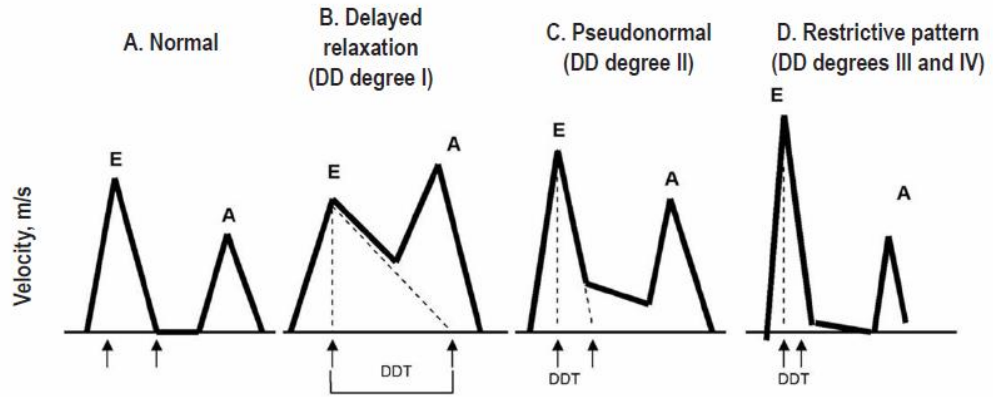
Evre I Diyastolik Disfonksiyon: Miyokardiyal relaksasyon bozulmuştur. LV hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokart enfarktüsü durumlarında görülmekte. IVGZ uzar, mitral E velositesi azalır, A velositesi artar. Bunun sonucunda E/A oranı 1' den düşük olur ve DZ' de uzama izlenir. E/A oranı 1' den küçük olduğu zaman genellikle bozulmuş relaksasyon bulunmaktadır. E/e' oranı 8 veya altındadır. Bu hastaların bir alt grubunda E/A oranının 1' den küçük olması ile birlikte E/e' oranı 15' ten büyük ise Evre 1a diyastolik disfonksiyon olarak tanımlanmakta. Tipik 1. derece diyastolik disfonksiyonunda doluş basıncının arttığını vurgulamak için kullanılmaktadır.

Evre II Diyastolik Disfonksiyon (Psödonormal Patern): Diyastolik disfonksiyon progresyonu artış gösterirken mitral akım velositeleri normal diyastolik fonksiyon paternine benzer. E/A oranı 1-1,5 olur. DZ normal

değerlerine (140-240 msn) döner. Normal doluş paterninden ayırmak için $e' < 7$ cm/sn' den küçük ve E/e' oranı 15' den büyük olması, preloadı azaltan valsalva manevrası yaptırılması veya dil altı nitrogliserin verilmesi E/A oranının ters dönerek 0,5 veya altına düşmesine neden olur. Normal bireylerde doluşun azalması ile E ve A velositelerinde azalma görülebilmekte (3).

Evre 3-4 Diyastolik Disfonksiyon (Restriktif Doluş veya Restriktif Fizyoloji):

LV kompliyansının azalıp LA basıncının belirgin olarak arttığı durumlarda izlenebilir. LA basıncında artış sonucunda mitral kapak daha erken kapanır. IVGZ kısalır ve transmitral gradiyentinde artış görülür. LV kompliyasındaki azalma ile beraber erken diyastolik doluş kısalır, diyastolik basınçta erken dönemde eşitlenme olur ve buna bağlı olarak da DZ' da kısalma olur. LV basıncı arttığından A velositesi kısalır, E velositesi artar. Tipik olarak E/A oranı 2,0' dan fazladır. LA basıncının artması ve LV kompliyansının azalması sonucunda pulmoner ven sistolik ileri akım velositesi azalmaktadır. Mitral anülüs e' azalmış (< 7 cm/sn) bulunur. E/e' çoğunlukla 15' ten büyüktür. Restriktif doluş paterni valsalva ile 1. veya 2. paterne dönebilir. Bu da yüksek doluş basıncının geri dönüşümlü olduğuna işaret eder (3. Derece diyastolik doluş).



Şekil 2 Mitral akım paternleri (79); A: Normal mitral akımlar B: Uzamış relaksasyon (I. Derece diyastolik disfonksiyon) C: Psödonormal patern (II. Derece diyastolik disfonksiyon) D: Restriktif patern (III. ve IV. derece diyastolik disfonksiyon)

Tablo 4. Diyastolik Disfonksiyonun Evrelerinin Tanımlanması: Erişkinde Normal ve Anormal Değerler

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

Ar-A: atriyal retrograd doluş süresi, IVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı, S/D: pulmoner ven sistol, diyastol oranı

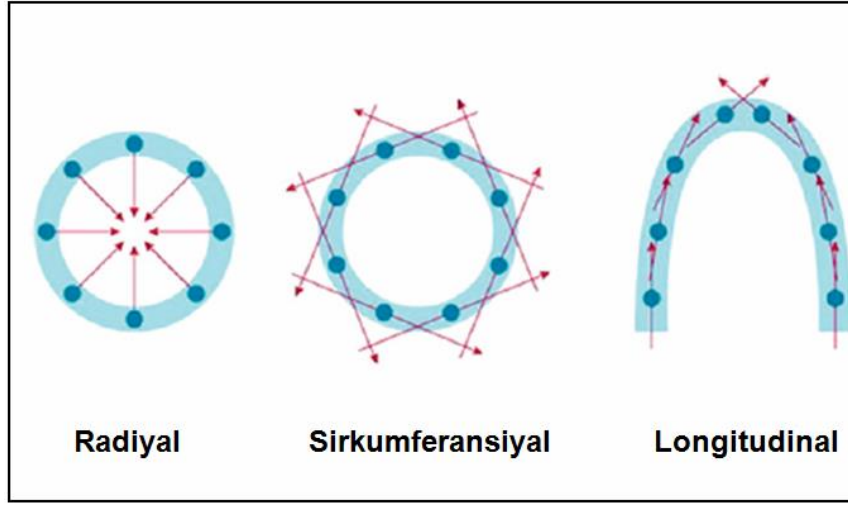
2.4. HAREKET VE DEFORMASYON

Hareket genel anlamda bir cismin zaman içerisinde yer değiştirmesidir. Hareket eden bir cisim deforme olmadığı sürece her bir noktasının hareket hızı aynıdır. LV duvar hareketlerinin komşu segmentlerde farklı hızlarda ve miktarlarda oluşu, LV' ün kasılıp gevşerken 'deforme' olduğunu göstermektedir. Hareket ve deformasyon birbiriyle ilişkili fakat farklı durumları ifade etmektedir. Deforme olmadan hareket eden bir cismin her noktasının hızı sabittir. Bir başka deyişle kalp kasında olduğu gibi intakt bir dokunun hareketi sırasında iki ucu arasında bir hız farkı varsa bu doku deforme olarak hareket etmektedir (80).

Bu deformasyon miktarı strain ile ifade edilmekte. Strain gerilme anlamında kullanılmakla birlikte bir fizik terimi olarak strain; elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesi ile cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak ifade edilir. Klinik kardiyolojide strain sıklıkla yüzdesel veya kesirsel olarak ifade edilir. Sistolik strain uzun aksta kısalma yüzdesini ve kısa aksta radyal kalınlaşma yüzdesini yansıtır. Sistolik strain rate miyokardiyal kalınlaşma miyokardiyal kısalma ve kalınlaşmanın hızını yansıtır. Strain ve strain rate hem diyastolik fonksiyonlar hem de miyokardın bölgesel kontraktilesi hakkında önemli bilgi verebilir.

Kardiyak siklus boyunca LV miyokardı kompleks üç boyutlu deformasyona uğrar. Uzama ve kalınlaşma strainleri pozitif değerler, kısalma ve incelme strainleri ise negatif değerlerle ifade edilir. Doku doppler kaynaklı strain bölgesel sistolik fonksiyonların değerlendirilmesi için geliştirilmiştir. Strain aynı

zamanda, gri skala ekokardiyografik imajlarda noktacık takibi yapan 2D speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi ile de değerlendirilebilir (10, 81). STE açıdan bağımsız olup, ölçümler aynı anda imaj planlarına bağlı olarak birçok bölgeden yapılabilir. Doku doppler kaynaklı strain ise açı bağımlıdır. Doku doppler kaynaklı strainde belirgin sinyal sapması ve artefakt oluşumu problem yaratır. STE' de ise düşük frame rate ile analiz yapılması değerlendirmeyi zorlaştırır (82). Normal LV kalp kasında siklus boyunca üç düzlemde deformasyon olur. Uzun eksen de sistolde kısalma, diyastolde uzama; transvers eksen de (radyal) sistolde kalınlaşma, diyastolde incelme; sirkumferansiyal eksen de ise sistolde kısalma, diyastolde uzama kaydedilir (83). İki boyutlu (2D) strain bazlı speckle tracking yöntemi rotasyon, longitudinal ve sirkumferansiyal hareketleri de içeren çok boyutlu miyokardiyal mekaniklerin değerlendirilmesine olanak sağlar (84). Doku dopplerden türetilmiş strain ve strain rate görüntüleme uzun yıllar önce miyokardın mekanik fonksiyonlarının hesaplanması için geliştirilmiş yöntemlerdir. Doku dopplerden türetilmiş strain açısal bağımlılık, gürültü paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması nedeniyle birçok kısıtlılığı mevcuttur (85). STE hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. İmajın işlenmesi algoritması kullanıcının belirlediği bölgeleri tarar. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup speckle (benek) olarak adlandırılır (86).



Şekil .3. Sol ventrikül miyokardiyal duvar strainlerinin farklı tipleri (87)

2.4.1. Miyokardiyal Strain Görüntüleme

Her ne kadar konvansiyonel ekokardiyografi ile LV miyokardının genel ve bölgesel fonksiyonu analiz edilebilse de miyokardın sadece radyal kontraktilitesi sınırlı düzeyde değerlendirilebilmektedir. Deformasyon görüntüleme teknikleri ile miyokardın fonksiyonu hem global, hem de bölgesel düzeyde daha kapsamlı ve güvenilir şekilde değerlendirilebilmekte. LV miyokardında uzun ekseninde en yüksek doku hızları bazal segmentlerde kaydedilir. Bazalden apekse doğru gidildikçe doku hızları azalır. Aynı kalp siklusu içinde bazalden apekse doğru miyokart segmentlerinin hareketinin farklı hızlarda ve miktarlarda olması sonucunda LV kasılıp gevşerken deforme olur. Miyokardın bu deformasyonunu tanımlamak için ekokardiyografide strain (S) terimi kullanılmaktadır. Strain, bir

cisme uygulanan yük sonucunda cismin orijinal boyutunda oluşan göreceli deformasyon miktarını ifade eder. Strain rate (strain hızı) deformasyon oluşumunun hızını ifade eder.

$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0} = \frac{\Delta L}{L_0}$$

formülü ile strainin hesaplanması.

L_0 : miyokardın başlangıçtaki uzunluğunu, L : miyokarda uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğunu, ΔL : uzunluk değişimini, ϵ ise göreceli deformasyon miktarını tanımlar. Strain birimi % olup pozitif değerler kalınlaşmayı, negatif değerler ise kısalmayı gösterir.

$$\epsilon' = \frac{\Delta \epsilon}{\Delta t}$$

formülü ile strain rate hesaplanması

$\Delta \epsilon$: strain değişimini, Δt : birim zamanı, ϵ' ise strain hızını tanımlar. Strain hızının birimi s^{-1} olup kısalma sırasında negatif, uzama sırasında pozitif değerler elde edilir (88).

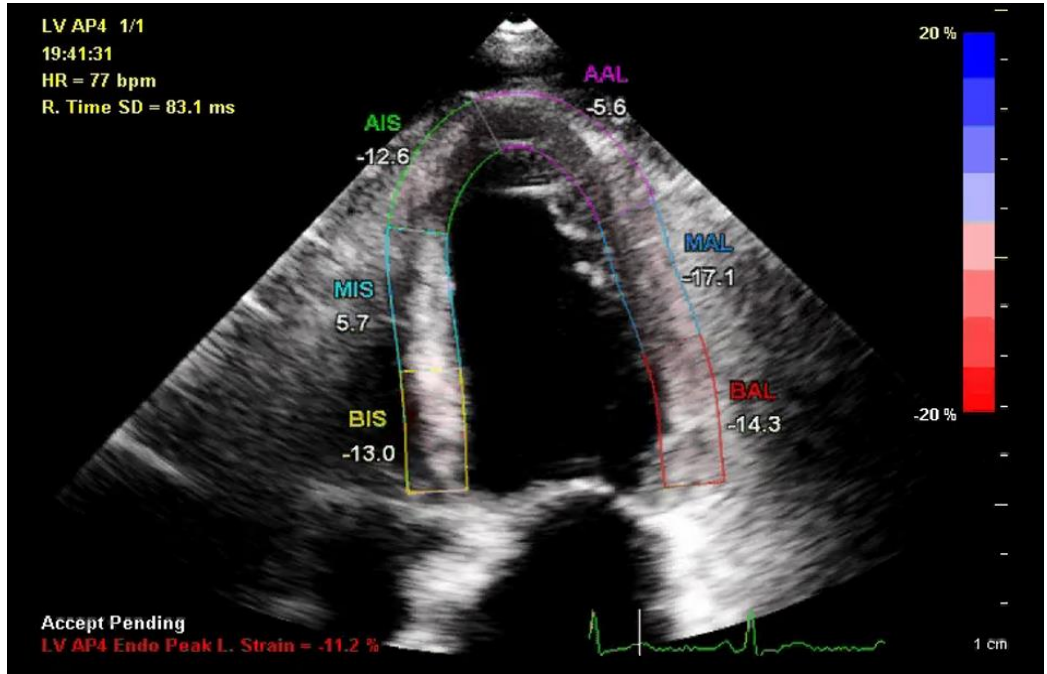
Bir kalp siklusunda straini oluşturan üç komponent vardır. Bu durum üç düzlemde deformasyona (strain) neden olur. Sistolde longitudinal ekseninde kısalma, radyal ekseninde kalınlaşma, sirkumferansiyal ekseninde kısılmanın kaydedilmesidir. Strain ve strain rate görüntüleme yöntemi iki şekilde yapılmaktadır. Biri renkli doku Doppler (RDD) görüntü içeriğinin işlenmesi, diğeri ise iki boyutlu gri skala görüntülerde benek takibi (BT) (speckle tracking)

yöntemiyle kasılma ve gevşeme süresince doku yansımalarının takip edilmesidir (88).

2.4.2. Speckle Tracking Ekokardiyografi (Benek Takibi)

Kalp kasından yansıyan ultrason dalgalarının interferansı 2D gri skala görüntüde her bir bölgede diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle) oluşturur. Bu parlaklıkların rastgele dizilişi aynı zamanda her bir miyokart bölgesi için parmak izi gibi özel görünümünü sağlar. Parlak yansımalar miyokart hareketiyle birlikte hareket ettiği için bir “frame” den diğerine geçildiğinde bu parmak izi niteliğindeki parlak yansımalar kısmen şeklini koruyarak farklı bir konuma hareket eder. Böylece, bir “frame”den gri skala yansımaları tanımlanmış referans bir bölgenin sonraki “frame” de farklı lokasyonları tarayarak en benzer yansıma paterni gösteren bölgeyi bulan bir arama algoritması yardımıyla yeni pozisyonu tespit edilebilir (80). Speckle tracking hem görüntülerin alınması hem de miyokardın sınırlarının taranmasını da içeren ekokardiyografik görüntüleme tekniğinin dikkatli anlaşılmasını gerektirir. Ve ilgili alanların yüksek çözünürlüklü kalitede taranması gerekir. STE apikal pencerelerden tüm LV segmentlerinde longitudinal, radyal deformasyonu ve kısa aks pencerelerinden tüm LV segmentlerinde radyal ve sirkumferansiyal strainleri kayıt eder. Speckle tracking strain ve strain rateler LV morfolojisini irdeleyen bir sınıflamaya ihtiyaç duymaz (89). Speckle tracking yöntemi gözlemciler arası ve aynı gözlemci ile ilgili değişkenlerden en düşük seviyede etkilenir (90). STE

uygulaması sağ ventrikül ve LA gibi diğer kardiyak boşlukların da bölgesel ve global değerlendirmesi için kullanılmaktadır. Sağ ventrikül ve LA kompleks geometrisi ve ince duvarlı olmaları optimal değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (91).



Şekil 4. “Speckle-tracking” ekokardiyografi analizi ile apikal 4 boşluk kesitinde LV segmentlerinin longitudinal analizi

2.5. NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN)

HT' un organlar üzerindeki hasarını erken teşhis etmek amacıyla birçok çalışma yapılmış ve halen yapılmaya devam edilmekte. Bu çalışmaların birçoğunda amaç organ hasarını en erken saptayabilen stratejiyi geliştirebilmektir. Bu düşünce ile birçok biyolojik belirteçle çalışmalar yapılmaya devam etmektedir. Erken teşhis edilen organ hasarına yönelik koruyucu tedaviler başlanarak organ hasarı progresyonu önlebilir. HT' un yol açtığı organ hasarının göstergelerinden biri olarak çalışmalarda nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) biyo belirteç olarak kullanılmıştır. NGAL, nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen küçük, stabil bir proteindir. Başlangıçta enfeksiyon ve bazı adeno kanser türleri için tanısal amaçlı kullanımı ileri sürülürken, böbrek hasarı sonrası idrarda dramatik yükselişi NGAL' i günümüzde böbrek hasarı için kullanılan bir biyo belirteç yapmıştır (92). NGAL, matriks metalloproteinaz 9' un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinin sağlanmasında önemli bir mediyatördür (25). 25-kDA büyüklüğünde, 178 aminoasitten oluşan ve nötrofil granüllerinde de bulunan bir glikoproteindir. Ölçümü hem kan hem de idrarda yapılabilir. Baskın olarak monomerik formda bulunmakta olup çok küçük bir kısmı da dolaşımda dimer ve trimer formundadır (24). Çeşitli patolojik durumlarda renal tübüler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden salınır. Bakteriyostatiktir ve inflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (26, 27). Ayrıca bir akut faz proteinidir. Semptomatik

kardiyovasküler hastalığı olanlarda arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korale olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun yanısıra plazma düzeyi asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koraledir (93, 94). HT' li hastalarda plazma NGAL düzeyi serum sistatin C ve serum kreatinin seviyesi ile ters orantılı bulunmuş. Plazma NGAL düzeyinin HT' li hastalarda erken böbrek hasarını gösterme gücü sistatin C ve serum kreatinine göre daha fazladır (92). Serum seviyesi non dipper HT olan hastalarda dipper HT olan hastalara göre daha yüksek seviyelerde bulunmuştur (30). Bu yüksekliğin temel sebebi bu hasta gruplarında inflamatuvar reaksiyonun daha fazla olmasıdır (31). LV hipertrofisi olan hastalarda NGAL ve idrar albümin düzeylerinde artmış değerler tespit edilmiştir (29).

NGAL' in kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam açıklanmamış olup plazmadaki yüksek düzeyinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir (28).

Aterosklerotik plaklarda NGAL'in varlığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Artan olasılıkla da aterogenez esnasında ekspresyonu ile vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'in indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir (25).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Etik Kurul Onayı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.09.2017 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışma; Nisan 2017- Nisan 2018 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde 67 kişide (46 hipertansiyon hastası, 21 kontrol grubu) yapıldı. Hastalar kardiyoloji polikliniğine başvuran bireyler arasından seçildi. Çalışma grubu seçimindeki kriterler aşağıdaki gibidir.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

Normal ejeksiyon fraksiyonlu, yeni tanı almış evre iki veya ikili anti hipertansif tedavi altında iken KB değerleri yüksek seyreden 18-70 yaş arası hastalar ve 18-70 yaş arası sağlıklı gönüllüler.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri

- 1) Diyabetes Mellitus
- 2) Serebrovasküler hastalık öyküsü

- 3) Kalp yetersizliği
- 4) Segmenter duvar hareket kusuru
- 5) Obezite (BMI> 30)
- 6) Sekonder Hipertansiyon
- 7) Koroner Arter Hastalığı öyküsü veya klinik koroner arter hastalığı bulguları varlığı
- 8) Aritmi veya ileti anormallığı
- 9) 18 yaşın altında veya 70 yaş üzerinde olmak
- 10) Kronik Böbrek Yetersizliği
- 11) Yetersiz ekojenite
- 12) Gebelik
- 13) Karaciğer hastalığı varlığı
- 14) Kronik inflamatuvar hastalıklar
- 15) LV yeniden řekillenmesine yol ačan ciddi kalp kapak hastalıđı

Çalışma tarihleri arasında kardiyojoloji polikliniğine başvuran ve çalışmaya dâhil edilme kriterlerine uyan hastalar alındı. Çalışmaya 46 hipertansiyon hastası (19 erkek, 27 kadın) ve normal sağlıklı 21 gönüllü (10 erkek, 11 kadın) dâhil edildi. Çalışma protokolü etik kurul tarafından onaylandı. Tüm hastalara çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı. Hastalar en az 10 dakika istirahat ettikten sonra, kan basınçları supin pozisyonda, her iki koldan uygun manşonlu, cıvalı tansiyon aletiyle aynı kişi tarafından Korotkoff faz I ve faz V sesleri baz alınarak ölçüldü. Hastaların KB üç ayrı vizite ölçülerek ortalama KB değerleri kayıt edildi. Yeni tanı HT hastalarına ise ayaktan KB monitorizasyonu yapılarak beyaz önlük HT dışlandı ve HT tanısı teyit edildi.

Her hastadan kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 5000 devirde 5 dk santrifüj edildikten sonra plazma örnekleri epandorf tüpleri içine mikropipet yardımı ile alınarak -80 derece soğutucuda test gününe kadar saklandı. Plazma örneği NGAL kitleri ile micro-ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Plazma düzeyi Micro-Enzyme-Linked Immunosorbant Assay (ELISA) yöntemi kullanılarak ng/ml olarak ölçüldü.

Plazma kreatinini kullanılarak MDRD formülü ile GFR hesaplandı. GFR değeri düşük hastalar çalışmadan çıkarıldı.

$$\mathbf{GFR(ml/dk/m^2)} = 186 \times (\mathbf{S_{Kr}})^{-1.154} \times (\mathbf{Yaş})^{-0.203} (\text{eğer kadın}) \times 0.742 (\text{eğer siyahi}) \times 1.212$$

HT tanısı olan hastalara EKO öncesi 12 lead EKG çekildi. Sokolow-Lyon ya da Cornell kriterlerine göre LV hipertrofisi bulguları olan hastalar not edildi.

Ekokardiyografi: Standart ekokardiyografik incelemede hastalar, supin pozisyonda sol yana yatırılarak Philips Affiniti 70 (Philips Medical Systems) marka ekokardiyografi cihazı ile incelendi. Parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, üç boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, renkli doppler, CW- doppler ve PW doppler kullanılarak ölçümler yapıldı. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti' nin (the American Society of Echocardiography, ASE) önerileri doğrultusunda; tüm ekokardiyografik incelemeler aynı kişi tarafından ve sirkardiyen değişikliklerin diyastolik disfonksiyona olan etkisini ortadan kaldırmak için gün ortasında yapıldı. Tüm ekokardiyografik görüntüler hard diske kayıt edildi ve daha sonra tekrar incelendi. Ölçümler ve ekokardiyografik değerlendirmeler ASE'nin kılavuzlarına göre yapıldı ve yorumlandı. LV kütle indeksi (LVMI) ASE' nin önerdiği formüle göre hesaplandı.

$$LVMI \text{ (g/m}^2\text{)} = 0.8 \times (1.04[(IVST+LVID+PWT)^3 - LVID^3] + 0.6) / \text{vücut yüzey alanı}$$

Kadında $LVMI \geq 95 \text{ g/m}^2$ ve erkekte $\geq 115 \text{ g/m}^2$ olması LV hipertrofisi olarak kabul edildi.

HT' li hastalarda rölatif duvar kalınlığı, $RWT = 2 \times LVPWd/LVDC$ formülüne göre geometri analizi için hesaplandı. Hastalar normal LV geometrisi, konsantrik remodeling, konsantrik hipertrofi ve eksantrik hipertrofi olarak sınıflandırıldı. LV hipertrofisi olmayanlarda $RWT < 0.42$ normal geometri, $RWT \geq 0.42$ değeri ise konsantrik remodeling; LV hipertrofisi olan hastalarda RWT

<0.42 ise eksantrik hipertrofi, $RWT \geq 0.42$ ise konsantrik hipertrofi kabul edildi (95).

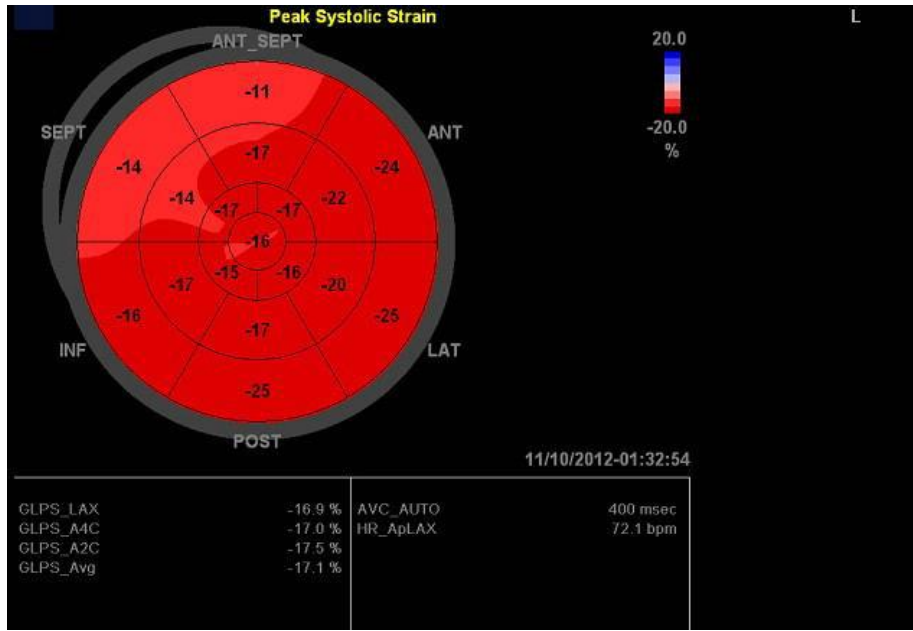
Ejeksiyon fraksiyonu (EF) Modifiye Simpson yöntemi ile hesaplandı (96).

Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Apikal 4 boşluk görüntüsünden mitral inflow hızları pulsed wave (PW) doppler ile mitral yaprakçık uçlarına yerleştirilen 1-3 mm' lik örnek hacim ile velosite kayıtları alındı. Pik erken doluş (E dalgası) ve geç diyastolik doluş (A dalgası) velositeleri, E/A oranı, erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ) kayıt edildi. LV çıkım yoluna konulan continuous wave (CW) doppler ile izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVGZ) kayıt edildi. Mitral anülüsün longitudinal velositeleri apikal dört boşluk görüntüsünde mitral anulsun septal ve lateral kısmına 2-5 mm örnek hacim yerleştirilerek ölçüldü. Kalbin hareket planı ile ultrason huzmesi arasında açılanmanın minimal ($<20^\circ$) olmasına dikkat edildi. Kayıtlar en az üç kardiyak sıklusta 50-100 mm/sn hızında ve uygun frame rate ile alındı. Temel ölçümler olan sistolik (S), erken diyastolik (e'), geç diyastolik (a') velositeler global LV diyastolik fonksiyonunun değerlendirilmesi için mitral anülüsün septal ve lateral tarafından doku doppler ölçümlerinin ortalaması alındı. Diyastolik fonksiyonların sınıflandırılması için ASE kılavuzu baz alındı. Ayrıca özellikle diyastolik disfonksiyon evre 1 ve 2 ayrımı için valsava manevrası uygun hastalara yaptırıldı.

Global Longitudinal Strain Analizi

Global longitudinal strain (GLS) analizi için apikal dört, üç ve iki boşluk görüntüler, LV' ye odaklanacak şekilde ayarlanarak en az üç siklus olacak şekilde alındı. Frame rate 40-80 Hz olacak şekilde ayarlandı. GLS analizi QLAB programı ile offline olarak yapıldı. GLS ölçümü için uygun olmayan hastalar çalışmadan dışlandı.



Şekil 5. Hipertansif bir hastada “bullseye” görüntüde GLS değerlerinin analizi

Ekokardiyografi sonrası tüm hastalar hipertansif retinopati varlığını saptamak için göz dibi incelemesine yollandı. Göz muayenesi kapsamında olguların her iki gözü için poliklinik hastalarında rutin olarak uygulanan otorefraktometre ile refraksiyon değerlerinin saptanması sonrası en iyi düzeltilmiş görme keskinliğinin değerlendirilmesi, non-kontakt puff tonometre ile göz içi basınç ölçümleri ve yarıık lamba biomikroskopisi ile ön segment ve arka segment detaylı muayenesi yapıldı. Bu muayeneler sonucunda olgularda hipertansif retinopati varlığı ve şiddeti tespit edilip belirtildi. Ve retinopati evrelemesi yapıldı (97).

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23.0 programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan [çeyrekler arası aralık] değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Sayısal değişkenlerin normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değerler arasında farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda bağımlı gruplarda T testi ile parametrik test varsayımlarının sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon testi ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda tek yönlü varyans analizi, parametrik test varsayımlarının sağlanamaması durumunda

Kruskal Wallis testi ile incelendi. Post-hoc testler için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında t Student testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arası korelasyonun incelenmesinde Pearson ki-kare testi kullanıldı. Alıcı işlem karakteristikleri analizi ve eğri altında kalan alan NGAL seviyelerinin komplike HT tanısı öngördürme gücü değerlendirmesi için kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen hastalar hipertansif ve kontrol grubu olarak iki sınıfa ayrıldı.

Hipertansif grupta 19 erkek (% 41.3), 27 kadın (% 58.7), kontrol grubunda ise 10 erkek (% 47.6), 11 kadın (% 52.4) mevcuttu. Hipertansif grubun yaş ortalaması 52.8 ± 7.2 yıl; kontrol grubunun yaş ortalaması 50.7 ± 8.9 yıl olarak saptandı. Her iki grubun cinsiyet dağılımları, yaş ortalamaları ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0.05$).

Gruplar arasında vücut kitle indeksi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p:0.01$) (Tablo 5).

Hipertansif grubun 12'si beta bloker (%26.1), 25'i ADE inhibitörü (%54.3), 20'si anjiyotensin reseptör blokeri (%43.5), 22'si kalsiyum kanal blokeri (%52.2), 37'si hidroklorotiyazid (%80.4) kullanmakta idi. Bunlara ilave olarak 1 hastada alfa bloker (%2.2) kullanımı mevcut idi. Alfa bloker kullanımı dışında gruplar arasında ilaç kullanımı açısından istatistiki olarak anlamlı sonuç elde edildi ($p < 0.05$).

Hipertansif grubun açlık kan şekeri 92.9 ± 10.0 mg/dl, GFR değeri 102.3 ± 18.1 ml/dk/m², hemoglobin değeri 13.8 ± 1.7 g/dl, beyaz küre değeri 7.3 ± 2.0 K/mm³, platelet değeri 285.2 ± 58.4 K/mm³, total kolesterol değeri 201.7 ± 35.6 mg/dl, LDL değeri 124.4 ± 30.8 mg/dl, HDL değeri 47.6 ± 9.8 mg/dl, TG değeri 154.2 ± 63.9 mg/dl olarak saptandı. Kontrol grubunun ise açlık kan şekeri

92.4±12.2 mg/dl, GFR değeri 107.8±11.3 ml/dk/m², hemoglobin değeri 14.0±1.6 g/dl, beyaz küre değeri 7.5±1.6 K/mm³, platelet değeri 279.5±116.3 K/mm³, total kolesterol değeri 184.1±38.8 mg/dl, LDL değeri 110.9±27.0 mg/dl, HDL değeri 49.2±13.6 mg/dl, TG değeri 123.5±72.1 mg/dl saptandı.

İki grubun açlık kan şekeri, GFR, HDL, HDL dışı kolesterol ve tam kan sayımı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Hipertansif grupta NGAL düzeyi 160.3±19.3 ng/ml, sağlıklı grupta ise 148.4±18.5 ng/ml olarak saptandı (p:0.02). Hipertansif grupta istatistiksel olarak daha yüksek NGAL değerleri elde edildi.

Sağlıklı hastaların hiç birinde retinopati saptanmadı ve hipertansif grupta ise 4 (%8.7) hastada retinopati saptandı (p:0.16). Retinopatili hasta sayısının az olması istatistiki olarak anlamlı değere ulaşılmama nedeni olabileceği düşünüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

Değişkenler	Sağlıklı grup (n:21)	Hipertansif grup (n:46)	P değeri
Yaş, yıl	50.7±8.9	52.8±7.2	0.36
Erkek, (%)	10 (%47.6)	19 (%41.3)	0.62
Kadın, (%)	11 (%52.4)	27 (%58.7)	0.62
Sigara, %	3 (%14.3)	16 (%34.8)	0.08
VKI, kg/m ²	25.3±2.6	27.1±2.1	0.01
Retinopati, (%)	0 (%0)	4 (%8.7)	0.16
AKŞ, mg/dl	92.4±12.2	92.9±10.0	0.87
HB, g/dl	14.0±1.6	13.8±1.7	0.56
Plt, K/mm ³	279.5±116.3	285.2±58.4	0.83
WBC, K/mm ³	7.5±1.6	7.3±2.0	0.61
Total kolesterol, mg/dl	184.1±38.8	201.7±35.6	0.08
LDL kolesterol, mg/dl	110.9±27.0	124.4±30.8	0.07
Trigliserid, mg/dl	123.5±72.1	154.2±63.9	0.10
HDL kolesterol, mg/dl	49.2±13.6	47.6±9.8	0.63
NGAL, ng/ml	148.4±18.5	160.3±19.3	0.02
GFR, ml/dk/m ²	107.8±11.3	102.3±18.1	0.20
EKG hipertrofi bulgusu	0 (%0.0)	5 (%10.9)	0.11
Sistolik KB, mmHg	120.2±7.8	146.9±17.2	<0.001
Diastolik KB, mmHg	77.1±4.6	92.1±10.5	0.008
Kadın, (%)	11 (%52.4)	27 (%58.7)	0.62
Erkek, (%)	10 (%47.6)	19 (%41.3)	0.62
Sigara içen, (%)	3 (%14.3)	16 (%34.8)	0.08
ACEİ kullanan, (%)	0 (%0.0)	25 (%54.3)	<0.001
ARB kullanan, (%)	0 (%0.0)	20 (%43.5)	<0.001
BB kullanan, (%)	0 (%0.0)	12 (%26.1)	0.01
KKB kullanan, (%)	0 (%0.0)	22 (%47.8)	<0.001
HCT kullanan, (%)	0 (%0.0)	37 (%80.4)	<0.001
Alfa bloker kullanan, (%)	0 (%0.0)	1 (%2.2)	0.496

VKI: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, Plt: Platelet, WBC: Beyaz kan hücresi, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, KB: Kan basıncı, ACEİ: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri, BB: Beta bloker, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, HCT: Hidroklorotiyazid

EKG Bulguları

Hipertansif grupta EKG' de Sokolow-Lyon ve Cornell kriterlerine göre bakılan LV hipertrofisi 5 hastada mevcuttu (%10.9), (p:0.11).

Hasta ve kontrol gruplarının temel ekokardiyografik bulguları

Hipertansif grubun temel ekokardiyografik parametrelerine bakıldığında interventriküler septum kalınlığı (IVSK) 11.8 ± 1.8 mm, LV arka duvar kalınlığı (AD) 10.6 ± 1.1 mm, LV diyastol sonu çapı (LVDSÇ) 46.9 ± 2.9 mm, LV sistol sonu çapı (LVSSÇ) 29.5 ± 2.5 mm ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 65.5 ± 3.2 saptandı. Mitral akım paterninde E dalga hızı 73.5 ± 17.8 msn, A dalga hızı 82.9 ± 17.9 msn ve E/A oranı 0.9 ± 0.2 , deselerasyon zamanı (DZ) 234.1 ± 53.5 msn , İzovölümik gevşeme zamanı (İVGZ) 88.0 ± 11.3 msn olarak ölçüldü.

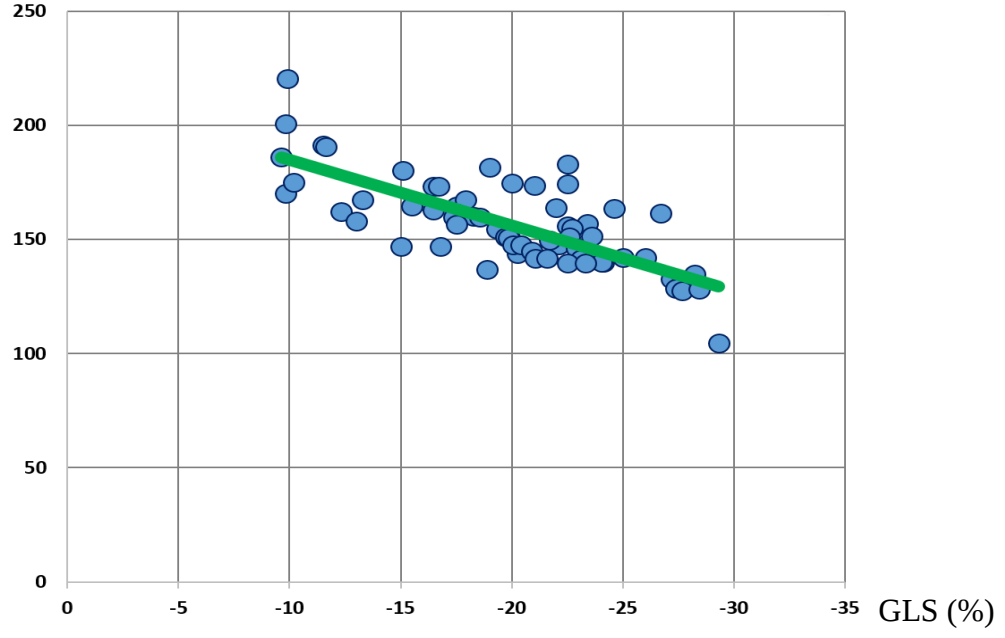
Kontrol grubunun ise ekokardiyografik bulguları IVS kalınlığı 9.5 ± 1.5 mm, AD kalınlığı 8.5 ± 1.2 mm, LVDSÇ 46.0 ± 3.9 mm, LVSSÇ 28.2 ± 3.1 mm, mitral akım paterninde E dalga hızı 80.8 ± 21.8 msn, A dalga hızı 69.2 ± 20.3 msn, E/A oranı 1.1 ± 0.2 , DZ 224.5 ± 38.2 msn , İVGZ 85.2 ± 8.8 msn olarak ölçüldü.

İki grup arasında LVDSÇ, LVSSÇ, EF, DZ, İVGZ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($P > 0.05$). IVS, AD kalınlıkları ve A dalga hızı hipertansif grupta, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla idi (sırasıyla $p < 0.001, < 0.001, < 0.01$).

Doku doppler incelemesinde hipertansif grupta e' kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı (sırasıyla 8.1 ± 1.7 , 10.5 ± 1.7 , $p: < 0.001$). LV dolum basıncını yansıtmaması nedeniyle önemli olan E/e' oranı hipertansif grupta, kontrol grubuna göre daha yüksek değerlerde ölçüldü (sırasıyla 9.1 ± 1.8 ve 8.1 ± 2.5 , $p < 0.12$) ve olguların hiçbirinde 15'in üzerinde değildi. Fakat hipertansif grupta evre 2 diyastolik disfonksiyon hastalarının var olması nedeniyle istatistiki olarak anlamlı sonuç elde edilememekle beraber bu bulgular ışığında hipertansif grupta LV diyastolik fonksiyonlarının kontrol grubuna göre bozulmuş olabileceği düşünülebilir.

Global longitudinal strain değeri hipertansif grupta -18.2 ± 4.8 , sağlıklı grupta -23.7 ± 3.2 olarak hesaplandı ($p < 0,001$). Hipertansif grupta GLS mutlak değerinin kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde azalmış olduğu saptandı ($p < 0,001$). Ayrıca GLS ile NGAL ilişkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında yüksek korelasyon gösterdikleri saptanmıştır; ($r = 0,753$, $p < 0,001$).

NGAL (ng/ml)



Şekil 6. GLS ve NGAL arasındaki yüksek korelasyon ilişkisi

Tablo 6. Grupların Ekokardiyografik verileri

Değişkenler	Sağlıklı grup (n:21)	Hipertansif grup (n:46)	P değeri
IVS kalınlığı, (mm)	9.5±1.5	11.8±1.8	<0.001
AD kalınlığı, (mm)	8.5±1.2	10.6±1.1	<0.001
LVDSÇ, (mm)	46.0±3.9	46.9±2.9	0.37
LVSSÇ, (mm)	28.2±3.1	29.5±2.5	0.11
DSV, (ml)	98.3±20.8	100.3±20.8	0.72
SSV, (ml)	30.9±6.8	35.9±10.7	0.026
LV EF, %	67.3±3.6	65.5±3.2	0.06
LV Kİ, g/m ²	77.0±16.6	105.6±21.8	<0.001
E dalga hızı, cm/sn	80.8±21.8	73.5±17.8	0.18
A dalga hızı, cm/sn	69.2±20.3	82.9±17.9	0.01
E/A	1.1±0.2	0.9±0.2	0.002
e' dalga hızı, cm/sn	10.5±1.7	8.1±1.7	<0.001
E/e'	8.1±2.5	9.1±1.8	0.12
DZ, msn	224.5±38.2	234.1±53.5	0.40
IVGZ, msn	85.2±8.8	88.0±11.3	0.32
GLS, %	-23.7±3.2	-18.2±4.8	<0.001

IVS: İnterventriküler septum, AD: Arka duvar, LVDSÇ: Sol ventrikül diyastol sonu çap, LVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çap, DSV: Diyastol sonu volüm, SSV: Sistol sonu volüm, Kİ: Kitle indeksi, DZ: Deselerasyon zamanı, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, GLS: Global longitudinal strain

Hasta ve kontrol grubunun LV geometrisi

Kontrol grubunun 20 (%95.2)' sinde normal geometri, 1' inde kosantrik hipertrofi, 17 (%81)' sinde normal diyastolik fonksiyon saptandı. Hipertansif grupta ise 9 (%19.6)' unda normal geometri, 25 (%54.3)' inde kosantrik hipertrofi, 4 (%8.7)' ünde normal diyastolik fonksiyon değerleri elde edildi. Bu değerlerin tümü istatistiki olarak anlamlılık ifade etmektedir ($p<0.001$).

Kontrol grubunda LV kütle indeksi 77.0 ± 16.6 g/m², RWT 0.37 ± 0.05 ; hipertansif grupta ise LV kütle indeksi 105.6 ± 21.8 g/m², RWT 0.44 ± 0.05 saptandı ve istatistiki olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlendi (p değerleri sırasıyla <0.001 ; <0.001). Tablo 7'de LV geometrisi, LV mass indeksi ve RWT verilmiştir.

Tablo 7. LV geometrisi, LV mass indeksi ve RWT

Değişkenler	Sağlıklı grup (n:21)	Hipertansif grup (n:46)	P değeri
Normal geometri	19 (%90.5)	9 (%19.6)	<0.001
Kosantrik hipertrofi	1 (%4.8)	25 (%54.3)	<0.001
Eksantrik hipertrofi	0 (%0.0)	3 (%6.5)	0.23
Normal DF	17 (%81)	4 (%8.7)	<0.001
LV mass indeksi (g/m ²)	77.0 ± 16.6	105.6 ± 21.8	<0.001
RWT	0.37 ± 0.05	0.44 ± 0.05	<0.001

DF: Diyastolik fonksiyon, LV: Sol ventrikül, RWT: Göreceli duvar kalınlığı

Diyastolik disfonksiyon evresine (DDF) göre parametrelerin değişimi

GLS (%) evre 0 DDF' da -24.0 ± 2.7 , evre 1 DDF' da -19.4 ± 5.4 , evre 2 DDF' da -16.6 ± 3.5 ($P < 0.001$), NGAL evre 0 DDF' da 144.1 ± 16.2 ng/ml, evre 1 DDF' da 159.8 ± 17.8 ng/ml, evre 2 DDF' da 163.7 ± 18.6 ng/ml ($p:0.001$) saptanmış olup diyastolik disfonksiyon evresi ile korale bir şekilde NGAL değerinde artış, GLS yüzdeliğinde azalma mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlılık elde edilmiştir.

Yaş ve sistolik KB sayısal değerlerindeki artış DDF evresi ile korale bir şekilde artış göstermiş olup istatistiki olarak anlamlı bulgular elde edilmiştir (p değeri sırasıyla <0.001 , 0.01).

EF (%)' de DDF evresindeki artışa ters orantılı bir şekilde azalma göstermekte olup elde edilen bulgular istatistiki olarak anlamlıdır ($p:0.01$). IVSK, AD kalınlığı DDF evre 1 ve 2' de evre sıfıra göre daha yüksek değerlerde olup bulgular gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeydedir ($p < 0.001$). E, A, E/A, E/e', e' , dalga hızları DDF evresine göre beklenen düzeylerde olup sonuçlar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değerdedir (sırasıyla $p < 0.001$, 0.004 , <0.001 , <0.001 , <0.001). Deselerasyon hızı evre 0 DDF' da 208.2 ± 27.1 ms, evre 1 DDF' da 280.7 ± 39.2 ms, evre 2 DDF' de 198.9 ± 27.7 ms, IVGZ 0 DDF' de 81.3 ± 4.3 ms, evre 1 DDF' de 99.9 ± 3.7 ms, evre 2 DDF' de 78.8 ± 5.7 ms olarak saptandı (sırasıyla $p < 0.001$, <0.001).

DDF evreleri, GLS ve doku doppler parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edildi. Ayrıca RWT evre 0 DDF' de 0.37 ± 0.05 , evre 1

DDF' de 0.44 ± 0.05 , evre 2 DDF' de 0.42 ± 0.06 , LV mass indeksi 0 DDF' de $78.6 \pm 19.4 \text{ g/m}^2$, evre 1 DDF' de $105.3 \pm 22.3 \text{ g/m}^2$, evre 2 DDF' de $104.3 \pm 21.6 \text{ g/m}^2$ değerleri elde edildi.

RWT ve LV mass indeksi diyastolik disfonksiyon evresine göre değerlendirildiğinde gruplar arasında elde edilen değerler anlamlı düzeyde bulunmuştur (sırasıyla $p < 0.001$, < 0.001).

Tablo 8. Diyastolik disfonksiyon evresine göre parametrelerin değişkenliği

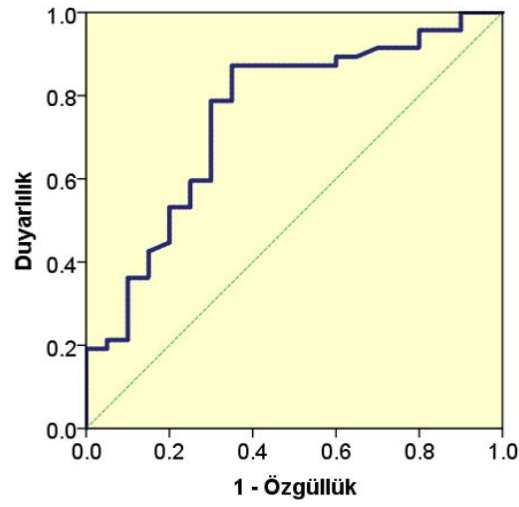
	Evre 0 DDF	Evre 1 DDF	Evre 2 DDF	P değeri
GLS, (%)	$-24.0 \pm 2.7^{(\ddagger*)}$	$-19.4 \pm 5.4^{(*)}$	$-16.6 \pm 3.5^{(\ddagger)}$	<0.001
NGAL, (ng/ml)	$144.1 \pm 16.2^{(\ddagger*)}$	$159.8 \pm 17.8^{(*)}$	$163.7 \pm 18.6^{(\ddagger)}$	0.001
Yaş, yıl	$47.4 \pm 5.3^{(*)}$	$56.7 \pm 8.1^{(*)}$	51.7 ± 6.7	<0.001
Diyastolik KB, (mmHg)	79.0 ± 5.3	80.6 ± 11.8	82.0 ± 2.0	0.58
Sistolik KB, (mmHg)	$123.1 \pm 10.1^{(\ddagger)}$	134.5 ± 16.9	$131.7 \pm 16.7^{(\ddagger)}$	0.01
EF, %	$67.5 \pm 3.4^{(*)}$	$64.6 \pm 3.5^{(*)}$	66.1 ± 3.4	0.01
IVSK, (mm)	$9.5 \pm 1.4^{(\ddagger*)}$	$12.0 \pm 1.8^{(*)}$	$11.7 \pm 1.8^{(\ddagger)}$	<0.001
AD kalınlığı, (mm)	$8.6 \pm 1.2^{(\ddagger*)}$	$10.4 \pm 1.1^{(*)}$	$10.7 \pm 1.3^{(\ddagger)}$	<0.001
E dalga hızı, (cm/sn)	$89.2 \pm 19.8^{(*)}$	$60.6 \pm 10.3^{(\ddagger*)}$	$79.5 \pm 15.0^{(\ddagger)}$	<0.001
e' dalga hızı, (cm/sn)	$11.4 \pm 1.2^{(*)}$	$8.2 \pm 0.9^{(*)}$	$7.2 \pm 1.1^{(*)}$	<0.001
A dalga hızı, (cm/sn)	$70.4 \pm 21.3^{(*)}$	$88.5 \pm 13.8^{(*)}$	75.8 ± 19.4	0.004
E/A	$1.2 \pm 0.1^{(*)}$	$0.69 \pm 0.02^{(*)}$	$0.98 \pm 0.2^{(*)}$	<0.001
E/e'	$8.2 \pm 2.3^{(*)}$	$7.3 \pm 0.9^{(\ddagger)}$	$10.9 \pm 0.8^{(\ddagger*)}$	<0.001
Deselerasyon hızı, (ms)	$208.2 \pm 27.1^{(*)}$	$280.7 \pm 39.2^{(\ddagger*)}$	$198.9 \pm 27.7^{(\ddagger)}$	<0.001
IVGZ, (ms)	$81.3 \pm 4.3^{(*)}$	$99.9 \pm 3.7^{(\ddagger*)}$	$78.8 \pm 5.7^{(\ddagger)}$	<0.001
RWT	$0.37 \pm 0.05^{(\ddagger*)}$	$0.44 \pm 0.05^{(*)}$	$0.42 \pm 0.06^{(\ddagger)}$	<0.001
LV mass indeksi, (g/m ²)	$78.6 \pm 19.4^{(\ddagger*)}$	$105.3 \pm 22.3^{(*)}$	$104.3 \pm 21.6^{(\ddagger)}$	<0.001

GLS: Global longitudinal strain, NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, KB: Kan basıncı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, IVSD: İnterventriküler septum kalınlığı, AD: Arka duvar, IVGZ: İzovolümetrik gevşeme zamanı, RWT: Rölatif duvar kalınlığı, LV: Sol ventrikül
 $\ddagger$, *:Subgrup analizini göstermektedir.

NGAL ve Uç Organ Hasarı İlişkisi

Hipertansif grupta 13 hastada renal uç organ hasarı, 42 hastada kardiyak uç organ hasarı, 4 hastada ise retinopati olmak üzere 42 hastada komplike hipertansiyon saptandı.

NGAL düzeyinin 144.3 ng/ml olması komplike HT'ü 0.872 duyarlılık, 0.65 özgülük değerleri ile öngördüğü bulundu (Şekil 7).



Şekil 7. NGAL' in hipertansif hastalarda komplikasyonları predikte etme eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, hipertansif hastalarda erken organ hasarını gösterebilen ve günlük pratiğimizde kullanabileceğimiz uygulanabilir bir yöntem bulmaktır.

Hipertansif hastalarda LV' de fonksiyonel ve morfolojik birçok değişiklik izlenir. Başlangıçta konsantrik remodeling ve LV diyastolik disfonksiyonu olurken; daha sonra konsantrik LV hipertrofisi gerçekleşir. İlerleyen süreçte eksantrik LV hipertrofisi ve LV dilatasyonu; bunu takiben de LV sistolik disfonksiyonu gelişir. STE yöntemi ile GLS analizi, doku doppler görüntüleme temelli strain analizine kıyasla açıdan bağımsız olması yönünden üstündür (10, 98). Araştırmamızda, GLS ve LV geometrisi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; hipertansif bireylerde GLS mutlak yüzdelik değerlerinde sağlıklı bireylere göre azalma görülmektedir. LV geometrisinin farklı paternlerinin prognozla ilişkisi daha önce yapılmış olan çalışmalarda gösterilmiştir. Miyokardiyal deformasyon ve morfolojik değişikliklerin gelişimi ile ilgili yapılmış bir çalışmada; LV konsantrik remodelingi ve konsantrik hipertrofisi olan hastalarda strain değeri, normal geometrisi olan hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (99).

Her iki grup LV geometrisi açısından incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Sadece eksantrik grupta istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilememiştir. Bu durum çalışmaya alınan hasta sayısının az olması ve

eksantrik hipertrofi gelişen hasta sayısının yeterli düzeyde olmamasına bağlanabilir. Çünkü daha önceki çalışmalarda eksantrik hipertrofinin dâhil olduğu birçok geometrik parametrede istatistiksel anlamlılık elde edilmiştir (99).

Gruplar arasında retinopati varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun başlıca nedenleri; çalışmaya dâhil edilen hastaların yeni tanı hipertansiyon hastası olmaları ve ilaç kullanan hastalarda tansiyon değerlerinin iyi kontrol altına alınmış olabileceği varsayımıdır. Ayrıca yeni tanı almış olan hastalarda retinopati gelişimi için gerekli sürenin geçmemiş olması da bir diğer nedendir. Bu çalışmada yeterli sayıda retinopatili hasta olmaması, istatistiksel olarak anlamlı değerlere ulaşamamasını açıklayabilir. Çünkü daha önce yapılmış olan çalışmalarda doku doppler temelli strain ve strain rate görüntüleme yöntemi ile HT' li hastalardaki uç organ hasarı araştırılmış; retinopati ve strain değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (100).

HT' nin organlar üzerindeki hasarını erken teşhis etmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların birçoğunda amaç; organ hasarını en erken saptayabilen stratejiyi geliştirebilmektir. Bu düşünce ile birçok biyolojik belirteçle araştırmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların amacı koruyucu tedaviler başlanarak organ hasarı progresyonunu önlemektir. HT' nin erken organ belirteçlerinden biri de NGAL' dir. NGAL, nötrofiller ve böbrek proksimal tübüllerini de içeren çeşitli epitellerden sentez edilen küçük stabil bir proteindir. Başlangıçta enfeksiyon ve bazı adeno kanser türleri için tanısal amaçlı kullanımı ileri sürülürken; böbrek hasarı sonrası idrarda dramatik yükselişi NGAL' i günümüzde böbrek hasarı için kullanılan bir biyo belirteç haline getirmiştir (92). Serum ve

idrar NGAL düzeyleri ile yapılan bir çalışmada, GFR' den bağımsız olarak kronik böbrek hasarının progresyonu hakkında bilgi elde edilmiştir (101, 102). HT' li çocuk hastalarda plazma NGAL, IL 18 ve üriner retinol bağlayıcı proteinle renal hasar ilişkisi araştırılmış ve bu hastalarda serum NGAL düzeyi yüksek bulunmuştur (103). HT' li gebelerde yapılan bir çalışmada NGAL, serum üre değeri, kreatinin, kan basıncı ve proteinüri arasında pozitif ilişki tespit edilmiştir (104). Diğer bir çalışmada serum NGAL seviyesi non dipper HT olan hastalarda dipper HT' li olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (30). LV hipertrofisi olan hastalarda artmış NGAL değerleri tespit edilmiştir (29). Çalışmamızda komplike HT' li hastalarda NGAL düzeyi artmış bulunmuştur ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipertansif hastalarda NGAL ve GLS düzeyleri arasında yüksek korelasyon mevcuttur. Geometrik olarak kardiyak disfonksiyona uğramış hastalarda bu iki parametrenin istatistiksel olarak anlamlı bulunması; NGAL düzeyinin uç organ hasarını göstermede etkin olabileceği anlamına gelmektedir. NGAL, yapılacak daha geniş çalışmalarla klinik pratiğimizde yer alabilecek bir biyo belirteç olabilir. Çalışmamızda elde edilen diğer sonuçlar ise NGAL ve GLS düzeylerinin diyastolik fonksiyonlarla olan ilişkisidir. Diyastolik disfonksiyon evresi arttıkça NGAL düzeyinde artış ve GLS mutlak değerinde azalma gözlemlendi. Diyastolik fonksiyonları normal olan grup ile diyastolik disfonksiyonu olan gruplar karşılaştırıldığında NGAL ve GLS değerlerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Diyastolik disfonksiyon olmayan grupta GLS değeri ortalama $\% -24.0 \pm 2.7$, evre 1 ve 2 diyastolik disfonksiyonda sırasıyla $\% -19.4 \pm 5.4$, $\% -16.6 \pm 3.5$ ve NGAL değeri ise diyastolik disfonksiyonu olmayan

grupta 144.1 ± 16.2 ng/ml, evre 1, 2 diyastolik disfonksiyonda sırasıyla 159.8 ± 17.8 ng/ml, 163.7 ± 18.6 ng/ml olarak bulunmuştur. Evre 1 diyastolik disfonksiyon grubu ile evre 2 diyastolik disfonksiyon grubu arasında NGAL, GLS değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun en önemli nedeni muhtemelen çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının sınırlı olmasıdır. GLS değeri, LV fonksiyolarının değerlendirilmesinde ejeksiyon fraksiyonu ve duvar hareketi skor indeksinden daha doğru değerlendirme sağlamaktadır. GLS değerinin global LV sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesinde en uygun yöntem olabileceği görüşü birçok yazar tarafından tartışılmaktadır (105). Bunun yanı sıra NGAL ile yapılmış kardiyak disfonksiyonla ilgili yeterli düzeyde çalışma olmamasına rağmen bu çalışmamızda NGAL değerlerinin gruplar arasında GLS mutlak değerleri ile anlamlı düzeyde korelasyon göstermesi kardiyak disfonksiyonu göstermede hassas ve erken yükselen bir biyo belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

HT' li hastalarda plazma kreatinin ve GFR değerleri normal sınırlarda olsa dahi bu durum renal hasarın gelişmediği anlamına gelmez. Çünkü arteriyel HT sonucunda renal vasküler direnç ve filtrasyon fraksiyonu artmakta; renal kan akımı normal kalmaktadır. Arteriyel HT' ye bağlı gelişen böbrek yetmezliğinin mekanizmasını açıklayan iki farklı görüş mevcuttur. Birinci görüşe göre; HT nedeniyle afferent arteriyol ve arterlerde daralma ve glomerüler kan akımında düşüş ve buna bağlı gelişen glomerüler iskemi sonucunda böbrek yetmezliği gelişmesidir. İkinci görüş ise glomerül üzerine sistemik basınç artışı sonucunda direkt olarak hipertansif renal hasar gelişmesidir. Bu değişiklik nedeniyle glomerüler hiperperfüzyon oluşur ve glomerüler yapısal hasarlanma sonucunda

ilerleyici renal fonksiyon kaybı ortaya çıkar (23). Afferent vazodilatasyon ve normal koruyucu renal otoreglatuvar mekanizmaların bozulmuş olduğu durumlarda (diabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi) KB' nin mikrovasküler yapıya aktarımı ve renal hasar daha belirgin olmaktadır. Otoregülasyon sınırında olan HT varlığında afferent vasküler yapılarda vazokonstriksiyon gelişmekte ve renal kan akımı (glomerüler kapiller basınç) sabit kalmaktadır. Bu nedenle, belirli bir KB' nin (sabit veya dalgalı) renal mikrovasküler sistemi etkilemesi, KB' nin artış miktarı ve renal otoregülasyon kapasitesiyle ilgilidir. Genellikle HT' de renal otoregülasyon aralığının genişlemesi kronik olarak koruyucu bir mekanizmadır. Yine de üst limitin aşılması durumunda hipertansif hasar gelişir. Bu hasar damar sisteminde ve özellikle glomerülde daha belirgindir. Üst limitin altında seyreden HT' de rezistan damarlarda kalınlaşma, remodeling ve çok az miktarda glomerüler hasar görülür. Günümüz koşullarında HT' li hastalarda asemptomatik organ hasarını erken dönemde tespit edebilecek pratik ve uygulanabilir bir yöntem mevcut değildir. Çalışmalarda HT' li hastalarda asemptomatik organ hasarı varlığında yüksek NGAL değerleri elde edilmiştir. Çünkü HT vasküler remodeling ve ateroskleroz gibi inflamatuvar olayların başlamasını tetikler. NGAL düzeyinin de remodeling de ateroskleroza paralel olarak artış gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu durum NGAL' in klinik pratiğimizde erken organ hasarını daha kolay ve pratik bir şekilde gösterebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamız, komplike hipertansiyonu saptamada NGAL düzeyinin yüksek duyarlılık (0.872) ve özgüllüğe (0.65) sahip olduğunu göstermiştir. Hipertansif hastalarda erken dönem uç organ hasarının değerlendirilmesi zordur; ancak

Çalışmamızda elde ettiğimiz NGAL cut off değeri kullanılarak bu hastalarda erken dönem uç organ hasarı daha kolay değeriendirilebilir. NGAL' in asemptomatik organ hasarı gelişmiş hipertansif bireylerde erken yükselen ve uç organ hasarını gösteren pratik bir biyo belirteç olduğu düşünülebilir.

HT' nin organ hasarını gösteren diğer belirteç ve yöntemler ile NGAL arasındaki ilişkinin ileride yapılacak çalışmalar ile aydınlatılması klinik pratiğimizde değışiklikler sağlayabilir. Bu durum hangi hastaları daha agresif tedavi edeceğimizi, hangi hastalarda daha konservatif davranmamız gerektiğı konusunda bize yol gösterebilir. Bu konu ile ilgili prospektif ve daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Primer Hipertansif Hastalarda Erken Organ Hasarı ve Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin (NGAL) Seviyesi

Giriş ve Amaç: Hipertansiyonun yol açtığı uç organ hasarı erken dönemde iken bazı parametreler ile saptanabilmektedir. Erken tanı ve tedavi ile bu etkiler geri döndürülebilir ya da hastalık gelişmeden kontrol altına alınabilir. Komplike HT' nin erken saptanması ve tedavi edilmesi hedef organlar üzerindeki etkisini önleyecektir. Bu çalışmanın amacı;NGAL' in komplike HT' u öngörebilmesini saptamaktır.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 46 HT' li hasta, 21 sağlıklı gönüllü alındı. Tüm hastalara tansiyon arteriyel ölçümü yapıldı ve EKG çekildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerde ekokardiyografik inceleme; parasternal uzun, kısa aks, apikal dört boşluk, iki boşluk, üç boşluk görüntüleri eşliğinde iki boyutlu, M-Mode, renkli doppler, CW- Doppler ve PW doppler kullanılarak yapıldı. LV morfolojisi ve geometrisi, sistolik ve diyastolik fonksiyonları ASE (the American Society of Echocardiography) kılavuzlarında önerildiği gibi analiz edildi. Tüm olgularda ekokardiyografi görüntüleri kaydedilerek bu görüntüler üzerinden pik sistolik strain analizi yapıldı. HT' li bireylerde retinopati varlığının araştırılması için göz dibi incelemesi yapıldı. Ayrıca her bir hastadan birer tüp kan alınıp santrifüj edildikten sonra plazma kısmı -80 derecede muhafaza edildi.Daha sonra bu

plazmalar NGAL kiti ile ELISA yöntemi ile çalışıldı ve NGAL değerleri belirlendi.

Bulgular: GLS değerinin hipertansif grupta ($\%-18.2\pm4.8$), sağlıklı bireylere ($\%-23.7\pm3.2$) göre anlamlı derecede azalmış olduğu saptandı ($p<0,001$). Hipertansif hastalarda LV diyastolik disfonksiyon ile GLS değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında; evre sıfır diyastolik disfonksiyonlu grupta GLS değeri $\%-24.0\pm2.7$, evre 1 diyastolik disfonksiyonlu grupta $\%-19.4\pm5.4$ ve evre 2 diyastolik disfonksiyonlu grupta ise $\%-16.6\pm3.5$ olarak saptandı ($p<0.001$). NGAL düzeyi ise evre sıfır diyastolik disfonksiyonlu grupta 144.1 ± 16.2 ng/ml, evre 1 diyastolik disfonksiyonlu grupta 159.8 ± 17.8 ng/ml ve evre 2 diyastolik disfonksiyonlu grupta ise 163.7 ± 18.6 olarak saptandı ($p:0.001$). Diyastolik disfonksiyonu olan gruplar ile diyastolik disfonksiyonu olmayan gruplar arasında hem NGAL düzeyleri hem de GLS yüzdeleri istatistiksel olarak anlamlı değerlerde saptandı. Retinopati saptanan hasta sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptanmadı. 42 hastada ise komplike hipertansiyon saptandı. Bu durumda NGAL düzeyinin 144.3 ng/ml olması komplike HT'yi 0.872 duyarlılık, 0.65 özgüllük değerleri ile öngördüğü bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda NGAL' in komplike hipertansiyonu erken dönemde öngörebileceğini bulduk. Klinik pratiğimizde belirlenen NGAL düzeylerinin kullanılması halinde, komplike hipertansiyonu olan hastaların tespit edilmesi için kolay ve kullanışlı bir yaklaşım olabilir.

6. SUMMARY

Early Organ Damage and Neutrophil Gelatinase Related Lipocalin (NGAL) Levels in Primary Hypertensive Patients

Introduction and Objective : End organ damage caused by hypertension can be early detected with various approaches. Early diagnosis and treatment may prevent end organ damage. The aim of this study was to evaluate the relation among neutrophil gelatinase-related lipocalin (NGAL) - a new biomarker for subclinical myocardial dysfunction and retinopathy-, global longitudinal strain (GLS) and early organ damage in hypertensive patients.

Material and Method: Forty-six hypertensive patients and 21 healthy volunteers were included in the study. All patients had arterial blood pressure measurements and ECG was obtained. Echocardiographic examination was also performed to all subjects. Left ventricular morphology and geometry, systolic and diastolic functions were analyzed as suggested in the American Society of Echocardiography guidelines. GLS was calculated as the average of longitudinal strain measurements from 4-,2-, and 3- chamber views. Presence of retinopathy was investigated for hypertensive patients. NGAL was measured from serum with ELISA method.

Results: GLS was found to be significantly decreased in the hypertensive group (compared to healthy subjects ($-18.2 \pm 4.8\%$ vs. -23.7 ± 3.2 , $P < 0.001$). GLS

measurements also showed significant differences among subjects when grouped according to diastolic dysfunction stages (ANOVA $P < 0.001$). The NGAL level was 144.1 ± 16.2 ng / ml in patients without diastolic dysfunction, 159.8 ± 17.8 ng / ml in the stage 1 diastolic dysfunction group and 163.7 ± 18.6 in the stage 2 diastolic dysfunction group (ANOVA $P: 0.001$). There was a significant correlation between NGAL levels and GLS ($r: 0.753$ $P < 0.001$). With a cut-off value of 144.3ng / ml, NGAL predicted complicated hypertension by having a 0.872 sensitivity and 0.65 specificity.

Conclusion: In our study, we found that NGAL could help to predict complicated hypertension. Checking NGAL levels could be an easy but useful approach to detect patients with complicated hypertension.

8.KAYNAKLAR

1. William F.Armstrong TR. *Feigenbaum Ekokardiyografi*. 2011.
2. organization WH. Global Health Risks-Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Cancer*. 2017.
3. Valentin Fuster RAW, Robert A.Harrington. Systemic Arterial Hypertension. *Hurst's The Heart*; 2011.
4. Onat A. Toplumumuzda Kan Basıncı ve Hipertansiyon, TEKHARF çalışması. 2009;6:74-88.
5. Abaci A, Oguz A, Kozan O, Toprak N, Senocak H, Deger N, et al. Treatment and control of hypertension in Turkish population: a survey on high blood pressure in primary care (the TURKSAHA study). *Journal of human hypertension*. 2006;20:355.
6. Altun B, Arici M, Nergizoglu G, Derici Ü, Karatan O, Turgan Ç, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the PatenT study) in 2003. *Journal of hypertension*. 2005;23:1817-1823.
7. Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National health and nutrition examination survey, 2011–2012. 2013.
8. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2014;32:1359-1366.

9. Singh M, Mensah GA, Bakris G. Pathogenesis and clinical physiology of hypertension. *Cardiology clinics*. 2010;28:545-559.
10. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:789-793.
11. Cho G-Y, Marwick TH, Kim H-S, Kim M-K, Hong K-S, Oh D-J. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:618-624.
12. Migrino RQ, Aggarwal D, Konorev E, Brahmbhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound in Medicine and Biology*. 2008;34:208-214.
13. Marciniak A, Eroglu E, Marciniak M, Sirbu C, Herbots L, Droogne W, et al. The potential clinical role of ultrasonic strain and strain rate imaging in diagnosing acute rejection after heart transplantation. *European Journal of Echocardiography*. 2007;8:213-221.
14. Kepez A, Akdogan A, Sade LE, Deniz A, Kalyoncu U, Karadag O, et al. Detection of subclinical cardiac involvement in systemic sclerosis by echocardiographic strain imaging. *Echocardiography*. 2008;25:191-197.

15. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *American Journal of Cardiology*. 2008;102:87-91.
16. Breslin DJ, Gifford RW, Fairbairn JF. Essential hypertension: a twenty-year follow-up study. *Circulation*. 1966;33:87-97.
17. 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). *European heart journal*. 2007;28:1462-1536.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289:2560-2571.
19. 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;328:634-640.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Wong TY. The relationship of retinopathy in persons without diabetes to the 15-year incidence of diabetes and hypertension: Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 2006;104:98.
21. 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 Study. *American journal of epidemiology*. 1999;150:263-270.
22. Hsu C-y. Does non-malignant hypertension cause renal insufficiency? Evidence-based perspective. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11:267-272.
 23. Ruilope LM, Rodicio JL. Renal surrogates in essential hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*. 1999;21:609-614.
 24. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268:10425-10432.
 25. Hemdahl A-L, Gabrielsen A, Zhu C, Eriksson P, Hedin U, Kastrup J, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006;26:136-142.
 26. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18:407-413.
 27. Nielsen B, Borregaard N, Bundgaard J, Timshel S, Sehested M, Kjeldsen L. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 1996;38:414-420.
 28. Elneihoum A, Falke P, Hedblad B, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis*. 1997;131:79-84.

29. Leoncini G, Mussap M, Viazzi F, Fravega M, Degrandi R, Bezante GP, et al. Combined use of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) and albumin as markers of early cardiac damage in primary hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412:1951-1956.
30. Aksan G, İnci S, Nar G, Siğirci S, Gedikli Ö, Soylu K, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in patients with non-dipper hypertension. *Clinical & Investigative Medicine*. 2015;38:53-62.
31. Chung J, Park S, Cho D, Chung D, Chung M. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are positively associated with diabetic retinopathy in patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2016;33:1649-1654.
32. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL, et al. REPRINT Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: A scientific statement from the American Heart Association Council for high blood pressure research and the Councils on clinical cardiology and epidemiology and prevention. *Hypertension*. 2007;50:e28-e55.
33. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311:507-520.
34. Victor RG. Mechanisms and Diagnosis Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2011.

35. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2007;356:1966-1978.
36. McEniery CM, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, Retallick C, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension*. 2005;46:221-226.
37. Franklin SS, Pio JR, Wong ND, Larson MG, Leip EP, Vasan RS, et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;111:1121-1127.
38. Thiel B, Weder A. Genes for essential hypertension: hype, help, or hope? *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2000;2:187-193.
39. Stocks P. A biometric investigation of twins and their brothers and sisters. *Annals of Human Genetics*. 1930;4:49-108.
40. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell*. 2001;104:545-556.
41. Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *The lancet*. 1994;344:169-171.
42. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW, Scheel KW, Manning RD, Norman RA. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *The American journal of medicine*. 1972;52:584-594.
43. Grassi G, Mancia G. Hyperadrenergic and labile hypertension. *Comprehensive hypertension: Elsevier*; 2007:719-726.

44. Dzau VJ. Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*. 2001;37:1047-1052.
45. Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM, Pecker MS, Sommers SC, Laragh JH. On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *Journal of hypertension*. 1988;6:763-777.
46. Berk BC, Vekshtein V, Gordon HM, Tsuda T. Angiotensin II-stimulated protein synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Hypertension*. 1989;13:305-314.
47. Naftilan AJ, Pratt RE, Dzau VJ. Induction of platelet-derived growth factor A-chain and c-myc gene expressions by angiotensin II in cultured rat vascular smooth muscle cells. *The Journal of clinical investigation*. 1989;83:1419-1424.
48. Boden G, Shulman G. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and β -cell dysfunction. *European journal of clinical investigation*. 2002;32:14-23.
49. DERELİ FO, BOSTANCI M, ZENCİR M, ÖZŞAHİN A. Dr. Esmâ ALKIŞ.
50. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension*. 2005;46:156-161.

51. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *The Lancet*. 1988;332:397.
52. Ingelsson E, Björklund-Bodegård K, Lind L, Ärnlov J, Sundström J. Diurnal blood pressure pattern and risk of congestive heart failure. *Jama*. 2006;295:2859-2866.
53. Fan H-Q, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, et al. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *Journal of hypertension*. 2010;28:2036-2045.
54. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. LWW; 2007.
55. Lemann J, Bidani AK, Bain RP, Lewis EJ, Rohde RD. Use of the serum creatinine to estimate glomerular filtration rate in health and early diabetic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases*. 1990;16:236-243.
56. Remuzzi G, Bertani T. Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Kidney international*. 1990;38:384-394.
57. Palatini P, Penzo M, Bongiovi S, Canali C, Pessina A. Role of ophthalmoscopy in arterial hypertension: a problem revisited. *Cardiologia (Rome, Italy)*. 1991;36:713-722.

58. Kannel WB, Vasan RS, Levy D. Is the relation of systolic blood pressure to risk of cardiovascular disease continuous and graded, or are there critical values? *Hypertension*. 2003;42:453-456.
59. Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*. 2002;360:1903-1913.
60. Sugden PH. Mechanotransduction in cardiomyocyte hypertrophy. *Am Heart Assoc*; 2001.
61. Baines CP, Molkentin JD. STRESS signaling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2005;38:47-62.
62. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117:568-575.
63. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275:1557-1562.
64. Organization WH. *The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life*. World Health Organization; 2002.
65. Levy D, Salomon M, D'agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1994;90:1786-1793.

66. Sokolow M, Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *American heart journal*. 1949;37:161-186.
67. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation*. 1981;63:1391-1398.
68. Takeuchi M, Nishikage T, Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, Nakai H, et al. Measurement of left ventricular mass by real-time three-dimensional echocardiography: validation against magnetic resonance and comparison with two-dimensional and m-mode measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008;21:1001-1005.
69. Edvardsen T, Rosen BD, Pan L, Jerosch-Herold M, Lai S, Hundley WG, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging—the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *American heart journal*. 2006;151:109-114.
70. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiology in review*. 2006;14:108-124.
71. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *New England Journal of Medicine*. 2004;350:1953-1959.

72. Wahr PA, Michele DE, Metzger JM. Parvalbumin gene transfer corrects diastolic dysfunction in diseased cardiac myocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999;96:11982-11985.
73. Brutsaert DL, Meulemans AL, Sipido KR, Sys SU. Effects of damaging the endocardial surface on the mechanical performance of isolated cardiac muscle. *Circulation Research*. 1988;62:358-366.
74. Hasenfuss G. Calcium pump overexpression and myocardial function: implications for gene therapy of myocardial failure. *Am Heart Assoc*; 1998.
75. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *European journal of echocardiography*. 2006;7:79-108.
76. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30:1527-1533.
77. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *American Journal of Cardiology*. 2003;91:780-784.
78. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, Reardon MJ, Nagueh SF. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation*. 2005;111:3281-3289.

79. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17:1321-1360.
80. Bohs LN, Trahey GE. A novel method for angle independent ultrasonic imaging of blood flow and tissue motion. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1991;38:280-286.
81. Langeland S, D'hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnen B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005;112:2157-2162.
82. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB, et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1531-1537.
83. Støylen A, Heimdal A, Bjørnstad K, Wiseth R, Vik-Mo H, Torp H, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2000;13:1053-1064.

84. Reant P, Labrousse L, Lafitte S, Bordachar P, Pillois X, Tariosse L, et al. Experimental validation of circumferential, longitudinal, and radial 2-dimensional strain during dobutamine stress echocardiography in ischemic conditions. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:149-157.
85. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomedical sciences instrumentation*. 2000;36:197-202.
86. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004;17:630-633.
87. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. *Heart*. 2010;96:716-722.
88. D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *European Journal of Echocardiography*. 2000;1:154-170.
89. Oxborough D, Batterham AM, Shave R, Artis N, Birch KM, Whyte G, et al. Interpretation of two-dimensional and tissue Doppler-derived strain (ϵ) and strain rate data: is there a need to normalize for individual variability in left ventricular morphology? *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:677-682.

90. Becker M, Bilke E, Kühl H, Katoh M, Kramann R, Franke A, et al. Analysis of myocardial deformation based on pixel tracking in two dimensional echocardiographic images enables quantitative assessment of regional left ventricular function. *Heart*. 2006;92:1102-1108.
91. Reali M, Rajagopalan N, Lopez-Candales A, Cordero KE, Suffoletto M, Shroff SG, et al. Regional right ventricular myocardial strain by echocardiographic speckle tracking distinguishes clinical and hemodynamic RV dysfunction in pulmonary hypertension. *Journal of Cardiac Failure*. 2008;14:S17.
92. Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, Rahimipour A, Nasiri M. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension. *Iranian biomedical journal*. 2015;19:76.
93. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270:22565-22570.
94. Elneihoum A, Falke P, Axelsson L, Lundberg E, Lindgärde F, Ohlsson K. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke*. 1996;27:1734-1738.
95. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards

Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18:144Q-163.

96. Devereux R. Evaluation of cardiac function and vascular structure and function by echocardiography and other noninvasive techniques. *Hypertension: Pathophysiology, Ddiagnosis, and Management.* 1995:1969-1985.
97. Keith NM. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 1974;268:336-345.
98. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain—a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2004;17:1021-1029.
99. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *Journal of the American College of Cardiology.* 1993;22:1972-1982.
100. 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. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2010;26:405-412.

101. Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, Donato V, Campo S, Fazio MR, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and progression of chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009;4:337-344.
102. Blázquez-Medela AM, García-Sánchez O, Blanco-Gozalo V, Quiros Y, Montero MJ, Martínez-Salgado C, et al. Hypertension and hyperglycemia synergize to cause incipient renal tubular alterations resulting in increased NGAL urinary excretion in rats. *PloS one*. 2014;9:e105988.
103. Blumczynski A, Sołtysiak J, Lipkowska K, Silska M, Poprawska A, Musielak A, et al. Hypertensive nephropathy in children—do we diagnose early enough? *Blood pressure*. 2012;21:233-239.
104. Patel M, Sachan R, Gangwar R, Sachan P, Natu S. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2013;6:181.
105. Feigenbaum H, Mastouri R, Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle. *Circulation Journal*. 2012;76:1550-1555.