

1729



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

ASEMPTOMATİK ESANSİYEL HİPERTANSİYON HASTALARINDA
SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ VE DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU
BELİRLEMEDE SERUM B TİPİ NATRİÜRETİK PEPTİD
DÜZEYLERİNİN KULLANIMI

Dr. İbrahim BAŞARICI

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet KABUKÇU

“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”

Antalya, 2004

TEŞEKKÜR

Öncelikle; asistanlığım boyunca akademik eğitimimi ve gelişimimi sağlayan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD.'nin değerli öğretim üyelerine ve çalışmalarımda bana yardımcı olan asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, bu tezin gerçekleşmesindeki katkılarından dolayı, aşağıdaki kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür ederim :

Sayın Dr. Emine Koyuncu, hipertansiyon polikliniğine başvuran hastaların çalışmaya katılabilmeleri için işbirliğinde bulunmuştur.

Sayın biyoistatistik BD. araştırma görevlisi Özgür Tosun çalışmanın istatistiksel analizine yardımcı olmuştur.

Sayın sekreter Tijen Aktaş ve Emel H. Aydemir kardiyoloji polikliniği haricinde hipertansiyon polikliniğinden yönlendirilen hastaların sirkülasyonlarının aksamadan gerçekleşmesini sağlamışlardır.

Sayın Hemşire Dudu Yanık hastaların kan örneklerinin alınmasında yardımcı olmuştur.

Astra Zeneca – Türkiye İlaç San. Tic. Ltd. Şti. çalışmada kullanılan BNP kitinin finansmanını sağlamıştır.

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon ve Hipertansif Kalp Hastalığı	3
2.2. Natriüretik Peptidler ve B-tipi Natriüretik Peptid	9
3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM	15
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	39
ÖZET	47
KAYNAKLAR DİZİNİ	48
HASTA LİSTESİ	60

SİMGELER VE KISALTMALAR

LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVDD	Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
EKG	Elektrokardiyografi
SKB	Sistolik Kan Basıncı
DKB	Diyastolik Kan Basıncı
MKB	Mean (ortalama) Kan Basıncı
BNP	B-tipi Natriüretik Peptid
BSA	Vücut Yüzey Alanı
BMI	Vücut Kitle İndeksi
LVMI	Sol Ventrikül Kitle İndeksi
DT	Deselerasyon Zamanı
IVRT	İzo-Volümetrik Gevşeme Zamanı
LV	Sol Ventrikül
LA	Sol Atriyum
ABPM	Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu
ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ARB	Anjiyotensin Reseptör Blokerleri
BB	Beta Blokerler
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerleri
Ald.Ant	Aldosteron Reseptör Antagonisti
hs-CRP	Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	BNP' in yapısı ve kardiyomiyositlerden salgılanışı	10
2.2	Natriüretik peptidlerin sistemik etkileri	11
4.1	Hastaların kullandıkları ilaç sayıları ve oranları	22
4.2	Hastaların kullandıkları ilaç sınıfları	22
4.3	LVH ve LVDD varlığına göre serum BNP düzeyleri	26
4.4	LVDD' nun belirlenmesinde BNP' in tanısal değeri	26
4.5	BNP ile yaş arası korelasyon	30
4.6	BNP ile hipertansiyon süresi arası korelasyon	30
4.7	BNP ile sol atriyum boyutu arası korelasyon	31
4.8	BNP ile mitral deselerasyon zamanı arası korelasyon	31
4.9	LVMI ile 24 saat ABPM ortalama SKB değeri arası korelasyon	32
4.10	LVMI ile 24 saat ABPM ortalama DKB değeri arası korelasyon	32
4.11	LVMI ile sol atriyum boyutu arası korelasyon	33
4.12	LVMI ile mitral deselerasyon zamanı arası korelasyon	33
4.13	LVMI ile izo-volümetrik gevşeme zamanı arası korelasyon	34
4.14	LVH – LVDD alt gruplarına göre serum BNP düzeyleri	35

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Erişkinlerde kan basıncı sınıflaması ve tedavisi (JNC-VII)	4
2.2	Hipertansif hastalarda prognostik faktörler (ESH/ESC)	6
2.3	İlaç sınıfları için zorlayıcı endikasyonlar	7
2.4	Natriüretik Peptidlerin başlıca özelliklerinin karşılaştırılması	12
4.1	Hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri	21
4.2	Hastaların temel ekokardiyografik özellikleri	24
4.3	LVH' ni belirlemede EKG ve EKO' nin karşılaştırılması	24
4.4	LVDD varlığına göre hastaların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	27
4.5	LVDD varlığına göre hastaların ekokardiyografik özellikleri	28
4.6	Univariate analizde BNP ve LVMI' nin korelasyonları	29
4.7	LVH ile LVDD birlikteliğine göre gruplandırılan hastaların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	36
4.8	LVH ile LVDD birlikteliğine göre gruplandırılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması	37
4.9	Antihipertansif ilaç kullanımının kan basıncı kontrolüne, serum BNP düzeyine, LVH ve LVDD' na etkileri	38
4.10	Kan basıncı regülasyonunun serum BNP düzeyine, LVH ve LVDD' na etkileri ve antihipertansif ilaç kullanımıyla ilişkisi	38

1. GİRİŞ :

Hipertansiyon yetişkinlerin yaklaşık % 25' ini etkileyen önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1). Çünkü kardiyovasküler komplikasyonları kadar, kan basıncı kontrolü için giderek artan polifarmasi ihtiyacı ile bireysel morbidite ve mortalite yanında sağlık sigorta sistemlerine ciddi mali yük doğurmaktadır. Sıklık yaşla birlikte artar. Ellibeş yaşında normotansif olan bireyde hayat boyu hipertansiyon gelişme riski % 90 olarak öngörülmektedir (2). Hipertansiyonda kardiyovasküler risk; kan basıncı değerlerinin yüksekliği kadar yaş, cinsiyet, sigara, hiperlipidemi ve diyabet gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir. Bu nedenle hipertansiyonun değerlendirilmesi ve tedavisi sadece kan basıncı değerlerine bağlı olmamalı, hastanın genel risk profiline ve hipertansif hedef organ hasarı durumuna göre şekillendirilmelidir (3). Kalp, böbrek, beyin, periferik arterler ve göz hipertansif hastalık için temel hedef organlardır ve ilgili hedef organ hasarını dökümante etmek üzere rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında; ekokardiyografi (EKO), karotis arter dupleks ultrasonografisi, kantitatif mikroalbuminüri tayini ve fundoskopi gibi ileri tetkiklerin yapılması önerilmektedir (2,4). Hipertansif hastalık sürecinde kalp; hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyonu, koroner ateroskleroz ve sol ventrikül hipertrofisi (LVH) nedeniyle; aritmi riski, miyokardiyal iskemi ve infarktüs sonucu kalp yetmezliği gelişimine kadar varabilen değişken ve geniş ölçekli hasarlanma gösterir. Tüm hedef organ hasarları arasında hipertansiyonun en önemli ve 'bağımsız' kardiyovasküler morbidite ve mortalite prediktörü 'LVH' dir. EKO ile belirlenen LVH varlığında kardiyovasküler komplikasyon oranının; kan basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, LVH olmayan hastalara göre 2 ile 4 kat fazla olduğu saptanmıştır (5). Hipertansif hastalarda kalp yetersizliği doku nekrozu-miyokard hücre kaybına yol açan miyokard infarktüsü (MI) sonucu olabileceği gibi başlangıçta hipertansiyona adaptif bir yanıt olan ve iyi tolere edilen miyokard hipertrofisinin zamanla fibrozis aşamasına ilerlemesi ile maladaptif hale gelip kardiyak işlevleri bozması sonucu da gelişebilir (6). Bu hem sistolik hem de diyastolik disfonksiyon şeklinde olabilir. Sistolik kalp yetmezliği gibi morbidite ve mortaliteye neden olan diyastolik kalp yetersizliğinin tanısı günümüzde

giderek artmaktadır ve etiolojisinde hipertansiyona bağlı sol ventrikül (LV) yeniden şekillenmesi önemli yer tutar (7,8). Semptom ve bulguların özgül olmaması nedeni ile diyastolik kalp yetersizliğinin klinik tanısı zordur ve tanı temel olarak doppler ekokardiyografi ile belirlenen parametreler ya da girişimsel olarak elde edilen hemodinamik ölçümlere dayanmaktadır (9). Günlük pratikte EKO ile elde edilen E/A oranı gibi basit veriler sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) tanısı için yeterince özgül veya duyarlı değildir ve doğru tanı için daha karmaşık parametreler ve manevralar gerekmektedir (9,10). Ayrıca EKO' nin maliyet nedeniyle geniş kitlelere uygulanamaması ve kişisel özelliklere bağlı olarak (obezite ya da pulmoner hastalıklar gibi) yetersiz veri sağlayabilme olasılığından dolayı sınırlılıkları vardır. Bu nedenle hipertansif kardiyak hasarı belirleyen daha basit ve kullanışlı tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır.

B-tipi natriüretik peptid (BNP) ventriküler volüm ve basınç yüklenmesine yanıt olarak temel olarak ventriküler miyositlerden salgılanan kardiyak bir nörohormondur (11,12). BNP' in diüretik, natriüretik, vazodilatör etkileri yanısıra kardiyak ve vasküler miyosit büyümesini inhibe edici etkisi vardır (13). Kronik kalp yetersizliğinde tanısız ve prognostik önemi nedeniyle (14) BNP düzeylerinin kullanımı klinik kılavuzlara girmiştir (15). Ayrıca BNP' in semptomlu hastalarda diyastolik kalp yetersizliğini (16-18) ve hipertansif hastalarda sol ventrikül kitle indeksine (LVMI) paralel olarak artarak hipertrofi ile birlikte olan geometrik yeniden şekillenmeyi (özellikle konsantrik hipertrofiyi) belirleyebileceğine dair bulgular mevcuttur (19,20).

Hipertansif hastaların prognostik ve terapötik değerlendirmesinde risk sınıflamasının önemi açıktır: yüksek riskli hastalar daha yoğun biçimde tedavi edilmelidirler. Bu açıdan hipertansif kardiyak organ hasarının EKO imkanı olmayan yerlerde de saptanabilmesi hastaların prognozunu iyileştirme açısından önemli bir adımdır. BNP hem LVH hem de LVDD' unu gösterebildiğinden tek başına bir klinik risk göstergesi olarak kullanılabilir. Çalışmamızda amaç; esansiyel hipertansiyonu olan asemptomatik hastalarda klinik olarak hipertansif hastalığın daha ilerlemiş bir aşamasını ve yüksek riski temsil eden LVH ve LVDD' na sahip hastaları belirlemek için serum BNP düzeylerinin kullanımını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER :

2.1. Hipertansiyon ve Hipertansif Kalp Hastalığı

Hipertansiyon Amerika Birleşik Devletlerinde 50 milyon, tüm dünyada yaklaşık 1 milyar kişiyi etkileyen, ciddi kardiyovasküler mortalite ve morbidite nedeni olan dünya çapında bir sorundur (21). Framingham verilerine göre prevalans yaşla birlikte artmaktadır ve 55 yaşında normotansif olan bir bireyin hayat boyu hipertansif olma riski % 90' dır (22). Yurdumuzda TEKHARF çalışmasının ilk verilerine göre Türk erişkinlerinde hipertansiyon prevalansı erkekler için % 36,2 kadınlarda ise % 43,1 olarak saptanmıştır (23). Bu çalışma kohortunun 12 yıllık izlem sonucuna göre ise sıklık artarak erkek ve kadınlar için sırasıyla % 36,3 ve % 49,1 olarak belirlenmiştir (24). Bu veriler; 2002 yılında (31 yaş ve üstü nüfusun 28 milyon kişi olduğu varsayılarak) Türkiye'de 5 milyon erkek ve 7 milyon kadın olmak üzere toplam 12 milyon hipertansif erişkin hasta olduğu anlamına gelmektedir. Kan basıncı ile kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki doğrusal, sabit ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu için; yüksek kan basıncı değerleri ile koroner kalp hastalığı, kalp yetersizliği, inme ve böbrek yetersizliği riski artmaktadır (2). Klinik çalışmalarda hipertansiyonun uygun tedavisi ile inme insidansında % 35-40, miyokard infarktüsünde % 20-25 ve kalp yetersizliğinde % 50'nin üzerinde azalma sağlanabileceği saptanmıştır (25). Fakat yararlar kuralına paralel olarak; hipertansif hastaların hastalıklarının farkındalıkları, tedavi görme oranları ve tedavi ile normal kan basıncı değerlerine ulaşılan hastaların oranının düşüklüğü halen önemli bir sorundur. Son TEKHARF verilerinde 8 yıllık sonuçlara göre tedavi gören hastaların oranında artış olmakla birlikte (% 48) normal kan basıncı değerlerine ulaşılan hastalar oldukça sınırlıdır (% 28) (24). Tedavinin bu olumlu sonuçları; hipertansif hastaların ayrıntılı ve doğru değerlendirilmelerinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir.

Yıllar ilerledikçe hipertansiyonun tanı ve sınıflamasında da değişiklikler olmuştur. Klinik çalışmalarda daha düşük kan basıncı düzeylerine ulaşan hastaların tedaviden daha fazla yarar gördüklerinin ortaya çıkması (1), yaşam boyu hipertansiyon riski ve eskiden normal sayılan düzeylerde bile

kardiyovasküler komplikasyonların olabildiği gerçeğinin saptanması hipertansiyon tanısında kullanılan kan basıncı değerlerinin aşağıya çekilmesine yol açmıştır. Amerika'da 2003 yılında yayınlanan kılavuza (Birleşik Ulusal Komite-JNC VII) göre -kan basıncı ölçüm tekniğine uyulmak kaydıyla (hastanın dinlenmiş olması, en az iki ölçüm yapılması, uygun manşon ve kalibrasyonu yapılmış cihaz kullanılması)- 140/90 mmHg ve üzerinde saptanan kan basıncı değerleri hipertansiyon olarak tanımlanmaktadır (2). JNC-VII' ye göre hipertansiyonun sınıflaması çizelge 2.1' de verilmiştir.

Bu yeni sınıflamada belirtilen pre-hipertansif grupta kan basıncı 130/80 ile 139/89 mmHg olanlarda hipertansiyon gelişme riski kan basıncı daha düşük olanların iki katıdır (26). Bu yüzden prehipertansiyon grubunda bile yaşam tarzı değişikliklerinin desteklenmesi önerilmektedir. Önemli bir nokta da diyabet veya kronik böbrek yetersizliği gibi özel hasta grupları için kan basıncı sınır değerlerinin daha da düşük ($\leq 130 / 80$ mmHg) olarak belirlenmesidir (2,4). Ofis kan basıncı ölçümleri dışında; hipertansiyon tanısını desteklemek, hasta uyumunu arttırmak ve beyaz önlük hipertansiyonunu ya da kan basıncındaki sirkadien değişiklikleri tespit etmek için hastaların kendilerinin ölçtüğü ev-kan basıncı

Çizelge 2.1 : Erişkinlerde Kan Basıncı Sınıflaması ve Tedavisi (JNC VII)

Sınıf	SKB (mmHg)	DKB (mmHg)	Hayat tarzı değişimi	Başlangıç ilaç tedavisi	
				Zorlayıcı endikasyon yok	Zorlayıcı endikasyon var
Normal	< 120	< 80	Desteklenir	İlaç tedavisine gerek yok	Endikasyona ait ilgili ilaç (ortostatik hipotansiyona dikkat !)
Pre-hipertansiyon	120-139	80-89	Evet		
Evre 1 hipertansiyon	140-159	90-99	Evet	Çoğu kez tiazid diüretikler, ACEi, ARB, BB, KKB ya da kombinasyon	Endikasyona ait ilgili ilaç ve gerekirse diğer ilaçların kombinasyonu
Evre 2 hipertansiyon	≥ 160	≥ 100	Evet	Çoğu kez (tiazid içeren) iki ilaç kombinasyonu	

değerleri veya 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu (ABPM) da kullanılabilir. Fakat, ev-ölçümleri ve ABPM için sınır değerler ofis kan basıncı değerlerinden farklıdır ve sırası ile 135 / 85 mmHg ve 125 / 80 mmHg olarak belirlenmiştir (2,4).

Hipertansiyon tanısı konulduktan sonra sekonder nedenlerin (uyku apne sendromu, renovasküler hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, primer hiperaldosteronizm, feokromositoma, aort koarktasyonu, steroid gibi ilaçlara bağlı hipertansiyon) olmadığına emin olunmalı ve risk faktörleri ile hedef organ hasarları belirlenerek tedaviyi yönlendirmek üzere hastanın risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Temelde belirgin farklılık olmamakla birlikte Avrupa Hipertansiyon ve Kardiyoloji Dernekleri tarafından (ESH / ESC) yayınlanan kılavuz, prognostik faktörleri Amerikan kılavuzuna göre daha kapsamlı ve açıklayıcı olarak ele almıştır (Çizelge 2.2). Bu amaçla her hipertansif hastaya rutin yapılması gereken testler (plazma glukoz düzeyleri, lipid profili, serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri, hemogram, idrar tahlili ve EKG) yanında EKO, karotis arter duplex-ultrasonu, yüksek duyarlı C-Reaktif Protein (hs-CRP) (özellikle metabolik sendromlularda), mikroalbüminüri (diyabetikler için esansiyeldir), kantitatif proteinüri (basit çubuk daldırma testi pozitif ise) ve fundoskopi (şiddetli hipertansiyonda) gibi ileri tetkiklerin de yapılması önerilmektedir (2,4). Risk değerlendirmesinin ardından hastalara hayat tarzı değişiklikleri (egzersiz, kilo verme, diyetle sodyum alımının kısıtlanması gibi) önerileri ile birlikte uygun tedavi şeması düzenlenmelidir. Önemli bir konu da, belli klinik durumlar için morbidite ve mortaliteye olumlu etkileri kanıtlanmış ilaçların söz konusu endikasyonlarda tercih edilmeleridir (Çizelge 2.1 ve Çizelge 2.3). Tedavide amaç olan kardiyovasküler ve renal morbidite ile mortaliteyi azaltmak için; değiştirilebilir risk faktörlerini düzeltmek ve kan basıncı değerlerini hasta için belirlenmiş normal düzeylere düşürmek gereklidir (2,4).

Hipertansiyonun kardiyovasküler sisteme etkileri hem kan basıncının yüksekliğine hem de ateroskleroza hızlandırmasına bağlıdır (27). Sonuçta hem vasküler yatakta hem de miyokarda yeniden şekillenme gelişmektedir. Yeniden şekillenme olayında; hem periferik hem koroner damarlarda, hipertansiyona bağlı endotel disfonksiyonu nedeni ile azalmış nitrik oksid üretimine karşın; oksidatif

stres, serbest O₂ radikallerinin ve endotel kaynaklı vazokonstriktör maddelerin artması ve lokal büyüme faktörleri ile anjiyotensin-II gibi proliferasyon - fibrozis sürecini uyaran maddeler rol oynamaktadır (28-30). Endotel disfonksiyonu ve hızlanmış ateroskleroz nedeni ile azalan koroner perfüzyonun yanında, artmış olan LV kitlesi daha fazla miyokard oksijen ihtiyacı doğurmakta ve sonuçta miyokard iskemisi ve angina ortaya çıkmaktadır. Artmış LV kitlesi ve miyokard iskemisi infarktüs ve malign aritmi riskini de beraberinde getirmektedir.

Çizelge 2.2 : Hipertansif hastalarda prognostik faktörler (ESH/ESC)

Kardiyovasküler Risk Faktörleri	
<ul style="list-style-type: none"> • SKB ve DKB düzeyleri • Erkeklerde > 55 yaş • Kadınlarda > 65 yaş • Dislipidemi (Total-Kolesterol > 250 mg/dl veya LDL-Kolesterol > 155 mg/dl veya HDL-Kolesterol erkeklerde < 40 kadınlarda < 48 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sigara içimi • hs-CRP \geq 1 mg/dl olması • Ailede erken kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde < 55 yaş; kadınlarda < 65 yaş) • Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde \geq 102 cm; kadınlarda \geq 88 cm)
Diabetes Mellitus	
<ul style="list-style-type: none"> • Açlık plazma glukozu \geq 126 mg/dl 	<ul style="list-style-type: none"> • Tokluk plazma glukoz \geq 198 mg/dl
Hedef Organ Hasarı	
<ul style="list-style-type: none"> • Sol ventrikül hipertrofisi (EKG : Sokolow-Lyons > 38 mm; Cornell > 2440 mm/ms. EKO : LVMI erkeklerde \geq 125 kadınlarda \geq 110 g/m²) olması • Serum kreatinin düzeyinde hafif artış (erkeklerde 1,3-1,5 mg/dl , kadınlarda 1,2-1,4 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikroalbuminüri (30-300 mg/gün veya albümin/ kreatinin oranı erkeklerde \geq 22, kadınlarda \geq 31 mg/g) varlığı • Arteryal duvar kalınlaşması (Karotis IMT \geq 0,9 mm) ya da aterosklerotik plak varlığına dair ultrasonografik kanıt olması
İlişkili klinik Durumlar	
<ul style="list-style-type: none"> • Kalp hastalığı : MI, angina, koroner revaskülarizasyon, konjestif kalp yetmezliği • Serebrovasküler hastalık: iskemik inme, serebral kanama, geçici iskemik atak • Periferik damar hastalığı varlığı 	<ul style="list-style-type: none"> • İlerlemiş retinopati: hemoraji ya da eksudasyon, papil ödemi • Böbrek hastalığı: diyabetik nefropati, renal yetersizlik (serum kreatinin erkeklerde > 1,5 kadınlarda > 1,4 mg/dl), proteinüri (> 300 mg/gün)

Çizelge 2.3 : İlaç Sınıfları İçin Zorlayıcı Endikasyonlar

<i>Zorlayıcı endikasyon</i>	<i>Tavsiye edilen ilaç sınıfı</i>					
	<i>Diüretik</i>	<i>BB</i>	<i>ACEi</i>	<i>ARB</i>	<i>KKB</i>	<i>Ald.Ant</i>
<i>Kalp yetmezliği</i>	+	+	+	+		+
<i>Post MI korunma</i>		+	+			+
<i>Yüksek koroner hastalık riski</i>	+	+	+		+	
<i>Diyabetes mellitus</i>	+	+	+	+	+	
<i>Kronik böbrek hastalığı</i>			+	+		
<i>İnme tekrarının önlenmesi</i>	+		+			

Hipertansiyon doğrudan ya da LVH ve miyokard iskemisi üzerinden dolaylı olarak hem sistolik hem de diyastolik kalp yetersizliğine neden olabilir (2,27). Günümüzde kişisel yaşam süresinin uzaması ve iskemik kalp hastalığından ölümlerin azalması sonucu kalp yetmezliği insidansı giderek artmaktadır. İleri kalp yetmezliğindeki (Evre 4 için yıllık % 60) yüksek mortalite nedeni ile kalp yetmezliği malign bir hastalık sayılabilir ve bu açıdan mortalitenin daha düşük olduğu erken evrelerde hastalara tanı konulması önemlidir (31). Diyastolik kalp yetersizliğinin de sistolik yetmezlik gibi morbidite ve mortaliteye yol açtığı anlaşılmıştır. Yakın dönemdeki çalışmalarda kalp yetersizliği tanısı ile hastaneye yatan hastalarda izole diyastolik kalp yetersizliği bulunma oranı % 30-60 olarak saptanmıştır (32,33). Bu nedenle diyastolik kalp yetmezliği güncel bir sorun haline gelmiştir. Diyastolik kalp yetmezliği olgularının çoğu hipertansiyona sekonder LV yeniden şekillenmesi ile ilişkilidir (8). Hipertansif kalp hastalığı sürecinde genellikle sistolik disfonksiyon gelişmeden önce diyastolik fonksiyonlar bozulur; izovolümetrik gevşeme süresi uzar ve erken diyastolik doluş hızı azalır (34). Diyastolik disfonksiyonun tespit edilmesi ve tedavisi sistolik disfonksiyona

progresyonu önleyebilir. Fakat konjestif kalp yetmezliğinin semptom ve bulguları özgül olmadığı için, diyastolik kalp yetersizliğine klinik bulgularla tanı koymak zordur. Bu amaçla doppler EKO veya kardiyak kateterizasyon ile diyastolik fonksiyon parametrelerinin ölçülmesi gereklidir (9). Girişimsel olmaması nedeni ile EKO tercih edilen yöntemdir. Ancak günlük EKO pratiğinde kullanılan mitral giriş akımlarına ait E/A oranı gibi basit parametrelerin özellikle kalp yetersizliğinin erken evrelerini belirlemede duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle; diyastolik fonksiyon bozukluğunun tanısı mitral giriş akımının deselerasyon zamanı (DT), izo-volümetrik gevşeme zamanı (IVRT), pulmoner ven akım örnekleri, valsalva manevraları gibi günlük pratikte kullanılmayan karmaşık incelemelerin yapılmasını gerektirmektedir (9,10)

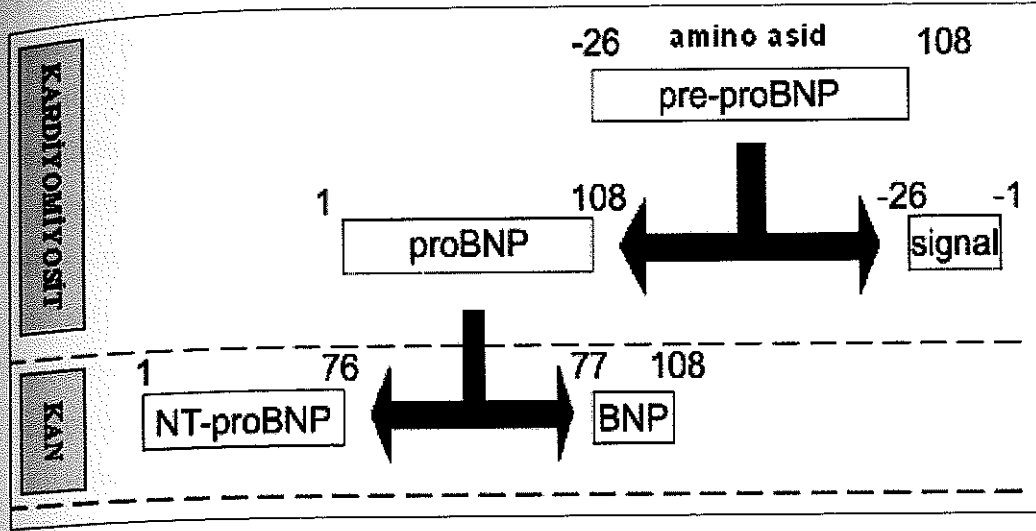
Tanısal ve prognostik açıdan LVH ve LVDD' nin önemi düşünülürse EKO; hipertansiyonun yol açtığı kardiyak hasarları belirleyen ve risk değerlendirmesi yapılabilen önemli bir tetkik olarak gözükmektedir. LVH diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, hipertansif hastanın gelecekteki kardiyovasküler morbidite ve mortalitesini belirleyen en önemli faktördür (5) EKG ve EKO ile saptanan LVH'nin prognostik önemi değişik çalışmalarla doğrulanmıştır (35-38). Ayrıca LV kitlesinin ofis kan basıncına göre 24 saat ABPM değerleri ile daha sıkı korele olduğunun gözlenmesi ABPM tetkikine de prognostik değer katmıştır (39,40). Hidralazin ve minoksidil gibi direkt vazodilatörler dışındaki tüm antihipertansif ilaçlarla etkin tedavi LVH' nin gerilemesini sağlayabilir (2). LVH' deki gerileme kardiyovasküler riskin de azalmasını sağlar (41). LVH varlığı EKG, EKO veya manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenebilir (38). Manyetik rezonans görüntüleme maliyet ve yaygınlık sorunu nedeni ile pratik değildir ve daha çok deneysel amaçlı çalışmalarda kullanılır. EKG basit ve kolay uygulanır ve görece özgül bir yöntem olmakla birlikte -farklı diagnostik kriterler (Sokolow-Lyon, Cornell, Framingham, Perugia skoru gibi) kullanılsa bile- duyarlılığı düşük kalmaktadır. Oysa EKO ile saptanan sol ventrikül kitle indeksine (LVMI) göre LVH'nin belirlenmesi hem daha duyarlı hem de daha özgül bir yöntemdir ve EKO ile saptanan hipertrofinin anatomik geçerliliği ve prognostik değeri kanıtlanmıştır (5,35-38,42,43). EKO' nin bu konuda sınırlılığı ise; pahalı ve kardiyologların gerçekleştirdiği bir tetkik olması nedeni ile toplum bazında yaygın

kullanılmaması ve hastaya bağı görüntü kalitesiyle ilgili sorunlardır. Konuya EKO ve diyastolik disfonksiyon açısından bakıldığında da aynı sorunlar geçerlidir. Hipertansif hastaların önemli bölümünün EKO yapmayan dahiliye hekimlerince izlendikleri düşünülürse, hangi hastaların EKO için kardiyoğlara yönlendirileceğı sorusu önem kazanmaktadır. Bu nedenle LVH ve LVDD gibi prognostik faktörleri ve hipertansif kalp hastalığının erken evresini ortaya koyacak basit, yaygın ve ucuz bir testin geliştirilmesi hipertansiyon tanı ve tedavisine yeni bir boyut katacaktır.

2.2. Natriüretik Peptidler ve B-tipi Natriüretik Peptid

Natriüretik peptidler; kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde güncel literatürde yoğun biçimde araştırılan ve klinik uygulamaya girmeye aday olan bir peptid ailesidir. İnsanlarda üç tip natriüretik peptid tanımlanmıştır: miyokarddan salgılanan Atriyal natriüretik peptid (ANP) ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) ile, kaynağı endotel hücresi olan C-tipi natriüretik peptid (CNP) (44). Her üç peptidde 17 aminoasidlik bir halka ortaktır ve üçü de vazodilatör etkilidirler. Üç peptid amino ve karboksi uçlarındaki aminoasid dizileri ile birbirinden ayrılırlar (45). Ayrıca tümü dolaşıma salınmadan önce parçalanan, görece yüksek moleküler ağırlığa sahip pro-hormon şeklinde bulunurlar (44). Şekil 2.1'de pre-proBNP' den BNP' in salgılanmasına kadar geçen aşamalar görülmektedir. Natriüretik peptidler için 3 adet reseptör tanımlanmıştır. Her peptid değişik mekanizmalarla sinyal taşıyan özgül reseptörlere farklı biçimde bağlanır. Natriüretik peptidlerin klirensi nötral endopeptidaz ile enzimatik olarak veya reseptör aracılı endositoz yoluyla gerçekleşir (46).

ANP atriyum doluş basıncı artışına yanıt olarak proANP' nin parçalanması sonucu kana salgılanır. Erişkin kalbinde temel kaynağı atriumlardır (45). Parçalanma sonrası dolaşıma salınan karboksi-uç; ANP' nin biyoaktif kısmını temsil etse de kana karışan diğer amino-uç proANP fragmanlarının da en az ANP kadar aktivite gösterdiklerine dair bulgular vardır (47). ANP vazodilatasyon ve natriüretik etki ile renin-aldosteron aksına karşı iş görür. Ayrıca 32 aminoasidlik bir proANP fragmanı insan idrarında saptanarak 'ürodilatin' adı verilmiştir (46).



Şekil 2.1 : BNP' in yapısı ve kardiyomiyositlerden salgılanışı

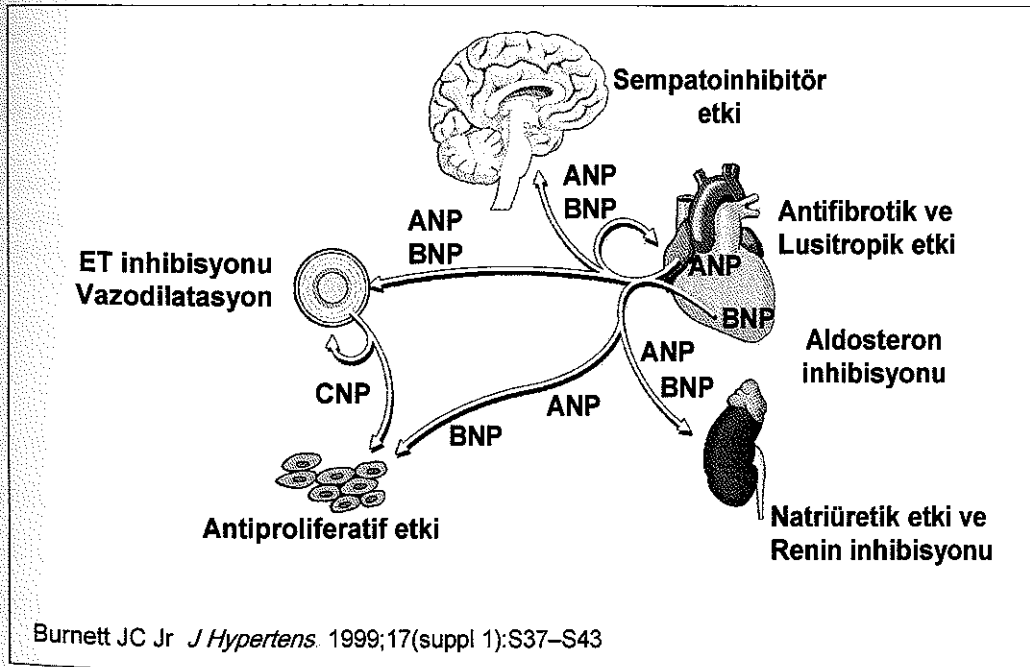
Plazmada eser miktarda bulunan ürodilatatinin böbrekte özel bir yoldan üretildiği düşünülmektedir ve kardiyovasküler yönden klinik önemi henüz açıklığa kavuşmamıştır.

CNP kalp dokusunda az miktarda bulunması ve asıl santral sinir sistemi ile vasküler dokudan (endotel) açığa çıkması nedeniyle ANP ve BNP' den ayrılır. Amino-ucu ANP ile homolog olan CNP, karboksi-ucundaki farklılık nedeni ile ANP' den ayrılır (45). ANP ve BNP' in 1 nolu kromozomda kodlanmasına karşın CNP geni 2'nci kromozomda yer alır. CNP' nin neredeyse ölçülemeyecek kadar düşük kan düzeyleri ANP ve BNP gibi gerçek karşı-düzenleyici hormon olmaktan çok, parakrin yolla bir nörotransmitter gibi etki gösterdiğini düşündürmektedir (48). CNP' nin kardiyovasküler sistemde vazodilatasyon yanı sıra vasküler düz kas hücre proliferasyonunu ve endotelial hücre göçünü önleyici etkileri saptanmıştır (46).

BNP' nin post-translasyonel işleme süreci aynı kromozomda yer almalarına karşın ANP' den farklıdır. ANP salgısının düzenlenmesi depo granüllerinden boşalma ile olurken, BNP salgısı gen-ekspresyonu düzeyinde ve daha hızlı düzenlenir. BNP geninin kodladığı 108 aminoasidlik prohormon 'furin' enzimi ile proteolize uğrayarak biyolojik olarak aktif BNP ve inaktif NT-proBNP fragmanlarına ayrışır (49). Her iki fragman da dolaşımda biyokimyasal

yöntemlerle ölçülebilmektedir. Çalışmalar yaşa paralel olarak NT-proBNP' in BNP' e oranla daha fazla fizyolojik artış gösterdiğini, endopeptidaz ve reseptör aracılı klirens yerine sadece renal atılıma uğradığından BNP' e göre yarılanma ömrünün daha uzun ve serum NT-proBNP düzeylerinin renal fonksiyon derecesi (glomeruler filtrasyon hızı) ile daha sıkı bağıntılı olduğunu göstermiştir (44). BNP kardiyak duvar stresine yanıt olarak; temel olarak ventrikül kaynaklı olmakla birlikte ventrikül ve atriyum kalp kası hücrelerinden salgılanır. Ayrıca kardiyak fibroblastlardan da BNP salgılandığı gösterilmiştir (45). BNP natriüretik peptid reseptörleri aracılığı ile vazodilatör, natriüretik ve diüretik etkiler gösterir, renin-angiyotensin-aldosteron sistemini inhibe eder ve doku fibrozisini önler (45,49,50). Şekil 2.2' de natriüretik peptidlerin sistemik (santral sinir sistemi, vasküler yatak, kalp ve böbrek üzerine olan) etkileri, çizelge 2.4' de ise BNP ve NT-proBNP' in özellikleri diğer natriüretik peptidlerle karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Natriüretik peptid reseptörleri (NPR) tek bir transmembran parçası ile ekstrasellüler bağlanma bölgesinden ibaret hücre yüzey reseptörleridir ve A, B, C olarak adlandırılan üç tipi tanımlanmıştır (46).



Şekil 2.2 : Natriüretik peptidlerin sistemik etkileri

Çizelge 2.4 : Natriüretik Peptidlerin Başlıca Özelliklerinin Karşılaştırılması

<i>Özellik</i>	ANP	B tipi natriüretik peptid		CNP
		BNP	NT-proBNP	
<i>İnsanda genetik lokus</i>	1p36.2	1p36.2	1p36.2	2
<i>Bileşenler</i>	Ct-ANP (28 aa) Nt-ANPt (98aa)	BNP (32 aa)	Nt-fragman(1-76) NTproBNP(1-108)	CNP-22 CNP-53
<i>Hormonal aktivite</i>	Endokrin/ Parakrin	Endokrin/ Parakrin	İnaktif	Parakrin
<i>Oluşum</i>	Pro-ANP' den parçalanma ile	Pro-BNP' den parçalanma ile	Ventriküler miyositlerden salınım	Pro-CNP' den parçalanma ile
<i>Yarı ömür</i>	--	20 dk	120 dk	--
<i>Klirens mekanizması</i>	Nötral endopeptidaz Klirens reseptör NPR-C	Nötral endopeptidaz Klirens reseptör NPR-C	Renal klirens	Nötral endopeptidaz Klirens reseptör NPR-C
<i>KKY tanısı: onaylı sınır değeri</i>	--	100 pg/ml	< 75 yaş : 125 (pg/ml) ≥ 75 yaş : 450	--
<i>Doku dağılımı</i>	Atriyum ve ventriküller	Ventriküller ve beyin	Ventriküller ve beyin	Endotel, beyin, over, uterus, testis, epididim
<i>Knock-out sıçanların fenotipi</i>	Tuza-duyarlı hipertansiyon	Miyokardiyal fibrozis	Miyokardiyal fibrozis	Cücelik ve Erken ölüm

NPR-A ve NPR-B yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler ve NPR-A esas olarak büyük damarlarda, NPR-B ise beyinde-özellikle hipofizer bölgede bulunurlar. NPR-A ve NPR-B guanilat siklaz üzerinden sinyal iletilirler (51). NPR-A'nın ligandı ANP ve BNP iken CNP sadece NPR-B'yi aktive eder. ANP ve BNP'in NPR-B için afiniteleri düşüktür. Fonksiyonel NPR-A reseptöründen yoksun sıçanlarda kardiyak hipertrofi ve dilatasyon geliştiği ve 6 ay içinde ani ölüm olduğu saptanmıştır (52). BNP'in ANP'e göre NPR-A reseptörüne afinitesinin yaklaşık 10 kat düşük olması nedeni ile BNP'in etki gösterdiği başka

bir spesifik guanilat siklaz reseptörü olduğu veya patolojik durumlarda reseptör konfigürasyonunda meydana gelen değişikliklerle natriüretik peptidlerin afinite ve etkinliklerinin değiştiği yolunda düşünceler öne sürülmüştür ve bu konuda çalışmalar sürmektedir. NPR-C ise; farklı olarak G-proteini üzerinden iş gören ve vücutta en yaygın bulunan NPR' leridir. NPR-C tüm natriüretik peptidler için bir temizleyici reseptördür ve reseptör aracılı endositoz yoluyla natriüretik peptid klirensini sağlar. BNP' in yarı ömrünün ANP' den uzun olması NPR-C afinitesinin daha düşük olması ile açıklanmaktadır (45,46,51). Natriüretik peptidler ayrıca endotel hücrelerinin yüzeyinde, düz kas hücrelerinde, kardiyak miyositlerde, fibroblastlarda ve böbrekte bulunan nötral endopeptidaz ile de enzimatik yıkıma uğrayarak da inaktive edilirler (50).

ANP ve BNP' in kardiyak hemodinamik yüklenmeye yanıt olarak salgılandıklarının tespiti; hekimleri natriüretik peptidlerin kardiyovasküler hastalıklarda belirteç olarak kullanmayı test eden araştırmalara yöneltmiştir. Bu yönden en çok ANP ve BNP üzerinde çalışılmakla birlikte; ANP üretiminin genetik düzeyde yavaş uyarılması, hücrede sekreter granüllerde depolanması ve periyodik olarak salgılanmasına karşın, BNP' in granüllerde depolanmayıp hızlı messenger RNA indüksiyonu nedeni ile ani boşalmalar şeklinde salgılandığının fark edilmesi; kardiyovasküler patolojiyi eşzamanlı ve şiddetiyle orantılı olarak yansıtma özelliği bakımından BNP' i avantajlı kılmaktadır (46). Artık natriüretik peptidler sadece kalp yetersizliğinde değil, akut koroner sendromlar gibi diğer kardiyovasküler patolojilerde de kullanım alanı bulmuştur (44). Nörohormonal aktivasyonun kalp yetmezliği fizyopatolojisindeki rolünün anlaşılması ve natriüretik peptidlerin buna karşıt fizyolojik etkilerinin olması nedeniyle natriüretik peptidler önce ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için araştırılmışlardır. Bu çalışmalar özellikle BNP' in kalp yetersizliğinde tanısal ve prognostik önemi olduğunu ortaya koymuşlardır (53-57). BNP ölçümlerinin acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda kalp yetmezliği tanısı için iyi bir dışlama testi olduğu da saptanmıştır (58,59). BNP' in kalp yetersizliğinde New York Kalp Cemiyetinin fonksiyonel kapasite sınıflaması ile paralellik gösterdiği ve tedavi monitörizasyonunda da kullanılabileceğine dair veriler vardır (44,53,60,61). Son dönemde ise özellikle BNP ve NT-proBNP olmak üzere

natriüretik peptidlerin akut koroner sendromlarda prognostik önemi olduğu tespit edilmiş ve troponin, hs-CRP gibi akut koroner sendromlar için bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (44,62-64). Hipertansiyon ve diyastolik disfonksiyon konusundaki araştırmalarda da BNP, ANP'e göre ön plana çıkmıştır. Sistolik kalp yetmezliği olan olgularda BNP artışının özellikle diyastolik restriktif örnekle uyumlu olduğu belirlenmiştir (65). Ayrıca izole diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda diyastolik disfonksiyonu belirlemede -bazı kısıtlılıkları olmakla birlikte- BNP' in kullanılabilceği saptanmıştır (18,66,67). Hipertansif hastalarda ANP ve BNP değerlerinin -iki grup arası değerler girişik olmakla beraber- normotansiflerden yüksek olduğu tespit edilmiştir (20,68-70). Dahası sol ventrikül geometrisi ve hipertrofisini irdeleyen çalışmalarda BNP' nin LVMI ile paralel olarak arttığı ve özellikle konsantrik hipertrofisi olan hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır (19,71-73). Ayrıca bu tanısal işlemlerin yanı sıra natriüretik peptidlerin tedavide de yeri oldukları belirlenmiştir. Sentetik BNP (Nesiritid) infüzyonu ile tedavi edilen dekompanse kalp yetmezliği olan hastalarda nesiritidin doza bağlı olarak pulmoner kapiller tıkama basıncını ve sistemik vasküler rezistansı düşürüp, kardiyak indeksi arttırmak yolu ile hastaların stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir (74-76).

Tüm bu veriler ve BNP' in hasta başı testine imkan veren cihazların onay olarak klinik kullanıma girmesi BNP' i kardiyovasküler hastalıkların tanısı, prognostik risk değerlendirmesi ve hatta tedavi monitörizasyonu için kullanışlı bir laboratuvar parametresi haline getirmiştir. Bu tezde ise daha önce literatürde çalışılmamış bir hasta grubunda, 'asemptomatik' hipertansif hastalarda görece ilerlemiş ve riskli bir evreyi temsil eden; EKO ile belirlenen LVH ve LVDD' unu saptamak amacı ile hasta başı BNP testinin klinik kullanımını ve değerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

3. BİREYLER, GEREÇ VE YÖNTEM :

Hasta popülasyonu : Çalışma Antalya ili ve Akdeniz bölgesindeki komşu illere hizmet veren, tersiyer bir merkez olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülen kesitsel bir çalışma olarak tasarlandı. Üniversite hastanesinin kardiyoloji ve hipertansiyon polikliniklerine başvuran 35 yaşından büyük, esansiyel hipertansiyon tanısı alan, hiçbir kardiyak yakınması olmayan ve EKO ile sistolik fonksiyonlarının normal olduğu doğrulanan, toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Hipertansiyon; JNC-VII kriterlerine göre poliklinik kan basıncının iki kez 140/90 mmHg ve üzerinde ölçülmesi veya önceden konulmuş hipertansiyon tanısı nedeni ile halen antihipertansif ilaç kullanılması olarak tanımlandı. Sekonder hipertansiyon olasılığı görece yüksek olan genç hastalar çalışmaya alınmadı ve klinik olarak şüphe olan hastalarda sekonder hipertansiyon ileri tetkikler ile ekarte edilmedikçe çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansiyon tanısı son 1 ay içinde konulan hastalar 'yeni tanı' olarak tanımlandı. Tüm hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü alınarak, sistemik fizik bakı yapıldı. Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar kaydedildi (Türkiye'de salt diüretik preparatı olmadığı için diüretik kombinasyonları kullanan hastaların ayrıca diüretik kullandıkları varsayıldı). Hastalara hipertansiyona yönelik olağan tetkiklere (10 saatlik açlık sonrası bakılan; açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri ve lipid profili ile EKG) ek olarak EKO ile 24 saatlik ABPM uygulandı ve serum BNP ölçümü gerçekleştirildi. Tüm uygulama ve değerlendirmeler tek bir kardiyolog hekim (Dr. İ. Başarıcı) tarafından yapıldı. Hastaları çalışma dışı bırakma kriterleri ve çalışmaya ait prosedürler ile hesaplamalar aşağıda özetlenmiştir.

Çalışma dışı bırakma kriterleri :

- ≤ 35 yaş hastalar
- Sekonder hipertansiyon tanısı (Aort koarktasyonu, renovasküler hipertansiyon, primer hiperaldosteronizm, feokromasitoma gibi) veya kuşkusu
- Akselere-malign hipertansiyon (fundoskopik olarak papil ödemi ile doğrulanarak) varlığı
- EKG' de dal bloğu ya da atriyal fibrilasyon varlığı

- Son 1 yılda geçirilmiş kardiyovasküler ya da serebrovasküler olay öyküsü
- Klinik olarak angina pektoris olan veya kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastalar
- EKO' de LV ejeksiyon fraksiyonunun \leq % 50 olarak saptanması veya diyastolik restriktif örnek ya da valvüler patoloji saptanması
- Diyabet tanısı ile oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanmakta olan veya açlık kan şekeri (AKŞ) \geq 125 mg/dl tespit edilen hastalar
- Renal replasman (diyaliz, renal transplant) tedavisi görsün ya da görmesin, bilinen kronik böbrek yetersizliği varlığı veya serum kreatinin (serum Cr) düzeyinin erkekler için $>$ 1,5 mg/dl, kadınlar için $>$ 1,4 mg/dl olarak saptanması veya tahmini glomerüler filtrasyon hızının (t-GFR) $<$ 60 ml/dk/1,73 m² olarak hesaplanması
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığı
- Hedef organ hasarı yaratabilecek başka primer hastalığın (amiloidoz, hemakromatoz, kardiyomiyopati gibi) varlığı
- EKO görüntü kalitesi düşük olan veya uygun m-mod kesitleri alınamayan hastalar

Hesaplamalar : Tüm hastaların boy ve kiloları ölçüldü ve vücut yüzey alanı (BSA) ile vücut kitle indeksleri (BMI) hesaplandı. BMI ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile hesaplanırken [BMI (kg/m²) = ağırlık (kilogram) / (boy)² metre]] BSA, DuBois & DuBois formülüyle hesaplandı (77). Ayrıca kronik böbrek hastalığı tanısını daha duyarlı biçimde koymak amacı ile tüm hastaların serum kreatinin değerlerinden, t-GFR' ı Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı (78). EKG ile LVH tanısı Sokolow-Lyon voltaj kriteriyle $S_{V1} + R_{V5/V6} > 35$ mV olması ile konuldu (79).

Kan basıncı ölçümü ve 24 saat ABPM : Poliklinik kan basıncı ölçümleri hastalar uygun biçimde dinlendikten sonra, kalibrasyonları düzenli olarak kontrol edilen civalı manometrelerle yapıldı. Kılavuz önerilerine uygun biçimde (80), sistolik ve diyastolik kan basıncı (SKB ve DKB) Korotkoff faz I ve V değerleri ile belirlendi. Ayrıca her iki kol kan basınçları alınarak SKB' ları arasında \geq 10 mmHg fark olması halinde yüksek olan taraf dominant kabul edilip değerlendirildi ve 5 dakika ile yapılan iki ölçümün ortalamaları hesaplamalarda kullanıldı. Beyaz

önlük fenomeninin etkisini aşmak ve kan basıncı regülasyonunu tespit etmek için ayrıca tüm hastalara 24 saatlik ABPM kılavuzlara uygun olarak uygulandı (81). ABPM dominant olan koldan, hastaya uygun manşon kullanılarak osilatuar bir kaydedici cihaz ile (Spacelabs 90207; Spacelabs Inc, Redmond, Washington, USA) yapıldı. Gündüz (saat 08:00-22:00 arası) ölçüm aralığı 15 dakika, gece (saat 22:00-08:00 arası) ölçüm aralığı 30 dakika olarak ayarlandı. Değerlendirme için ölçümlerin \geq % 80' inin geçerli ölçüm olması koşulu arandı (82). Analiz sonucu elde edilen 24 saatlik ortalama kalp hızı (HR) ortalama SKB, DKB ve mean kan basıncı (MKB) değerleri istatistik hesaplamalarda kullanıldı. Kan basıncının regüle olması ABPM ile saptanan kan basıncı değerlerinin \leq 125/80 mmHg olması olarak tanımlandı (2,4).

Ekokardiyografik inceleme : Tüm EKO incelemeleri 2,5 MHz' lik elektronik problu bir cihazda (General Electric Medical System; Vingmed Sound-VividFive, Horden, Norway) BNP için kan ayrılarak, ölçüm gerçekleştirilmeden önce -BNP sonucuna kör olarak- tek bir kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalar sol lateral dekübit pozisyonunda iken, Amerikan Ekokardiyografi Derneğinin (ASE) önerilerine göre standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal iki,dört ve beş boşluk kesitleri alınarak iki boyutlu, m-mod ve doppler EKO ölçümleri yapıldı (83-85). Parasternal uzun aksta LV'e dik bir kesit düşülerek Penn konvansiyonuna göre (endokardiyal sınırlar duvar kalınlıklarına değil ventriküler çapa dahil edildi) m-mod ölçümleri yapıldı (42). Ardışık üç ölçümün ortalamaları alınarak anatomik geçerliliği kanıtlanmış ve literatürde yaygın kabul görmüş olan Devereux formülü ile LV kitlesi hesaplandı: [LV kitlesi (gram) = $1,04 * [(IVS + PW + EDD)^3 - (EDD^3)] - 13,6$] (IVS: interventriküler septum kalınlığı, PW: arka duvar kalınlığı, EDD: LV diyastol sonu çapı) (42,86,87). LV kitlesi BSA' na bölünerek LV kitle indeksi (LVMI) hesaplandı ve Avrupa kılavuzunda hipertansif organ hasarı için belirlenen değerler kullanılarak cinsiyetlere göre LVH varlığı belirlendi: erkekler için LVMI' nin \geq 125 g/m², kadınlar için \geq 110 g/m² olması LVH olarak kabul edildi (4,88). Sistolik disfonksiyonu belirlemek için LV ejeksiyon fraksiyonu (EF) Teichholz formülü (89) ile hesaplandı ve EF \leq % 50 olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi için yapılan doppler incelemelerinde beş ardışık

ölçümün ortalaması alındı. Bu amaçla mitral giriş akımları (E ve A dalgaları) ile deselerasyon zamanı (DT), izo-volümetrik gevşeme zamanı (IVRT) ve psödo-normal diyastolik örneği belirlemek için valsalva manevrası kullanıldı. Mitral E ve A dalgaları ile DT ölçümü pulsed-doppler örnekleme volümünün apikal 4 boşluk kesitinde mitral yapraklarının ucuna, annuler düzleme dik olarak yerleştirilmesi ile alınan sinyallerden hesaplandı. DT; E dalgasının tepesinden deselerasyon eğiminin bazal çizgiyi kestiği ana kadar geçen süre olarak hesaplandı. E ve A dalgalarının girişik olduğu, deselerasyon eğiminin bazal çizgiye ulaşmadığı hallerde, eğimin izdüşümünün bazal çizgiyi kestiği nokta deselerasyon eğiminin bitiş noktası olarak belirlendi. IVRT için continuous-doppler örnekleme volümü apikal 5 boşluk kesitinde hem mitral giriş akımını hem de aortik ejeksiyon sinyallerini kaydedecek şekilde sol ventrikül çıkış yoluna yerleştirildi. Aortik ejeksiyonun bitiş-aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması-E dalgasının başlaması arasındaki zaman IVRT olarak ölçüldü. Diyastolik fonksiyon Avrupa Kardiyoloji Derneğinin yayınladığı kılavuzda yaşa göre belirtilen değerler referans alınarak değerlendirildi (9) ve şöyle tanımlandı :

Normal diyastolik fonksiyon : E / A oranı (1-1,5) , DT (160-240 msn) ve IVRT (70-90 msn) değerleri yaşa göre normal olan hastalar (üç parametrenin en az ikisinin varlığı koşulu ile).

Bozulmuş gevşeme örneği : E / A oranının yaşa göre küçük (< 50 yaş için ≤ 1 , ≥ 50 yaş için $\leq 0,5$), DT' nin yaşa göre uzamış (< 50 yaş için > 220 msn , ≥ 50 yaş için > 280 msn) ve IVRT' nin yaşa göre uzamış (30-50 yaş için > 100 msn , > 50 yaş için > 105 msn) olması (üç parametrenin en az ikisinin varlığı koşulu ile).

Psödo-normal örnek : E / A oranının 1-1,5 arasında olması, DT' nin yaşa göre normal (160-240 msn) olması ve valsalva manevrası yapıldığında E / A oranının tersine (< 1) dönmesi (üç parametrenin 'üçünün' de varlığı koşulu ile).

Restriktif doluş örneği : E / A oranının ≥ 2 olması ve DT ile IVRT değerlerinin normalden kısa (sırası ile < 160 msn ve < 60 msn) olması (üç parametrenin en az ikisinin varlığı koşulu ile).

Restriktif diyastolik örneği olan hastalar çalışma dışı bırakıldıklarından diyastolik fonksiyon açısından hastalar normal ve diyastolik fonksiyon bozukluğu olarak (bozulmuş gevşeme örneği olanlar ve psödo-normal örneği olanları kapsar) iki

grupta incelendiler. Ayrıca LVH ve LVDD' nun birliktelikleri ile BNP ilişkisi dört alt grup oluşturularak tekrar değerlendirildi.

Çalışmada gözlemci-içi değişkenliği belirleyebilmek için, rastgele seçilmiş 15 hastaya ikinci kez EKO uygulanarak LV kitleleri tekrar hesaplandı. Eşleştirilmiş ölçüm grupları arasında LV kitlesinde ortalama % 5,5 farklılık saptanması ve gruplar arası varyans katsayısının $r = 0,981$ ($p < 0,001$) olarak hesaplanması ölçümlerin tekrarlanabilir olduğunu ve gözlemci-içi değişkenliğin anlamlı olmadığını ortaya koydu.

Serum BNP ölçümü : Tüm hastalardan EDTA içeren tüplere venöz kan örnekleri alınarak, oda sıcaklığında beklemek kaydıyla en geç 4 saat içinde, floresan immunoassay yöntemi ile çalışan cihaz ile (Biosite Incorporated, TriageMeter, BNP Triage Test; SanDiego, California, USA) serum BNP düzeyleri saptandı. Bu cihaz, hasta başı kullanım açısından Amerikan gıda ve ilaç idaresince (FDA) onaylıdır. Antikoagülanlı tüpte birkaç kez sallayıp homojenize edilen tam kan veya plazmadan, özel pipetiyle test kitine 250 mikrolitre eklendikten sonra cihaz test işlemini kendi kendine yürütür ve BNP düzeyini örnekteki floresan sinyali tespit ederek belirler. Test 15 dakika içinde sonlanmakta ve BNP değeri pikogram/mililitre (pg/ml) cinsinden 5 ile 1300 pg/ml aralığında ölçülmektedir.

İstatistik değerlendirme : Sürekli değişkenler 'mean \pm standart sapma (SD)', kategorik değişkenler sayım (n) ve yüzde (%) değerleri olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler Ki-Kare testi ile incelendi. Kategorik olmayan sayısal değişkenlerin dağılımlarını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov Normalite testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılması için Student-T testi, dağılımı normal olmayan gruplar için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiler Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirildi. BNP' in diyastolik disfonksiyonu belirleyiciliği ROC (Receiver-Operator Characteristics Curve) analizi ile incelendi. BNP düzeyini belirleyen faktörler lineer regresyon analizi ile incelendi. Tüm veriler standart bir istatistiksel yazılım (SPSS ver 11,5; SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ile değerlendirildi ve p değerinin $< 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

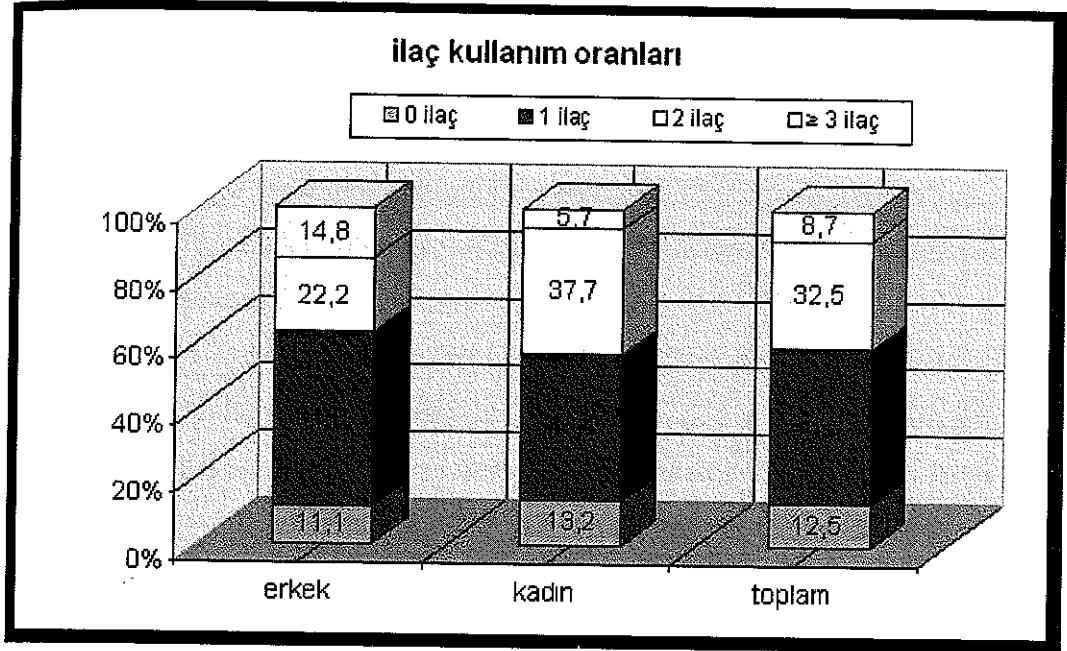
4. BULGULAR :

Genel klinik özellikler : Çalışmaya katılan hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri (demografik veriler, poliklinik ve 24 saat ABPM ortalama kan basıncı değerleri ve biyokimya sonuçları) çizelge 4.1' de özetlenmiştir. Çalışmaya 27'si erkek ($56,48 \pm 8,91$ yaş), 53'ü bayan ($53,06 \pm 6,94$ yaş) yaşları 39 - 76 arasında ($52,21 \pm 7,78$ yaş) değişen toplam 80 hasta alındı. Kadın hastaların daha fazla olmasından dolayı tüm özellikler cinsiyete bağlı farklılık açısından da değerlendirildi. Hasta grubu BMI ortalamasına göre ($27,85 \pm 3,21$) 'fazla kilolu' bir popülasyonu temsil etmekteydi ve kadınlarla erkekler arasında bu yönden anlamlı bir fark yoktu. Erkek hastaların BSA' ları kadınlardan daha genişti (sırasıyla $1,9 \pm 0,1$ ve $1,7 \pm 0,1$ m²; $p < 0,001$). Toplam 16 hasta (% 20) sigara kullanmaktaydı ve erkeklerde sigara içme oranı anlamlı olarak (erkek: % 33, kadın: % 13,2; $p < 0,05$) daha yüksek idi. Hastaların hipertansiyonlarının 'tanı süresi' ortalama $7,51 \pm 7,0$ yıl olarak saptandı. Sekiz hastaya (% 10) hipertansiyon tanısı 'yeni' konulmuştu. On hasta (%12,5) hiç ilaç kullanmıyordu ve yedi (% 11,4) hasta üç veya daha fazla sayıda antihipertansif ilaç kullanmaktaydı. Hastaların 37'si (% 46,3) monoterapi almakta, 33 hastaya (% 41,3) ise polifarmasi uygulanmakta idi ve üç veya daha fazla ilaçla polifarmasi oranı erkeklerde kadınlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0,05$) (Şekil 4.1). En çok kullanılan ilaç grupları ACEi (% 33,7) ve KKB' leri (% 31,2) idi. Erkek ve kadın hastalar arasında, kadınların ACEi' ni daha fazla kullanmaları (sırasıyla % 18,5 ve % 41,5 $p < 0,05$) dışında, kullandıkları diğer ilaç sınıfları açısından anlamlı farklılık yoktu (Şekil 4.2). Üç hastanın bir yıldan eski kardiyovasküler ve/veya serebrovasküler olay öyküsü vardı. Elektrokardiyografik olarak beş hastada (% 6,3) LVH saptandı. Hastaların poliklinik kan basıncı değerleri SKB ve DKB için sırası ile $152,1 \pm 15,7$ ve $91,7 \pm 8,0$ mmHg olarak saptandı. Erkek ve kadın hastaların poliklinik kan basıncı değerleri arasında fark yok iken ABPM ile elde edilen 24 saatlik ortalama SKB, DKB ve MKB değerleri erkeklerde (sırasıyla $129,3 \pm 10,8$ / $81,4 \pm 7,0$ / $98,0 \pm 8,12$ mmHg) kadın (sırasıyla $122,0 \pm 11,5$ / $75,7 \pm 7,8$ / $92,5 \pm 8,3$ mmHg) hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,01$). Hastaların 37'sinin (% 46,3) kan basıncının

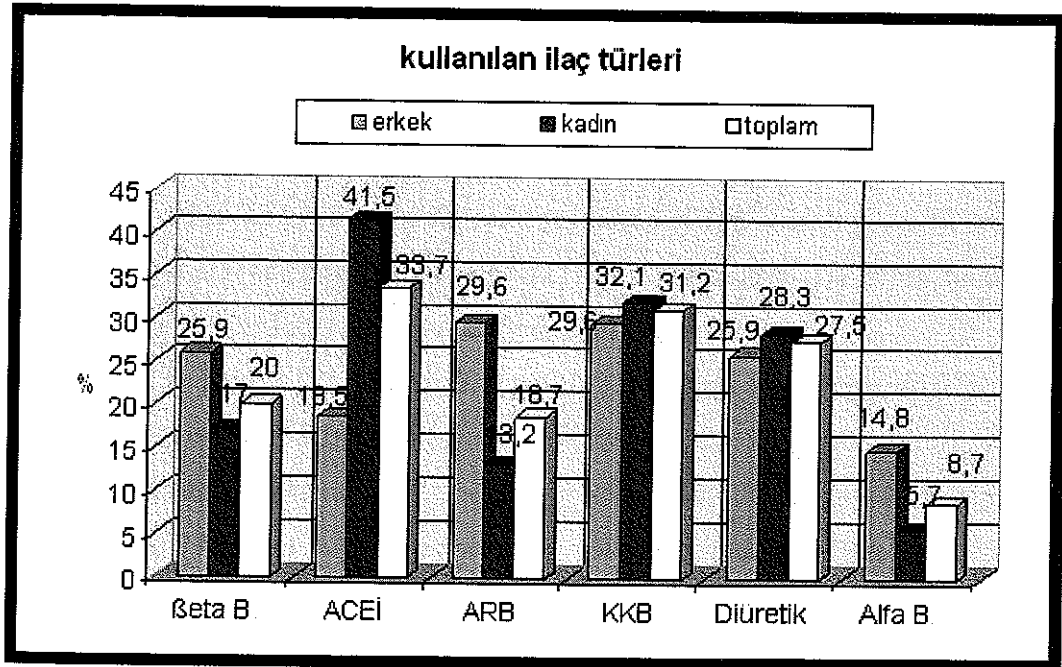
regüle olduğu, 43'ünde ise (% 53,7) kontrolsüz hipertansiyon olduğu belirlendi. Kontrolsüz hipertansiyon oranı erkeklerde anlamlı olarak daha fazla bulundu (erkek: % 77,7, kadın: % 41,5; $p < 0,01$). Erkeklerde serum kreatinin ($1,01 \pm 0,2$ mg/dl) değerinin kadınlardan ($0,74 \pm 0,1$ mg/dl) anlamlı olarak ($p < 0,001$) yüksek olması dışında; açlık kan şekeri, elektrolit ve total kolesterol değerleri açısından iki cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Serum kreatinin değerlerinin farkına rağmen t-GFR açısından erkek ($98,9 \pm 33,6$ ml/dk/1,73m²) ve kadın hastalar ($100,94 \pm 23,83$ ml/dk/1,73m²) arasında anlamlı fark gözlenmedi. Hastaların ortalama serum BNP düzeyleri $23,39 \pm 21,0$ pg/ml olarak saptandı.

Çizelge 4.1 : Hastaların temel klinik ve laboratuvar özellikleri

	<i>Total n=80 (mean ± SD)</i>	<i>Erkek n=27 (mean ± SD)</i>	<i>Kadın n=53 (mean ± SD)</i>	<i>P değeri</i>
Yaş (yıl)	52,2 ± 7,7	56,4 ± 8,9	53,0 ± 6,9	AD
BSA (m ²)	1,7 ± 0,1	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,1	< 0,001
BMI (kg/m ²)	27,8 ± 3,2	27,4 ± 2,6	28,0 ± 3,4	AD
Sigara (n) (%)	16 (20)	9 (33,3)	7 (13,2)	< 0,05
KVH/SVH (n) (%)	3 (3,8)	1 (3,7)	2 (3,8)	AD
Yeni tanı HT (n) (%)	8 (10)	2 (7,4)	6 (11,3)	AD
HT süresi (yıl)	7,51 ± 7,0	7,56 ± 7,2	7,48 ± 7,0	AD
İlaç Kullanımı (n) (%)	70 (87,5)	24 (88,9)	46 (86,8)	AD
EKG-LVH (n) (%)	5 (6,3)	3 (11,1)	2 (3,8)	AD
Plk SKB (mmHg)	152,1 ± 15,7	155,0 ± 15,5	150,6 ± 15,7	AD
Plk DKB (mmHg)	91,7 ± 8,0	92,7 ± 8,0	91,2 ± 8,0	AD
24s.Ort HR (/dk)	74,4 ± 8,2	77,2 ± 10,3	73,0 ± 6,6	AD
24s.Ort SKB (mmHg)	124,4 ± 11,8	129,3 ± 10,8	122,0 ± 11,5	< 0,01
24s.Ort DKB (mmHg)	77,6 ± 8,0	81,4 ± 7,0	75,7 ± 7,8	< 0,01
24s.Ort MKB (mmHg)	94,4 ± 8,6	98,0 ± 8,12	92,5 ± 8,3	< 0,01
Regüle HT (n) (%)	37 (46,3)	6 (22,3)	31 (58,5)	< 0,01
AKŞ (mg/dl)	90,7 ± 12,1	89,8 ± 14,7	91,2 ± 10,6	AD
Serum Cr (mg/dl)	0,83 ± 0,2	1,01 ± 0,2	0,74 ± 0,1	< 0,001
Serum Na (mEq/l)	139,8 ± 2,6	139,8 ± 1,9	139,7 ± 3,0	AD
Serum K (mEq/l)	4,23 ± 0,3	4,26 ± 0,2	4,22 ± 0,3	AD
t-GFR (ml/dk)	100,2 ± 27,3	98,9 ± 33,6	100,9 ± 23,8	AD
T-Kolesterol (mg/dl)	219,5 ± 6,1	211,8 ± 9,5	223,5 ± 34,0	AD
BNP (pg/ml)	23,3 ± 21,0	20,5 ± 16,0	24,8 ± 23,1	AD



Şekil 4.1 : Hastaların kullandıkları ilaç sayıları ve oranları



Şekil 4.2 : Hastaların kullandıkları ilaç sınıfları

Genel ekokardiyografik özellikler : Hastaların temel ekokardiyografik özellikleri Çizelge 4.2' de özetlenmiştir. Hastaların LV diyastol ve sistol sonu çapları ($44,8 \pm 4,6$ ve $27,6 \pm 3,9$ mm) ve LA boyutları ($32,9 \pm 3,8$ mm) ile EF' ları (% $73,5 \pm 5,5$) normal sınırlarda iken; septal (IVS) ($11,4 \pm 1,9$ mm) ve arka duvar (PW) ($10,6 \pm 1,4$ mm) kalınlıkları normalden hafif daha kalın bulundu. EF açısından bir fark olmadığı halde, LV sistol (ESD) ve diyastol sonu (EDD) çapları (erkek ve kadın hastalar için sırasıyla: $29,4 \pm 4,6$ / $46,8 \pm 5,8$ mm ve $26,7 \pm 3,3$ / $43,8 \pm 3,4$ mm) ve özellikle LA boyutu ile IVS, PW kalınlıkları erkek hastalarda (erkek ve kadın hastalar için sırasıyla: $34,8 \pm 3,6$ / $12,4 \pm 2,1$ / $11,4 \pm 1,5$ mm ve $31,9 \pm 3,5$ / $10,9 \pm 1,6$ / $10,1 \pm 1,2$ mm) anlamlı olarak daha yüksekti (sırası ile $p < 0,05$ ve $p = 0,001$). Hastaların E/A oranı ortalamasının tersine dönmüş ($0,91 \pm 0,2$) olduğu saptandı. Ortalama DT ve IVRT değerleri sırası ile $224,4 \pm 41,0$ ve $102,7 \pm 14,0$ milisaniye (msn) idi. DT ve IVRT'nın erkeklerde ($236,9 \pm 37,2$ ve $108,5 \pm 14,4$ msn) kadınlardan ($218,0 \pm 41,7$ ve $99,8 \pm 12,9$ msn) anlamlı olarak daha uzun (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p = 0,001$) mitral E dalgası (erkek: $0,64 \pm 0,1$, kadın: $0,75 \pm 0,1$ m/sn) ve E/A oranının ise (erkek: $0,82 \pm 0,1$, kadın: $0,96 \pm 0,2$) daha küçük olduğu belirlendi (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,01$). Popülasyonun ortalama LV kitlesi $221,5 \pm 62,6$ gram olarak hesaplandı. LVMI kadınlara ($115,4 \pm 22,4$ gr/m²) göre erkeklerde ($136,6 \pm 32,3$ gr/m²) anlamlı olarak daha yüksek ($p = 0,001$) bulundu. Fakat cinsiyete göre belirlenen ekokardiyografik LVH varlığı açısından iki grup arasında fark saptanmadı. EKO ile toplam 45 hastada (% $56,3$) LVH saptandı. EKG ve EKO' nin hastalarda LVH' ni belirleme açısından karşılaştırılması aşağıda özetlenmiştir (Çizelge 4.3).

BNP : Kadın ($24,82 \pm 23,1$ pg/ml) ve erkek ($20,56 \pm 16,0$ pg/ml) hastaların serum BNP düzeyleri benzerdi (Çizelge 4.1). Ekokardiyografik olarak LVH olan hastalarda serum BNP değerleri ($25,40 \pm 23,78$ pg/ml) LVH olmayan ($20,79 \pm 16,77$ pg/ml) hastalardan daha yüksek olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı. EKO' de diyastolik fonksiyon bozukluğu saptanan 43 hastanın BNP düzeyleri ise ($28,74 \pm 25,0$ pg/ml) LVDD olmayan ($17,16 \pm 12,8$ pg/ml) 37 hastaya göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,05$) (Şekil 4.3). BNP değerlerinin EKO ile belirlenen LVDD tanısını koymadaki duyarlılık ve özgüllüğünü belirlemek için ROC analizi yapıldı (Şekil 4.4).

Çizelge 4.2 : Hastaların temel ekokardiyografik özellikleri

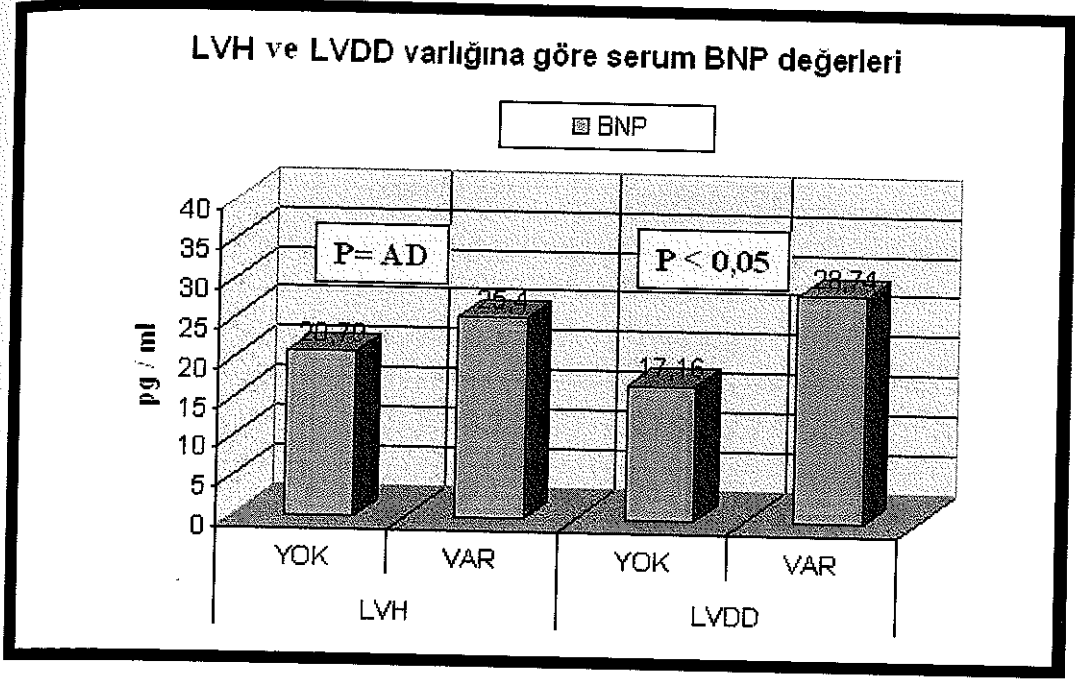
	<i>Total</i> <i>n = 80</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>Erkek</i> <i>n = 27</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>Kadın</i> <i>n = 53</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>P değeri</i>
LA (mm)	32,9 ± 3,8	34,8 ± 3,6	31,9 ± 3,5	0,001
EDD (mm)	44,8 ± 4,6	46,8 ± 5,8	43,8 ± 3,4	< 0,05
ESD (mm)	27,6 ± 3,9	29,4 ± 4,6	26,7 ± 3,3	< 0,05
IVS (mm)	11,4 ± 1,9	12,4 ± 2,1	10,9 ± 1,6	0,001
PW (mm)	10,6 ± 1,4	11,4 ± 1,5	10,1 ± 1,2	0,001
% EF m-mod	73,5 ± 5,5	71,9 ± 5,7	74,3 ± 5,3	AD
E pik (m/sn)	0,71 ± 0,1	0,64 ± 0,1	0,75 ± 0,1	< 0,001
A pik (m/sn)	0,81 ± 0,1	0,80 ± 0,1	0,82 ± 0,1	AD
E/A oranı	0,91 ± 0,2	0,82 ± 0,1	0,96 ± 0,2	< 0,01
DT (msn)	224,4 ± 41,0	236,9 ± 37,2	218,0 ± 41,7	< 0,05
IVRT (msn)	102,7 ± 14,0	108,5 ± 14,4	99,8 ± 12,9	0,001
LV kitlesi (gr)	221,5 ± 62,6	265,9 ± 71,1	199,0 ± 43,5	< 0,001
LVMI (gr/m²)	122,6 ± 27,9	136,6 ± 32,3	115,4 ± 22,4	0,001
EKO-LVH (n) (%)	45 (56,3)	16 (59,3)	29 (54,7)	AD

Çizelge 4.3 : LVH' ni belirlemede EKG ve EKO' nin karşılaştırılması

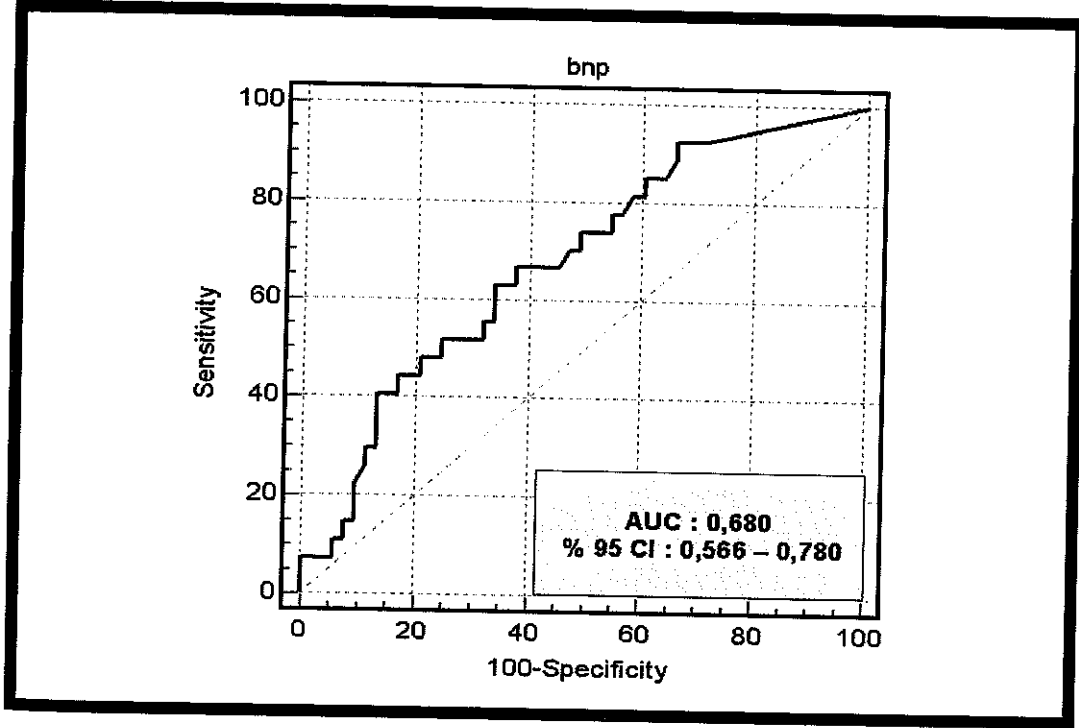
			EKG - LVH		Total
			YOK	VAR	
EKO-LVH	YOK	N	35	0	35
		% Total	43,8 %	0	43,8 %
	VAR	N	40	5	45
		% Total	50,0 %	6,3 %	56,3 %
Total		N	75	5	80
		% Total	93,8 %	6,3 %	100,0 %

Eğri altında kalan alan (AUC) 0,680 olarak saptandı (% 95 güvenlik aralığı: 0,566–0,780). Ayrıca 36,7 pg/ml kestirim değeri kullanıldığında BNP' in LVDD' nu belirlemek için duyarlılık ve özđüllüđü sırası ile % 34,9 ve % 91,9 olarak belirlendi. Testin negatif prediktif değeri % 71 olarak hesaplandı. Bu sonuçları açıklayabilmek amacı ile LVDD olan ve olmayan hasta grupları da karđılađtırıldı (Çizelge 4.4 ve 4.5) ve ayrıca BNP ile LVMI' nin korelasyonları arağtırıldı.

LVDD : Hastalar LVDD varlığına göre gruplandırıldığında diyastolik disfonksiyonu olan grubun LVDD olmayanlara göre anlamlı olarak daha yağlı (sırasıyla $56,3 \pm 9,0$ ve $51,7 \pm 5,0$ yağ) olduğu ve daha fazla erkek (sırasıyla % 74,1 ve % 25,9) hasta iğerdiği görüldü ($p < 0,01$). Yeni tanı konulan hastaların oranı, eski hastaların tanı süreleri ve sigara-ilaç kullanım oranları açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hipertansiyon regülasyon oranları LVDD olan ve olmayan grupta benzerdi. LVDD olan hastalarda poliklinik SKB ve DKB değerleri ($156,2 \pm 16,4 / 93,4 \pm 8,5$ mmHg) LVDD olmayan gruptan ($147,3 \pm 13,5 / 89,7 \pm 6,9$ mmHg) daha yüksekti (sırasıyla $p < 0,01$ ve $< 0,05$). Yirmidört saatlik ABPM' da kalp hızı (HR), SKB ve DKB açısından fark gözlenmezken, MKB değerleri LVDD grubunda ($96,1 \pm 9,4$ mmHg) LVDD olmayanlara göre ($92,3 \pm 7,1$ mmHg) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Serum kreatinin düzeyi LVDD grubunda ($0,89 \pm 0,2$ mg/dl) daha yüksek (LVDD olmayan grup: $0,75 \pm 0,1$ mg/dl) olduğu halde ($p < 0,01$) iki grubun t-GFR değerleri benzerdi. LV çapları ve EF açısından iki grup arası fark yoktu. Ancak LA boyutu (LVDD olan ve olmayan gruplar için sırasıyla $33,7 \pm 3,8$ ve $31,8 \pm 3,6$ mm; $p < 0,05$) ve IVS ile PW kalınlıkları (LVDD olan ve olmayan gruplar için sırasıyla $12,0 \pm 2,0 / 10,7 \pm 1,4$ ve $11,0 \pm 1,6 / 10,1 \pm 1,1$ mm; $p < 0,01$) LVDD grubunda daha yüksek bulundu. LV kitlesi LVDD olan ve olmayan hastalarda sırasıyla $242,2 \pm 68,7$ ve $197,6 \pm 44,7$ gram olarak saptandı ($p = 0,001$). LVMI; LVDD olan grupta ($130,4 \pm 30,9$ gr/m²) LVDD olmayan hastalardan ($113,5 \pm 20,8$ gr/m²) daha yüksek ($p < 0,01$) olduğu halde; LVH cinsiyete özđü sınır değerlere göre tanımlandığında, bulunan LVH oranları iki grup arasında benzerdi. Grupların tanımı gereği; diyastolik fonksiyon parametreleri (A dalgası haricinde) LVDD olan hastalarda anlamlı biçimde daha bozuk olarak saptandı (p değerleri $< 0,001$).



Şekil 4.3 : LVH ve LVDD varlığına göre serum BNP düzeyleri



Şekil 4.4 : LVDD' nun belirlenmesinde BNP' in tanısal değeri

Çizelge 4.4 : LVDD varlığına göre hastaların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>LVDD Yok</i> <i>n = 37</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>LVDD Var</i> <i>n = 43</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>P değeri</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	51,7 ± 5,0	56,3 ± 9,0	< 0,01
<i>BSA (m²)</i>	1,73 ± 0,1	1,84 ± 0,1	< 0,01
<i>BMI (kg/m²)</i>	27,7 ± 3,2	27,9 ± 3,1	AD
<i>Erkek / Kadın</i> <i>(n) (%)</i>	7 (25,9) 30 (56,6)	20 (74,1) 23 (43,4)	< 0,01
<i>Sigara içmeyen / içen</i> <i>(n) (%)</i>	32 (40) 5 (6,3)	32 (40) 11 (13,8)	AD
<i>Yeni / Eski tanı HT</i> <i>(n) (%)</i>	4 (5,0) 33 (41,3)	4 (5,0) 39 (48,8)	AD
<i>HT süresi (yıl)</i>	6,1 ± 5,7	8,6 ± 7,9	AD
<i>İlaç almayan / alan</i> <i>(n) (%)</i>	5 (6,3) 32 (40,0)	5 (6,3) 38 (47,5)	AD
<i>HT regüle / değil</i> <i>(n) (%)</i>	21 (26,3) 16 (20,0)	16 (20,0) 27 (33,8)	AD
<i>Plk SKB (mmHg)</i>	147,3 ± 13,5	156,2 ± 16,4	< 0,01
<i>Plk DKB (mmHg)</i>	89,7 ± 6,9	93,4 ± 8,5	< 0,05
<i>24 s. Ort HR (/dk)</i>	74,4 ± 8,9	74,5 ± 7,7	AD
<i>24 s. Ort SKB</i> <i>(mmHg)</i>	121,8 ± 9,5	126,7 ± 13,1	AD
<i>24 s. Ort DKB</i> <i>(mmHg)</i>	75,8 ± 7,4	79,2 ± 8,3	AD
<i>24 s. Ort MKB</i> <i>(mmHg)</i>	92,3 ± 7,1	96,1 ± 9,4	< 0,05
<i>Serum Cr (mg/dl)</i>	0,75 ± 0,1	0,89 ± 0,2	< 0,01
<i>t-GFR</i> <i>(ml/dk/1,73m²)</i>	103,9 ± 25,7	97,1 ± 28,5	AD

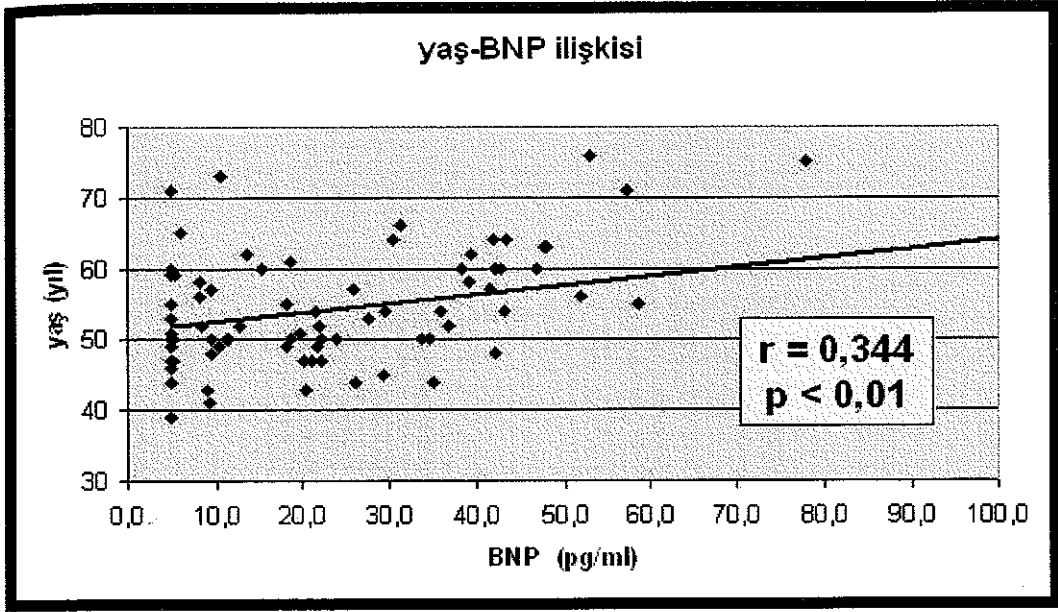
Çizelge 4.5 : LVDD varlığına göre hastaların ekokardiyografik özellikleri

	<i>LVDD Yok</i> <i>n = 37</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>LVDD Var</i> <i>n = 43</i> <i>(mean ± SD)</i>	<i>P değeri</i>
<i>LA (mm)</i>	31,8 ± 3,6	33,7 ± 3,8	< 0,05
<i>EDD (mm)</i>	44,0 ± 3,8	45,5 ± 5,1	AD
<i>ESD (mm)</i>	26,9 ± 3,5	28,2 ± 4,2	AD
<i>IVS (mm)</i>	10,7 ± 1,4	12,0 ± 2,0	< 0,01
<i>PW (mm)</i>	10,1 ± 1,1	11,0 ± 1,6	< 0,01
<i>% EF m-mod</i>	74,5 ± 5,0	72,5 ± 5,9	AD
<i>E pik (m/sn)</i>	0,78 ± 0,1	0,6 ± 0,1	< 0,001
<i>A pik (m/sn)</i>	0,79 ± 0,1	0,8 ± 0,1	AD
<i>E/A oranı</i>	1,02 ± 0,2	0,8 ± 0,1	< 0,001
<i>DT (msn)</i>	196,4 ± 23,4	248,4 ± 37,6	< 0,001
<i>IVRT (msn)</i>	92,1 ± 11,9	111,8 ± 7,9	< 0,001
<i>LV kitlesi (gr)</i>	197,6 ± 44,7	242,2 ± 68,7	0,001
<i>LVMI (gr/m²)</i>	113,5 ± 20,8	130,4 ± 30,9	< 0,01
<i>EKO-LVH yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	19 (23,8) 18 (22,5)	16 (20,0) 27 (33,8)	AD

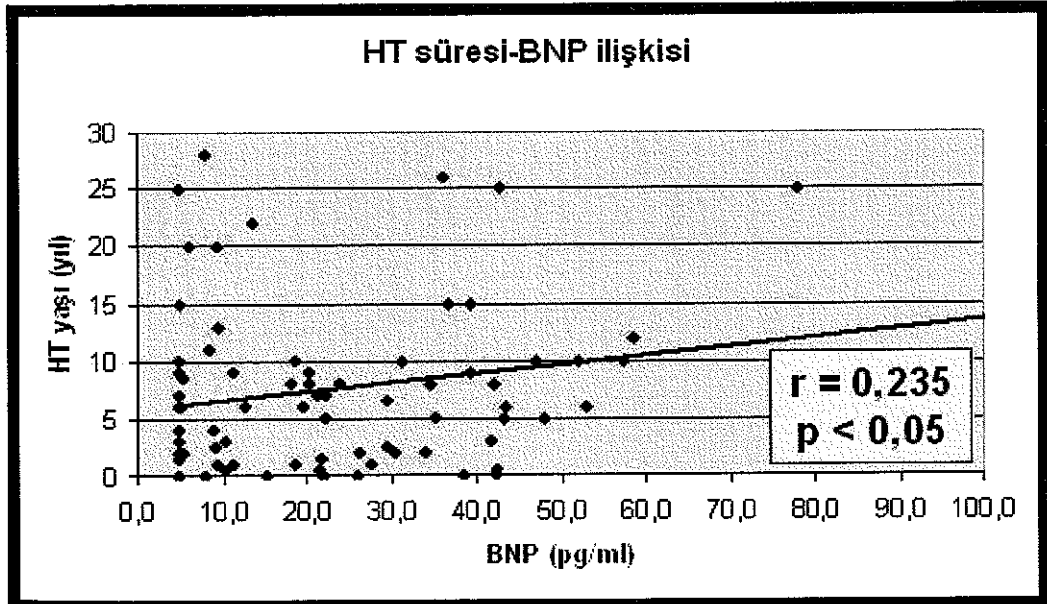
LVMI ve BNP korelasyon analizleri : LVMI ve BNP' e etki eden faktörleri araştırmak için ayrı ayrı univariate-korelasyon analizleri yapıldı (Çizelge 4.6). Bu analizlere göre serum BNP düzeyleri ile yaş, hipertasyon süresi, LA boyutu ve DI arasında anlamlı pozitif bağıntı saptandı (Şekil 4.5 - 4.8). LVMI ise tanımı gereği LV kitlesi, LV çapları, duvar kalınlıkları ve BSA ile olduğu gibi; hipertansiyon süresi, 24 saat ABPM kan basıncı değerleri, LA boyutu, DT ve IVRT ile de anlamlı olarak pozitif bağıntılı idi (Şekil 4.9 - 4.12)

Çizelge 4.6 : Univariate analizde BNP ve LVMI' nin korelasyonları

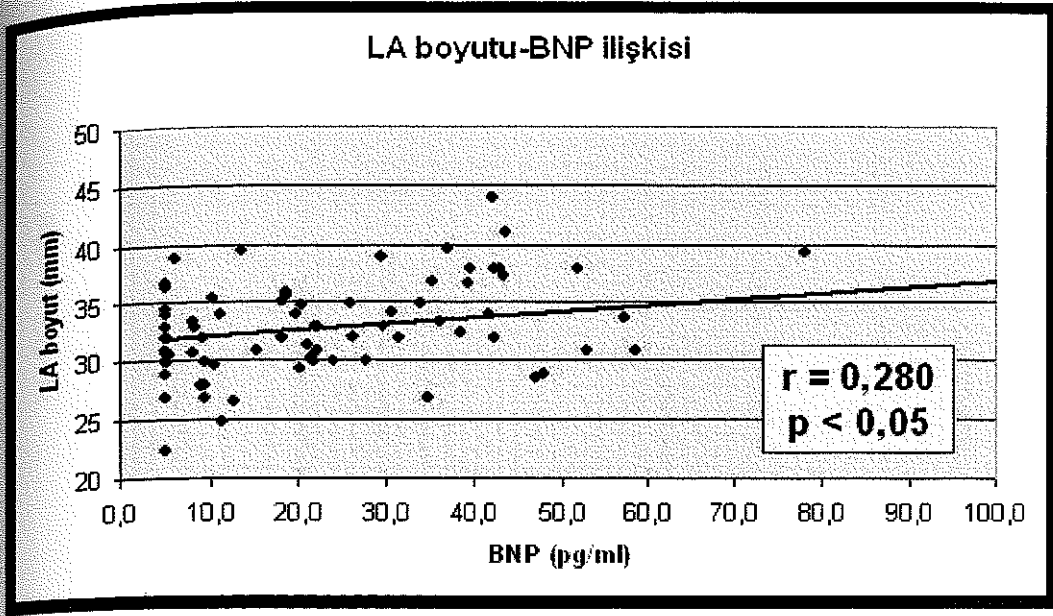
	BNP		LVMI	
	<i>r katsayısı</i>	<i>p değeri</i>	<i>r katsayısı</i>	<i>p değeri</i>
Yaş	0,344	< 0,01	0,106	AD
BSA	-0,062	AD	0,306	< 0,01
HT süresi	0,235	< 0,05	0,159	AD
Serum Cr	-0,072	AD	0,173	AD
BNP	1	-	0,054	AD
Plk SKB	0,033	AD	0,222	AD
Plk DKB	-0,015	AD	0,263	AD
24 s. Ort SKB	0,162	AD	0,356	0,001
24 s. Ort DKB	-0,077	AD	0,287	0,01
24 s. Ort MKB	0,101	AD	0,348	< 0,01
LA	0,280	< 0,05	0,472	<0,001
LVEDD	0,171	AD	0,564	<0,001
LVESD	0,044	AD	0,478	<0,001
IVS	-0,036	AD	0,725	<0,001
PW	-0,175	AD	0,755	<0,001
LV kitlesi	0,020	AD	0,927	<0,001
LVMI	0,054	AD	1	-
E pik	0,073	AD	-0,153	AD
A pik	0,164	AD	-0,024	AD
E/A oranı	-0,032	AD	-0,103	AD
Mitral DT	0,324	< 0,01	0,243	< 0,05
IVRT	0,073	AD	0,330	< 0,01



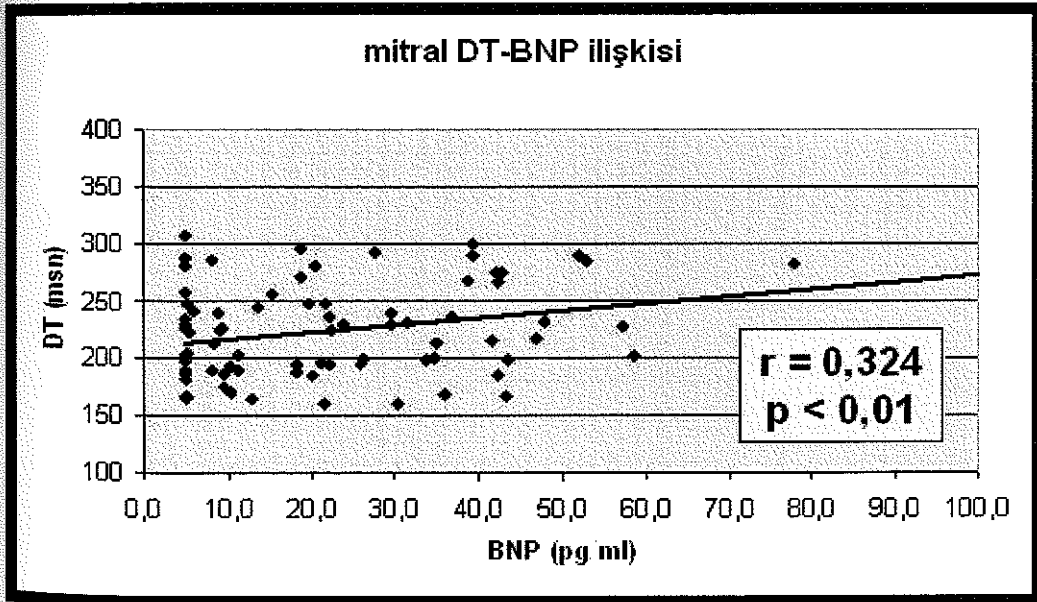
Şekil 4.5 : BNP ile yaş arası korelasyon



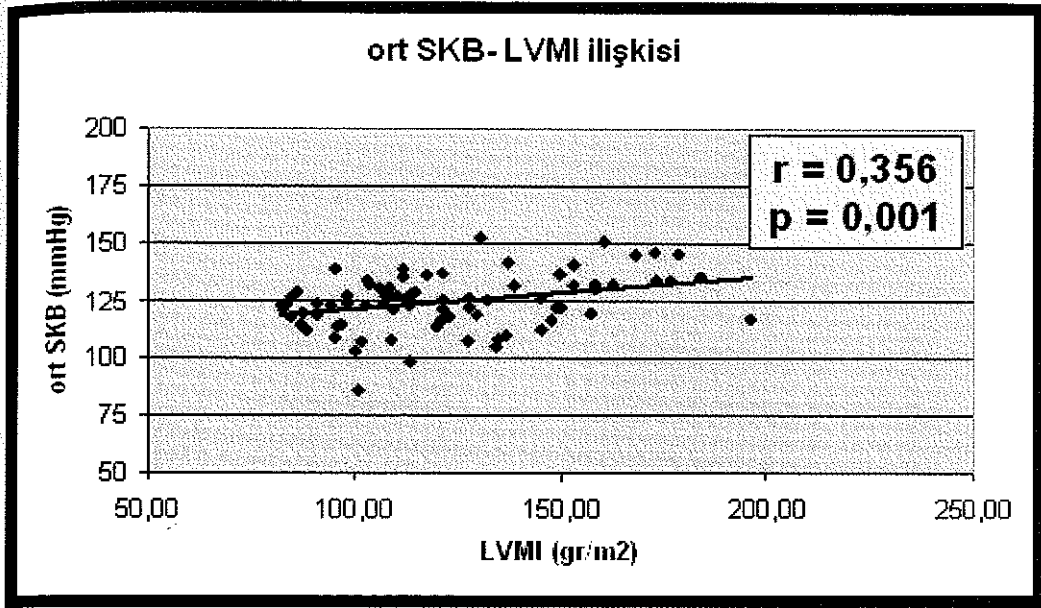
Şekil 4.6 : BNP ile hipertansiyon süresi arası korelasyon



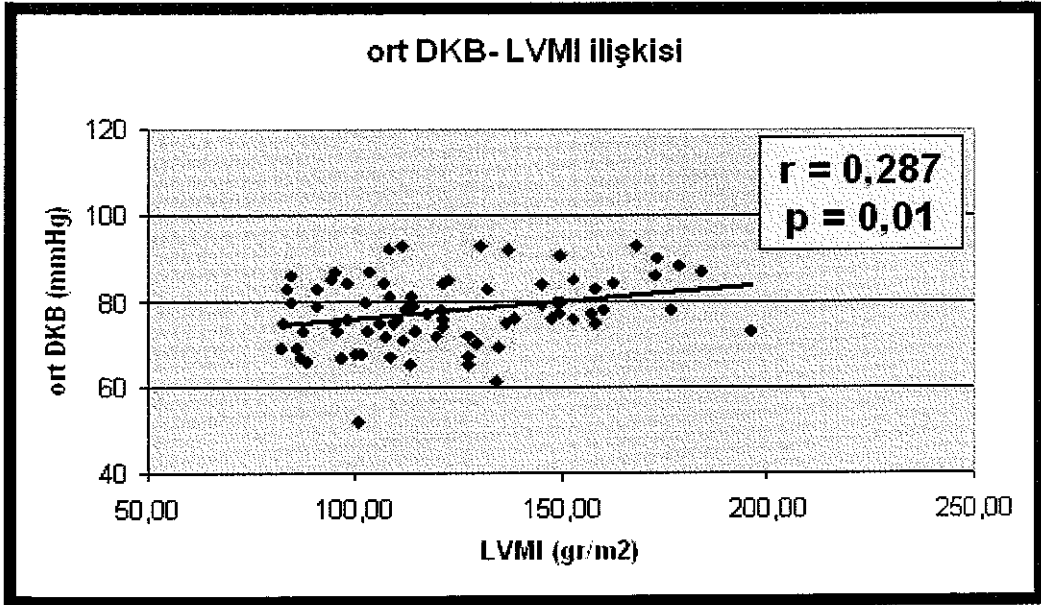
Şekil 4.7 : BNP ile sol atriyum boyutu arası korelasyon



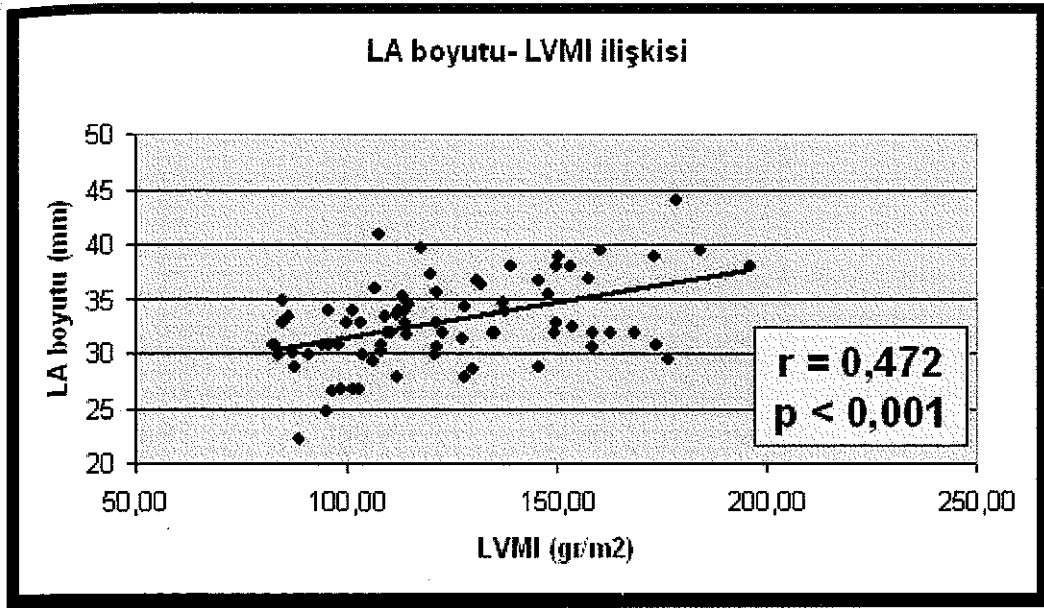
Şekil 4.8 : BNP ile mitral deselerasyon zamanı arası korelasyon



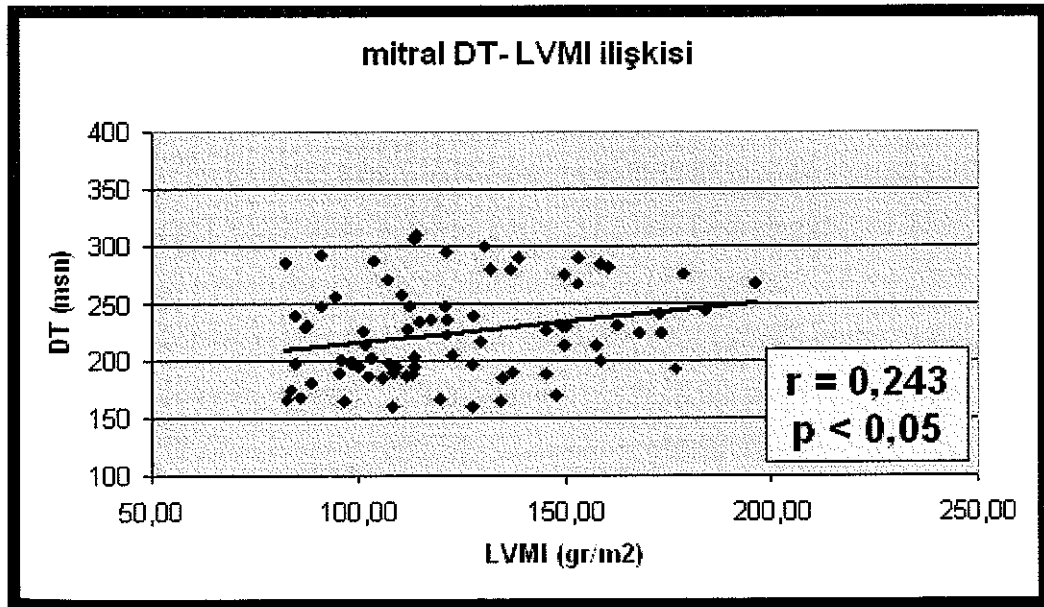
Şekil 4.9 : LVMI ile 24 saat ABPM ortalama SKB değeri arası korelasyon



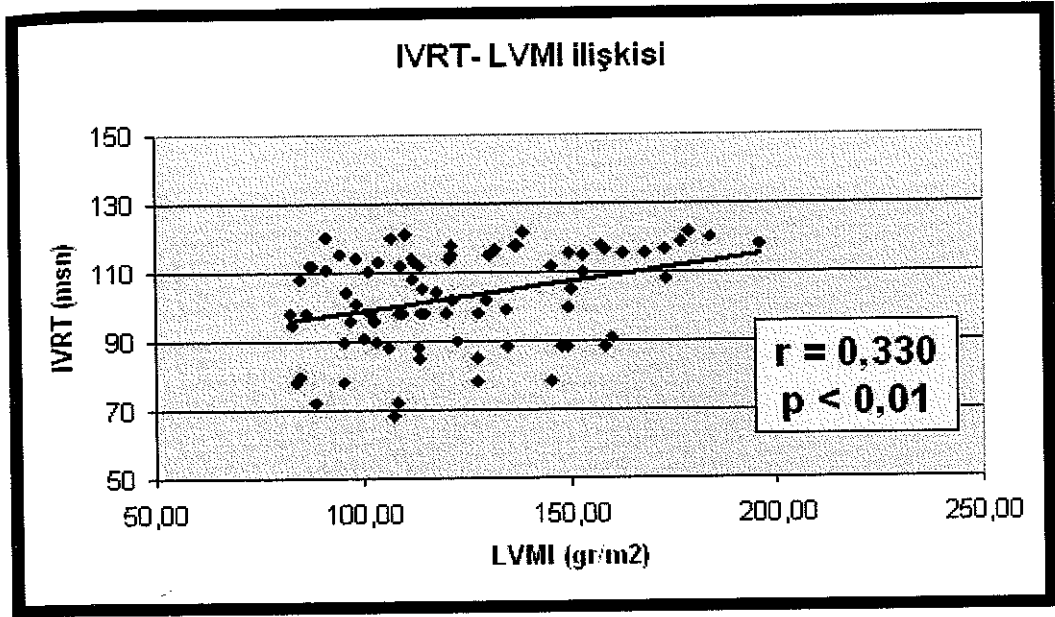
Şekil 4.10 : LVMI ile 24 saat ABPM ortalama DKB değeri arası korelasyon



Şekil 4.11 : LVMI ile sol atriyum boyutu arası korelasyon

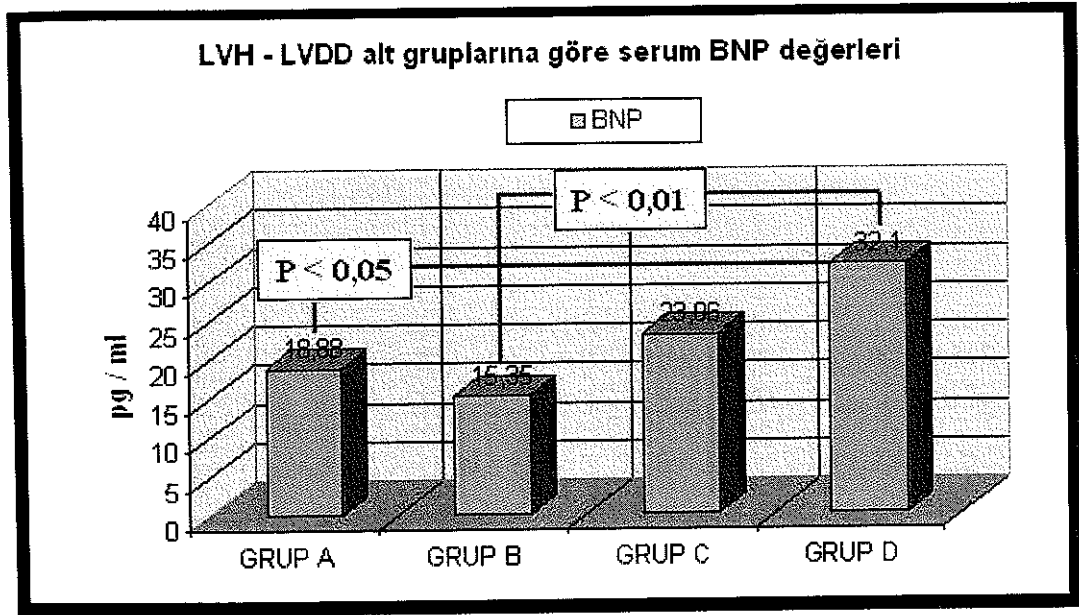


Şekil 4.12 : LVMI ile mitral deselerasyon zamanı arası korelasyon



Şekil 4.13 : LVMI ile izo-volümetrik gevşeme zamanı arası korelasyon

LVH ve LVDD birlikteliğinin değerlendirilmesi : LVH ile serum BNP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamakla beraber, LVMI' nin diyastol parametreleri ile bağıntısı gözleendiğinden; LVH ve LVDD' nun birlikteliklerinin ve etkileşimlerinin BNP düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için hastalar alt-gruplara ayrıldı. LVH ve LVDD olmayan hastalar (n = 19) A-grubunu oluşturdu. B-grubu LVH olan ama LVDD olmayan hastalardan (n = 18), C-grubu ise LVH olmayan ama LVDD olan hastalardan (n = 16) oluşturuldu. Hem LVH hem de LVDD olan hastalar (n = 27) ise D-grubunda yer aldı. Bu alt-gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında A ile D grubu ($18,8 \pm 13,4$ ve $32,1 \pm 27,2$ pg/ml) ve B ile D ($15,3 \pm 12,2$ ve $32,1 \pm 27,2$ pg/ml) grubu arasında BNP düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$ ve $p < 0,01$). Diğer gruplar arasında BNP düzeylerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.14). Bu ayrıma göre en yüksek serum BNP ($32,10 \pm 7,2$ pg/ml) düzeylerinin D-grubu hastalarında olduğu saptandı. Ayrıca dört alt-grup arasında klinik ve EKO parametreleri açısından farklılık olup olmadığı da incelendi (Çizelge 4.7 ve Çizelge 4.8). Buna göre D-grubundaki hastaların poliklinik ve ABPM kan basıncı değerlerinin diğer gruplardan anlamlı derece daha yüksek olduğu gözleendi. EKO parametreleri ise grupların tanımlanmalarına uygun olarak bulundu (LV çapları



Şekil 4.14 : LVH – LVDD alt gruplarına göre serum BNP düzeyleri

(grup A : LVH ve LVDD yok

grup B : LVH var, LVDD yok)

(grup C : LVH yok, LVDD var

grup D : LVH ve LVDD var)

ve duvar kalınlıkları LVH gruplarında [grup B ve grup D] daha yüksek iken; diyastolik parametrelerde normal değerlerden sapma LVDD gruplarında [grup C ve grup D] daha belirgin idi)

Hipertansiyon kontrolü ve ilaç kullanımının etkisi : Hipertansiyon için ilaç tedavisi görmeyen ve hipertansiyonun kontrol altında tutulmasının sonuçlara etki edebileceği düşünülerek LVH ve LVDD varlığı açısından ilaç kullanan hastalarla kullanmayanlar ve kan basıncı regüle olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldı (Çizelge 4.9 ve 4.10). İlaç kullanımının ve hipertansiyon regülasyonunun hipertrofi ve diyastolik disfonksiyona etkisi olmadığı saptandı.

Regresyon analizi : Son olarak, serum BNP düzeyini belirleyen faktörleri belirlemek amacı ile yapılan multivariate lineer regresyon analizinde (yaş, hipertansiyon süresi, LA boyutu, DT ve LVMI ile E/A oranını içeren modelde) BNP' in bağımsız prediktörlerinin sadece yaş ($\beta = 0,272$; $t = 2,209$; $p < 0,05$) ve DT ($\beta = 0,301$; $t = 2,535$; $p < 0,05$) olduğu saptandı.

Çizelge 4.7 : LVH ile LVDD birlikteliğine göre gruplandırılan hastaların bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Grup A</i> <i>n = 19</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup B</i> <i>n = 18</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup C</i> <i>n = 16</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup D</i> <i>n = 27</i> <i>mean ± SD</i>	<i>P değeri *</i>
<i>Yaş (yıl)</i>	51,3 ± 4,4	52,1 ± 5,7	58,0 ± 8,7	55,4 ± 9,2	A-C: <0,01 B-C: <0,05
<i>BSA (m²)</i>	1,70 ± 0,1	1,76 ± 0,1	1,81 ± 0,1	1,86 ± 0,2	A-D: <0,05
<i>BMI (kg/m²)</i>	26,5 ± 2,2	29,0 ± 3,7	28,0 ± 3,7	27,8 ± 2,8	A-B: <0,05
<i>HT süresi (yıl)</i>	7,2 ± 6,3	5,0 ± 4,8	5,5 ± 4,5	10,4 ± 8,9	
<i>Plk SKB (mmHg)</i>	148,1 ± 12,0	146,3 ± 15,2	153,7 ± 15,5	157,7 ± 17,0	A-D ve B-D: <0,05
<i>Plk DKB (mmHg)</i>	88,9 ± 6,5	90,5 ± 7,4	91,8 ± 9,1	94,4 ± 8,2	A-D: <0,05
<i>24 s. Ort HR (/dk)</i>	75,7 ± 9,3	73,0 ± 8,4	77,0 ± 7,6	73,0 ± 7,5	
<i>24 s. Ort SKB (mmHg)</i>	121,8 ± 9,5	121,8 ± 9,8	119,6 ± 13,2	130,8 ± 11,4	A-D, B-D ve C-D: <0,05
<i>24 s. Ort DKB (mmHg)</i>	75,5 ± 7,5	76,1 ± 7,4	75,1 ± 9,1	81,7 ± 6,7	A-D: <0,01 B-D ve C-D: <0,05
<i>24 s. Ort MKB (mmHg)</i>	92,0 ± 7,0	92,6 ± 7,4	91,2 ± 9,2	99,1 ± 8,4	A-D: <0,01 B-D ve C-D: <0,05
<i>Serum Cr (mg/dl)</i>	0,76 ± 0,1	0,74 ± 0,1	0,88 ± 0,2	0,92 ± 0,3	A-D: <0,05 B-D: <0,01
<i>t-GFR (ml/dk)</i>	96,3 ± 15,3	111,9 ± 32,0	100,3 ± 28,2	91,7 ± 29,1	
<i>BNP (pg/ml)</i>	18,8 ± 13,4	15,3 ± 12,2	23,0 ± 20,2	32,1 ± 27,2	A-D: <0,05 B-D: <0,01

* P değeri sütununda sadece aralarında anlamlı fark saptanan gruplar başharfleri ve p değeri ile belirtilmiştir. P değeri belirtilmeyen grupların aralarında anlamlı fark yoktur.

Çizelge 4.8 : LVH ile LVDD birlikteliğine göre gruplandırılan hastaların ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması

	<i>Grup A</i> <i>n = 19</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup B</i> <i>n = 18</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup C</i> <i>n = 16</i> <i>mean ± SD</i>	<i>Grup D</i> <i>n = 27</i> <i>mean ± SD</i>	<i>P değeri *</i>
<i>LA (mm)</i>	30,8 ± 4,1	32,9 ± 2,6	31,6 ± 2,3	35,0 ± 4,0	A-B: < 0,05 A-D ve C-D: < 0,01
<i>EDD (mm)</i>	42,4 ± 3,4	45,7 ± 3,4	42,8 ± 4,8	47,1 ± 4,7	A-B, A-D ve C-D: < 0,01 B-C: < 0,05
<i>ESD (mm)</i>	26,0 ± 3,6	27,9 ± 3,2	26,7 ± 4,4	29,1 ± 4,0	A-D: < 0,05
<i>IVS (mm)</i>	9,9 ± 1,1	11,5 ± 1,3	10,5 ± 1,8	12,9 ± 1,7	A-B, A-D ve C-D: < 0,001 B-C, B-D: < 0,05
<i>PW (mm)</i>	9,3 ± 0,7	10,9 ± 1,0	9,9 ± 1,3	11,6 ± 1,3	A-B, A-D, C-D: < 0,001 B-C ve B-D: < 0,05
<i>% EF m-mod</i>	74,0 ± 5,9	75,2 ± 3,8	71,1 ± 7,1	73,4 ± 4,9	
<i>LV kitlesi (gr)</i>	165,3 ± 20,6	231,6 ± 37,5	182,6 ± 32,8	277,5 ± 59,4	A-B, A-D, B-C ve C-D: < 0,001 B-D: < 0,05
<i>LVMI (gr/m²)</i>	97,0 ± 9,1	130,8 ± 14,5	100,1 ± 11,3	148,4 ± 23,7	A-B, A-D, B-C ve C-D: < 0,001 B-D: 0,01
<i>E pik(m/sn)</i>	0,77 ± 0,1	0,80 ± 0,1	0,65 ± 0,1	0,66 ± 0,1	A-C, A-D, B-C ve B-D < 0,05
<i>A pik (m/sn)</i>	0,77 ± 0,1	0,82 ± 0,1	0,87 ± 0,2	0,80 ± 0,1	
<i>DT (msn)</i>	188,9 ± 17,5	204,3 ± 26,6	250,8 ± 37,0	247,0 ± 38,6	A-C, A-D, B-C ve B-D: < 0,001
<i>IVRT (msn)</i>	90,1 ± 12,7	94,3 ± 10,9	111,6 ± 6,4	112,0 ± 8,8	A-C, A-D, B-C ve B-D: < 0,001
<i>E/A oranı</i>	1,04 ± 0,2	1,00 ± 0,2	0,75 ± 0,1	0,85 ± 0,1	A-C < 0,001 A-D ve B-C < 0,05

* P değeri sütununda; sadece aralarında anlamlı fark saptanan gruplar başharfleri ve p değeri ile belirtilmiştir. P değeri belirtilmeyen grupların aralarında anlamlı fark yoktur.

Çizelge 4.9 : Antihipertansif ilaç kullanımının kan basıncı kontrolüne, serum BNP düzeyine, LVH ve LVDD' na etkileri

	<i>İlaç Kullanmayan</i> <i>n = 10</i> <i>(Mean ± SD)</i>	<i>İlaç Kullanan</i> <i>n = 70</i> <i>(Mean ± SD)</i>	<i>p değeri</i>
<i>BNP (pg/ml)</i>	19,11 ± 13,9	24,0 ± 21,8	AD
<i>LVMI (gr/m²)</i>	115,7 ± 21,8	123,6 ± 28,6	AD
<i>HT regüle / değil</i> <i>(n) (%)</i>	5 (13,5) 5 (11,6)	32 (86,5) 38 (88,4)	AD
<i>EKO-LVH yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	5 (14,3) 5 (11,1)	30 (85,7) 40 (88,9)	AD
<i>LVDD yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	5 (13,5) 5 (11,6)	32 (86,5) 38 (88,4)	AD

Çizelge 4.10 : Kan basıncı regülasyonunun serum BNP düzeyine, LVH ve LVDD' na etkileri ve antihipertansif ilaç kullanımıyla ilişkisi

	<i>Kontrolsüz HT</i> <i>n = 43</i> <i>(Mean ± SD)</i>	<i>Regüle HT</i> <i>n = 37</i> <i>(Mean ± SD)</i>	<i>p değeri</i>
<i>BNP (pg/ml)</i>	24,43 ± 24,5	22,17 ± 16,2	AD
<i>LVMI (gr/m²)</i>	127,8 ± 28,9	116,6 ± 25,7	AD
<i>İlaç kull. yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	5 (6,3) 38 (47,5)	5 (6,3) 32 (40,0)	AD
<i>EKO-LVH yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	17 (21,3) 26 (32,5)	18 (22,5) 19 (23,8)	AD
<i>LVDD yok / var</i> <i>(n) (%)</i>	16 (20,0) 27 (33,8)	21 (26,3) 16 (20,0)	AD

5. TARTIŞMA :

Özellikle son yıllarda kardiyoloji alanındaki tanısai ve girişimsel uygulamalardaki ilerlemelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar hala tüm dünyada ölüm nedenlerin başında gelmektedir. Primer korunma kardiyovasküler hastalıklarda esas amaçtır. Bu nedenle hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik kapsamlı kılavuzlar yayınlanmaktadır. Ülkemizde son TEKHARF verilerine göre 12 milyon hipertansif hasta bulunmaktadır (24). Toplumumuzun yaklaşık % 20'ni etkileyen bu sorun sadece kan basıncı yüksekliği ile değil, eşlik eden diğer risk faktörlerinin etkileri sonucu, katlanarak çoğalan bir kardiyovasküler tehdit olarak algılanabilir. Nitekim çalışmamız asemptomatik bile olsalar, hipertansif hastalarda kan basıncı yüksekliği yanında sigara, hiperlipidemi ve (obezite tanı sınırına ulaşmasa da) şişmanlık gibi risk faktörlerinin olduğunu göstermektedir. Risk profili yönünden erkek hastaların (daha fazla sigara kullanımı ve daha yüksek kan basıncı nedeni ile) daha şanssız oldukları da bilinen bir gerçektir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığının yanısıra kalp yetersizliği için de önemli risk faktörlerinden biridir. Hipertansiyon iskemik kalp hastalığına bağlı olarak sistolik fonksiyonları bozabildiği gibi, diyastolik disfonksiyon yolu ile de kalp yetersizliğine neden olabilir. Avrupa kalp yetmezliği araştırmasında (EuroHeart Failure Survey) saptandığı gibi (90), yapılan çalışmalarda kalp yetmezliği tanısı konulan hastaların yaklaşık yarısını (% 46) diyastolik kalp yetersizliği olan hastaların oluşturması ve bu hasta grubunun önemli bölümünün (% 59) hipertansif olması nedeniyle; hipertansiyon kardiyovasküler korunma, tanı ve tedavide öncelikli hedeflerden birisidir. Bu nedenle kılavuzlarda, hipertansiyonun değerlendirilmesi sırasında LV kitle ölçümü gibi risk faktörlerini içerecek şekilde hastaların risk analizinin yapılması ve tanı-tedavinin buna göre yönlendirilmesi önerilmektedir (4). Çalışmamızda da görüldüğü gibi EKG' nin bu risk değerlendirmesinde yeri sınırlıdır. Çünkü EKG; LVH' ni saptamada özgül olmakla birlikte, yeterince duyarlı değildir. Çalışmamızda LVH' nin EKO ile % 56,3 gibi yüksek bir oranda saptanmasına rağmen, EKG ile bu hastaların sadece % 6,3' ünün belirlenebilmesi bunu doğrulamaktadır. Bu bağlamda hem LVH' ni, hem de sistolik kalp yetersizliği düzeyine ulaşmadan erken dönem ventrikül fonksiyon bozukluğu

açısından diyastolik parametrelerin incelenmesini sağlayan EKO hipertansif hastaların değerlendirilmesinde kilit rol oynamaktadır. Ne var ki günlük klinik pratikte diğer risk faktörlerine ek olarak veya tek başına kullanılabilecek basit, yaygın ve güçlü bir risk belirteci bu hastaların değerlendirilmesinde (özellikle EKO uygulama imkanı olmayan koşullarda) büyük kolaylık sağlayacaktır. Çalışmamızda asemptomatik hipertansif hastalar üzerinde test edilen BNP' in - bazı sınırlılıkları olmakla birlikte- bu amaçla kullanılabileceği ortaya konulmuştur.

Bu çalışmada; serum BNP düzeylerinin EKO ile belirlenen LVH olması halinde LVH olmayan hipertansiflere göre daha yüksek olduğu ama, bu farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı ve LVDD olması halinde ise BNP düzeylerinin anlamlı olarak, olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Literatürde hipertansiflerde serum BNP düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Hipertansif hastalarda BNP değerlerinin normotansiflerden daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar (19,20,68-70) olduğu gibi, normotansif hastalardan farklı olmadığını gösteren veriler de vardır (53,71). Aynı çelişkili sonuçlar LVH olan ve olmayan hipertansifler için de geçerlidir. Bazı çalışmalarda serum BNP düzeyleri LVH olan hastalarda artmış (20,70,73,91,92) olarak saptanmış, bazı çalışmalarda ise LVH olan ve olmayan hipertansifler arasında fark bulunmamıştır (71,93). Ayrıntılı biçimde LV geometrisini inceleyen çalışmaların sonuçları kısmen bu konuya açıklık getirebilirler. LV geometrisini irdeleyen çalışmalarda serum BNP düzeylerinde artışın daha çok konsantrik hipertrofi modeli ile ilişkili olduğu saptanmıştır (19,71,91,94). Serum BNP düzeyi ile LVH arasında bağıntı olan ve olmayan çalışmalarda (19,71) ortak olan bu bulgu, konsantrik hipertrofi modelinde hipertansif hastalarda daha şiddetli kardiyak yüklenme koşullarını temsil eden ve ileri düzeyde hipertrofi ve ona eşlik eden diyastolik disfonksiyon olması ile açıklanmaktadır. Nitekim LVDD varlığında da serum BNP düzeyinin arttığına dair veriler yayınlanmıştır (18,66,67,71,91,95). Hatta çalışmalarda daha ileri düzeyde diyastolik bozukluğunu temsil eden psödonormal ve restriktif tip diyastolik fonksiyon örneklerinde BNP düzeylerinin daha da yüksek olduğu ortaya konmuştur (18,65,66,95). Çalışmamızda LVDD olan grupta LV kitlesi ve LVMI' nin LVDD olmayan hastalardan anlamlı olarak yüksek olması ve (cinsiyete göre belirlenen LVH oranları arasında anlamlı fark olmadığı halde)

LVMI ile diyastolik parametreler (DI ve IVRT) arasında bağıntı saptanması bizi LVH ve LVDD arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacı ile alt grup analizi yapmaya yöneltti. Bu amaçla 4 gruba ayırdığımız hastalar hipertansif kalp hastalığının değişik aşamalarını temsil etmektedir. A grubu görece hipertansif organ hasarından korunmuş hastaları, B ve C grupları hipertansif hasarlanma başlamış olan (LVH veya LVDD) görece kompensatuvar dönemde sayılabilecek hastaları, D grubu ise ilerlemiş (LVH ve LVDD birlikteliği) hipertansif kalp hastalarını içermektedir. Poliklinik ve ABPM kan basıncı değerlerinin D-grubunda A ve B gruplarından anlamlı biçimde yüksek olması, tüm gruplar içinde hipertansiyon tanı süresinin daha yüksek olması, LV kitlesi ve LVMI' nin en yüksek olarak D-grubunda saptanması; bu hastaların çalışılan popülasyondaki en riskli hastalar olduklarını doğrulamaktadır. Serum BNP düzeylerinin de en yüksek D-grubunda çıkması ve LVDD olmayan A ve B gruplarından anlamlı olarak yüksek olması, C-grubundaki BNP yüksekliğinin ise istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaması tek başına LVH veya LVDD' nun serum BNP artışı için yeterli olmadığını ve BNP' in ancak LVH olan hastalarda LVDD gelişmesi halinde arttığını düşündürmektedir. Buna göre daha önce belirlediğimiz, LVDD olan hastalarda artmış olan serum BNP düzeyleri, kısmen D-grubunda yer alan hipertrofik ve diyastolik disfonksiyonu olan hastalara atfedilebilir. Bu durum BNP' in LVH veya LVDD' nun direkt bir göstergesi olmaktan çok 'kardiyak yüklenme koşullarını' yansıtan bir parametre olduğu görüşünü desteklemektedir (96). Bu noktada BNP' in hipertansiyon sürecinde salgılanma paterni önem kazanmaktadır. BNP sekresyonunun, basit hipertrofi ile değil maladaptif-patolojik LVH ile bağıntılı olduğuna dair veriler vardır (97). Almeida ve ark'nın çalışmasında LVH olan hipertansif hastalarla, 'fiziolojik' hipertrofileri olduğu varsayılan atletler karşılaştırılmış ve her iki grupta da hipertrofi olduğu halde, atletlerin BNP düzeylerinin normal kontrol grubundan farklı olmadığı ama hipertansiflerde anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Japon araştırmacıların adaptif ve maladaptif hipertrofi konusunda yaptıkları in-vitro ve in-vivo çalışmalar bu konuyu aydınlatmakta yararlı olmuştur (72,98-100). Klinik olarak ayırımı mümkün olmasa da, bu çalışmalar adaptif ve maladaptif olmak üzere iki tip LVH olduğunu göstermiştir: hayvan deneylerinde adaptif hipertrofinin kısmen

'kalsinörin'in aktivasyonuna, maladaptif hipertrofinin ise 'renin-anjiyotensin-aldosteron ve endotelin sistemi'nin aktivasyonuna bağlı olduğu saptanmıştır (72,98-100). Hatta adaptif hipertrofi tam olarak ortadan kalkmasa da, maladaptif hipertrofinin tedavi (ARB ve endotelin reseptör-tip A antagonisti) ile baskılanması bile manifest kalp yetersizliğine gidişi önlemektedir (101). Kohno ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ACEi ile uzun süreli tedavide de hipertansif hastalarda serum BNP düzeyinde sağlanan azalmanın LVH'deki regresyona paralel olması benzer şekilde yorumlanabilir (92). Bu görüşü BNP' in ventriküler duvar stresine yanıt olarak kardiyomiyositlerin yanısıra, kardiyak fibroblastlardan da salgılandığının gösterilmesi de desteklemiştir (45). Çünkü maladaptif hipertrofiyi adaptif hipertrofidan ayıran en önemli nokta, olaya fibrozisin de katılmasıdır. BNP' in antifibrotik etkileri de olduğu bilinmektedir. Nitekim başka bir hayvan çalışmasında NPR-A geninden yoksun sıçanlarda kan basıncı değerlerine göre orantısız şekilde, abartılı miyokard hipertrofisi ve fibrozis geliştiği saptanmıştır (102). Çalışmamızda LVDD olan grupta LA boyutunun LVDD olmayan hastalara göre anlamlı olarak geniş olması ve alt gruplara bakıldığında özellikle D-grubunda en yüksek olması; 'LA dilatasyonunun' hem miyokardiyal hipertrofinin dolaylı bir göstergesi hem de LVDD ile birlikte artan LA basınç ve volüm yükünün göstergesi (çalışmamızın korelasyon analizlerinde LA boyutunun hem BNP hem de LVMI ile bağıntılı olduğu saptanmıştı) olduğunu düşündürmektedir. Bu bilginin maladaptif hipertrofi sürecinde artan BNP sekresyonunu açıklamaya katkısı olabilir. BNP temel olarak ventriküler kaynaklı bir hormon olmakla birlikte, atriumlardan da salgılanmaktadır (103). Murakami ve ark.'nın atriyal ve ventriküler kaynaklı BNP sekresyonunu inceledikleri çalışmalarında serum BNP düzeylerinin LVMI, pulmoner arter tıkama basıncı, LV atım volümü ve LA boyutu ile bağıntılı olduğu saptanmış; ama çoklu regresyon analizi LV kitlesinin bağımsız belirleyicisinin atriyum kaynaklı BNP olduğunu göstermiştir. O halde; patolojik hipertrofi döneminde LVDD nedeni ile artan atriyal yüklenme sonucu atriyum kaynaklı BNP salgısının artması da, maladaptif hipertrofi dönemindeki yüksek BNP düzeylerine katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda; çalışmamızdaki LVDD grubunda saptanan yüksek serum BNP düzeylerinin LVH zemininde gelişen LVDD' nu yansıttığı ve BNP' in

hipertansif hastalarda diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olduğunu gösteren literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir (67,73,104)

Çalışmamızda BNP' in LVDD tanısındaki değerini ortaya koymak için yapılan ROC analizinde 36,7 pg/ml olan kestirim değeri kullanıldığında BNP' in LVDD' nu belirlemedeki duyarlılığı % 34,9, özgüllüğü % 91,9 ve negatif prediktif değeri % 71 olarak saptandı (AUC = 0,680 ; % 95 CI = 0,566-0,780). Wei ve ark.'nın yaptıkları benzer bir çalışmada ise serum BNP için 40 pg/ml kestirim değerinin LVDD' nu % 79 duyarlılık ve % 92 özgüllükle (AUC = 0,904; CI 0,843-0,966) ortaya koyduğu saptanmıştı (67). İki çalışmanın da esansiyel hipertansiyonlu hastaları kapsayan kesitsel çalışmalar olmasına rağmen, bizim çalışmamızda sadece asemptomatik hastalar yer alırken, diğerinde hastaların önemli bölümünde (% 38) kalp yetersizliği semptomları mevcuttu. Bizim çalışmamızda da kalp yetersizliği semptomları olan hastaların dahil olması halinde BNP' in tanısal duyarlılığının artması beklenebilirdi. Yine aynı nedenle, oldukça sınırlı bir grupta -asemptomatik hastalar üzerinde- çalışıldığından, eğri altında kalan alan açısından da BNP' in tanısal performansı sub-optimal olarak değerlendirilebilir. Literatürde de benzer şekilde BNP' in sistolik ventrikül fonksiyon bozukluğunu göstermek için tarama amacı ile kullanımını sınavan çalışmalarda testin tanısal değeri sub-optimal bulunmuştur (105,106). Mottram ve ark.'nın (95) kalp yetersizliği şüphesi olan hipertansif hastalarda yaptıkları çalışmada da, bizim çalışmamızda olduğu gibi serum BNP' in diyastolik disfonksiyonu belirleme yeteneği (AUC = 0,68) Wei ve ark.'nın çalışmasına göre daha düşük bulunmuştur. BNP' in tanısal değerinin kısıtlılığı; iki çalışmada da hastaların serum BNP düzeylerinin diyastolik disfonksiyon olsa da normal sınırlar (sistolik disfonksiyon için belirlenen sınır; 100 pg/ml değeri) içinde kalmasından kaynaklanmış olabilir. Oysa Wei ve ark.'nın çalışmasında LVDD olan hastaların ortalama serum BNP düzeyleri normal sınırların üzerinde (ortalama 122 pg/ml) çıkmıştır. Yakın dönemde yayımlanan bir çalışmada da toplum taramasında kullanılan BNP' in pre-klinik sistolik disfonksiyonu belirlemedeki tanısal değeri diyastolik disfonksiyon tanısındakine göre daha üstün bulunmuştur (107). Bu çalışmada diyastolik disfonksiyon orta-ciddi ve herhangi şiddette olmak üzere iki ayrı kategoride incelendiğinde; herhangi

düzeydeki LVDD' nu belirlemedeki tanısal performansı düşük (AUC = 0,52-0,68) iken, orta-ciddi düzeydeki LVDD' nu belirlemedeki performansı daha yüksek (AUC = 0,74-0,79) bulunmuştur. Bu bulgu da Wei ve ark ile bizim çalışmamızda BNP' nin tanısal değerindeki farklılığı izah edebilir. Çünkü bizim çalışmamızda görece ciddi diyastolik fonksiyon bozukluğunu yansıtan ve daha yüksek serum BNP düzeyleri ile ilişkili olduğu bilinen, restriktif doluş örneği saptanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu durum; nispeten hafif diyastolik disfonksiyonu olan hastalar incelendiği için çalışmamızda BNP düzeylerinin normal, semptomatik ve daha ciddi LVDD olan hastaların yer aldığı Wei ve ark.'nın çalışmasında ise normal sınırların üzerinde olmasını da açıklamaktadır.

Bu çalışmada sonuçlara etki edebilecek bazı klinik faktörler açısından da değerlendirmeler yapılmıştır. Hasta grubunun kadın ağırlıklı olması ve literatürde BNP düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre değişebildiğine dair yayınlar olması (108,109) nedeni ile cinsiyete bağlı farklılıklar araştırılmıştır. Erkeklerin çalışmada daha yüksek saptanan kan basıncı değerleri, daha düşük hipertansiyon regülasyon oranları ve daha yüksek LVMI ile diyastolik fonksiyonlarında daha fazla anormallik saptanmasına karşın kadın ve erkek hastalarda serum BNP düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. LVH için cinsiyete göre (LVH oranları açısından kadın-erkek farkı saptanmamıştır) ve diyastolik fonksiyonlar için yaşa göre farklı sınır değerlerin kullanılmış olması yaş ve cinsiyete bağlı sonuçların etkilenmesi olasılığını en aza indirmiş olabilir. LVDD' nun erkek hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanması ise Luchner ve ark.'nın (109) sonuçları ile uyumludur ve hemodinamik yüklenmeye karşı miyokardiyal adaptasyonun her iki cinste farklı biçimde geliştiği ve erkeklerde hipertrofinin daha hızlı ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Ayrıca bu farkın oluşmasında erkek hastaların kardiyovasküler ve hemodinamik risk profilinin kadınlara oranla daha kötü olmasının rolü de olabilir.

Çalışmamızda hasta başı kullanılabilirliği kadar yaş ve renal fonksiyona bağımlılığının düşük olması da, BNP' in NT-proBNP' e tercih edilme sebebidir. Kronik böbrek hastalığı tanımına giren hastalar zaten çalışmaya alınmadıklarından, LVDD bulunan hastalarda serum kreatinin değerlerinin LVDD olmayanlardan yüksek olması iki grup arasındaki göreceli renal disfonksiyona bağlı BNP

yükselmesinin farklılık yarattığını düşündürmemelidir. Nitekim bu amaçla renal fonksiyonu daha doğru biçimde değerlendirmek için yapılan tahmini-GFR hesaplamalarına göre iki grubun da tahmini-GFR değerleri normal sınırlardadır ve aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır. Bu sonuca göre kreatinin değerlerindeki farklılık muhtemelen iki grup arasındaki BSA ve BMI' nin farklılığını yansıtmaktadır. Serum BNP düzeylerinin regresyon analizinde DI ile olduğu kadar yaşla bağıntılı saptanması da, salt yaşın BNP düzeylerini etkilemesi olarak yorumlanmamalıdır. Çünkü burada herhangi bir kardiyovasküler patoloji olmasa bile, yaşa bağlı olarak ventrikül katılığının artması sonucu gelişen diyastolik disfonksiyon da rol oynamaktadır (110). Kaldı ki hipertansif yaşlı hastalarda özellikle LVH de varsa LVDD olma olasılığı daha da yüksektir.

İlaç kullanımı ve kan basıncı kontrolünün de sonuçları etkileyebileceği düşünülebilir. Fakat bu amaçla yaptığımız analizlerde antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında ve kan basıncı regüle olan ve olmayan hastalar arasında; gerek LVH gerekse LVDD açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada antihipertansif ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmamıştır. Bunun nedeni BNP' in hipertansiyonda doğrudan kan basıncı düzeyine bağlı olarak değil, yüksek kan basıncının miyokarda oluşturduğu yüklenme koşulları ve yeniden şekillenmeye paralel olarak salgılanmaktadır. İlaç kullanılıyor olsa bile BNP düzeyleri yine medikasyon altındaki miyokardın yüklenme düzeyini yansıtıyor olacaktır. Ayrıca antihipertansif ilaçların BNP düzeyine etkileri de doğrudan sekresyonun baskılanması şeklinde olmamaktadır. Örneğin konjestif kalp yetersizliğinde ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ACEi' nin (92), serum BNP düzeylerini düşürmesi direkt BNP inhibisyonu ile değil, kalbin ard-yükünün ve LVH' nin azalması sonucu miyokardın yüklenme koşullarının iyileşmesi yolu ile dolaylı olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle çalışmamıza antihipertansif ilaç kullanmakta olan hastaların dahil edilmesinde sakınca görülmemiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları : Öncelikle çalışmanın kesitsel, prospektif bir çalışma olduğu unutulmamalıdır. Bu yüzden çalışma Akdeniz bölgesinde ve tersiyer-akademik bir merkeze başvuran hastaları içermektedir. Hastanemizin lokal bir merkez olarak değil de bir bölge hastanesi özelliği de taşıması nedeni ile

sonuçların genellemesi yapılsa da, bu hastaların bütün toplumun özelliklerini tam olarak yansıtmayabileceği de göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca katı dahil etme ve dışlama kıstasları nedeni ile -sonuçları olumlu bile olsa- hasta sayısının tanınasal bir testin 'tarama' amacı ile kullanımını önermek için yetersiz olduğu söylenebilir.

Diyastolik fonksiyonların EKO ile değerlendirmesinde günümüzde yeni teknikler kullanıma girmiştir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, mitral giriş akımları yanında pulmoner ven akım örneklerini ve mitral annulus doku dopplerini inceleyerek tanımlanan diyastolik fonksiyonu olan hastaların prognozlarının kötü olduğu saptanmıştır (111). Çalışmamızın temel amacı hipertansif hastalarda LVH ve LVDD bakımından risk belirleme amacı ile BNP' in kullanılabilirliği olduğu için LVDD' nu daha ayrıntılı biçimde tanımlamak için sözü edilen parametreleri kullanmamış olmak çalışmanın klinik sonuçlarının değerini azaltmamaktadır. Ayrıca literatürde yer alan bazı çalışmalarda LV diyastolik fonksiyonlarının sadece E/A oranı ile belirlendiği (91,94,112) göz önüne alınırsa bu çalışmada yapılan LVDD tanımının amaca uygun ve yeterli olduğu da belirtilmelidir.

Sonuç olarak ; çalışmamızda asemptomatik esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum BNP düzeylerinin; -temelinde ventriküler hipertrofi ile etkileşimli bir ilişki bulunan diyastolik disfonksiyonu belirleyerek- hipertansif hastaların 'risk değerlendirilmesinde' kullanılabilir bir parametre olduğu ortaya konmuştur. Çalışmadaki hastaların asemptomatik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun hafif düzeyde olması nedeniyle BNP değerlerinin normal sınırlar içinde kalması bu amaçla tarama testi olarak kullanımını sınırlandırmakla birlikte; düşük duyarlılığa rağmen yüksek özgüllük değeri, BNP' in riskli görülen hipertansif hastalarda ekokardiyografi öncesi dışlama ('rule-out') testi olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Bu konuda kesin yargıya varıp klinik uygulamaya geçmek için semptomatik hastaları da kapsayan geniş ölçekli toplum çalışmalarına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Bu çalışma; esansiyel hipertansiyonu olan asemptomatik hastaların risk değerlendirmesinde sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve diyastolik disfonksiyonu (LVDD) belirleme açısından serum BNP düzeylerinin kullanılabilirliğini test etmek üzere tasarlanmıştır. Çalışmaya yaş ortalamaları $52,2 \pm 7,7$ arasında olan (27 erkek, 53 kadın) toplam 80 hipertansif hasta alındı. Tüm hastalara hipertansiyon değerlendirmesi için, olağan tetkiklerin yanında 24 saat ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu, sol ventrikül kitle indeksi ile diyastolik fonksiyonları araştırmak üzere ekokardiyografi uygulandı ve immunofloresan yöntemle serum BNP düzeyleri ölçüldü. Sekonder hipertansiyon, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi LVH, LVDD ve serum BNP düzeylerini etkileyebilecek hastalıklar ile kalp yetersizliği veya anginal semptomları olan, ekokardiyografide sistolik disfonksiyonu olduğu belirlenen hastalar çalışma dışı bırakıldılar. İstatistiki değerlendirmeler SPSS ver.11,5 paket programıyla yapıldı. Sonuçta hastalar arasında LVH varlığına göre serum BNP düzeyleri arasında fark saptanmazken, LVDD olan hastaların BNP düzeyleri ($28,7 \pm 25,0$ pg/ml) olmayanlara ($17,16 \pm 12,8$ pg/ml) göre yüksek ($p < 0,05$) saptandı. LVH ve LVDD birlikteliğine göre gruplandırma yapıldığında LVDD için belirlenen bu farkın hem LVH hem de LVDD olan hasta grubuna atfedilebileceği belirlendi. ROC analizinde; 36,7 pg/ml kestirim değeri kullanıldığında serum BNP düzeyinin LVDD' nu belirlemedeki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 34,9 ve % 91,9 olarak saptandı (AUC=0,680; CI: 0,566-0,780). Çoklu regresyon analizinde yaş ve mitral deselerasyon zamanı serum BNP düzeyinin bağımsız prediktörleri olarak belirlendi. Sonuç olarak serum BNP düzeylerinin; LVH ve LVDD arasındaki karmaşık ilişki ile ortaya konulan hipertansif kalp hastalığını belirleyebilen (duyarlılığın düşük, özgüllüğün yüksek olması nedeni ile tarama amacından çok, dışlama testi olarak) ve hipertansif hastaların risk değerlendirmesi için kullanılacak bir parametre olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler : Esansiyel Hipertansiyon, B-tipi Natriüretik peptid

Sol Ventrikül Hipertrofisi, Diyastolik Disfonksiyon

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlo'f B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-VII). *JAMA* 2003;289,2560-2572
3. DeBacker G, Ambrosioni E, Broch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongèville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10
4. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension- European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003, 21:1011-1053
5. Devereux RB, Agabiti-Rosei E, Dahlof B, Gosse P, Hahn RT, Okin PM, Roman MJ. Regression of left ventricular hypertrophy is a surrogate end-point for morbid events in hypertension treatment trials. *J Hypertens* 1996;14(suppl 2):95-102
6. Lorell BH and Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection and prognosis. *Circulation* 2000;102:470-9
7. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gadrin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-1048
8. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562

9. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure? : Working Group Report. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003
10. Sagie A, Benjamin EJ, Galderisi M. Reference values for doppler indices of left ventricular diastolic filling in the elderly. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:570-576
11. Maeda K, Tsutamota T, Wada A, Hisanaga I, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998;135:825-832
12. Cheung BM and Kumana CR. Natriuretic peptides: relevance in cardiac disease. *JAMA* 1998;280:1983-1984
13. Christian Hall. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257-260
14. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001;141:367-374
15. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European society of cardiology: Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-1560
16. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, Macleod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, Struthers AD. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994;127:1635-1636
17. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-994
18. Dahlström U. Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure ? *Eur J Heart Fail* 2004;6:281-287

19. Nishikimi T, Yoshihara F, Morimoto A, Ishikawa K, Ishimitsu I, Saito Y, et al. Relationship between left ventricular geometry and natriuretic peptide levels in essential hypertension. *Hypertension* 1996;28:22-30
20. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, et al. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992;92:29-34
21. Kaplan NM. *Clinical Hypertension*. 7th edition. Williams and Wilkins Company, Baltimore, Maryland. 1998
22. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;287:1003-1010
23. Soydan İ. TEKHARF çalışmasında hipertansiyon yönünden elde edilen veriler ve bunların yorumlanması. İçinde: Onat A. (ed). TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp sağlığı risk profili ve kalp hastalığı. Türk Kardiyoloji Derneği yayınları. Ağustos 2000; s46-56
24. Soydan İ. Hipertansiyonla ilgili TEKHARF çalışması verileri ve yorumu. İçinde: Onat A (ed). TEKHARF: Oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp hastalığı sıklığı. Argos İletişim;İstanbul. Temmuz 2003; s45-55
25. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Colloboration*. *Lancet* 2000;356:1955-64
26. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assesment of frequency of progression to hypertension in nonhypertensive participants in Framingham Heart Study: A cohort study. *Lancet* 2001;358:1682-1686
27. Demirtaş E. Hipertansiyon ve kardiyovasküler olaylar. *Türk Kardiyol Semin* 2002;2: 108-122
28. Dzau VJ, Gibbons GH, Morsihita R, Pratt RE. New perspectives in hypertension research. Potentials of vascular biology. *Hypertension* 1994;23:1132-40

29. Sadoshima J and Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts: Critical role of the AT1 receptor subtype. *Circ Res* 1993; 73:413-423
30. Bernhard MW, Schmidt and Roland E, Schmieder. Aldosterone induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am J Hypertension* 2003;16:80-86
31. John GF Cleland and Robert J MacFayden. An illustrated guide to heart failure. Current Medical Literatur Ltd; London, UK.2002, p24
32. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalance, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiological perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26: 1565-1574
33. Benerjee P, Benerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed ? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-141
34. Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J* 1994;127:906-913
35. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, for PIUMA study group. Prognostic value of a new electrocardiographic method for diagnosis of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:383-390
36. Liebson PR, Grandits G, Prineas R, dianzumba S, Flack JM, Cutler JA, et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the treatment of mild hypertension study (TOHMS). *Circulation* 1993;87:476-86
37. Palmieri V, Wachtell K, Gerds E, Bela JN, Papademetriou V, Tuxen C, et al. Left ventricular function and hemodynamic features of inappropriate left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension: The LIFE study. *Am Heart J* 2001;141:784-791
38. Verde Paola. Management of left ventricular hypertrophy. Science Pres Ltd; London, UK.2001, p17-33

39. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationship between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory pressure in response to antihypertensive therapy. *J Hypertens* 1997;15:1493-1502
40. Verdecchia Paolo. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-851
41. Muisean ML, Salvetti M, Rizzoni D, et al. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long term antihypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1095
42. Devereux RB and Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618
43. de Simone G, Muisean ML, Ganau A, Longhini C, Verdecchia P, Palmieri V, et al. Reliability and limitations of echocardiographic measurements of left ventricular mass for risk stratification and follow-up in single patients: The RES trial. Working group on heart and hypertension of Italian society of hypertension; reliability of M-mode echocardiographic studies. *J Hypertens* 1999;17:1995
44. McCullough PA, Omland T, Maisel AS. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4(2): 72-80
45. Levin ER, Ardner D, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998;339:321-328
46. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004;6:261-268
47. Vesely DL, Douglas MA, Dietz JR, et al. Three peptides from the atrial natriuretic factor prohormone amino terminus, lower blood pressure and produce diuresis and/or kaliuresis in humans. *Circulation* 1994;90:1129-40
48. Kone BC. Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthesis. *Cardiovasc Res* 2001;51:429-41
49. Hall C. Essential biochemistry and biology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6: 257-260

50. de Lamos JA, Mc Quire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22
51. Koller KJ and oeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-1088
52. Pandey KN, Oliver PM, Maeda N, Smithies B. Hypertension associated with decreased testosterone levels in natriuretic peptide receptor-A gene-knockout and gene-duplicated mutant mouse models. *Endocrinology* 1999;140:5112-9
53. Wiecezorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002;144:834-9
54. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, et al. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J* 2004;148:518-23
55. Ng LL, Loke I, Davies JE, Khunti K, Stone M, Abrams KR, et al. Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2003;6:775-782
56. McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ. NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004;6:269-273
57. Nielsen WO, Kirk V, Bay M, Boesgaard S, Nielsen H. Value of NT-proBNP in the elderly: data from the prospective copenhagen Hospital heart failure study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004;6:275-279
58. Maisel A, Krishnaswamy P, Novak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:161-7
59. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, et al. NT-proBNP in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnea and ventricular dysfunction. *Eur Heart J Fail* 2004;6:301-308

60. Alan HB Wu and Andrew Smith. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:355-358
61. Mark Richards and Richard Wroughton. NT-proBNP in the heart failure: therapy decisions and monitoring. *Eur J Heart Fail* 2004;6:351-354
62. de Lamos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2001;106:2913-8
63. Galvani M, Ottani F, Murena E, Oltrona L, Maras P, Tubaro M, et al. NT-proBNP on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:402
64. Jernberg T, James S, Lindhal B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. NT-proBNP in unstable coronary artery disease: experiences from the FAST, GUSTO-IV and FRISC- II trials. *Eur J Heart Fail* 2004;6:319-325
65. Catuzzo B, Ciancamerla F, Bobbio M, Longo M, Trevi GP. In patients with severe systolic dysfunction, only brain natriuretic peptide is related to diastolic restrictive pattern. *J Card Fail* 2003;4:303-10
66. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-Natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601
67. Wei T, Zeng C, Chen L, Chen Q, Zhao R, Lu G, et al. Bedside tests of B-type Natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail* 2004 (in press)
68. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Hosoda K, Suga S, et al. Human brain natriuretic peptide, a novel cardiac hormone. *Lancet* 1990; 335:801-2
69. Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor GA. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1993;7:245-250

70. Hildebrandt P, Boesen M, Olsen M, Wachtell K, Groenning B. NT-proBNP in arterial hypertension: a marker for left ventricular dimensions and prognosis. *Eur J Heart Fail* 2004;6:313-317
71. Yasumoto K, Takata , Ueno H, Tomita S, Tomoda F, Ino H. Relation of plasma barain and natriuretic peptides to ventricular geometric patterns in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:921-4
72. Sakata Y, Yamamoto K, Masuyama T, Mano T, Nishikawa N, Kuzuya T, et al. Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodelling in hypertensive heart failure. *J Hypertens* 2001;19:1905-12
73. Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol* 2004 (in press)
74. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2000;343:246-253.
75. Publication committee for the VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for the treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA*. 2002;287:1531-1540.
76. Fonarow GC. Pharmacologic therapies for acutely decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2002;3(suppl 4):18-27.
77. DuBois D and DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916;17:863-71
78. Cockcroft D and Gault M. Prediction of creatinin clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41
79. Sokolow M and Lyon TP. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. *Am Heart J* 1949;37:161
80. McAlister FA and Straus SE. Measurement of blood pressure: an evidence based review. *British Med J* 2001;322:908-11
81. O'Brian E, Pickering T, Asmar R, et al with statistical assistance of Atkins N and Gerin W on behalf of the working group on blood pressure

monitoring of the European society of hypertension. International protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Pres Monit* 2002;7:3-17

82. Ernst ME and Bergus GR. Noninvasive 24-Hour ambulatory blood pressure monitoring: overview of technology and clinical applications. *Pharmacotherapy* 2002; 22(5):597-612
83. Feigenbaum H. *Echocardiography*. 5th ed. Williams & Wilkins; Baltimore, Maryland, USA. 1994
84. Schiller NB, for behalf of American society of echocardiography committee on standards; subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;5: 358-367
85. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of doppler echocardiography: a report from the doppler quantification task force of the nomenclature and standarts committee of the American society of echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84
86. Devereux RB, Lutas EM, Casale PN, Kligfield P, Eisenberg RR, Hammond IW, et al. Standardization of m-mode echocardiographic left ventricular anatomic measurements. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1222-1230
87. Reichek N, Helak J, Plappert T, Sutton MS, Weber KT. Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation* 1983;67:348-352
88. Hammond I, Devereux RB, Alderman M, Lutas E, Spitzer M, Crowley J. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:639-650
89. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7-11

90. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJM, Boersma E, Vantrimpont PJMJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004; 25:1214-1220
91. Terpstra WF, May JF, van Veldhuisen DJ, Smit AJ, de Graeff PA, Boomsma F, Crijns HJGM. Natriuretic peptides and cardiac end organ damage in previously untreated, elderly hypertensives. In: Terpstra WF (editor). *Beyond blood pressure monitoring*; Ponsen & Looijen BV; Wageningen, The Netherlands. 2003; p147-160
92. Kohno M, Horio I, Yokokawa K, Yasunari K, Ikeda M, Minami M, Kurihara N, et al. Brain natriuretic peptide as a marker for hypertensive left ventricular hypertrophy: changes during 1-year antihypertensive therapy with ACE inhibitor. *Am J Med* 1995;98:257-265
93. Talwar S, Siebenhofer A, Williams B, Ng L. Influence of hypertension, left ventricular hypertrophy, and left ventricular systolic dysfunction on plasma NT-proBNP. *Heart* 2000;83:278-282
94. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M, Suda M. Relationship between left ventricular geometry and brain natriuretic peptide levels in elderly subjects. *Gerontology* 2000;46:71-77
95. Mottram PM, Leano R, Marwick IH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 2003;92:1434-1438
96. Hirata Y, Matsumoto A, Aoyagi I, Yamoki K, Komuro I, Suzuki T, et al. Measurement of plasma brain natriuretic peptide level as a guide for cardiac overload. *Cardiovasc Res* 2001;51:585-591
97. Almeida SS, Azevedo A, Castro A, Friques F, Freitas J, Ferreira A, Bettencourt P. B-type Natriuretic peptide is related to left ventricular mass in hypertensive patients but not in athletes. *Cardiology* 2002;98:113-115
98. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, Doi R, Mano T, Kuzuya I, et al. renin angiotensin system-dependent hypertrophy as a contributor to heart

- failure in hypertensive rats: different characteristics from renin angiotensin system-independent hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:293-299
99. Sakata Y, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Calcineurin inhibitor attenuates left ventricular hypertrophy leading to prevention of heart failure in hypertensive rats. *Circulation* 2000;102:2269-75
100. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Doi R, Ono K, Mano I, Kondo H, et al. Local neurohumoral regulation in the transition to isolated diastolic heart failure in hypertensive disease: absence of AT1 receptor downregulation and overdrive of the endothelin system. *Cardiovasc Res* 2000;46:421-32
101. Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, Nishikawa N, Mano T, Hori M. Prevention of diastolic heart failure by endothelin type-A receptor antagonist through inhibition of ventricular structural remodelling in hypertensive heart. *J Hypertens* 2002;20:753-61
102. Ellmers LJ, Knowles JW, Kim HS, Smithies O, Maeda N, Cameron VA. Ventricular expression of natriuretic peptides in *Npr1* (-/-) mice with cardiac hypertrophy and fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:707-14
103. Murakami Y, Shimada T, Inoue S, Shimizu H, Ohta Y, Katoh H, et al. New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic peptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2002;12:1294-1300
104. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano I, Aebi N, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:55-60
105. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002;288:1252-9

106. Freitag MH and Vasan RS. Screening for left ventricular systolic dysfunction: the use of B-type natriuretic peptide. *Heart Fail Monit* 2003;4(2):38-44
107. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community based study. *Circulation* 2004;109(25):3176-81
108. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):976-82
109. Luchner A, Bröckel U, Muscholl M, Hense HW, Döring A, Riegger GAJ, Schunkert H. Gender-specific differences of cardiac remodelling in subjects with left ventricular dysfunction: a population-based study. *Cardiovasc Res* 2002;53:720-727
110. Sayama H, Nakamura Y, Saito N, Kinoshita M. Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal ? *Coron Artery Dis* 1999;7:537-40
111. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community; appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202
112. Bernard MY Cheung . Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin & Exp Pharmacol & Physiol* 1997;24(12):966-968
113. Türk Kardiyoloji Derneği nomenklatür kurulu. İçinde: Ertem G (ed): *Kardiyoloji terimler sözlüğü* (2.ci baskı). Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları, İstanbul,1998

HASTA LİSTESİ

<u>Hasta no:</u>	<u>Ad-Soyad</u>	<u>Dosya no:</u>	<u>Hasta no:</u>	<u>Ad-Soyad</u>	<u>Dosya no:</u>
1	MA	346603	41	MÖ	295345
2	DY	626519	42	ED	209054
3	NÖ	120893	43	FŞ	131659
4	HA	335454	44	SK	105155
5	ÜM	539033	45	SÖ	384276
6	ŞK	303619	46	ÜE	21384
7	HY	505835	47	AB	94316
8	ÜA	413567	48	SO	416588
9	FC	405427	49	FB	256231
10	AMÇ	487595	50	Nİ	64330
11	ŞÇ	97163	51	KI	618861
12	İB	381625	52	FK	136834
13	AP	69765	53	NP	624807
14	AE	476934	54	HK	44057
15	FK	233580	55	NY	35271
16	AK	199140	56	GA	558752
17	AS	462817	57	HİA	219589
18	AS	166679	58	AB	104713
19	FK	76572	59	HA	457779
20	ZD	102871	60	AA	97037
21	GÇ	170137	61	KD	571286
22	SI	4547	62	ST	73444
23	RK	402125	63	MB	153984
24	NC	632041	64	İİ	306854
25	MÖ	187914	65	AK	30106
26	KÖ	319335	66	FS	368377
27	MO	40506	67	BA	253623
28	EÇ	359326	68	TK	565209
29	OS	341911	69	AŞ	106761
30	AB	625261	70	AÖ	87490
31	NÖ	68118	71	İÜ	535501
32	YÖ	186411	72	GB	140142
33	PÖ	79181	73	HA	14463
34	RA	12746	74	EG	390940
35	ZL	87605	75	EB	471312
36	AT	361625	76	SA	292953
37	MI	589731	77	YA	66286
38	FK	49702	78	FB	143217
39	RP	422623	79	FY	261508
40	SB	549522	80	HB	457826