*Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimime olanak sağlayan, Başkent Üniversitesi’ne ve Sayın* ***Prof. Dr. Mehmet Haberal****’a,*

*Tıbbi etik ve hastaya yaklaşım konusunda bana örnek olan, eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Dekanımız ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın* ***Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu’****na,*

*Asistanlık eğitimime değerli katkıları olan ve elektrofizyoloji alanında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın* ***Prof. Dr. Bülent Özin****’e,*

*Tezimin oluşturma aşamasında değerli fikir ve tecrübelerinden yararlandığım, danışma hocam Sayın* ***Prof. Dr. Aylin Yıldırır****’a,*

*Ekokardiyografi konusunda deneyimlerinden faydalandığım, yaptığımız çalışmalarda desteğini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini cömertçe sunan, hastaya yaklaşım ve tıbbi etik konusunda örnek aldığım sevgili hocam, Sayın* ***Prof. Dr. Melek Zekiye Uluçam****’a,*

*Tezimin her aşamasında büyük emeği olan, ekokardiyografi konusundaki bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tez danışmanım Sayın* ***Doç. Dr. Bahar Pirat****’a,*

*Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, kişiliğiyle bana örnek olan, çalışmalarımda benden desteğini esirgemeyen Sayın* ***Doç. Dr. Alp Aydınalp****’e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca emek ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Sayın* ***Doç. Dr. L. Elif Sade, Doç. Dr. İlyas Atar, Doç. Dr. Serpil Eroğlu ve Yrd. Doç. Dr. Egemen Tayfun****’a,*

*Tezimin özellikle hasta alımı aşamasında büyük destekleri olan, eğitimim boyunca rahatlıkla bilgi ve deneyimlerine başvurduğum ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ağabeylerim* ***Yrd. Doç. Dr. Kaan Okyay ve Uzm. Dr. Uğur Abbas Bal****’a,*

*Çalışmamın istatistiksel analizinde yardımları bulunan* ***Doç. Dr. Ersin Öğüş*** *ve* ***Doç. Dr. Derya Öztuna****’ya,*

*Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum* ***tüm asistan arkadaşlarıma,***

*Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversite Hastanelerinin Kardiyoloji bölümlerinde çalışmakta olan tüm hocalarıma, meslektaşlarıma,*

*Ankara, Adana, Konya ve İstanbul Başkent Üniversitesi Hastanelerinin koroner yoğun bakım, kateter laboratuarı ve kardiyoloji poliklinik hemşireleri, teknisyenleri, sekreterleri ve yardımcı personellerine,*

*Beni yetiştiren ve her zaman kendilerinden daha fazla düşünen, bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim canım* ***annem, babam ve kardeşime****,*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

***Dr. Sadettin Selçuk Baysal***

***Ankara 2014***

**ÖZET**

**Yeni Tanı Hipertansiyonda Tedavi ile Apelin Düzeyi Değişimi ve Sol Ventrikül Diyastolik İşlevi ile İlişkisi**

Apelin kardiyovasküler sistem üzerine çeşitli etkileri saptanmış olan yeni bir endojen peptiddir. Bu çalışmada hipertansiyon tanısı konan ve yeni ilaç tedavisi başlanan hastalarda apelin düzeyindeki değişimin saptanması ve tedavi sonrası apelin düzeyi ile diyastolik işlev parametrelerindeki iyileşme arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzuna göre evre 1 ve 2 hipertansiyon tanısı konulmuş 90 hasta (50 erkek, 40 kadın) çalışmaya alındı. Koroner arter hastalığı , diabetes mellitus , ciddi kapak hastalığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu % 45’ in altında olan, vücut kitle indeksi 30 kg/ m2’ nin üstünde olan ve kreatinin düzeyi 1,6 mg/dl’ den yüksek olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastaların yarısına 80 mg telmisartan, diğer yarısına da 10 mg amlodipin tedavisi rastgele olarak verildi. Tedavi öncesi apelin düzeyi için kan alınıp, transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Rutin ekokardiyografik ölçümlerin yanında doku doppler ekokardiyografileri yapıldı. Doku doppler ekokardiyografi ile anüler septal ve lateral e’ dalgaları kaydedilip, analizlerde ikisinin ortalaması kullanıldı. Ayrıca M-mod ekokardiyografi ile mitral propagasyon velositeleri (Vp) ölçüldü. Bir aylık tedavi sonrası plazma apelin düzeyi ölçümü ve ekokardiyografi tekrarlandı.

Onüç hasta kontrole gelmediği için çalışmadan çıkarıldı. Yaş ortalaması 48 ± 10 olan 77 hastanın verileri analiz edildi. Her iki grup yaş, cinsiyet dağılımı, bazal kan basıncı ölçümleri, bazal apelin düzeyleri ve bazal ekokardiyografik ölçümleri açısından birbirine benzerdi (p>0,05). 1 aylık tedavi sonrasında hem amlodipin hem de telmisartan grubu beraber değerlendirildiğinde apelin düzeylerinde anlamlı artış izlendi (sırasıyla 0,32±0,02’e karşın 0,38±0,02 ng/dl ve 0,27±0,02’e karşın 0,34±0,02 ng/dl; p<0,001). Bu artış miktarı her iki grupta birbirine benzerdi (p=0,671). Yine hem amlodipin hem de telmisartan grubu beraber değerlendirildiğinde sistolik kan basıncında (sırasıyla 154±11’e karşın 123±10 mmHg ve155±7’e karşın 122±9 mmHg) ve diyastolik kan basıncında (sırasıyla 96±9’a karşın 76±8 mmHg ve 92±6’ya karşın 74±9 mmHg) anlamlı azalma izlendi (p<0,001). Bu azalma miktarı her iki grupta birbirine benzerdi (p=0,628). Her iki grupta diyastolik işlevin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametrelerde gelişme izlendi (p<0,05). Spearman korelasyon testlerinde, apelin düzeyindeki artış ile ekokardiyografik diyastolik işlev parametrelerindeki gelişme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmanın sonucunda, yeni tanı hipertansiyon hastalarında 1 aylık antihipertansif tedavi altında etkin kan basıncı kontrolü ile apelin düzeylerinde anlamlı artış saptandı. Apelin düzeyindeki artış ile diyastolik işlevdeki iyileşme arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

**Anahtar sözcükler:** apelin, hipertansiyon, diyastolik işlev

**ABSTRACT**

**Change in Apelin Level in Response to Treatment and Relation with Diastolic Function in Patients with Newly Diagnosed Hypertension**

Apelin is a novel endogenous peptide which has different functions in cardiovascular system. In this study we aimed to investigate the change in apelin levels in patients with newly diagnosed hypertension after one month of drug therapy and identify the relation between apelin level and improvement in left ventricular diastolic function.

Ninety patients (50 men, 40 women) were enrolled who were diagnosed as stage 1 and 2 hypertension based on Eurepean Society of Cardiology guidelines. Patients who had coronary artery disease, diabetes mellitus, severe valvular disease, body mass index above 30 kg/ m2, left ventricle ejection fraction below 45 % and creatinine level above 1.6 mg/dl were excluded. Patients were randomized to treatment groups of 80 mg telmisartan and 10 mg amlodipine. At baseline, blood samples for apelin level were obtained and transthoracic echocardiography was performed. In addition to routine echocardiographic measurements, lateral and septal annular e’ wave velocities were measured using tissue Doppler method. Transmitral flow propagation velocity (Vp) was measured by M-mode echocardiography. After 1 month of treatment, ambulatory blood pressure monitoring was performed and plasma apelin level measurement and echocardiography were repeated.

Thirteen patients were excluded due to incomplete follow-up. Data from 77 patients with a mean age of 48 ± 10 were analyzed. Mean age, gender, baseline blood pressure, apelin levels and echocardiographic measurements were similar between the groups (p > 0,05 for all). When both amlodipin and telmisartan group evaluated together, there was a significant increase in apelin levels after one month of treatment (0,32±0,02 vs 0,38±0,02 ng/dl and 0,27±0,02 vs 0,34±0,02 ng/dl respectively; p<0,001). This increase was similar between both groups (p=0,671). In both amlodipin and telmisartan groups, there was a significant decrease in systolic (154±11 vs 123±10 mmHg and 155±7 vs 122±9 mmHg respectively) and diastolic blood pressure values (96±9 vs 76±8 mmHg and 92±6 vs 74±9 mmHg respectively)(p<0,001). This decrease was similar between both groups (p=0,628). Parameters indicating diastolic function were improved in both telmisartan and amlodipine groups (p<0,05). On spearman rank correlation test analysis, diastolic function indices which were improved with treatment were not significantly related to follow-up apelin level.

Apelin levels were significantly increased in newly diagnosed hypertensive patients after one month of treatment and effective blood pressure control either with telmisartan or amlodipine. Change in apelin level was not related to improvement in diastolic function.

**Key Words:** Apelin, hypertension, diastolic function

**İÇİNDEKİLER**

Teşekkür………………………………………………………………………… iii

Özet……………………………………………………………………………... iv

İngilizce özet…………………………………………………………………..... v

İçindekiler………………………………………………………………………. vi

Kısaltmalar ve simgeler dizini………………………………………………....vii-viii

Şekiller ve grafik dizini……………………………………………………….....ix-x

Tablolar dizini…………………………………………………………………… xi

1. Giriş ve Amaç………………………………………………………………… 1

2. Genel Bilgiler

2.1. Hipertansiyon……………………………………………………. 2

2.1.1. Tanımı ve epidemiyolojisi……………………………………….. 2

2.1.2. Etyopatogenez…………………………………………………..... 5

2.1.3. Klinik tanı……………………………………………………….... 7

2.1.3.1. Doğru kan basıncı ölçümü…………………………...... 7

2.1.3.2. İkincil hipertansiyon nedenleri……………………….. 9

2.1.3.3. Hedef organ hasarının belirlenmesi………………….. 11

2.1.3.4. Eşlik eden hastalıklar, ek risk faktörleri ile

toplam kardiyovasküler riskin belirlenmesi…………………... 12

2.1.4. Tedavi……………………………………………………………. 13

2.2. Apelin……………………………………………………………. 14

2.2.1. Molekül yapısı, reseptörü ve fonksiyonları……………………... 14

2.2.2. Etki mekanizmaları………………………………………………. 16

2.2.3. Kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri…………………….... 17

2.2.4. Diğer sistemler üzerindeki etkileri………………………………...18

2.3. Sol ventrikül diyastolik işlevi…………………………………….. 20

2.3.1. Diyastol fizyolojisi……………………………………………….. 19

2.3.2. Diyastolik işlevin ekokardiyografi ile değerlendirilmesi……….. 19

2.3.3. Hipertansiyon-diyastolik işlev ilişkisi………………………….... 24

3. Gereç ve Yöntem…………………………………………………………….. 26

3.1. Ekokardiyografi……………………………………………………. 27

3.2. Laboratuvar incelemeleri…………………………………………... 29

3.3. Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu………………………... 29

3.4. İstatistiksel analiz…………………………………………………... 30

4. Bulgular………………………………………………………………………. 31

5. Tartışma………………………………………………………………………. 47

6. Sonuçlar………………………………………………………………………. 52

7. Kaynaklar……………………………………………………………………... 53

**KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ**

**a’ :** Doku Doppler Geç Negatif Diyastolik Dalga

**AA :** Aminoasit

**AII :** Anjiotensin II

**ACE2 :** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim 2

**ADEi :**Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

**AHA :** Amerikan Kalp Birliği

**ALT :** Alanin Aminotransferaz

**APJ :** AT1 Benzeri Reseptör

**AR :** Atrial Geri Akım

**AR –A :** AR Dalga Süresi ile Transmitral A Dalga Süresi Farkı

**AST :** Aspartat Aminotransferaz

**AT1 :** Anjiotensin Reseptörü 1

**cGMP :** Siklik Guanozin Monofosfat

**D :** Pulmoner Ven Diyastolik Dalga

**DAG :** Diaçilgliserol

**DKB :** Diyastolik Kan Basıncı

**DZ :** Deselerasyon Zamanı

**e’ :** Doku Doppler Erken Negatif Diyastolik Dalga

**EF :** Ejeksiyon Fraksiyonu

**eNOS :** Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

**ERK :** Kinaz

**ESC :** Avrupa Kardiyoloji Derneği

**ETA :** Endotelin A Reseptörü

**Gi :** İnhibitör G Proteini

**GTP :**Guanozin Trifosfat

**HDL :** Yüksek Dansiteli Lipoprotein

**HL :** Hiperlipidemi

**HT :** Hipertansiyon

**IP3 :** İnozitol Trifosfat

**İMK :** İntima Media Kalınlığı

**İVKZ :** İzovolümik Kontraksiyon Zamanı

**İVRZ :** İzovolümik Relaksasyon Zamanı

**JNC :** Birleşik Ulusal Komite

**KAH :** Koroner Arter Hastalığı

**L-Arg :** L-Arginin

**LDL :** Düşük Dansiteli Lipoprotein

**MDZ :** Mitral Deselerasyon Zamanı

**MPİ :** Miyokardiyal Performans İndeksi

**NCP :** Na-Ca Pompası

**NE :** Norepinefrin

**NHP :** Na-H Pompası

**NICE :** Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

**NO :** Nitrik Oksit

**PI3K :** Fosfoinozitol 3 Kinaz

**PKC :** Protein Kinaz C

**PLC :** Fosfolipaz C

**PTX :** Pertussis Toksin

**PW :** Kesintili Akım

**PV :** Pulmoner Ven

**S :** Pulmoner Ven Sistolik Dalga

**S’ :** Doku Doppler Ejeksiyon Fazında Sistolik Pozitif Dalga

**SAH :** Sol Atriyum Hacimleri

**SAHi :** Sol Atriyal Hacim İndeksi

**sGC :** Soluble Guanilat Siklaz

**SKB :** Sistolik Kan Basıncı

**SR :** Sarkoplazmik Retikulum

**SSS :** Sempatik Sinir Sistemi

**SVK :** Sol Ventrikül Kitlesi

**SVKİ :** Sol Ventrikül Kitle İndeksi

**TG :** Trigliserit

**VKİ :** Vücut Kitle İndeksi

**VYA :** Vücut Yüzey Alanı

**Vp :** Sol Ventrikül Erken Doluş Akımının Kavite İçine Yayılım Hızı

**ŞEKİLLER ve GRAFİK DİZİNİ**

**DİZİN SAYFANUMARASI**

**Şekil 2.1:** PURE çalışması. Yaş gruplarına göre hipertansiyon dağılımı 3

**Şekil 2.2:** PURE. Antihipertansif ilaç kullanan ve kullanmayan tüm

hipertansif popülasyonda kan basıncı evreleri 3

**Şekil 2.3:** APJ Reseptörü 14

**Şekil 2.4:** Apelin molekülünün izoformları 15

**Şekil 2.5:** Apelin/APJ etkileşiminin pozitif inotropik etki mekanizması 16

**Şekil 2.6:** Apelin/APJ etkileşiminin normal ve disfonksiyonel endoteldeki

vazomotor etkileri 17

**Şekil 2.7:** Sol ventrikül doluşunda transmitral pulse wave Doppler akım örneği 20

**Şekil 2.8:** Pulmoner ven PW Doppler akım analizi 21

**Şekil 2.9:** Mitral propagasyon velositesi (Vp) ölçümü 22

**Şekil 2.10:** Pulse-wave doku Doppler ekokardiyografi ile mitral anülüs hızlarının

şematik gösterimi 23

**Şekil 3.1:** Sol ventrikül kitle indeksi hesaplanması 27

**Şekil 3.2:** Çalışmamızdaki hastalardan birinden renkli Doppler M-Mod

görüntüleme yöntemi ile ölçülen sol ventrikül erken doluş akımının kavite içine

yayılım hızı (Vp) 28

**Şekil 3.3:** Çalışmamızdaki hastalardan birinin tedavi öncesi ve sonrası

doku Doppler kayıt örnekleri 29

**Şekil 4.1:** Tedavi öncesi gruplardaki hastaların apelin değerlerinin ortalaması 35

**Şekil 4.2:** Tedavi öncesi gruplardaki hastaların sistolik kan basıncı (SKB) ve

diyastolik kan basıncı (DKB) ölçümleri 35

**Şekil 4.3:** Apelin düzeyinin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi 36

**Şekil 4.4:** Sistolik kan basıncının (SKB) antihipertansif tedavi ile gruplara

göre değişimi 37

**Şekil 4.5:** Diyastolik kan basıncının (DKB) antihipertansif tedavi ile gruplara göre

değişimi 38

**Şekil 4.6:** Vp’ nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi 40

**Şekil 4.7:** E/Vp’ nin antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi 41

**Şekil 4.8:** Lateral/septal e’ ortalamasının antihipertansif tedavi ile gruplara

göre değişimi 42

**Şekil 4.9:** E/e’ oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi 43

**DİZİN SAYFANUMARASI**

**Şekil 4.10:** Sol atriyum hacin indeksi (SAHi) değerlerinin antihipertansif tedavi

ile gruplara göre değişimi 44

**TABLOLAR DİZİNİ**

**DİZİN SAYFA NUMARASI**

**Tablo 2.1:** ESC, JNC 7 ve NICE’ye göre kan basıncı sınıflamaları 4

**Tablo 2.2:** Ölçüm türlerine göre hipertansiyon tanısı için eşik kan basıncı değerleri 9

**Tablo 2.3:** İkincil hipertansiyon nedenleri 10

**Tablo 2.4:** Eşlik eden klinik durumlar 12

**Tablo 2.5:** Kardiyovasküler major risk faktörleri 12

**Tablo 2.6:** ESCkılavuzuna göre antihipertansif tedavi başlama kriterleri 13

**Tablo 2.7:** Diyastolik işlev bozukluğu evreleri ve ekokardiyografik karakteristikleri 24

**Tablo 4.1:** Hastaların gruplara göre demografik ve klinik özellikleri 31

**Tablo 4.2:** Hastaların gruplara göre başlangıç laboratuvar değerleri 32

**Tablo 4.3:** Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi konvansiyonel

ekokardiyografik ölçümleri 33

**Tablo 4.4:** Telmisartan ve amlodipin grubunun tedavi öncesi diyastolik

işlevin değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik parametreler 34

**Tablo 4.5:** Tedavi öncesi ve sonrası apelin değerlerinin karşılaştırılması 36

**Tablo 4.6:** Tedavi öncesi ve sonrası sistolik kan basıncı (SKB) değerlerinin

karşılaştırılması 37

**Tablo 4.7:** Tedavi öncesi ve sonrası diyastolik kan basıncı (DKB)

değerlerinin karşılaştırılması 38

**Tablo 4.8:** Mitral E/A oranının antihipertansif tedavi ile gruplara göre değişimi 39

**Tablo 4.9:** Mitral propagasyon velositesinin (Vp) antihipertansif tedavi ile

gruplara göre değişimi 39

**Tablo 4.10:** E/Vp oranlarının tedavi gruplarına göre tedavi öncesi ve

sonrası değerlerinin karşılaştırılması 40

**Tablo 4.11:** Lateral ve septal e’ dalga velositelerinin ortalamalarının

(lat/sep e’) karşılaştırılması 41

**Tablo 4.12:** Mitral E/e’ oranlarının karşılaştırılması 42

**Tablo 4.13:** Sol atriyum hacim indeksi (SAHi) değerlerinin karşılaştırılması 43

**Tablo 4.14:** Gruplara göre tedavi öncesi ve sonrası diğer diyastolik işlev

parametrelerinin karşılaştırılması 45

**Tablo 4.15:** Antihipertansif tedavi ile apelin değerlerindeki yüzde değişim ile

ekokardiyografik parametreler ve kan basıncı değerlerindeki yüzde değişim

arasındaki ilişki 46