

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA KİNAPRİL'İN
SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ,
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR VE TİMP-1
DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET EMRE ÖZPELİT**

İZMİR-2006

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERTANSİF HASTALARDA KİNAPRİL'İN
SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ,
DİYASTOLİK FONKSİYONLAR VE TİMP-1
DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHMET EMRE ÖZPELİT**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ.DR. BAHRİ AKDENİZ**

İZMİR-2006

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen DEÜTF Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof Dr. Sema Güneri başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof.Dr. Özhan Göldeli'ye, Prof.Dr. Ömer Kozan'a, Prof.Dr. Önder Kırmımlı'ya, Doç. Dr. Özer Badak'a, Doç.Dr. Özgür Aslan'a, Yrd. Doç Dr. Bahri Akdeniz'e ve Yrd. Doç Dr. Nezihi Barıő'a teőekkür ederim

Tezimin hazırlanması sırasında bana her konuda yardımcı olan sayın Prof.Dr. Sema Güneri'ye ve Sayın Yrd. Doç.Dr. Bahri Akdeniz'e gönülden teőekkür ederim. Yine bu süreçteki katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç.Dr Pınar Akan'a, sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm KYB ve servis hemőirelerine teőekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca en büyük destekçim sevgili eőim Dr.Ebru Özpelit'e, bu günlere gelmemde en büyük katkıları olan anneme, babama ve kardeőime sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Emre Özpelit

I-GENEL BİLGİLER.....	4
1-Sol Ventrikül Hipertrofisi (SVH).....	4
• Giriş ve Tanımlama.....	4
• Tanı.....	4
• Hipertansiyon ve SVH.....	5
• SVH'nin Klinik Önemi.....	6
• Antihipertansif Tedavinin SVH Üzerine Etkisi.....	8
• SVH'deki Gerilemenin Kardiyak Fonksiyonlar ve Kardiyak risk Üzerine Etkisi.....	10
2-Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu (SVDD).....	10
• Diyastolün ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması.....	11
• Fizyopatolojik Temeller.....	11
• Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Ekokardiyografi.....	15
• Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Doku Doppler Görüntüleme.....	17
• Diyastolik Disfonksiyonun Klinik Önemi ve Tedavi.....	19
3-Hücre Dışı Matriks Biyolojisi.....	19
• Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi.....	21
• Matriks Metalloproteinazlar ve Metalloproteinaz İnhibitörleri.....	22
II-AMAÇ.....	23
III-METOD.....	23
IV-İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
V-BULGULAR.....	26
VI-TARTIŞMA.....	31
VII-ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	34
VIII-SONUÇ.....	35
IX-ÖZET.....	36
X-SUMMARY.....	38
XI-KAYNAKLAR.....	40

I-GENEL BİLGİLER

1-SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ

Giriş ve Tanımlama

Sol ventrikül hipertrofisi (SVH), koroner arter hastalığı, kalp yetersizliği, inme ve kardiyak mortalite riskini arttıran bağımsız bir risk faktörüdür. Sol ventrikül (SV) duvar kalınlığında veya sol ventrikül kitlesinde vücut yapısı ve yaşına göre beklenenden daha fazla artış olarak tanımlanır. SV kitlesinin duvar kalınlığı ile ilişkisine göre iki SVH tipi tanımlanmıştır. Konsantrik SVH, basınç yüklenmesine sekonder olarak duvar kalınlığı ve kitlesi artmış, diyastolik hacmi normal olan ventrikülü tanımlar ve tipik olarak sistemik hipertansiyon ve aort stenozunda görülür. Eksantrik SVH ise duvar kalınlığı normal ya da azalmış, kitlesi ve diyastolik hacmi artmış olan ventrikülü tanımlar ve tipik olarak volüm yüklenmesinde görülür (örn. aort yetmezliği, ciddi kalp yetersizliği). Konsantrik remodeling olarak adlandırılan başka bir kavram ise ventrikül hacminde ve kitlesinde anlamlı bir artış olmaksızın duvar kalınlıklarında artış olmasını ifade eder (1).

Hipertansif hastalarda konsantrik hipertrofi, eksantrik hipertrofi ve konsantrik remodelinge göre daha fazla mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur (1). Erkeklerde normal SV kitlesi 135 g, SV kitle indeksi (SVKİ) 71 g/m², kadınlarda ise bu değerler 99 g ve 62 g/m²'dir. Günümüzde SVH sınırı için değişik değerler verilmekle birlikte yaygın kabul gören kriter SVKİ'nin erkeklerde ≥ 116 g/m², kadınlarda ≥ 104 g/m² olmasıdır. Bu sınırı erkeklerde >134 g/m², kadınlarda > 110 g/m²'ye kadar yükselten yayınlar da mevcuttur (2,3).

Tanı

SVH'nin saptanması için en kolay ve ulaşılabilir yöntem elektrokardiyografi (EKG) olmakla birlikte ekokardiyografi (EKO) ile karşılaştırıldığında duyarlılığı daha düşüktür. EKO ile, EKG'de SVH saptanmayan hafif hipertansiyonlu erkeklerin %13-24'ünde, kadınların ise %20-45'inde SVH saptanabilmektedir (4). EKG'nin duyarlılığı hafif SVH için %15-42, orta SVH için %10-38 ve ağır SVH için %30-57 bulunurken, EKO'nun

duyarlılığı hafif SVH için %57, orta-ağır SVH için %98 olarak saptanmıştır (5). Devereux ve Reichek'in geliştirdiği, ekokardiyografik parametrelere dayanan ve yaygın olarak kullanılan formül aşağıda verilmiştir (6):

$$SVK = 0,8 \times 1.04 ([SVDS\check{c} + PDK + IVSk]^3 - [SVDS\check{c}]^3) + 0,6$$

SVK: sol ventrikül kitlesi

IVSk: interventriküler septum kalınlığı

SVDSç: sol ventrikül diastol sonu çapı

PDK: posterior duvar kalınlığı

Hipertansiyon ve SVH

SVH prevalansı büyük ölçüde hipertansiyon prevalansı, kronikliği ve ciddiyeti ile ilişkilidir. Obesite, fazla tuz alımı gibi faktörler SVH gelişimini kolaylaştırır. Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmektedir (7). Miyosit hipertrofisi, kronik basınç ve volüm yüküne karşı temel bir yanıt olmakla birlikte hipertrofi mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Hemodinamik yüklenmeye bağlı sistolik duvar stresindeki artışa yanıt olarak spesifik büyüme faktörleri aktive olmakta ya da üretilmektedir. Kardiyak renin anjiotensin sisteminin (RAS) aktivasyonu ise interstisyum hacminde ve intramiyokardial kollajen hacminde artışa neden olmaktadır (8). Plazma renin, anjiotensin II ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) düzeyleri ile sol ventrikül kitlesi arasında anlamlı korelasyon saptanan çalışmalardan birinde en anlamlı korelasyonun anjiotensin II düzeyi ile SV kitlesi arasında olduğu bildirilmiştir (9). Bu ilişki sistolik kan basıncı ve vücut ölçülerinden bağımsız bulunmuştur (9). Anjiotensin II'nin SVH gelişmesinde önemli rolü olduğunu destekleyen bazı indirekt kanıtlar da mevcuttur. Bunlardan bir tanesi anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ADEI) ya da anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) ile antihipertansif tedavinin SVH'de diğer antihipertansiflere göre daha fazla gerilemeye neden olmasıdır (10). Diğer kanıt ise aterosklerotik renovasküler hastalığa sekonder hipertansiyonu olan hastalarda anjiotensin II düzeylerinin belirgin yüksek olması ve bu hastalarda SVH'nin benzer hipertansiyon derecesindeki kontrol grubu hastalara (esansiyel hipertansiyonlu) göre daha fazla saptanmasıdır (11).

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar hipertansiyona yanıt olarak miyosit hipertrofisi gelişiminde endotelin-1'in de rolü olduğunu desteklemektedir. Hipertansif ratlarda endotelin reseptör antagonisti uygulanması ile SVH gelişiminin engellendiği gösterilmiştir (12).

Benzer kan basıncı değerlerine sahip hipertansif hastaların SV kitleleri arasında ciddi farklılıkların olduğunun gözlenmesi SVH gelişiminde genetik yatkınlığın da rolü olabileceğini düşündürmüştür. Orta yaşlı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada ADE geninde DD genotipini taşıyan grupta doku ve plazma ADE düzeylerinin ve SVH gelişiminin arttığı saptanmıştır (13). SVH gelişimi için risk oluşturan bir diğer genetik bozukluk ise bradikinin 2 reseptör gen (B2BKR) polimorfizmidir. Bu gen üzerinde 9 bp delesyonu olan (+9) hastalarda bradikinin ve bradikinin reseptör konsantrasyonlarının daha düşük olduğu ve SVH derecesinin ise delesyon olmayan (-9) hastalara göre daha ciddi olduğu saptanmıştır (13).

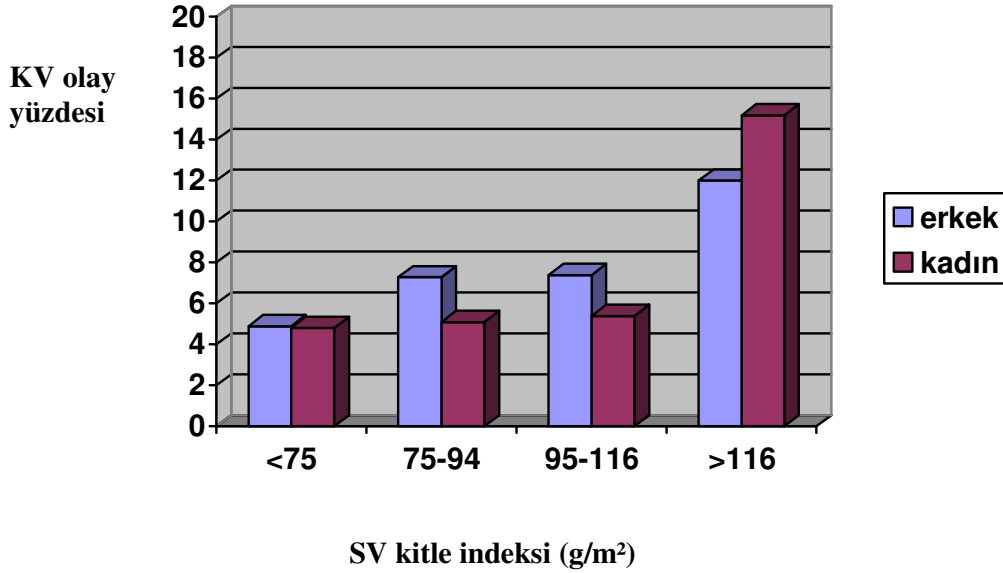
ADE inhibitörlerinin SVH'yi geriletme mekanizmalarından birisi de plazma kinin düzeylerini arttırmaları olabilir (14).

Geniş ölçekli popülasyon çalışmaları siyah ırkta SVH'ın belirgin olarak daha fazla görüldüğünü ortaya çıkarmıştır. Bu yatkınlığın nedeninin genetik mi yoksa çevresel faktörler mi olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (15).

Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalar koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre SVH derecesinin daha ciddi olduğunu göstermiştir. 963 hipertansif hasta üzerinde yapılan ekokardiyografik bir çalışmada koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre SV çapı, SV kitlesi ve SV end diastolik basıncı daha yüksek, ejeksiyon fraksiyonu ise daha düşük saptanmıştır (16).

SVH'nin Klinik Önemi

SVH gelişimi ile kalp yetersizliği, ventriküler aritmi, MI sonrası ölüm, ani kardiyak ölüm, aort kökü dilatasyonu ve inme insidansı belirgin olarak artmaktadır. SVH ile kardiyovasküler risk ilişkisi şekil 1'de gösterilmiştir (17).



Şekil 1. SVKI ve kardiyovasküler olay ilişkisi (17)

50 yaş üzerinde 1033 hipertansif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 3 yıllık takipte kardiyovasküler olay oranı (fatal ve non fatal MI, kardiyovasküler mortalite, ani ölüm, total mortalite, ciddi kalp yetersizliği, diyaliz gerektiren renal yetmezlik) SVKI>125 g/m² olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve SVKI'deki her 39 g/m²'lik artışın majör kardiyovasküler olay oranını %40 arttırdığı saptanmıştır (18).

SVH ile artan kardiyak riskin temelinde miyokardial iskemi yatmaktadır. Azalan perfüzyona yanıt olarak dilate olması beklenen koroner arterlerin hipertrofiye miyokardiyum tarafından kısıtlanması ve endokardial kapiller düzeyde direkt bası nedeniyle koroner rezervin azaldığı ve iskemi geliştiği düşünülmektedir (19,20).

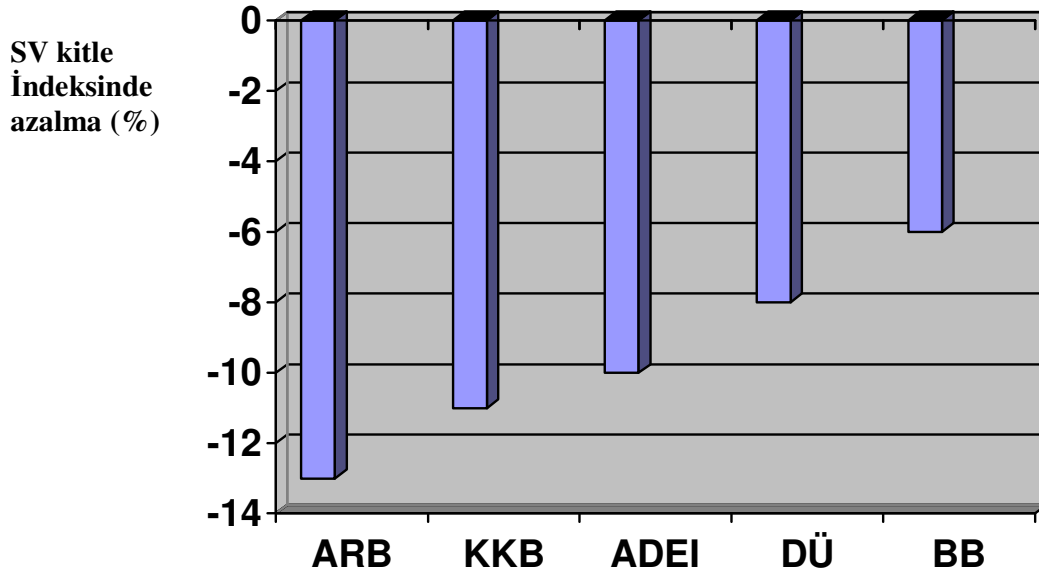
SVH ile ilişkili kalp yetersizliği sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyona bağlı olarak gelişebilir. İlerleyici sol ventrikül yeniden şekillenmesi kalp yetersizliği kliniğinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (21).

SVH'si olan hastalarda çeşitli mekanizmalarla ventriküler aritmilere yatkınlık oluşmaktadır. Bunlar arasında uniform olmayan aksiyon potansiyel uzamaları, repolarizasyon alternansı, QT dispersiyonu ve kolay uyarılabilen erken after depolarizasyon sayılabilir (22,23).

Antihipertansif Tedavinin SVH Üzerine Etkisi

Genel olarak bakıldığında antihipertansif tedavi ile kan basıncını düşürmek, kilo vermek, diyetle sodyum kısıtlaması gibi önlemlerin SV kitlesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. SVH'deki azalma antihipertansif tedaviye yanıtın derecesine bağlı olduğu kadar tedavi edici ajanın türüne de bağlıdır (10). Klinik çalışmalarda SVH'deki azalmanın izleminde sıklıkla ekokardiyografi kullanılmasına rağmen EKG ile de SVH gerilemesi saptanabilmektedir. Ancak SVH voltaj kriterlerinde azalma aynı zamanda plevral ve perikardial effüzyon, kilo alımı, kronik obstrüktif akciğer hastalığındaki (KOA) ilerleme durumlarında da görülebileceği için EKG'nin değeri sınırlıdır. Antihipertansif ilaç gruplarının çoğunluğu değişik derecelerde SVH gerilemesi oluşturmasına rağmen direkt vazodilatörler (hidralazin, minoksidil) ve bazı kalsiyum kanal blokerlerinde (felodipin) kan basıncında düşme olmasına rağmen bu etki çok azdır veya hiç yoktur. Bu etkisizliğin nedeninin, söz konusu ajanların refleks sempatik aktivasyona ve norepinefrin, anjiotensin II gibi mediatörlerin salınımına yol açarak SVH gelişimini kolaylaştırmaları olduğu düşünülmektedir (24,25).

2003 yılında yayımlanan, 4113 hastayı içeren (3767 hasta aktif tedavi, 346 hasta placebo kolunda) bir metaanalizde çeşitli antihipertansif ajanların SVH üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Sonuçta anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB'ler) %13, kalsiyum kanal blokerlerinin (KKB) %11, ADE inhibitörlerinin %10, diüretiklerin %8 ve beta blokerlerin ise % 6 oranında SVKI'de azalma oluşturdukları saptanmıştır (10) (şekil 2).



Şekil 2.İlaç gruplarının SVKI üzerine etkileri (10)

ARB: anjiotensin reseptör blokeri, KKB: kalsiyum kanal blokeri, DÜ: diüretik
ADEI: anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, , BB: beta bloker

Bu metaanalize göre benzer kan basıncı düşüşü sağlamalarına rağmen ARB'ler, kalsiyum kanal blokerleri ve ADE inhibitörleri SVH'yi en fazla, beta blokerler ise en az geriletmektedir. Bunun nedeninin beta blokerlerin santral aortik basınç üzerine daha az etkili olmaları ve dolayısı ile duvar stresini diğer ilaç gruplarına göre daha az azaltmaları olduğu ileri sürülmüştür (10). Ayrıca hipertansif kalp hastalığında gözlenen kardiyak beta reseptör downregülasyonu sonucunda kardiyak miyositler üzerindeki beta blokaj etkisinin sınırlanması da bunda rol oynayabilir (10).

LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint Reduction In Hypertension) çalışmasında EKG'lerinde SVH kanıtı olan hipertansif hastalarda losartan ve atenolol karşılaştırılmıştır. Sonuçta losartan grubunda atenolole göre SVH'de ve diyastolik fonksiyonlarda anlamlı olarak daha fazla düzelme saptanmıştır (26).

PRESERVE (The Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression Of Ventricular Enlargement) çalışmasında hipertansif hastalarda enalapril ve uzun etkili

nifedipin karşılaştırılmış ve her iki grup arasında kan basıncı düşüşü ve SV kitlesindeki azalma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (27)

Bir başka randomize çalışmada hafif-orta hipertansiyonlu 1105 hasta üzerinde altı antihipertansif ilaç grubu karşılaştırılmıştır. 1 yıllık izlem sonucunda SV kitlesinde anlamlı azalma sadece SV kitlesi 350 gramın üzerinde olan grupta kaydedilmiştir. SV kitlesinde anlamlı azalma hidroklorotiazid, kaptopril ve daha az olmak üzere atenolol grubunda saptanmıştır. Diltiazem, klonidin ve prazosin kollarında ise anlamlı azalma kaydedilmemiştir (28).

SVH'deki Gerilemenin Kardiyak Fonksiyonlar ve Kardiyak Risk Üzerine Etkisi

Antihipertansif tedavi ile SVH'deki gerilemenin SV diyastolik fonksiyonlarında da anlamlı olarak düzelme oluşturduğu atenolol veya losartan'ın kullanıldığı LIFE çalışmasında gösterilmiştir. SVH'de gerileme olmayan alt grupta diyastolik doluş parametrelerinde düzelme olmamıştır (29). Yine LIFE çalışmasının sonuçları SVH'de gerileme ile kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü (MI) ve inme riskinde anlamlı azalma olduğunu ortaya koymuştur. Bir ADE inhibitörü olan ramiprilin yüksek riskli hastalarda kullanıldığı HOPE çalışmasında ise SVH olmayan ya da izlemde SVH'de gerileme olan grupta kardiyovasküler ölüm, MI, inme, kalp yetersizliği ve ani ölüm riski anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (30).

2-SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU

Kalp yetersizliği semptom ve bulguları olan hastaların büyük bölümünde altta yatan patoloji sistolik fonksiyon bozukluğu iken, son yıllarda kalp yetersizliği semptom ve bulgularının ortaya çıkmasında diyastolik fonksiyon bozukluğunun da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (31). Kalp yetersizliğinin klinik bulguları olan hastaların %30-50'sinin sistolik fonksiyonları normaldir ve kliniğe sebep olan patoloji diyastolik disfonksiyondur (32). Diyastolik fonksiyonların ve SV doluş basıncının belirlenmesinde Doppler ekokardiyografi en önemli tanı yöntemidir (33).

Diyastol ve Diyastolik Disfonksiyonun Tanımlanması

a) Hücresel Mekanizmalar: Hücresel diyastol, ATP hidrolizi ve aktin-miyozin çapraz bağlarının ayrılıp sarkomerik gevşemeye izin vermesi ile başlar. Bu olay sarkoplazmik kalsiyum re-uptake artışı sonucunda hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun azalması ile oluşur. Bu hücresel olaylar miyokarddaki bazı hücrelerde aktif kasılma işlemi halen devam etmekteyken gerçekleşir. Bu sebeplerle SV basıncı halen yükselmeye devam ederken hücresel diyastol başlamış olur. Hücresel diyastolik disfonksiyon, ATP hidrolizindeki azalmaya ve sonrasında bozulan kalsiyum uptake'i ile aktin-miyozin ilişki süresinin uzamasına bağlıdır (33).

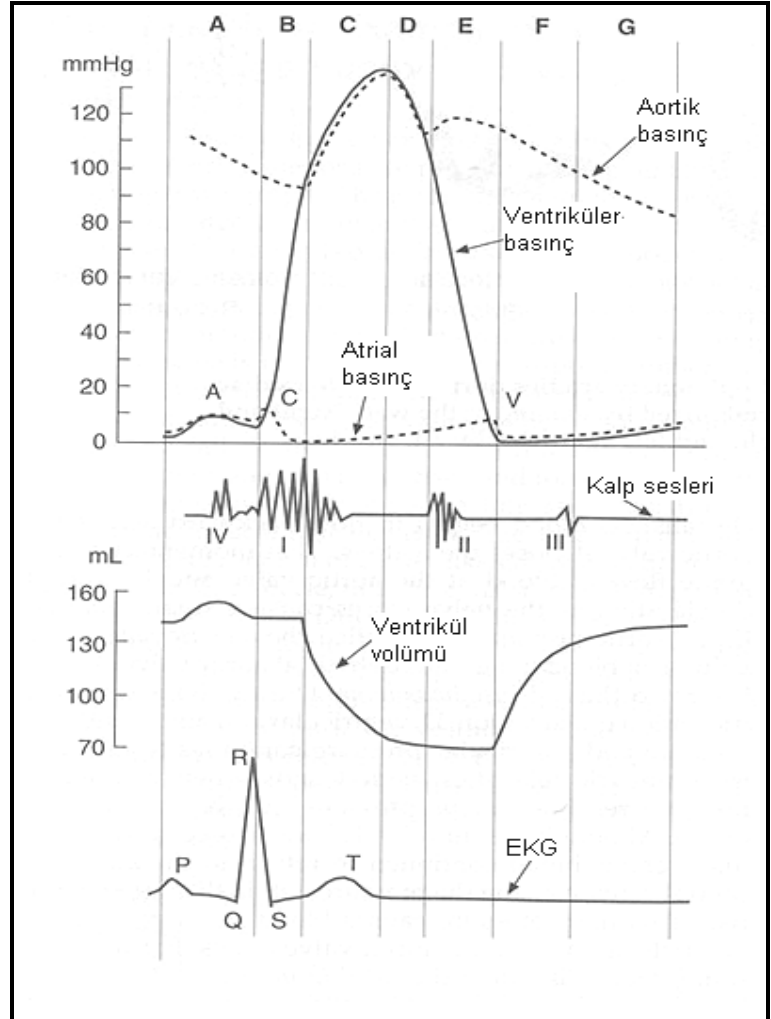
b) Mekanik Mekanizmalar: Mekanik diyastol izovolümetrik relaksasyon (gevşeme) fazında sol ventrikül basıncındaki azalmayla başlar. Bu durum metabolik olarak aktif bir dönemdir ve önemli sayıdaki miyokard hücresinin hücresel diyastole girmesini gerektirir (33). Sol ventrikül içinde basınç hızla düşmeye devam eder ve basınç sol atriyum basınç değerinin altına düşünce mitral kapak açılır. Normal kalpte mitral kapak açılması sonrası ventrikülün emme etkisi ile erken hızlı doluş gerçekleşir. Bu süreç tüm diyastolün 1/3'lük süresini kaplar ve perikardiyum ve miyokardiyumun fibroelastik özelliklerine bağımlılık gösterir. Sonrasında gerçekleşen atriyal sistol ile sol ventrikül doluşu tamamlanır. Hücresel diyastolde meydana gelen bozulma diyastolik doluşun bu iki aşamasını da bozar (33). Miyokardiyal fibrosis veya infiltratif hastalıklar miyokard katılığını artırıp pasif doluşu bozar (33).

Diyastolik doluş sırası ile gevşeme, doluş ve atriyal kontraksiyon fazları ile gerçekleşir ve bu fazlardan herhangi birinde meydana gelen bozulma diyastolik disfonksiyona neden olur. Normal koşullarda sol ventrikülün %80'i erken diyastolde miyokard gevşemesi ile dolarken, atriyal sistolün diyastolik doluşa katkısı %15–20 dir (34).

Fizyopatolojik Temeller:

Her bir kalp atımı kontraksiyon, relaksasyon ve doluş fazı olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Kontraksiyon fazı sistole ait iken diğer fazlar diyastole aittir. Bu sıralama Wiggers tarafından tanımlanmıştır ve Wiggers döngüsü olarakta anılır (35). (Tablo 1 ve Şekil 3)

Tablo1. Kalp Döngüsü (Wiggers)
<p>Kontraksiyon (kasılma)</p> <ul style="list-style-type: none"> • İzometrik kasılma • Maksimal Ejeksiyon <p>Relaksasyon (gevşeme)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistolik relaksasyon • İzometrik relaksasyon • Hızlı doluş • Yavaş doluş • Atriyal sistol



Şekil 3. Kalp Döngüsü (Wiggers)

Sistolik Faz: Kalpte toplanan kanın periferere atıldığı B-C bölümlerinden oluşur. (B), ejeksiyon öncesi fazdır ve izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) olarakta anılır ve atriyoventriküler kapakların kapanması yani EKG'deki R dalgası pik noktasından veya birinci kalp sesinin başlangıcı ile başlar ve aort kapağının açılması ile sonlanır bu süre içinde hacim değişikliği olmaksızın basınç artışı meydana gelir. (C), aort kapağının açılması ile kapanması arasındaki ejeksiyon fazıdır. Sistolik pike kadar olan bölüm erken ejeksiyon, pikten sonraki bölüm geç ejeksiyondur (35,36).

Diyastolik Faz: Miyokardiyumun gevşeme (relaksasyon) ve esneme (kompliyans) özellikleri belirleyicidir (35,36).

a)Gevşeme: Kontraktıl elemanların çözümlenmesi ve miyofibrillerin kontrakte olmadan önceki uzunluklarına dönüşüdür. Na-K ve Ca pompalarının görev aldığı enerjiye gereksinim gösteren aktif bir olaydır. İlk gevşeme sistolün ortasında oluşan sistolik gevşemedir (D), izovolumik gevşeme (E) (İVGZ) aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına değin geçen zamanı temsil eder. Gevşemeyi belirleyen indeksler $-dP/dT$ (pik negatif dP/dT), İVGZ ve Tau'dur. $-dP/dT$ katetrizasyon sırasında ölçülebilen bir indeks olup aortik kapağın kapandığı andaki sol ventrikül basıncındaki ani düşüşü yansıtır. Aort ve sol ventrikül basınçlarından etkilenmesi nedeni ile değeri sınırlıdır. İVGZ, PW Dopplerle tayin edilebilir ve SV volümü sabit kalmak koşulu ile aortik kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zamanı yansıtır. PW Dopplerde ise aortik akımın bitişi ile mitral diyastolik akımın başlangıcı aralığında geçen süredir. Aort kapağı kapanması ve mitral kapak açılması üzerine etkisi olan bütün faktörlerden etkilenir Düşük aort diyastolik basıncı veya yüksek sol atriyum basıncı bu süreyi kısaltır. Tau olarak da bilinen gevşeme zaman sabiti invaziv olarak ya da PW Doppler ile hesaplanabilir ve ön yükten etkilenmediği için oldukça değerlidir (35–37).

b) Esneyebilirlik: Mitral kapağın açılması sonrasında ventrikül doluşu için gereken SV'nin pasif özelliğidir. Frank-Starling kanununa göre kalp ne kadar çok gevşer ve esnerse o kadar iyi kasılabilir. SV basıncındaki değışime karşı SV volümündeki göreceli değışimi yansıtan dV/dP pasif esneyebilirlik indeksidir. Esneme azaldığında aynı diyastolik volümü sağlayabilmek daha fazla basınç gerektirmektedir. Odacık katılığı (chamber stiffness) ve miyokardial katılıktaki artış esneyebilme özelliğini azaltır (35–37). Pasif esneyebilme özelliğ üzerine etkili faktörler tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kompliyans Üzerine Etkili Faktörler
<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikül gevşemesinin devam eden etkileri • Miyokardın viskoelastik gücü • Diyastolik emme • Pasif doluş • Ventriküller arası etkileşim • Perikard ve miyokard gerginliği • Miyokard katılığı

Perikard hastalıkları (tamponad, konstrüksiyon), kapak hastalıkları (akut aort ve mitral yetersizliği, mitral stenoz, kalp dışı bası durumları ve koroner damar tonus artışı gibi durumlar diyastolik fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Ancak diyastolik disfonksiyonun en sık nedenleri ventrikülün kendisinden kaynaklanan patolojilerdir ve bunlar arasında ise çoğunluğu hipertansif kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığı oluşturmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun ventrikül kaynaklı nedenleri tablo 3'te özetlenmiştir (36,38).

Tablo 3. Ventrikül Kaynaklı Diyastolik Disfonksiyon Nedenleri
<p>Basınç yüklenmesine sekonder hipertrofi ve fibrozis</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertansif kalp hastalığı • Aort Stenozu <p>İskemik kalp hastalığı</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut miyokardial iskemi • Kronik koroner arter hastalığı <p>Kardiyomiyopatiler</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofik • İnfiltratif (amiloidozis, hemosiderinozis vb) • Restriktif

Diyastolik Disfonksiyonun Tanısında Ekokardiyografi

PW (pulsed wave) Doppler ile elde edilen transmitral ve pulmoner ven akım parametreleri diyastolik disfonksiyon tanısında kullanılmaktadır. Mitral akım paternini kaydetmek için örnekleme volümü anüler çizginin 1 cm üzerinde leaflet uçlarına eş gelen noktaya konulmalıdır. PW Doppler akımın spektral analizinde 4 klasik periyod vardır (36).

1) İzovolümetrik gevşeme periyodu

Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması üzerine etki eden bütün faktörlerden etkilenir. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek sol atrium (SA) basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak bu süreyi kısaltırlar. SA doluş basıncı artmadan ve E/A oranı değişmeden gözlenen ilk bozulma İVGZ'de olmaktadır. İVGZ için 50 yaş altında 65-90 msn, 50 yaş üzerinde 70-110 msn arası değerler normal kabul edilir.

2) Hızlı Doluş Periyodu

E dalgası, E akım hızı, hız zaman integrali ve deselerasyon zamanı (DZ) ile belirlenir. DZ pik E akım hızı noktasından gradientin sıfırlanmasına kadar geçen süredir.

3)Diyastasis

Hızlı doluşu takiben sol atrium-sol ventrikül arası basıncın eşitlendiği anda akımın en aza indiği yavaş doluş fazıdır.

4)Atrial Katkı

Diyastol sonunda atrium kasılarak atım hacmine katkıda bulunmak üzere içinde kalan kanı sol ventriküle aktarır. A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integrali ile ifade edilir (36). Transmitral doppler parametrelerinin yaşa göre normal sınırları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. PW Doppler ile ölçülen transmitral akım parametrelerinin normal değerleri

Parametre	3. Dekad	4. Dekad	5. Dekad	6. Dekad	7. Dekad	≥8. Dekad
Zirve E (cm/(sn))	75 ± 12	67 ± 14	72 ± 14	62 ± 10	62 ± 13	64 ± 19
Zirve A (cm/(sn))	36 ± 9	39 ± 10	46 ± 9	49 ± 8	62 ± 11	67 ± 17
E/A	2,2 ± 0,7	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,4	1,3 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,4
DZ (msn)	182 ± 19	176 ± 19	177 ± 23	201 ± 22	214 ± 41	219 ± 42
İVGZ (msn)	71 ± 11	79 ± 8	79 ± 13	88 ± 18	94 ± 17	86 ± 15

DT: Deselerasyon zamanı, İVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı

Diyastolik disfonksiyonun doğal seyri hafiften ciddiye doğru 5 aşama gösterir.

1)Normal Patern

Genç ve sağlıklı kişilerde görülen normal paternde $E/A > 1$, $DZ 200 \pm 40$ msn'dir. Yapılan çalışmalar transmitral akım paterninin yaştan etkilendiğini ortaya koymuştur. Yaş ilerledikçe özellikle 50 yaş üzerinde E/A oranı küçülmeye başlar, $E/A < 1$ olabilir. DZ normal değerlerin üzerine çıkabilir (36–38).

2)Uzamış Gevşeme Paterni

E akım hızında azalma, A akım hızında artma ($E/A < 1$), DZ ve $IVGZ$ 'de uzama ile belirlenir. SA-SV arası erken diyastolik basınç gradientindeki azalmaya bağlı olarak erken doluş hızında düşme ile uzamış gevşeme oluşur. A dalgası akım hızındaki artış atrium katkısının arttığını gösterir. Tipik olarak SVH, SV iskemisi varlığında ve artan yaşla birlikte gözlenir. Kateterizasyon çalışmalarında bu evrede SV diyastol sonu basıncı normal sınırlarda saptanmıştır (36,38).

3)Yalancı Normal (psödo-normal) Patern

Gevşemedeki uzamaya esneyebilirlikteki azalmanın eklenmesi ile oluşur. SV diyastol sonu basıncı normalin üst sınırını aşmıştır. Normal Doppler akım parametrelerini taklit etmesi nedeni ile normalden ayırımı gereklidir (36,38).

4)Restriktif Patern

Gevşeme ve esneyebilme özelliklerinin kaybolduğu bu aşamada miyokardiyal katılık (stiffness) ön plandadır. Sol ventrikül doluş basıncındaki artma, yüksek SA basıncına neden olur. Mitral kapağın açılması ile birlikte hızlı ve kısa süreli erken diyastolik doluş ile 1 m/sn 'lik yüksek E akım hızı ve 150 msn'nin altında DZ ile karakterizedir. Atriumun katkısı yükselen SV diyastol sonu basıncı nedeni ile oldukça azalmıştır ($E/A > 2$) (36,38).

5)İleri Restriktif Patern

SV basıncının SA basıncını aşması nedeniyle A akım örneği neredeyse kaybolmuştur. Yapılan çalışmalarda A dalgasının kaybolmasının nedeninin atrium fibrozisi ve buna bağlı olarak gelişen atrium sistolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir. SV sistolik fonksiyonuna bağlı olmaksızın kötü prognoz göstergesidir (37,38).

Yaş, kalp hızı, PR intervali, solunum, ilaçlar, ön ve ard yük gibi fizyolojik değişkenler mitral Doppler parametrelerine etki ederler (36).

Yaş ilerledikçe diyastolik fonksiyonlarda azalma olur. Bu azalma duvar kalınlığında artma, gevşeme ve esneyebilirlikteki azalma ve SV kitle indeksindeki artma ile ilgili bulunmuştur (36).

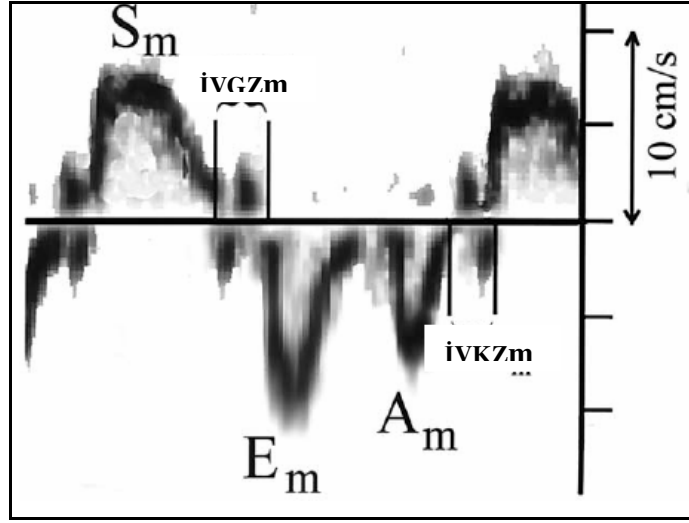
Solunumun transmitral akıma başlıca etkisi inspiyumda önyükün azalması sonucunda E dalgası hızı ve hız zaman integralinin azalmasıdır. Triküspit kapak üzerinde ise E ve A zirve hızları artar. Tetkik sırasında hasta sakin nefes almalı ve kayıtlar ekspiyum sonunda alınmalıdır (36).

Kalp hızındaki artma ile birlikte E dalga hızı ve hız-zaman integralinde değişiklik olmazken A dalga hız ve integralinde artma olmaktadır. Bir çalışmada ise kalp hızında 100/dk'ya kadar olan artışlarda E dalgası hız ve integralinde azalma, A dalgası hız ve integralinde ise artma olmakta, 100/dk üzerinde ise E-A füzyon görünümü izlenmektedir (36).

PR uzaması özellikle >250 msn olduğunda E hızında düşme, A hızında artma olmakta, büyük A paterni gözlenmektedir (36).

Diyastolik Disfonksiyon Tanısında Doku Doppler Yöntemi

Doku Doppler ile yüksek yoğunluklu ve düşük hızlı miyokardiyum dokusu incelenmektedir. Örnek volüm incelenecek miyokardiyum alanına yerleştirilir, 50–100 mm/sn hızla (sweep rate) ve -20/+20 cm/sn (tissue rate) hız aralığında alınır. Mitral annulusdaki longitudinal miyokardiyal lifler bölgesel anormalliklerden daha az etkilenir ve global sol ventrikül gevşemesini diğer miyokard bölgelerinden daha iyi gösterir. Doku Doppler görüntüleme (DDG) ile erken diyastolik (Em), geç diyastolik (Am) ve sistolik (Sm) olmak üzere 3 dalga elde edilir. İzovolumetrik kontraksiyon zamanı (IVKZm) ve izovolumik gevşeme zamanı (İVGZm) zamanı sırasında ise küçük bifazik dalgalar izlenir. Bu dalga formları şekil 4'de gösterilmiştir. Miyokardiyal hızlar mitral annulustan apekse doğru azalır. Genç ve sağlıklı bireylerde aktif ventriküler gevşeme ve doluş atriyal katkıdan daha önemlidir ve Em dalgası Am dalgasından daha yüksek hızlıdır. Buna bağlı olarak Em/Am>1 olarak hesaplanır (39–40).



Şekil 4. Doku Doppler ile izlenebilen 3 major dalga ve İVGZm-İVKZm

Yaşlanma ile zirve E_m hızı azalır, zirve A_m hızı artar, İVGZm zamanı uzar (40). Yaşa bağlı $E_m / A_m < 1$ değişimi septal anulus için 40-50 yaş aralığında gerçekleşirken lateral anulus için bu değişim 60 yaş üzerinde gerçekleşir (41). DDG ile bozulmuş gevşemenin erken evrelerinde İVGZ'de uzama, E_m 'de belirgin azalma ve A_m 'de hafif artış izlenir ve $E_m / A_m < 1$ haline gelir (39,40). Restriktif doluş formu izlenen daha ileri diyastolik disfonksiyon evrelerinde A_m 'de azalır.

Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde DDG'nin konvansiyonel Doppler yöntemlerinden iki temel farkı vardır. DDG ile örnek volümün yerleştirildiği yere ait hızlar siklus boyunca kaydedildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir vermektedir. Bu özellik, özellikle iskemik kalp hastalıklarının tanısında uygulama alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle birlikte ilgili bölgelerde öncelikle diyastolik hızların ve ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir (36).

İkinci önemli farklılık ise DDG ile elde edilen diyastolik parametrelerin geleneksel yöntemlere göre önyükten, doluş basıncından daha az etkilenmesidir. Böylece diyastolik fonksiyonlar hastalığın hiçbir evresinde normalize olamaz. Konvansiyonel Dopplerde görülen psödonormal paterni net olarak ayırtedebilmesi nedeni ile güvenilir bir tetkiktir. DDG ile kombine uygulanan PW Doppler uygulaması diyastolik disfonksiyonun tanısının ve evresinin tesbitinde yalnız geleneksel PW Doppler kullanımına göre daha duyarlı ve güvenilir veriler elde edilmesine olanak sağlamaktadır (36,39,42,64).

Diyastolik Disfonksiyonun Klinik Önemi ve Tedavi

Diyastolik fonksiyon bozukluğu klinik olarak diyastolik kalp yetersizliğine yol açması nedeni ile önem taşır. Semptomlar gelişmeden çok önce diyastolik disfonksiyon başlar ve erken tanı ve altta yatan nedenin (örn.hipertansiyon) tedavisi ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir ya da yavaşlatılabilir. Genç hastalarda prognoz sistolik kalp yetersizliğine göre daha iyi olmasına rağmen ileri yaşta, özellikle 70 yaş üzerinde mortalite oranı sistolik kalp yetersizliği ile eşitlenmektedir (36,43).

Tedavide altta yatan iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalıkları veya atrial fibrilasyon gibi patolojilere yönelik yaklaşım esastır.

Sistemik hipertansiyona sekonder olarak gelişen SVH, ilerleyici interstisyel fibrozis ile birlikte dir. Hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) ve aort stenozuna bağlı hipertrofide de fibrozis gelişimi belirgindir. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivitesi ile fibroblastlar tarafından üretilen kollajenin miktarındaki artış (ve/veya yıkımında azalma) miyokardiyal bağ dokusunda anormal kollajen fibrillerinin birikimine neden olur. Bağ dokusunda ve perivasküler dokuda gelişen ilerleyici fibrozis sonucu miyokard katılığı artar ve koroner akım rezervi azalır (38). Deneysel çalışmalar ADE inhibitörleri veya aldosteron antagonisti ilaçların fibrozis gelişimine karşı koruma sağladığını göstermiştir (8). ADE inhibitörlerinin SVH'yi geriletmediği bilinmektedir ancak ek olarak fibrozis gelişimini engelleyebileceğini gösteren çalışmalar bu ilaç grubuna olan ilgiyi arttırmaktadır (38,51–53).

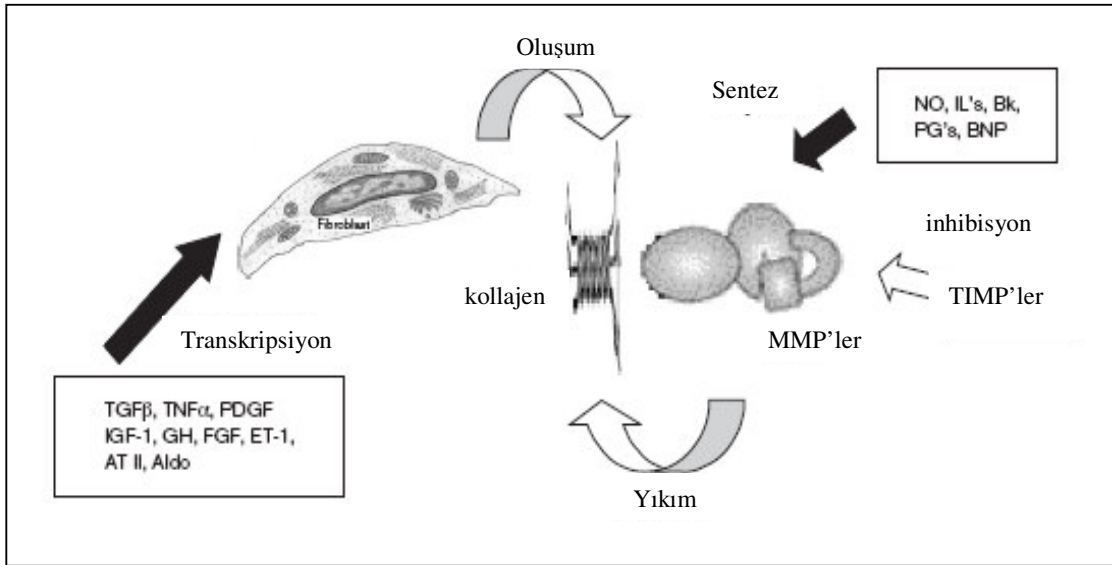
BB'ler ve KKB'leri SV gevşemesini kolaylaştırdıkları, diyastolik doluş basıncını azalttıkları ve taşikardiye bağlı olarak diyastolik fonksiyonlardaki bozulmayı önledikleri için diyastolik kalp yetersizliği tedavisinde tercih edilmektedirler. Ayrıca dihidropiridin grubu KKB'lerinin ardyükü azaltmaları nedeniyle olumlu etkileri vardır (36,44).

3-EKSTRASELÜLER MATRİKS BİYOLOJİSİ

Ekstraselüler matriks (ESM) solid organların hücrelerini çevreleyen bağ dokusunun başlıca bileşenidir. Hücreleri bir arada tutma görevinin yanında organ fonksiyonlarının normal olarak gerçekleşmesinde rolü olan dinamik bir yapıdır. ESM, kollajen ve elastin

gibi temel yapıtaşlarının yanı sıra daha özelleşmiş proteinlerden (örn.fibrillin ve fibronektin) ve proteoglikanlardan oluşur (45).

Kardiyovasküler ESM'de baskın olan yapıtaşları tip 1 ve tip 3 kollajendir. Kollajen sentezi fibroblastlarda başlar ve post-transkripsiyonel modifikasyon sonrasında üçlü sarmal yapıdaki prokollajen ESM'ye salgılanır. Ardından prokollajen zincirleri bir araya gelerek kollajen fibrillerini oluştururlar. ESM oluşumu daha çok transkripsiyon düzeyinde düzenlenir ve anjiotensin II (ATII), dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- β), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) dahil olmak üzere değişik büyüme faktörleri ve sitokinler ESM oluşumunu etkilerler (46,47). Kollajen ve diğer matris bileşenlerinin yıkımına matris metalloproteinazları (MMP) aracılık eder. Bu enzimlerin aktiviteleri, doku matris metalloproteinaz inhibitörleri (TIMP), hormonlar (örn.BNP), sitokinler (NO, interlökinler, TNF- α) ve mekanik stres tarafından düzenlenir (45). Şekil 5'te ESM oluşumu ve yıkımından sorumlu bazı mekanizmalar gösterilmektedir.



Şekil 5.Kollajen sentezi ve yıkımından sorumlu mekanizmalar (45)

Arteriel hipertansiyon, pek çok organda olduğu gibi kalp üzerinde de yapısal değişikliklere yol açmaktadır. SVH, miyokarda ve perivasküler dokularda kollajen miktarındaki artışla ilişkilidir ve tip 1 kollajen miktarındaki artış daha belirgin olmakla birlikte tip 3 kollajen miktarında da artış olmaktadır. Tip 1 kollajen, tip 3 kollajene göre daha güçlü ancak kompliyansı daha az olan kollajen tipidir. Böylelikle başlayan fibrozis sürecinin miyokard katılığını arttırdığı düşünülmektedir (45).

Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi (RAAS)

Esansiyel hipertansiyonu ve SVH'si olan hastalarda elastik ve musküler arterlerdeki fibrotik değişikliklerden kaynaklanan retinopati ve böbrek fonksiyon bozukluğu sık görülür. Bu hasta grubunda plazma renin aktivitesi ve aldosteron konsantrasyonları yüksek saptanmıştır (48). Ayrıca SVH'li hastaların serumlarında kollajen sentezinin bir belirleyicisi olan prokollajen tip 3 amino terminal peptid yüksektir (49).

Primer hiperaldosteronizm dolaşımdaki yüksek aldosteron konsantrasyonunun etkilerini değerlendirmek için iyi bir model oluşturur. Primer aldosteronizmli hastalarda SVH, esansiyel hipertansiyona göre daha erken ortaya çıkar. Ayrıca primer hiperaldosteronizmdeki SVH eksantrik iken, esansiyel hipertansiyonda konsantriktir. Transtorasik eko-kardiyografi ile birlikte video dansitometresi kullanılan bir çalışmada primer hiperaldosteronizmli hastalarda kollajen birikimindeki artışla uyumlu miyokardial değişiklikler saptanmıştır (50).

RAAS kalpte kardiyak fibrozis gelişiminde önemli rol oynamaktadır. ADE inhibitörleri, ARB'ler ya da spironolakton kullanılarak bu sistemin değişik basamaklarda bloke edilmesinin kollajen üzerindeki etkilerini araştıran bazı çalışmalar yapılmıştır. Bir ADE inhibitörü olan enalapril, genetik olarak hipertansiyonlu sıçanlara verilmiş ve dihidropiridin sınıfı KKB olan felodipin ile karşılaştırıldığında SV kitlesi ve kollajen miktarında daha fazla azalma sağlamıştır (51). Yine spontan hipertansif ratlar üzerinde yapılan iki çalışmada kaptopril ve kinapril ile kardiyak fibroziste gerileme saptanmıştır (52,53). Yaşlı normotansif sıçanlara bir aldosteron reseptör antagonisti olan spironolakton verilmesi ile kan basıncındaki düşmeden bağımsız olarak kardiyak kollajen ve elastin yoğunluklarında anlamlı azalma gözlenmiştir (54).

MMP'ler ve MMP inhibitörleri

Tedavi altında olmayan 100 hipertansif hasta üzerinde (ortalama kan basıncı 167/104 mm Hg) yapılan bir çalışmada plazma PCIP (tip 1 kollajen karboksi-terminal propeptid) C1TP (tip 1 kollajen karboksi terminal telopeptid) ve TIMP-1 (matriks metalloproteinaz doku inhibitörü tip 1) düzeylerinin normotansif bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde arttıkları bulunmuştur (55). Bu çalışmada TIMP-1 düzeyinin > 500 ng/ml olmasının diyastolik disfonksiyonu belirlemede spesifitesinin %97 ve pozitif prediktif değerinin ise %96 olduğu bildirilmiştir. Yine TIMP-1'in > 500 ng/ml olması ile transmitral Dopplerde E/A oranının tersine çevrilmesi arasında da güçlü bir ilişki belirlenmiştir (55).

Tedavi edilmeyen 37 hipertansif hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise, serum C1TP ve MMP-1 düzeyleri azalmış, TIMP-1 düzeyleri ise artmış olarak bulunmuştur. SVH varlığında MMP-1 ve C1TP düzeylerinin en düşük noktaya ulaştığı, TIMP-1 düzeyinin ise arttığı belirlenmiştir. Bir yıl süreli lisinopril tedavisi sonrası 26 hastada ölçümler tekrarlandığında C1TP ve MMP-1 düzeylerinin normale döndüğü, TIMP-1 düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür (56).

Tedavi altında olmayan 32 hipertansif hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri, normotansif kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmış, enalapril ya da losartan ile 2 aylık tedavi sonrası TIMP-1 ve MMP-9 değerlerinde anlamlı değişim görülmemiştir (57).

ASCOT'un (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) bir alt çalışmasında ise tedavi altında olmayan 96 hipertansif hasta, tedavi başladıktan sonra yaklaşık 3 yıl takip edilmiş ve tedavi sonrasında TIMP-1 düzeylerinde anlamlı artma, MMP-9 düzeylerinde ise anlamlı azalma saptanmıştır (61).

Normal SV fonksiyonundan hipertansif kalp hastalığına geçiş süreci içerisinde insanlardaki MMP ve TIMP aktivitelerinde gözlenen değişiklikler hakkında çok az şey bilinmektedir. Ancak miyokard infarktüsü ve dilate KMP'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda MMP aktivitelerinin değiştiğini düşündüren bulgulara ulaşılmıştır. MMP-9 düzeyleri artmakta iken, MMP-1 düzeyleri azalmaktadır(58). MMP-9/TIMP-1 oranı ve MMP-9/ TIMP-2 oranı artmaktadır (59,60).

II-AMAÇ

SV diyastolik disfonksiyonunun en önemli nedeninin hipertansiyona bağı olarak gelişen kardiyak fibrozis olduğu bilinmektedir. Kardiyak fibroziste extraselüler kollajen (özellikle tip 1 ve 3) miktarında artış olmakta ve kollajen döngüsü artmaktadır. Halen klinik uygulamada kardiyak fibrozis ve diyastolik disfonksiyonu saptamak amacıyla kullanılabilecek biyokimyasal yöntemlerin eksikliği mevcuttur. Yapılan çalışmalarda fibrozis ile en iyi ilişim TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type-1) düzeylerinde saptanmıştır. TIMP-1 kollajen yıkımının inhibisyonunu gösteren bir belirteçtir. Artan kollajen (fibrozis) ile korele olarak plazma TIMP-1 düzeylerinin arttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir (55). Hipertansif hastalarda TIMP-1 plazma düzeylerinin tedavi ile nasıl değiştiği ya da değişip değişmediği konusu açık değildir ve homojen olmayan hasta grupları ile yapılmış çok az sayıdaki çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (56.57.61). Çalışmamızda SVH ve diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda bir ADE inhibitörü olan kinaprilin 6 ay süre ile kullanılmasının TIMP-1 düzeyleri üzerindeki etkisini ve TIMP-1 düzeyleri ile ekokardiyografik parametreler arasındaki korelasyonu belirlemeyi amaçladık.

III-METOD

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ya da kardiyoloji kliniğinde yatmakta olan, ekokardiyografide SVH ve SV diyastolik disfonksiyonu saptanan 30 hipertansif hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan ve Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Daire Başkanlığından onay alındı.

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- 18-70 yaş arasındaki hastalar
- İmzalı onay formu vermeyi kabul eden gönüllü hastalar;

- Son 3 ay içerisinde ADE inhibitörü ve ARB kullanmamış olan esansiyel hipertansiyonlu hastalar
- Ekokardiyografik değerlendirmede SVH ve SV diyastolik disfonksiyonu saptanan hastalar

DIŞLANMA KRİTERLERİ:

- Sekonder Hipertansiyon
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Kronik karaciğer hastalığı
- Serum kreatinin değerinin >1,5 mg/dl olması
- Akut koroner sendrom varlığı
- Geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü
- Pulmoner fibrozis
- Bağ dokusu hastalıkları
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
- Malignite

TIMP-1 ölçümü: Hastalardan ilk vizitte (bazal) ve 6 aylık tedavi sonrasında toplam 2 kez kan örneği alındı ve santrifüj edilerek plazmalar -70 derecede saklandı. Plazma örnekleri Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya ABD’de ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Arteriel Tansiyon Ölçümü ve Kinapril Tedavisi: Hastalar en az 5 dk dinlendirildikten sonra oturur durumda iken OMRON 705IT tansiyon ölçüm cihazı ile KB ölçümleri yapıldı. İle klinik vizitte ardışık üç kan basıncı (KB) ölçümünün ortalaması >140/90 mm Hg olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve hastalara kinapril 20 mg 1x1 po olarak başlandı. Bir ay sonra poliklinik kontrolünde KB ölçüm ortalaması >140/90 mm Hg olan hastalarda kinapril dozu 20 mg 2x1 (40 mg/gün) olarak titre edildi. İkinci ay kontrolünde yine KB>140/90 mm Hg olan hastalarda tedaviye 12,5 mg/gün hidroklorotiazid (HCTZ) eklendi. Daha sonra aylık telefon görüşmeleri ile hastaların KB değerleri hakkında bilgi alındı ve 6. ayda tekrar poliklinik vizitleri yapıldı.

Transtorasik Ekokardiyografi: Çalışmaya transtorasik ekokardiyografide (TTE) SVH ve SV diyastolik disfonksiyonu saptanan hastalar dahil edildi. SV kitle indeksi kadınlarda $>104 \text{ g/m}^2$, erkeklerde $>116 \text{ g/m}^2$ olan ve transmitral Doppler incelemesinde A>E (evre 1 diyastolik disfonksiyon) olan hastalar çalışmaya alındı. Tetkik HP Sonos 4500 cihazı ile yapıldı. Sistolik ve diyastolik SV çapları, interventriküler septum (IVS) ve posterior duvar (PD) kalınlıkları ölçüldü. Devereux ve Riechek formülüne göre SV kitle indeksi hesaplandı. Apikal 4 boşluk görüntüsünde “pulsed wave (PW) Doppler” ile akımla 20 dereceden az açı farkı olacak şekilde mitral kapak uçları hizasından transmitral akım parametreleri (E, A dalgaları, E/A oranı, DZ) kaydedildi. Ayrıca izovolümetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ölçüldü. Doku Doppler görüntüleme (DDG) ile mitral anulusun septal ve lateral duvarlarından pik Em, pik Am, Em/Am ölçümleri yapıldı. Tüm ekokardiyografik ölçümler 6. ay kontrol vizitinde tekrarlandı.

IV-İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tedavi öncesi ve sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında “paired sample T test” kullanıldı. Ekokardiyografik parametreler ile TIMP-1 düzeyleri arasındaki korelasyonun saptanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS 11.0 Version yazılım programı ile yapıldı.

V-BULGULAR

Hasta Özellikleri ve Demografi

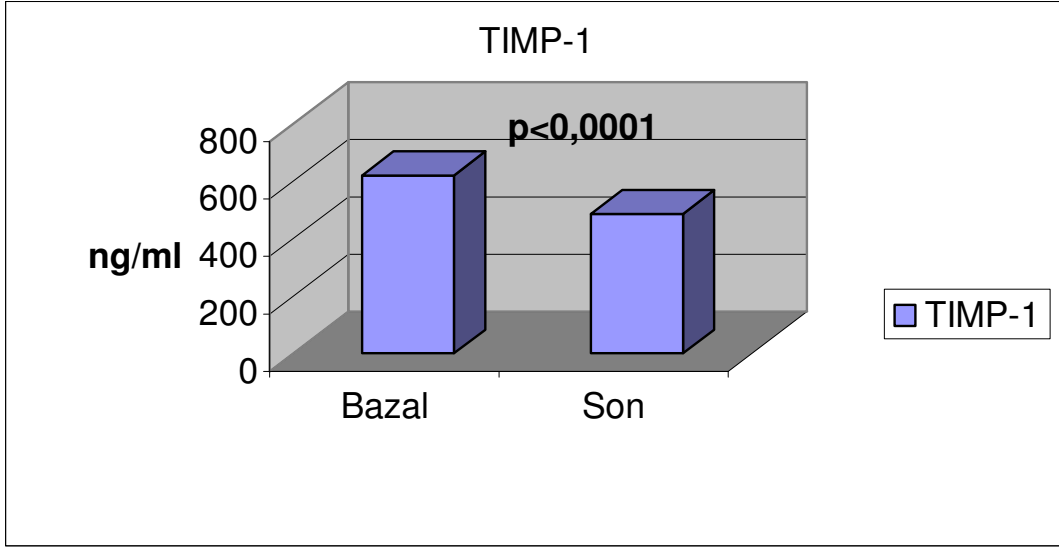
Çalışmaya 16 kadın ve 14 erkek olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Çalışmaya alınan 4 hastada tip 2 DM mevcut iken 26 hastada DM yoktu. Sadece bir hastanın öyküsünde koroner arter hastalığı (KAH) vardı ve klinik olarak stabildi. Ortalama yaş $64,1 \pm 8,5$ olarak saptandı. Hastaların temel özellikleri tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların temel özellikleri

Erkek Cinsiyet	14 (%47)
Kadın Cinsiyet	16 (%53)
Yaş (yıl)	$64,1 \pm 8,5$
Kadın	$63,6 \pm 11,1$
Erkek	$64,6 \pm 4,2$
DM varlığı	4 (%13,3)
KAH varlığı	1 (%3)

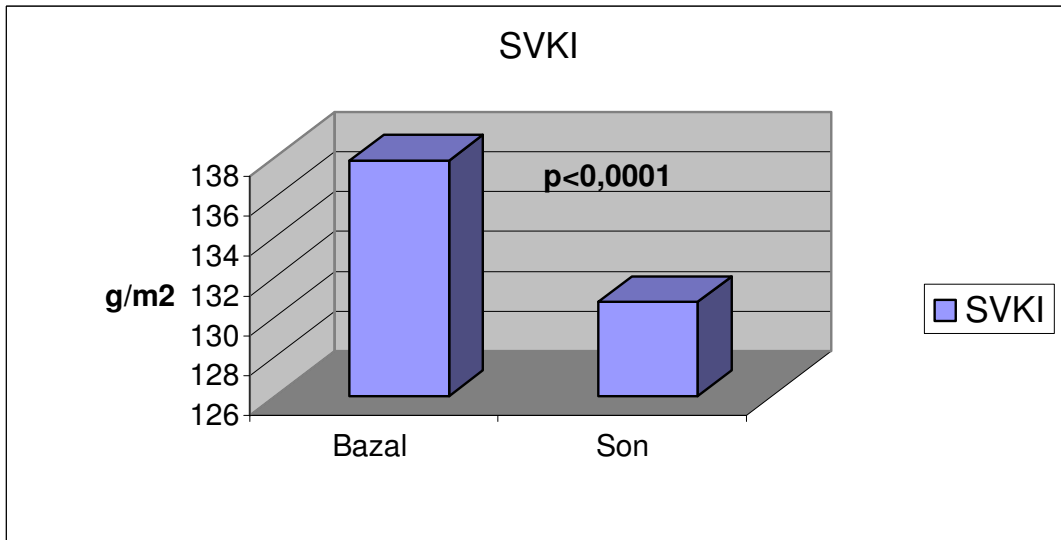
Çalışmaya alınan 23 hasta daha öncesinde antihipertansif ilaç kullanmamıştı. 7 hastanın ise kullanmakta oldukları ADEI ve ARB dışı antihipertansif ilaçlar bir hafta süre ile kesildikten sonra çalışma ilacı başlandı. Hastaların izlemi sırasında KB hedefine ($<140/90$ mmHg) ulaşılabilmesi için 7 hastada kinapril 40 mg/gün dozuna çıkıldı ve bunlarında 4'üne daha sonra 12,5 mg/gün HCTZ eklendi. Bunun dışında başka bir antihipertansif ilaç kullanılmadı.

TIMP-1 Düzeyindeki Değişim: Hastaların bazal TIMP-1 değerleri 312,8 ng/ml ile 833,81 ng/ml arasında değişmekteydi. Ortalama bazal TIMP-1 değeri $619,89 \pm 108,1$ ng/ml idi. Altı aylık tedavi sonrasındaki TIMP-1 değerleri ise 296,8 ng/ml ile 711,4 ng/ml arasında ve ortalama son TIMP-1 düzeyi ise $485,59 \pm 105,9$ ng/ml olarak bulundu. Bazal ve tedavi sonrasındaki TIMP-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,0001$). TIMP-1 düzeyinin tedavi ile değişimi şekil 6'da gösterilmektedir.



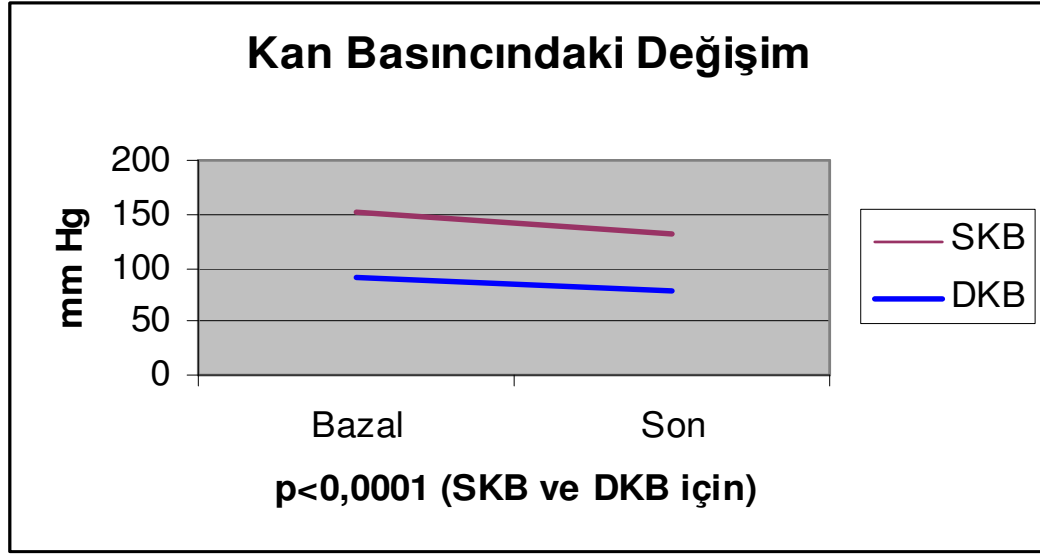
Şekil 6. TIMP-1 düzeylerinin kinapril tedavisi ile değişimi

SV Kitle İndeksindeki (SVKI) Değişim: Hastaların bazal SVKI değerleri 108 g/m² ile 248 g/m² arasında değişmekteydi ve ortalama bazal SVKI değeri 137,8 ± 31,5 g/m² olarak bulundu. 6 aylık kinapril tedavisi sonrası ise SVKI değerleri 98 ile 247 g/m² arasında değişmekteydi ve ortalama SVKI değeri ise 130,7 ± 32,4 g/m²'ye geriledi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,0001$) (şekil 7).



Şekil 7. SVKI'nin tedavi ile değişimi

Kan Basıncındaki (KB) Değişim: Hastaların bazal kan basıncı değerleri sistolik 140–175 mmHg arasında ve diyastolik 70–110 mm Hg arasında değişmekteydi ve ortalama bazal KB değeri 152,2 / 91,6 mm Hg idi. Altı aylık tedavi sonrasında ise sistolik KB değerleri 118 – 160 mm Hg, diyastolik KB değerleri 70–100 mm Hg arasında saptandı ve ortalama son KB değeri 132,4 / 79,7 mm Hg olarak bulundu. Hem sistolik hem de diyastolik KB'daki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,0001$) (şekil 8)



Şekil 8. Kan basıncının kinapril tedavisi ile değişimi

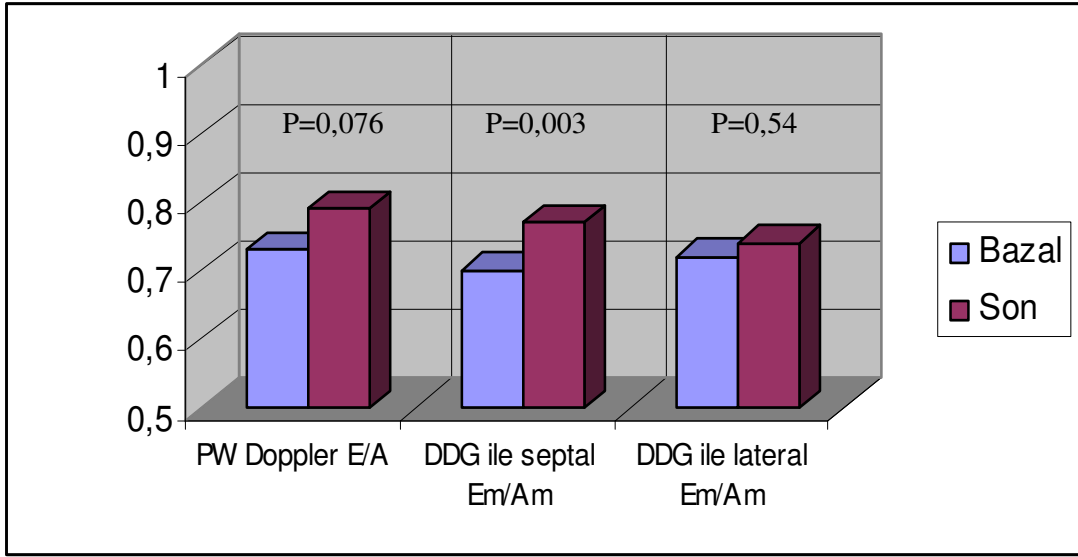
Diyastolik Fonksiyon Parametrelerindeki Değişim: Geleneksel transmitral PW Doppler ile saptanan E/A oranı bazal ölçümlerde ortalama 0,73 iken 6. ayda 0,79'a yükseldi. Artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,076$).

DDG ile mitral anulus lateral duvarından hesaplanan Em/Am oranı bazalde ortalama 0,72 iken 6. ayda 0,74 saptandı ve değişim anlamlı bulunmadı ($p=0,54$).

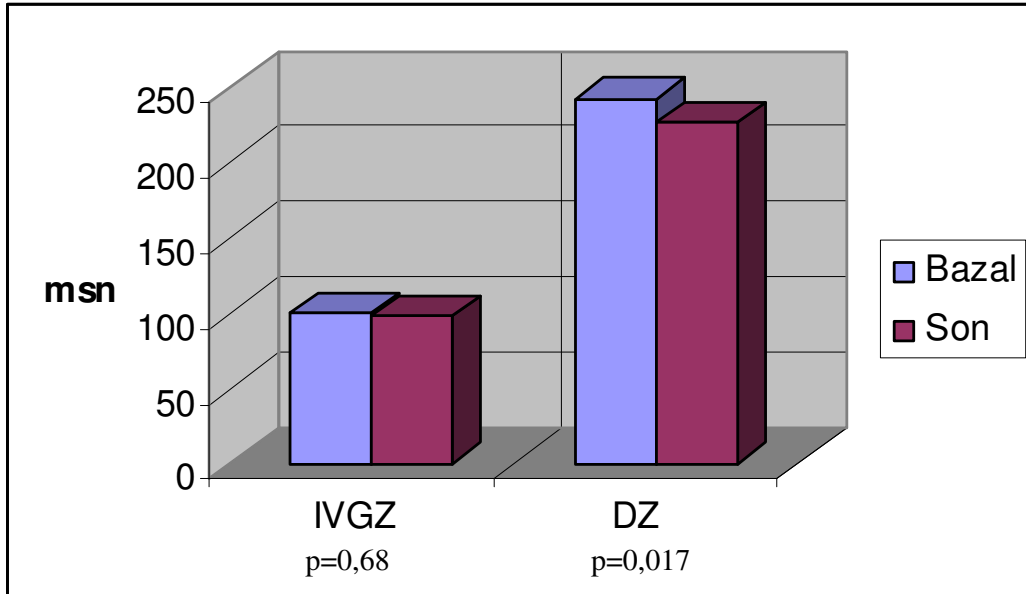
DDG ile mitral anulus septal duvarından hesaplanan Em/Am oranı bazalde ortalama 0,70 iken 6. ayda 0,77'ye yükseldi ve artış istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,003$).

IVGZ değeri bazalde ortalama 99,7 msn iken 6. ayda 97,6 msn saptandı. DZ bazalde ortalama 242 msn iken 6. ay kontrolünde 227 msn'ye geriledi. IVGZ'deki değişim anlamlı bulunmazken ($p=0,68$) DZ'deki gerileme istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,017$).

Diyastolik parametrelerdeki deęişimler Şekil 9 ve 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. E/A, lateral ve septal Em/Am oranlarının nifedipin tedavisi ile değişimi



Şekil 10. IVGZ ve DZ'nin nifedipin tedavisi ile değişimi

TIMP-1 DÜZEYİNDEKİ DEĞİŞİM İLE SVKI VE DİYASTOLİK PARAMETRELER ARASINDAKİ KORELASYON

Yapılan korelasyon analizinde TIMP-1 düzeyindeki azalma ile SKB, DKB ve diyastolik parametrelerdeki (DZ ve DDG ile hesaplanan septal Em/Am) değişim arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. TIMP-1 düzeyindeki azalma ile SVKI'deki azalma arasında negatif korelasyon saptandı. Korelasyon analizi tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Korelasyon analizi

Değişken 1	Değişken 2	R	P değeri
Delta TIMP-1 (ortalama)	Delta SVKI (ortalama)	-0,444	0,014
Delta TIMP-1	Delta SKB	0,126	0,508
Delta TIMP-1	Delta DKB	0,104	0,583
Delta TIMP-1	Delta Septal Em/Am	-0,057	0,766
Delta TIMP-1	Delta DZ	-0,004	0,985

VI-TARTIŞMA

Arteriel hipertansiyon pek çok organda olduğu gibi kalp üzerinde de yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Hipertansiyona yanıt olarak gelişen SVH, miyokarda ve perivasküler dokularda kollajen miktarındaki artışla ilişkilidir ve tip 1 kollajen miktarındaki artış daha belirgin olmakla birlikte tip 3 kollajen miktarında da artış olmaktadır. Tip 1 kollajen, tip 3'e göre daha güçlü ancak kompliyansı daha az olan kollajen tipidir. Böylelikle başlayan fibrozis sürecinin miyokard katılığını arttırdığı düşünülmektedir (45).

SVH'nin antihipertansif tedavi ile gerileme gösterdiği daha önce yapılan birçok çalışmada gösterilmişti. Kan basıncındaki düşmenin seçilen ilaçtan bağımsız olarak SVH'ı geriletilen etkisinin yanı sıra bazı ilaç gruplarının, özellikle ADE inhibitörü, ARB ve KKB sınıfı ilaçların bu etkinliğinin daha fazla olduğu saptanmıştır (10,26-28,65). Biz de çalışmamızda doku düzeyinde ADE inhibisyon etkinliği yüksek bir ADE inhibitörü olan kinapril kullanmayı tercih ettik. Ayrıca literatürde bu alanda kinapril ile yapılmış bir çalışma olmaması da tercihimizi belirledi. Çalışmamızın sonucunda önceki çalışmalarla benzer şekilde antihipertansif tedavi ile SVKI'de istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık.

Yine daha önce yapılan çalışmaları (26) destekleyecek şekilde SV diyastolik parametrelerinde düzelme saptadık Bu düzelme DZ'de kısaltmada ve DDG ile ölçülen septal Em/Am oranında artışta istatistiksel anlama ulaşırken, konvansiyonel PW Doppler ile ölçülen E/A oranında ise artış eğilimi saptandı (p=0,076). Diğer diyastolik parametrelerde (IVGZ, lateral Em/Am) anlamlı değişim saptanmadı.

TIMP-1, kollajen yıkımının inhibisyonunu gerçekleştiren bir proteaz inhibitörü olup asıl etkisini tip 1 kollajenin yıkımından sorumlu olan MMP-1'i inhibe ederek gösterir. TIMP-1 aktivitesinin artışı ile doku kollajen miktarı artmaktadır (61). Bugüne kadar yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada, kollajen döngüsünde önemli rol oynadığı düşünülen TIMP-1'in plazma düzeyinin, hipertansiyon, SVH ve kardiyak fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55,61-63).

Lindsay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada TIMP-1 düzeyinin hipertansiyon ya da SVH'den daha çok SV diyastolik disfonksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmış, SVH'si olan ancak diyastolik disfonksiyonu bulunmayan hipertansif hastalarda TIMP-1 düzeyinde normal popülasyona göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (55). TIMP-1 düzeyinin, kan

basıncı ve SVH'den bağımsız olarak yalnız diyastolik disfonksiyon varlığını öngördüren bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir (55).

Buna karşıt olarak Tayebjee ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada (74 hipertansif, 34 normotansif) TIMP-1 düzeyi, hipertansif hastalarda normotansif kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca TIMP-1 düzeyinin SV kitle indeksi ile anlamlı korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (62). Bu çalışmayı destekler nitelikte olan, Timms ve ark. tarafından 48 hasta (31 hipertansif, 17 kontrol) üzerinde yürütülen bir çalışmada TIMP-1 düzeyinin hipertansiyon ve SVH ile anlamlı pozitif korelasyonu gösterilmiştir (63).

Sadece bir çalışmada (32 hipertansif hasta alınmıştır) yukardaki çalışmalara karşıt olarak hipertansif hastalarda TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri normotansiflere göre daha düşük saptanmıştır (57).

Bizim çalışmamıza hem SVH hem de SV diyastolik disfonksiyonu olan hastalar dahil edilmiştir ve diğer çalışmalardan farklı olarak oldukça homojen bir grup oluşturulmuştur. Çalışmamızda kontrol grubu olmamasına karşın çalışmaya dahil edilen hastaların bazal TIMP-1 değerleri (ortalama 619,89 ng/ml), literatürde sağlıklı bireyler için verilen normal TIMP-1 değerlerinden (99-330 ng/ml arası) yüksek saptanmıştır. Ancak kontrol grubu olmaması bu konuda çalışmanın bir kısıtlılığı sayılabilir.

Hipertansiyon, SVH ve SV diyastolik disfonksiyonu ile bu yakın ilişkisi gösterilmesine karşın TIMP-1 düzeyinin antihipertansif tedavi ile nasıl değiştiği ya da değişip değişmediği net olarak bilinmemektedir ve çelişkili veriler mevcuttur (56,57,61).

Laviades ve ark. tarafından tedavi altında olmayan 37 hipertansif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada bir yıl süreli lisinopril tedavisi sonrası 26 hastada ölçümler tekrarlandığında CTP ve MMP-1 düzeylerinin normale döndüğü, TIMP-1 düzeylerinin ise azaldığı görülmüştür. Ancak tedavi sonrasında bile TIMP-1 düzeyleri normotansiflerle karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada hipertansif hastalarda tedavi öncesi ortalama TIMP-1 düzeyi 848 ± 33 ng/ml iken tedavi sonrası 714 ± 41 ng/ml'ye gerilemiştir. Normotansif kontrol grubunda ise ortalama bazal TIMP-1 değeri 436 ± 30 ng/ml olarak saptanmıştır (56).

Lii-Saw-Hee ve ark. tarafından tedavi edilmemiş 32 hipertansif hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri normotansif kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır. Hipertansif grupta ortalama TIMP-1 düzeyi 276 ng/ml iken

normotansif kontrol grubunda 423 ng/ml olarak bulunmuştur ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Hipertansif hastalara enalapril ya da losartan ile iki ay süreli antihipertansif tedavi uygulanmış, tedavi sonrası TIMP-1 (275 ng/ml) ve MMP-9 değerlerinde anlamlı değişim gözlenmemiştir (57). Çalışmada bazal ve tedavi sonrası SVKI değerlerinde anlamlı değişim izlenmemiştir. Bu çalışmada TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri hipertansif hastalarda normotansiflere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ve bu sonuç hipertansiyonda TIMP-1 düzeyinin yükseldiğini destekleyen diğer çalışmaların sonuçları ile çelişmektedir (56,61-63).

ASCOT'un (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) bir alt çalışmasında tedavi altında olmayan 96 hipertansif hastanın ortalama TIMP-1 düzeyi (400 ng/ml) normotansif kontrol grubundan (360 ng/ml) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hastalar antihipertansif tedavi başlandıktan sonra yaklaşık üç yıl takip edilmiş ve tedavi sonrası TIMP-1 düzeyinde anlamlı artış (415 ng/ml) gözlenmiştir (61). Bu çalışmada ilginç olarak TIMP-1 düzeyinin antihipertansif tedavi sonrası artması, antihipertansif tedavinin damarlarda ve kalp, böbrek gibi hedef organlarda oluşturduğu olumlu yeniden yapılanma (pozitif remodeling) ile açıklanmaktadır. Aynı çalışmada MMP-9 düzeyinin tedavi ile 110 ng/ml'den 80 ng/ml'ye düşmesi de bu görüşü desteklemektedir (61).

Sonuç olarak bu üç çalışmanın sonuçları birbirleri ile çelişmektedir ve TIMP-1 düzeyinin antihipertansif tedaviye nasıl yanıt verdiği kesin olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamızın ana amacı bu konuyu araştırmaktır ve çalışma sonucunda kinapril ile antihipertansif tedavinin TIMP-1 düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğünü saptadık. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı ekokardiyografik diyastolik parametrelerin ve doku doppler görüntülemesinin (DDG) de kullanılmış olmasıdır.

Çalışmamızda kinapril tedavisi ile sağlanan TIMP-1 düzeyindeki azalma ile diyastolik EKO parametrelerindeki değişim arasında anlamlı korelasyon saptamadık. Çalışmanın başlangıç hipotezinde olası bir korelasyon tahmin edilmesine rağmen bunun saptanamamış olmasının nedeni biyokimyasal düzeyde değişimin (TIMP-1'deki azalma), yapısal değişimden (ekokardiyografik parametrelerdeki değişim) daha önce gerçekleşmiş olması olabilir. Ayrıca çalışma süresinin kısıtlılığı ve hasta sayısı çalışmanın gücünü azaltmış olabilir.

Çalışmamızda TIMP-1 düzeyindeki azalma ile SVKI'deki azalma arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Buna göre hipertansif hastalarda TIMP-1 düzeylerinin SVKI'den bağımsız olarak antihipertansif tedaviye yanıt verdiği düşünülebilir. Belki de SVH'deki gözle görülebilen değişimden bağımsız olarak hücreyel düzeyde gerçekleşen değişiklikler sonucunda interstisyumda kollajen miktarı azalmakta, fibrozis gerilemekte ve bu da biyokimyasal olarak TIMP-1 deki azalma ile belirlenebilmektedir. Her ne kadar SVKI değerleri tedavi ile azalmış olsa da üç hastanın SVKI değerlerinde bazale göre çok hafif artış olduğu görüldü (bir hastada 1 g/m², bir hastada 2 g/m² ve diğer bir hastada da 3 g/m² artış). Bu üç hastanın TIMP-1 düzeylerindeki azalma ise oldukça belirgindi (sırasıyla 275, 131 ve 439 ng/ml). Bu üç hasta değerlendirme dışı bırakıldığında negatif korelasyon anlamlılık taşımamaktadır. Buna göre SVKI hesaplamalarında oluşan küçük farklılıkların, kısıtlı bir hasta grubunda korelasyonu negatif olarak anlamlılığa ulaştırmış olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda ortaya çıkan ana sonuç SVH ve SV diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda antihipertansif tedavi ile TIMP-1 düzeyinin azalmasıdır. Bu sonuç Laviades ve ark. tarafından lisinopril ile yapılan çalışmanın sonucunu destekler niteliktedir (56). Ancak sınırlı sayıdaki bu çalışmalardan elde edilen veriler, TIMP-1'in SVH ya da SV diyastolik disfonksiyonunun tanı ve tedavisinin takibinde kullanılması için yeterli olmamakla birlikte gelecek için ümit vermektedir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

VII-ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Vaka sayısının azlığı ve izlem süresinin nispeten kısa oluşu çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Daha fazla hasta ve uzun takip süresi ile SVH, SVKI ve TIMP-1 düzeyleri arasındaki ilişki daha açık bir şekilde ortaya konabilecektir. Kontrol grubunun olmaması çalışmamız dizaynı açısından eksiklik olmamakla birlikte, hasta grubumuzun bazal TIMP-1 verilerinin normale göre kıyaslanamamış olması bir kısıtlılık olarak kabul edilebilir

VIII-SONUÇ

SVH ve diyastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda kardiyak fibrozisin bir göstergesi olan TIMP-1 düzeyleri normal popülasyona göre yüksek saptandı. Altı ay süreli kinapril tedavisi sonrası sistolik ve diyastolik KB'da, TIMP-1 düzeylerinde ve SVH'de anlamlı azalma oldu. Ekokardiyografik diyastolik parametrelerin bazılarında olumlu değişim izlendi. DZ'de anlamlı olarak azalma, septal Em/Am oranında anlamlı olarak artış saptandı. Transmitral PW Doppler E/A oranında ise anlamlı olmasa da artış eğilimi saptanmıştır. Diğer parametrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır.

TIMP-1 düzeyindeki azalma ile, diyastolik parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. SVKI'deki azalma ile negatif korelasyon saptanmıştır.

TIMP-1 düzeyi kardiyak fibrozisi yansıtan bir göstergedir ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ileriye yönelik olarak umut vermektedir. Bu konuda yapılacak daha geniş ölçekli ve randomize çalışmaların gerekliliği vardır.

IX-ÖZET

HİPERTANSİF HASTALARDA KİNAPRİL'İN SOL VENTRİKÜL HİPERTROFİSİ, DİYASTOLİK FONKSİYONLAR VE TIMP-1 DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Amaç: Hipertansiyonda ve diyastolik disfonksiyonda kalbin bağ dokusunda fibrozis oluşumu artmaktadır. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), kandaki düzeyi hücre dışı matrix fibrozisi ile ilişkili olarak değişen biyokimyasal bir göstergedir. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) blokerleri başta olmak üzere antihipertansif tedavi ile sol ventrikül hipertrofisinde (SVH) ve diyastolik disfonksiyonunda (SVDD) iyileşme olmaktadır. Bu çalışmada, SVH ve SVDD'ü olan hipertansif hastalarda, bir anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) olan kinapril'in TIMP-1 düzeyi, SVH ve SVDD üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Metod: SVH ve SVDD'si olan ve son 3 ay içinde ADEİ kullanmayan 30 hipertansif hasta (14 erkek, ortalama yaş: $64,3 \pm 8,5$) çalışmaya dâhil edildi. Tüm hastalara 20 mg/gün kinapril tedavisi başlandı, doz titre edilerek 40 mg/gün'e çıkarıldı. Kan basıncı kontrol altına alınmayanlarda kombinasyon tedavisine (12,5 mg/gün hidroklorotiazid ile) geçildi. Tedavi öncesi hastalarda ekokardiyografi ile sol ventrikülün diyastolik çapı (SVDÇ), interventriküler septum (IVS) ve posterior duvar (SVPD) kalınlıkları ölçülerek sol ventrikül kitle indeksi (SVKİ) hesaplandı. Ayrıca transmitral PW Doppler kayıtları ile E ve A dalgaları, isovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ) ve E dalgası deselerasyon zamanı (DZ) ölçümleri yapıldı. Doku Doppleri ile Em ve Am dalgaları ölçüldü. E/A ve Em/Am oranları hesaplandı. TIMP-1 düzeyleri venöz serum örneklerinden ELISA yöntemi ile çalışıldı. Altı aylık tedavi sonrası SVKİ, diyastolik fonksiyonları ve TIMP-1 ölçümleri tekrarlandı.

Bulgular: 6 aylık tedavi sonrasında sistolik ve diyastolik KB değerlerinde azalma gözlemlendi (sırası ile $p<0,0001$, $p<0,0001$). TIMP-1 düzeylerinde ve SVKİ değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı azalma saptandı (sıra ile $p<0,0001$, $p<0,0001$). Doku doppler incelemelerinde lateral duvar Em/Am oranında anlamlı değişiklik kaydedilmezken ($p=0,54$), septal duvar Em/Am oranında anlamlı artış kaydedildi ($p=0,003$). Konvansiyonel Doppler ile E/A oranında artma eğilimi saptandı ancak istatistiksel anlama ulaşmadı

($p=0,076$). IVGZ değerleri tedavi öncesine göre değişiklik görülmedi ($p=0,68$). DZ'nin tedavi ile anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,017$). TIMP-1 düzeyindeki azalma ile SVKI'deki azalma arasında negatif korelasyon saptanırken ($R=-0,444$, $p=0,014$), TIMP-1 düzeyi ile sistolik ve diastolik KB ($p=0,508$, $p=0,583$), DZ($p=0,985$) ve septal Em/Am ($p=0,766$) oranı arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuçlar: SVH ve diastolik disfonksiyonu olan hipertansif hastalarda TIMP-1 düzeyleri normal populusyona göre yüksek saptandı. Kinapril tedavisi ile sistolik ve diastolik KB'da, TIMP-1 düzeylerinde ve SVH'de anlamlı azalma ve ekokardiyografik diastolik parametrelerin bazılarında olumlu değişim saptandı. DZ anlamlı olarak azaldı ve septal Em/Am oranı da anlamlı olarak arttı. Transmitral PW Doppler E/A oranında ise anlamlı olmasa da artış eğilimi saptandı. TIMP-1 düzeyindeki azalma ile KB ve diastolik parametrelerdeki değişim arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ancak TIMP-1'deki azalma ile SVKI'deki azalma arasında negatif korelasyon saptandı.

X-SUMMARY

THE EFFECTS OF QUINAPRIL ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY, DIASTOLIC FUNCTIONS AND PLASMA TIMP-1 LEVELS IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Purpose: Hypertension and left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) predispose to fibrosis in cardiac extracellular matrix. Plasma level of tissue inhibitor of metalloproteinase type-1 (TIMP-1) was shown to be correlated with the extend of extracellular fibrosis. It is known that antihypertensive therapy, especially renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockers, leads to regression in both LV hypertrophy (LVH) and LVDD. In this study we investigate the effects of quinapril on TIMP-1 levels, LVH and LV diastolic functions in patients with hypertension and LVDD.

Method: A total of 30 hypertensive patients with LVH and LVDD (14 male, 16 female, mean age $64,3 \pm 8,5$) were enrolled to this study. The patients were consisted of those who were not on an ACE inhibitor therapy for at least three months. The initial dose of quinapril was 20 mg /day in all patients. In case of insufficient blood pressure control, first quinapril dose was increased to 40 mg / day then a diuretic (12,5 mg /day hydrochlorothiazide) was added. Before initiation of therapy LV end diastolic diameter (LVEDD), interventricular septum(IVS) thickness, LV posterior wall (LVPW) tickness were measured by transthorasic echocardiography (TTE) and LV mass index (LVMI) were calculated in all patients. Additionally transmitral pulse wave (PW) Doppler velocities of E and A waves, isovolumetric relaxation time (IVRT) and deceleration time (DT) of E wave were recorded. By tissue Doppler imaging (TDI), Em and Am waves' velocities were measured, E/A and Em/Am ratios were calculated. TIMP-1 plasma levels were studied by ELISA method. After six months of quinapril therapy, LVMI, LV diastolic functions and plasma TIMP-1 levels were reevaluated.

Results: After six months of therapy there was a significant decrease in systolic and diastolic blood pressure ($p < 0,0001$, $p < 0,0001$ respectively). TIMP-1 levels and LVMI were also significantly lower then the initial values at the end of this six months ($p < 0,0001$,

$p < 0,0001$ respectively). In TDI there was no change in lateral Em/Am ratio ($p = 0,54$), whereas septal Em/Am ratio was significantly higher ($p = 0,003$) at the end of the therapy. There was a trend of increased E/A ratio by conventional Doppler measurement but this wasn't significant ($p = 0,076$). IVRT values did not change significantly by the end of this six months therapy ($p = 0,68$). DT was significantly decreased with therapy ($p = 0,017$). There was a negative correlation between the decrease in TIMP-1 and decrease in LVMI ($R = -0,444$, $p = 0,014$). No significant correlation was found between TIMP-1 change and systolic and diastolic blood pressures changes ($p = 0,508$, $p = 0,583$ respectively). Neither a correlation was found between TIMP-1 and DT ($p = 0,985$) nor with Em/Am ($p = 0,766$).

Conclusions: TIMP-1 levels in hypertensive patients with LVH and LVDD were found to be higher than the levels of normal population. Antihypertensive treatment with quinapril resulted in a decrease in systolic and diastolic blood pressures, as well in TIMP-1 levels and LVMI. Some of the LV diastolic function parameters were found to be improved by quinapril therapy. DT and septal Em/Am ratio were significantly increased. There was also nonsignificant increase PW Doppler E/A ratio. The decrease in TIMP-1 level was not found to be correlated with the change in blood pressure and diastolic function parameters. There was a negative correlation between the changes in TIMP-1 and LVMI.

XI-KAYNAKLAR

1-George A Mensah, Charles K Francis. Complications Of Hypertension: The Heart Crawford Cardiology. Elsevier Science Limited, 2001, 3–4.3

2-Devereux, RB, Dahlöf B, Levy D,et al. Comparison of enalapril versus nifedipine to decrease left ventricular hypertrophy in systemic hypertension.Am J Cardiol.1996;78:61-65

3-Abergel, E, Tase, M, Bohlender, J, et al. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? Am J Cardiol 1995; 75:498-502.

4-Liebson PR, Grandits G,Prineas R,et al. Echocardiographic correlates of left ventricular structure among 844 mildly hypertensive men and women in the Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS),circulation 1993;87:476-86

5-Devereux RB, Casale PN, Wallerson DC, et al. Cost-effectiveness of echocardiography and electrocardiography for detection of left ventricular hypertrophy in patients with systemic hypertension. Hypertension. 1987 Feb;9(2 Pt 2):II69-76.

6-Richard B. Devereux, M.D., And Nathaniel Reichek, M.D. Echocardiographic Determination of Left Ventricular Mass in Man Anatomic Validation of the Method. *Circulation* 1977;55:613-618

7-Abi-Samra F, Fouad RM, Tarazi RC. Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. Am J Med 1983;75(suppl 3A):26-33

8-Weber KT, Brilla CG.Structural basis for pathologic left ventricular hypertrophy.Clin Cardiol 1993;16:10-14.

9-Harrap SB, Dominiczak AF, Fraser R et al. Plasma angiotensin II,predisposition to hypertension and left ventricular size in healthy young adults.Circulation 1996; 93:1148-54

10-Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41-46.

11-Wright JR, Shurrab AE, Cooper, A et al. Left ventricular morphology and function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2746-53.

12-Ichikawa KI, Hidai C, Okuda C et al. Endogenous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1286-91.

13-Schunkert H, Hense HW, Holmer SR, et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330:1634-8.

14-Brull D, Dhamrait S, Myerson S et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001; 358:1155-6.

15-Kizer JR, Arnett DK, Bela JN et al. Differences in left ventricular structure between black and white hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *Hypertension* 2004; 43:1182-8.

16-Zabalgoitia M, Berning J, Koren MJ et al. Impact of coronary artery disease on left ventricular systolic function and geometry in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Am J Cardiol* 2001; 88:646-50.

17-Levy D, Garrison RJ, Savage DD et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-6.

18-Verdecchia P, Carini G, Circo A, Dovellini E. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1829-35.

19-Dellsperger KC, Marcus ML. Effects of left ventricular hypertrophy on the coronary circulation. *Am J Cardiol* 1990; 65:1504-10.

20-Polese A, De Cesare N, Montorsi P et al. Upward shift of the lower range of coronary flow autoregulation in hypertensive patients with hypertrophy of the left ventricle. *Circulation* 1991; 83:845-53.

21-Norton GR, Woodiwiss AJ, Gaasch WH et al. Heart failure in pressure overload hypertrophy. The relative roles of ventricular remodeling and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:664-71.

22-Hart G. Cellular electrophysiology in cardiac hypertrophy and failure. *Cardiovasc Res* 1994; 28:933-46.

23-Volders PG, Sipido KR, Vos MA et al. Cellular basis of biventricular hypertrophy and arrhythmogenesis in dogs with chronic complete atrioventricular block and acquired torsade de pointes. *Circulation* 1998; 98:1136-47

24-Julien J, Dufloux M-A, Prasquier R et al. Effects of captopril and minoxidil on left ventricular hypertrophy in resistant hypertensive patients: A 6 month double-blind comparison. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:143-4.

25-Leenen, FH, Holliwell, DL. Antihypertensive effect of felodipine associated with persistent sympathetic activation and minimal regression of left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1992; 69:639-45.

26-Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.

27-Devereux RB, Palmieri V, Sharpe N et al. Effects of once-daily angiotensin-converting enzyme inhibition and calcium channel blockade-based antihypertensive treatment regimens on left ventricular hypertrophy and diastolic filling in hypertension: the prospective randomized enalapril study evaluating regression of ventricular enlargement (PRESERVE) trial. *Circulation* 2001; 104:1248-54.

28-Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM et al. Effect of single drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997; 95:2007-14.

29-Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment: The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2002; 105:1071-6.

30-Mathew J, Sleight P, Lonn E et al, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Investigators. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001; 104:1615-21.

31- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194–202.

32-Vasan R, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118–21.

33-Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart* 2003; 89: 18-23.

34-Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. Assesment of Diastolic Function.The Echo Manual.1999; 45-57.

35-Lionel H.Opie.Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. Braunwald's Heart Disease, A Textbook Of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Science.7th Edition.2005; 474-478

36-Tezel Tuna. Kardiyoloji Derlemeleri 1,Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. İstanbul: A Ajans Ltd Şti 2000

37-Shannan K.Hamlin, Penelope S.Villars, Joseph T.Kanusky et al. Role Of Diastole In Left Ventricular Function:Diagnosis And Treatment. Am J Critical Care.2004;13:453-468

38-William H.Gaasch, Michael R.Zile.Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure.Annu.Rev.Med.2004;55:373-94

39- Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. Am Heart J 1996;132:648–56.

40-Nikitin NP, Witte KKA. Application of tissue Doppler Imaging in Cardiology. Cardiology 2004 ;101:170-84.

41-Yamada H, Oki T, Mishiro Y, et al. Effect of aging on diastolic left ventricular myocardial velocities measured by pulsed Doppler imaging in healthy subjects. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:574–81.

42-Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, et al. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. J Am Soc Echocardiogr 1999;12:609–17.

43-Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98: 2282-9.

44-Yalçın F,Thomas J.Diastolic Dysfunction: Pathogenesis,Therapy and the Importance of Doppler Echocardiography.Tr.J.of Medical Sciences.1999(29);501-505

45-Muzahir H. Tayebjee, Robert J. MacFadyen and Gregory Y. H. Lip.Extracellular matrix biology: a new frontier in linking the pathology and therapy of hypertension? Journal of Hypertension 2003, 21:2211–2218

46-Weber KT, Swamynathan SK, Guntaka RV, Sun Y. Angiotensin II and extracellular matrix homeostasis. Int J Biochem Cell Biol 1999; 31: 395–403.

47- Peng J, Gurantz D, Tran V, Cowling R, Greenberg B. Tumor necrosis factor induced AT1 receptor upregulation enhances angiotensin II mediated cardiac fibroblast responses that favor fibrosis. Circulat Res 2002; 91:1119–1126.

48-Shigematsu Y, Hamada M, Mukai M, Matsuoka H, Sumimoto T, Hiwada K. Clinical evidence for an association between left ventricular geometric adaptation and extracardiac target organ damage in essential hypertension. J Hypertens 1995; 13:115–160

49-Diez J, Laviades C. Insulin-like growth factor I and collagen type III synthesis in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hum Hypertens 1994; 8(suppl 1):S21–S25.

50-Rossi G, Di Bello V, Ganzaroli C, Sacchetto A, Cesari M, Bertini A, et al. Excess aldosterone is associated with alterations of myocardial texture in primary aldosteronism. Hypertension 2002; 40:23–27.

51-Susic D, Varagic J, Frohlich ED.Pharmacologic agents on cardiovascular mass, coronary dynamics and collagen in aged spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 1999; 17:1209–1215.

52-Mukherjee D, Sen S. Alteration of cardiac collagen phenotypes in hypertensive hypertrophy: role of blood pressure. J Mol Cell Cardiol 1993; 25:185–196.

53-Diez J, Panizo A, Gil M, Monreal I, Hernández M, Minda'n J. Serum markers of collagen type I metabolism in spontaneously hypertensive rats relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 1996; 93:1026–1032

54-Lacolley P, Safar M, Lucet B, Ledudal K, Labat C, Benetos A. Prevention of aortic and cardiac fibrosis by spironolactone in old normotensive rats. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:662–667.

55-Lindsay M, Maxwell P, Dunn F. TIMP-1 a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 136–141.

56-Laviades C, Varo N, Fernandez J, Mayor G, Gil MJ, Monreal I, Diez J. Abnormalities of the extracellular degradation of collagen type I in essential hypertension. *Circulation* 1998; 98:535–540.

57-Li-Saw-Hee F, Edmunds E, Blann A, Beevers D, Lip G. Matrix metalloproteinase- 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in essential hypertension. Relationship to left ventricular mass and anti-hypertensive therapy. *Int J Cardiol* 2000; 75:43–47.

58-Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoh T, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation* 2000; 102:1944–1949.

59-Reinhardt D, Sigusch H, HenBe J, Tyagi SC, Korfer R, Figulla HR. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart* 2002; 88:525–530.

60- Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *J Cardiac Failure* 2002; 8:390–398

61-Muzahir H. Tayebjee, Sunil Nadara, Andrew D. Blanna, D. Gareth Beeversa, Robert J. MacFadyena, Gregory Y.H. Lip. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *American J Hypertension* 2004;17:764-769

62-Tayebjee MH, Nadar SK, McFayden RJ, Lip GYH. Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9 Levels in Patients With Hypertension. Relationship to Tissue Doppler Indices of Diastolic Relaxation. *Am J Hypertension*.2004;17: 770-774

63-Timms PM, Wright A, Maxwell P et al. Plasma Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 Levels Are Elevated in Essential Hypertension and Related to Left Ventricular Hypertrophy. *American J Hypertension*.2002;15: 269-272

64-Bariş N, Okan T, Gurler O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction with conventional and current Doppler techniques in Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2006 Feb 14: 1-4

65-Takahashi M, Minatoguchi S, Nishigaki K, Kawasaki M, Arai M, Uno Y, Fujiwara H. Long-term and strict blood pressure lowering by imidapril reverses left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: an evaluation using a novel indicator of burden on the left ventricle. *Hypertens Res*. 2006 Feb;29(2):89-94